

Acción de los fármacos inhibidores de TNF- α como inmunomoduladores de citocinas en la respuesta inmune

Melisa Lizbeth Carranza Sánchez,¹ Jazmín Hernández Valdez,²
Aldo Velázquez Zepeda³

TNF- α inhibitor drugs as immunomodulators of cytokines in the immune response

Recibido: 8 de junio de 2024

Aceptado: 11 de septiembre de 2024

Resumen

Introducción: en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, que exacerban la respuesta inflamatoria, los fármacos inmunomoduladores han revolucionado el tratamiento y control de diversas patologías. Comprender el perfil beneficio-riesgo de estos agentes terapéuticos permite encontrar una respuesta terapéutica apropiada en cada paciente.

Objetivo: Conocer la actividad de medicamentos biotecnológicos como inhibidores de citocinas en la respuesta inmune.

Métodos: Se realizó una compilación de 1715 artículos publicados en buscadores como PubMed (626), Redalyc (435), Springer (50), The Lancet (454), Scopus (151) seleccionando 52 que incluían las palabras clave: citocinas, respuesta inmune y fármacos, y que estuvieran encaminados a describir la acción de los inhibidores de citocinas; descartando aquellos que no cumplían con estos criterios y que no presentaran relevancia para el estudio.

Conclusiones: La información referente a la acción de fármacos inmunomoduladores, establece la relación existente entre singularidades de los pacientes y el efecto terapéutico obtenido, abriendo un panorama de investigación y desarrollo de estos agentes farmacológicos.

PALABRAS CLAVE

Clave. Inhibidores de citocinas, inmunosupresión, inflamación, farmacología. .

Abstract

Introduction: In the treatment of autoimmune diseases, which exacerbate the inflammatory response, immunomodulatory drugs have revolutionized the treatment and control of various pathologies. Understanding the benefit-risk profile of these therapeutic agents allows us to find an appropriate therapeutic response in each patient.

Purpose: Understanding the activity of biotechnological drugs as cytokine inhibitors in the immune response.

Methods: A compilation of 1715 articles published in databases such as PubMed (626), Redalyc (435), Springer (50), The Lancet (454), and Scopus (151) was carried out, selecting 52 that included the keywords: cytokines, immune response, and drugs, and that were aimed at describing the action of cytokine inhibitors; discarding those that did not meet these criteria and that were not relevant to the study.

Conclusion: The information regarding the action of immunomodulatory drugs establishes the relationship between patient singularities and the therapeutic effect obtained, opening a panorama of research and development for these pharmacological agents.

KEY WORDS

Immunosuppression, inflammation, pharmacology, immunomodulation.

¹ Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: 0009-0005-7618-3872. Correo de contacto: mcarranzas001@alumno.uaemex.mx. ² Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: 0000-0002-2546-0391. ³ Universidad Autónoma del Estado de México, México. ORCID: 0000-0002-0513-2622.

Introducción

El sistema inmunológico protege al huésped contra patógenos, además favorece la reparación de tejidos, al tiempo que salvaguarda la homeostasis en diferentes tejidos.¹ El sistema inmunológico proporciona al cuerpo inmunidad innata y específica cuyo objetivo es la preservación de la integridad de este, mediante la diferenciación de los constituyentes propios del cuerpo de los agentes extraños endógenos y exógenos, como bacterias, virus, hongos y parásitos, además de células tumorales.^{2,3}

El sistema inmunológico es una compleja red de líneas de defensa que se comunican para producir una respuesta inmune. La respuesta inmune se produce a través de la interacción directa entre células o mediante la liberación de biomoléculas, las más importantes son las citocinas, que son secretadas por células inmunes en respuesta a infecciones, inflamación o estímulos endógenos.¹

Las citocinas son proteínas de papel crucial en la comunicación celular y por lo tanto en la respuesta inmunológica. Estas proteínas pueden actuar de manera pro, antiinflamatoria y de ambas, por lo que su uso actual en farmacología tiene como finalidad la inmunomodulación de los pacientes.

Particularmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tiene funciones proinflamatorias principalmente, por lo que se ve involucrado en respuestas biológicas como inflamación, aumento de reacciones catabólicas en tejido contra patógenos y reclutamiento de células inmunes, su infiltración y estimulación, por lo que el uso de fármacos que regulan su actividad es útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, o aquellas patologías donde se ven involucrados los mecanismos moleculares y fisiológicos de esta citocina.

El objetivo de este artículo es dar una perspectiva general de los medicamentos biotecnológicos en relación con la inmunomodulación de la respuesta inmune desencadenada por citocinas, específicamente por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Perspectiva general de las citocinas, su participación en la respuesta inmune y su uso en terapias farmacológicas

El término citocina fue acuñado en el año 1974 por Stanley Cohen quien lo empleó para describir sustancias secretadas por células que inducían la quimiotaxis y activación de células inmunitarias, en la actualidad se sabe que cumplen funciones reguladoras de la respuesta inmune.⁴ Citocina proviene del griego “cyto” y “kine” que se traducen como movimiento celular,⁴ son pequeñas proteínas solubles que se secretan en condiciones homeostáticas (localización local) o en respuesta a agentes patógenos y células malignas.⁵

De forma general las citocinas pueden presentar acción autocrina (actúan sobre la misma célula secretora), paracrina (actúan sobre una célula cercana diferente a la célula secretora) y endocrina (ingresa a circulación y actúa a distancia del sitio donde fue secretada),² de esta manera juegan un papel importante en la regulación de la muerte celular, la proliferación, transformación, activación y en general las funciones inmunes, además de intervenir en diferentes procesos fisiológicos como el sueño o la fatiga, así como el estrés y la depresión, estas funciones biológicas las desarrollan a través de receptores de membrana celular.^{4,5}

Las citocinas son producidas por diferentes células que pertenecen al sistema inmunitario así como otras que no, tales como los fibroblastos o las células de Schwann, como resultado de la activación celular.^{2,6}

Por añadidura, las citocinas además de catalogarse por el alcance de su acción, la clasificación general de

Cuadro 1
Tipos e indicaciones sglt2

Tipo	Indicaciones
<i>Canaglifozina</i>	Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2
<i>Dapaglifozina</i>	Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico. Y reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con DM2 y enfermedad cerebro vascular (ECV) establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular (CV). Reducir el riesgo de muerte CV e insuficiencia cardíaca en adultos con fracción eyección reducida. (NYHA clase II-IV)
<i>Empaglifozina</i>	Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2. Reducir el riesgo de muerte CV en adultos con DM2 y ECV establecida.
<i>Ertuglifozina</i>	Complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2

Fuente: elaboración propia.

estas corresponde a su función y las organiza en dos grandes grupos como antiinflamatorias y proinflamatorias.^{4,6} La inflamación es una respuesta del organismo para mantener la homeostasia, se trata de un mecanismo defensivo que organismos superiores utilizan para la eliminación y localización de agentes nocivos y componentes tisulares de la misma índole, esta respuesta desencadena cambios en el flujo sanguíneo, aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, y extravasación de líquido, proteínas y leucocitos desde la circulación sanguínea hacia el sitio inflamado, los cuales son mediados por quimioatrayentes como las citocinas, las principales son TNF- α , INF- γ , IL-1 β , IL-10, IL-6 y TGF- β . Puede clasificarse como inflamación aguda y crónica de acuerdo con la duración e intensidad de la respuesta. De forma general hay cuatro signos cardinales de inflamación que son rubor (enrojecimiento), calor, hinchazón y dolor. Las moléculas que conducen a la respuesta inflamatoria son citocinas, inmunoglobulinas, moléculas de adhesión celular, sustancias vasoactivas, metabolitos lipídicos, selectinas, integrinas, además de sistemas de cininas, coagulación, complemento y fibrinolítico, aunado a esto participan células inmunitarias como macrófagos, neutrófilos, mastocitos y linfocitos T.^{7,8}

Las citocinas proinflamatorias median la regulación positiva de las reacciones inflamatorias, activando programas antimicrobianos e inmunoestimuladores, dentro de estas se abarcan las reacciones de catabolismo del tejido en contra de patógenos, que incluyen el reclutamiento, infiltración y estimulación de células inmunitarias, este grupo de citocinas abarcan IL-1 α/β , TNF- α/β , IL-6, IL-11, IL-18, INF- γ . Por otro lado las citoquinas antiinflamatorias cumplen un rol contrario a las anteriores, debido a que estas regulan de forma negativa las respuestas inflamatorias y promueven la reparación de tejidos como son IL-10, IL-6, TGF- β , IL-27, IL-35. Pese a esta agrupación, es importante mencionar que, las citocinas pueden presentar ambas características (pro y antiinflamatorias) dependiendo de diferentes circunstancias y ambientes celulares, tales como factores de la célula diana, la concentración y la presencia de otras citocinas.^{1,4,6}

Si bien, la clasificación anterior es la más conocida diferentes autores han desarrollado otro sistema de clasificación de las citocinas a lo largo del tiempo, dentro de los que se incluyen la organización por grupos de acuerdo a la diferenciación de células T (tales como Th1 y Th2) y las citocinas que participan en este proceso; estructuralmente se agrupan de acuerdo a la posición de sus residuos de cisteína NH₂-terminales; finalmente otras clasificaciones se basan en la homología del receptor, control de retroalimentación y cascada que activan.^{4,9}

La señalización producida por las citocinas se induce después de su unión a su receptor en una célula diana, la cual produce respuestas biológicas específicas acorde con el tipo de citocina y el tipo de células. Las citocinas tienen dos características definitorias que son importantes para su uso en las terapias farmacológicas, una de ellas se conoce como pleiotropía, la cual se define como la capacidad de inducir diferentes rasgos fenotípicos, donde una citocina puede actuar sobre diferentes tipos celulares y tener diversos efectos biológicos, es decir, un receptor específico para la citocina puede estar presente en varios tipos celulares por lo que su activación desencadenaría diversas respuestas biológicas. Otro fenómeno importante es la redundancia, la cual es referida al hecho de que múltiples citocinas pueden ejercer los mismos efectos, dicho de otra forma, tienen la misma función biológica, ambas características deben considerarse desde una perspectiva inmunotoxicológica por los cambios que el aumento de su concentración genera.^{1,2,4}

El papel de las citocinas en la respuesta inmunológica hace que estas sean blancos terapéuticos prometedoras para muchos estados patológicos, sin embargo de acuerdo con (4) su uso clínico está restringido, debido a sus características de ser altamente pleiotrópicas y la redundancia que presentan, que fueron explicados anteriormente.

Históricamente el uso de citocinas como terapias farmacológicas fue desarrollándose desde el descubrimiento de estas en 1920, sin embargo, el interés de investigación y desarrollo de aplicaciones terapéuticas comenzó en las décadas de los setentas y ochentas donde la generación de proteínas recombinantes fue posible. Las terapias que usan a las citocinas como diana farmacológica han sido encaminadas al tratamiento principalmente de cáncer, infecciones virales e inmunodeficiencias.^{4,5,7} El fundamento del uso de medicamentos inmunomoduladores de citocinas es que los niveles altos de un tipo o clase de citocinas son indicativos de un tipo de ambiente inmunológico por lo que podría ser reprogramado con terapias de citocinas de otros subconjuntos (que puedan ser activadas o inhibidas), el interés de usar estas proteínas como dianas farmacológicas se debe a la relación de las estas y sus receptores en diferentes patologías, lesiones en tejidos e incluso en cáncer.^{4,7}

Los fármacos que se emplean como inmunomoduladores y cuya diana farmacológica es la activación o inhibición de citocinas forman parte del grupo de fármacos biotecnológicos. Los biofarmacéuticos son fármacos que se elaboran a partir de fuentes biológicas cuyo efecto terapéutico se relaciona con la restauración de las regulaciones normales y equilibradas en las células, ejemplos de estos incluyen la insulina recombinante, hormonas, factores de crecimiento, citocinas y enzimas.¹⁰

En relación específica a los medicamentos biotecnológicos cuya diana farmacológica son las citocinas, recientemente se han tenido avances en cuanto a su biología estructural, biología de citocinas e ingeniería celular, los nuevos enfoques abarcan la localización de su actividad en una célula o tejido de interés para desencadenar o inhibir la actividad de las citocinas según sea necesario.^{5,7} La activación de las citocinas se da a partir de la unión de esta con sus receptores, lo que posteriormente desencadenara una cascada de señalización celular, dentro de las vías de señalización se incluyen JAK/STAT, MAPK, PI3K/AKT y NF- κ B.^{1,5,11}

Las citocinas recombinantes (fármacos que inhiben o desencadenan el mecanismo de acción o secreción de las citocinas) incluyen los interferones, las interleucinas y los factores de necrosis tumoral (TNF).¹⁰

Esta revisión bibliográfica se enfoca en los fármacos cuya acción es el bloqueo o inhibición del mecanismo de acción de las citocinas, el cual se da mediante anticuerpos monoclonales o bien mediante el bloqueo de los receptores, siendo utilizados en condiciones donde se producen de manera exacerbada por lo que son útiles en enfermedades autoinmunes e inflamatorias.¹

TNF- α y su relación con la respuesta inmune en diferentes patologías

La respuesta inmune de forma general puede ser innata (no específica) o adaptativa (adquirida o específica, de la cual se origina la respuesta humoral y celular) y es desencadenada como resultado de la alteración de la homeostasis en el organismo. Independientemente del mecanismo de respuesta, esta tiene como objetivo la destrucción o neutralización del organismo invasor. Dependiendo del sitio y gravedad de la respuesta defensiva del organismo se puede acompañar de respuesta inflamatoria así como de síntomas locales o sistémicos. Esta se ha descrito dependiendo del tiempo de respuesta y magnitud de la liberación de citocinas.^{2,12-14}

La respuesta inflamatoria se caracteriza por la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y componentes del complemento; las células inmunológicas que participan en este proceso se reclutan mediante un proceso conocido como quimiotaxis que funciona bajo el control de TNF- α , IL-1, IL-6, principalmente.^{2,14}

El TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) es una citocina proinflamatoria pleiotrópica con funciones multifacéticas que actúa a través de los receptores TNF-R1 y TNF-R2, los cuales se ven implicados en la diferenciación de las acciones de esta citocina en el sistema nervioso central.^{6,15-20}

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es secretado tanto por células inmunológicas como células no pertenecientes a esta índole. Dentro de las células inmunológicas que secretan TNF- α se encuentran principalmente macrófagos, células NK, monocitos, células dendríticas, neutrófilos, linfocitos B y linfocitos T activados, por otro lado las células no inmunológicas abarcan fibroblastos activados, células epiteliales, adipocitos, osteoclastos y células cancerígenas.^{4,21-25}

La respuesta proinflamatoria del TNF- α se da cuando esta se une a sus receptores TNF-R1 (p55) y TNF-R2 (p75), esta unión activa las cascadas de señalización intracelular, dentro de las que se encuentran NF- κ B, MAPK (que comprenden ERK1/2, JNK y p38) y las caspasas.^{19,26-29} La activación de estas vías de señalización induce que el TNF- α esté implicado en diferentes niveles de la respuesta inflamatoria, y aunque sus funciones son diversas y a menudo contradictorias dentro de estas se encuentran el desarrollo, función y apoptosis de diversos tipos celulares, incluidas células progenitoras, así como la estimulación, producción y reclutamiento de otros mediadores de la inflamación por lo que es un componente central de la cascada de citocinas.^{22,23,27,30}

Por añadidura el TNF- α es una citocina pirética por lo que induce fiebre (por la liberación de PGE2), además se ve implicada en la respuesta inmune innata en la adhesión de PMN al endotelio (debido a que es un potente inductor de moléculas de adhesión tales como VCAM-1, ICAM-1 y E selectina), la quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y producción de oxidantes y en la actividad procoagulante de células endoteliales.^{17,21,31,32} Es una potente citocina inflamatoria caquética asociada al estado patológico de caquexia en infecciones crónicas, que agregando a lo anteriormente mencionado se ve implicada en la modulación de la homeostasia, en las propiedades coagulantes de la superficie celular, en el aumento de secreción del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la liberación rápida de ácido araquidónico (como respuesta de las células endoteliales a la activación de fosfolipasa A₂) y productos eicosanoides (como las prostaglandinas), así como la estimulación de producción de proteasas y factores de crecimiento (para neutrófilos, células B y células endoteliales) e hipotensión y neutropenia.^{31,33,34} Aunado a estas funciones esta citocina se ve implicada además en la expresión de antígenos HLA, la producción de granulocitos y macrófagos CSF, en la diferenciación de células Tc9 que tienen un excelente potencial antitumoral en las terapias de este tipo, así como en la inducción de cambios fenotípico en las células estromales mesenquimales (MSC) las cuales son células multipotentes que desempeñan un papel central en la regeneración de tejidos, cicatrización de heridas, así como el mantenimiento de la homeostasis.^{19,31,35}

De esta manera el TNF- α juega un rol fundamental en desencadenar y mantener la respuesta inflamatoria, sin embargo, si esta estimulación es prolongada eventualmente provoca daño, como el daño articular asociado a AR, así como la degradación de tejidos como huesos y cartílagos asociados a la misma patología,²³ por lo que la regulación de su actividad ha tomado un papel importante en el tratamiento de diferentes enfermedades y patologías.

Cuando ocurre una lesión, la expresión y liberación de TNF- α , se induce en cuestión de minutos hasta unas pocas horas, y persiste durante los días siguientes en el tejido dañado, induciendo los mecanismos de respuesta antes mencionados.³⁶ El TNF- α como ligando inflamatorio se encuentra de dos formas, la primera unida a la membrana y la segunda de forma secretada o soluble, las cuales desencadenan los mecanismos de acción. TNF- α soluble actúa de forma autocrina para amplificar en macrófagos la expresión de citocinas proinflamatorias, y de forma paracrina en la producción adicional de citocinas y quimiocinas, así como de proteasas y la proliferación de células sinoviales, por otro lado la vía clásica de transmisión de señales mediante TNF- α soluble implica como ya se mencionó la estimulación de cualquiera de sus receptores, que se encuentran en las células inmunes, inflamatorias y endoteliales.^{6,17,22}

La regulación de la actividad del TNF- α es de suma importancia ya que aunque el aumento en su liberación no es causa de enfermedad autoinmune, puede convertirse en un mecanismo capaz de inducir daño tisular.³⁴ Acorde con la revisión documental, diversos autores involucran la actividad de TNF- α en diversas patologías, tales como trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, accidente cerebrovascular, hipertrigliceridemia (debido a su implicación en la actividad de LPL), artritis reumatoide (por su implicación clave en la inflamación de las articulaciones y cartílago), periodontitis, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, aumento de la apoptosis de hepatocitos y fibrosis hepática, así como efectos ionotrópicos negativos debido a su función inflamatoria, por otro lado también tiene papel neuroprotector en la reparación y recuperación después de un accidente cerebrovascular.^{18,21,23,26,27,33,36,37}

Un mecanismo interesante donde se ve implicado TNF- α es en las células endometriales humanas, donde aumenta la biosíntesis y metabolismo local de estrógenos, y mediante la disminución de la expresión génica de COMT se previenen los efectos nocivos de las citocinas en el endometrio, cuando la regulación es positiva en células miometriales se ve involucrada en la preparación de contracciones uterinas durante el parto.²⁹

Las citocinas tienen un rol importante en la diferenciación de células Th, particularmente el TNF- α se ve involucrado en la estimulación de células Th2, que tienen participación en la infección por helmintos intestinales, además estimula la función de eosinófilos, por lo que aumentan los niveles de este en pacientes con infestaciones parasitarias crónicas.^{17,31}

En cuanto a su uso como biomarcador en insuficiencia cardiaca, el TNF- α se ve involucrado en el proceso de estrés cardiaco, por lo que interrumpe el mantenimiento de la homeostasis y genera desequilibrio de la función cardiaca, generando efectos ionotrópicos negativos.¹⁵

Es así como el TNF- α se ve implicado en funciones de regulación positiva y negativa dentro de la respuesta inmune del organismo, cuando nos inclinamos a la regulación negativa se abre la posibilidad del desarrollo de fármacos que modulen de manera inhibitoria su actividad, con el fin de prevenir la interacción perjudicial e incluso letal de PMN, el endotelio y la cascada de coagulación,³¹ por mencionar algunos, evitando así daño tisular, por lo que en la actualidad se recomienda el uso de fármacos biotecnológicos anti-TNF- α que ayuden en la modulación de la actividad de esta citocina.

Acción de medicamentos inmunomoduladores de TNF- α

Los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se encuentran clasificados dentro del grupo de compuestos biotecnológicos o fármacos biológicos³⁴ los cuales se diseñaron a través de la construcción de receptores genéticamente modificados así como de anticuerpos monoclonales,³⁸ para atacar a este mediador del proceso inflamatorio con el fin de interrumpir su mecanismo de acción que se da como resultado de la unión con sus receptores y activación de las cascadas de señalización en los diferentes puntos de la respuesta inmune que son desencadenados por esta citocina.²² ¢

Cuadro 2

Prescripción de SGLT2 considerando función renal

SGLT2	Consideraciones renales
Canaglifozina	Dosis limitada a 100 mg/día en pacientes con eGFR de 45—< 60 ml/min/1,73 m ² No iniciar si eGFR < 45 ml/min/1,73 m ² Interrumpir cuando la TFG sea persistentemente < 45 ml/min/1,73 m ²
Dapaglifozina	No hay ajuste de dosis si eGFR >45 ml/min/1,73 m ² No se recomienda para el control de la glucemia si eGFR 30- < 45 ml/min/1,73 m ² pero puede usarse sin ajuste de dosis para reducir el riesgo de muerte CV y hHF en pacientes con HFrEF, con o sin DM2
Empaglifozina	No iniciar si eGFR <45 ml/min/1,73m ² No iniciar si eGFR >45 ml/min/ 1,73 ² No hay ajuste de dosis si eGFR >45 ml/min/1,73m ² Interrumpir si la TFG es persistentemente >45 ml/min/1,73m ²
Ertuglifozina	Contraindicado si eGFR <30 ml/minuto/1,73 m ² No se recomienda el inicio si eGFR 30<60 ml/minuto/1,73 m ² No se recomienda el uso continuo si la TFG persiste 30 <60 ml/minuto/1,73 m ² No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Fuente: Annu. Rev. Med. 2023. 74:369–84. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-102135>

Los inhibidores de esta citocina, también conocidos como anticuerpos anti-TNF-α han evidenciado eficacia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, por mencionar solo algunas, o bien aquellas donde se ve involucrada la participación conforme a mecanismo molecular o fisiopatología, conjuntamente el uso de estos fármacos es útil para continuar las investigaciones acerca del papel del TNF-α en la etiología de estas enfermedades.^{18,23,39,40}

El tratamiento base de las enfermedades autoinmunes son los corticoesteroides, sin embargo, en conformidad con⁴¹ se ha demostrado que su uso prolongado se ve interferido debido a la toxicidad acumulativa que presentan, por lo que los pacientes pueden desarrollar efectos adversos, razón por la cual se ha introducido el uso de agentes biológicos cuya diana farmacológica es el TNF-α.

En los últimos años los avances en investigación de los antagonistas del TNF-α han permitido conocer las características de su mecanismo de acción con base en su estructura, ya que este depende de la región Fc de estos fármacos,⁴² ambas características se encuentran resumidas en la tabla 1.

Estos medicamentos tienen un perfil beneficio-riesgo aceptable, por lo que dependiendo de la situación patológica del paciente su uso es recomendado o desaconsejado. En primera instancia el uso recomendado de los fármacos anti-TNF-α es debido a su aplicación en diversas patologías donde los pacientes no responden a tratamientos comunes, tal es el caso del uso de infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab y etanercept, conocidos como bDMARD (fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades biológicas) que sustituyen el tratamiento con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad reumatoide activa grave y cuyo principal efecto terapéutico es la reducción del proceso inflamatorio, la mejora obtenida por estos fármacos a nivel de disfunción epitelial se ha demostrado por medio de técnicas como dilatación mediada por flujo e imágenes de perfusión con láser Doppler.^{20,22,26,32,38}

Por otro lado la inducción de antagonistas de TNF-α tales como anticuerpos monoclonales, receptores solubles y fragmentos Fab pegilados, han demostrado funcionalidad en enfermedades inflamatorias del intestino⁴⁵ por medio de la inducción de apoptosis de monocitos con marcador CD14⁴⁶ que tienen actividad inflamatoria y generan producción de citocinas,⁴⁷ por lo que bloquear este mecanismo de acción se reduciría la respuesta inflamatoria. Biofármacos como certolizumab pegol y etanercept actúan en dichas patologías, particularmente en la enfermedad de Crohn, el primero ha demostrado eficacia en el tratamiento debido a su estructura única que no incluye Fc (que se encuentra presente en otros agentes terapéuticos de la misma índole) además de la forma en la que envía señales a través del mTNF (factor de necrosis tumoral de membrana) por lo que no genera citotoxicidad dependiente del complemento o mediada por células dependiente de anticuerpos, apoptosis o necrosis de neutrófilos, mecanismo que fue descrito por Bourne.¹⁸ Aun cuando se esperaba que etanercept

Tabla 1

Resumen de estructura y mecanismo de acción de los inhibidores del TNF-α más utilizados		
AF	Estructura	Mecanismo
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico (ratón-humano) anti-TNF. Compuesto por una región variable murina y una región constante de IgG1 humana	Bloquea las interacciones del receptor TNF-α, citotóxico para células que expresan TNF
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-TNF Estructura es indistinguible de la IgG1 humana	Se une al TNF-α y bloquea la interacción de los receptores p55 y p75, neutraliza TNF soluble y de membrana, lisa las células que expresan TNF-α en su superficie
Etanercept	Proteína de fusión soluble del receptor TNFR2-IgFc. Compuesto por la porción extracelular de receptores de TNF humano tipo 2, unidos a la porción Fc de la IgG1 humana	Unión del TNF-α con el receptor y se dirige a TNF-β. Antagonista soluble del receptor TNF-α
Certolizumab pegol	Fragmento Fab monovalente humanizado unido a polietilenglicol	Unión TNF-α, no genera CDC, ADCC ni apoptosis.
Golimumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-TNF	Induce apoptosis por TNF-α transmembrana

Nota: AF (agente farmacológico), TNF (factor de necrosis tumoral), TNF-α (factor de necrosis tumoral alfa), TNF-β (factor de necrosis tumoral beta), IgG1 (inmunoglobulina G subclase 1), TNFR2-IgFc (Proteína de fusión del receptor 2 del factor de necrosis tumoral e inmunoglobulina Fc), Fc (fracción cristalizante), Fab (fracción de unión al anticuerpo), CDC (citotoxicidad dependiente del complemento), ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos).

Elaboración propia, recuperado de 22,23,26,28,32,37,38,43,44.

siguiera el mismo mecanismo de respuesta, este autor demostró que tal agente terapéutico neutraliza potencialmente sTNF- α (TNF- α soluble), sin embargo, esto no mostró eficacia para inducir y mantener la remisión en la enfermedad de Crohn, por lo que el campo de investigación para estos fármacos sigue en desarrollo, debido a que con este fármaco se estableció que no solo es suficiente el bloqueo de TNF soluble para un tratamiento eficaz⁴⁵ proponiéndose como alternativas de acción la inducción de apoptosis de monocitos CD14+/CD16+ y de células T, así como neutralización de mTNF- α , citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y señalización inversa a través de mTNF- α .¹⁸

Aunado a esto los agentes terapéuticos cuya diana farmacológica es la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa pueden ser potencialmente beneficiosos en la hepatitis viral debido a que aumentan la apoptosis de hepatocitos y la eventual fibrosis hepática, más aún porque se trata de una opción segura para pacientes con enfermedad hepática,²³ de la misma manera esta citocina induce la transcripción viral a través del factor de transcripción celular NF- κ B que se une a los sitios de consenso presentes en el promotor de VIH, por lo que se sugiere puede afectar pasos en el ciclo de vida viral antes de que ocurra la transcripción⁴⁸ y en consecuencia ser posibles agentes terapéuticos en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; incluso la actividad antitumoral del TNF- α en diferentes tipos de cánceres ha permitido potenciar la citotoxicidad inducida por fármacos quimioterapéuticos¹⁶ por lo que se sugiere el uso sinérgico de estos fármacos en diferentes tratamientos.

En suma el éxito clínico de los agentes anti-TNF- α ha revelado eficacia en ensayos clínicos en pacientes con enfermedades en las que existe una respuesta inflamatoria exacerbada, principalmente autoinmunes.⁶

Análogamente al resto de medicamentos, los biofármacos anti-TNF- α son desaconsejados en pacientes que cumplan ciertas características, tal es el caso de aquellos que padezcan de infecciones crónicas o localizadas y pacientes con problemas hepáticos importantes, tales como hepatitis B y C, en esta misma línea antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de TNF- α se debe realizar examen de detección de tuberculosis latente e iniciar profilaxis antituberculosa para pacientes en riesgo,²² en cuanto a la suspensión del tratamiento se debe realizar en pacientes que desarrollen infecciones graves, en caso de evidencia de efectos tóxicos, falta de evidencia de eficacia en un lapso de tiempo de 3 a 6 meses²² y de manera general ante la detección de efectos adversos.

Agregando a lo anterior, los efectos adversos o bien situaciones donde se desaconseja el uso de antagonistas de TNF- α en regímenes de tratamiento incluyen mayor riesgo de infección como consecuencia de que los objetivos celulares son fundamentales para la defensa del huésped,^{22,38} aumento en el riesgo relativo de espondilitis, psoriasis y artritis psoriásica, asimismo neuritis óptica, exacerbaciones de esclerosis múltiple previamente inactiva, anemia aplásica, síndromes similares al lupus, riesgo reducido de eventos cardiovasculares (donde se incluye infarto al miocardio) y accidente cerebrovascular,^{20,22} además del desarrollo de inmunogenicidad,⁴⁰ estas características de los principales agentes terapéuticos inhibidores de TNF- α se encuentran resumidos en la tabla 2. Por añadidura es importante mencionar que la susceptibilidad a desarrollar respuesta inmune a los inhibidores del TNF- α está relacionado con los tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) y otros polimorfismos, lo que hace que algunos pacientes sean más propensos a desencadenar respuestas no deseadas ante estos fármacos.⁴⁰

Tabla 2
Resumen de efectos secundarios, efectos adversos y contraindicaciones de los principales fármacos inhibidores de TNF- α

AF	ES	EA	CI
Infliximab	Reacciones a la infusión, en el lugar de inyección, erupción cutánea, neoplasias malignas, enfermedades desmielinizantes, anemia aplásica, inducción de enfermedades autoinmunes	Infecciones, reactivación tuberculosis, lupus inducido por fármacos, discrasias sanguíneas, tumores malignos, exacerbación de esclerosis múltiple, exacerbación de insuficiencia cardíaca.	Infecciones graves o no tratadas, tuberculosis, esclerosis múltiple, insuficiencia cardíaca grave, hipersensibilidad.
Adalimumab			
Etanercept			
Certolizumab pegol			
Golimumab			

Nota: AF (agente farmacológico), ES (efectos secundarios), EA (efectos adversos), CI (contraindicaciones).
Elaboración propia, recuperado de 20,22,37,38,40,42

En conjunto, como se ha mencionado anteriormente, los agentes terapéuticos dirigidos al antagonismo de TNF- α actúan de manera específica sobre esta citocina o sobre los pasos desencadenantes del mecanismo de acción, esta singularidad hace que se puedan utilizar de manera particular sobre diferentes patologías, lo cual se resume en la tabla 3.

Tal como se introduce en la tabla 3, el embarazo, situación particular en el uso de anti-TNF- α , sigue dos posibles opciones de régimen en el tratamiento, por un lado si los fármacos utilizados son infliximab y adalimumab debe interrumpirse su administración en 20 y 32 semanas respectivamente, mientras si se emplea certolizumab la administración puede continuar durante toda la gestación, debido a que este no atraviesa la placenta,³⁸ de cualquier modo los bebés expuestos a antagonistas del TNF- α en el útero no deben recibir vacunas vivas durante los primeros seis meses de vida.³⁸

En definitiva el desarrollo de biofármacos abre la posibilidad de tratamientos específicos a pacientes con enfermedades principalmente autoinmunes, no obstante, es importante considerar que la diferencia en la eficacia clínica puede verse afectada por factores genéticos, de mecanismo de acción,⁴³ ambientales, padecimientos previos del paciente, entre otras características, que incrementan el desafío del uso adecuado de los fármacos antagonistas del TNF- α .

Perspectivas de uso y futuro de los inmunomoduladores

Los avances de investigación de los fármacos inmunomoduladores es un campo en desarrollo que tiene como objetivo la mejora terapéutica de enfermedades inflamatorias e idiopáticas, por esta razón se analizan perspectivas de uso y futuro de estos fármacos.

Partiendo del costo, actualmente los inhibidores de TNF- α son caros, puesto que los precios oscilan entre \$10,000 y \$25,000, incluso más dependiendo de las circunstancias del paciente y el país,²² no obstante el uso incrementado en estas terapias ofrece un panorama prometedor en cuanto a la disminución de los precios, volviéndose más accesibles para los pacientes.

En cuanto a la administración de fármacos anti-TNF- α debe ser sistémica y de dosificación frecuente para mantener la actividad terapéutica por lo que se producen respuestas diversas y divergentes dependiendo del lugar de acción, llegando inclusive a consecuencias toxicológicas,⁵ no obstante superar estos obstáculos se ha vuelto la línea de trabajo en el desarrollo de las terapias con citocinas de próxima generación.

Agregando a lo anterior, el diseño de variantes de TNF dominante negativo (DN-TNF) muestra eficacia en estudios in vivo en la inhibición de la progresión de artritis reumatoide,²⁶ cuya diana farmacológica es de igual forma el bloqueo de la actividad del TNF mediante el mecanismo de acción del secuestro de TNF nativo en heterodímeros que no se unen ni estimulan los receptores de TNF, bloqueando de esta manera su acción (26), aunado a esto el desarrollo de esta línea de biofármacos abarcan también la cascada de señalización del TNF²² y no solo su unión con el receptor, lo que aumenta las posibilidades de la aplicación farmacológica de estos en más patologías.

Otro punto es que cada entidad molecular de los medicamentos biotecnológicos se caracteriza por las diferencias entre sus propiedades físicas, químicas y biológicas, por lo que cualquier cambio generado en su composición afecta la seguridad del paciente y la probabilidad de mejora,³⁹ por consiguiente la formulación de biofármacos de siguiente generación no solo incluyen los anti-TNF- α y cambios generados en estos, sino que se trabaja en nuevas terapias farmacológicas, tales como los antagonistas de IL-1 funcionales para el bloqueo de IL-6 en artritis reumatoide²² y la inhibición dual de IL-17 e IL-17F con bimekizumab dirigido a pacientes que presentan intolerancia a los inhibidores de TNF- α en el

Tabla 3
Resumen de la acción y eficiencia de los principales fármacos inhibidores de TNF- α

AF	B	CDC	ADCC	A	EF		UE
Infliximab	Si	Si	Si	Si	AR	Si	IE
					PA	Si	
					P	Si	
					EC	Si	
					EA	Si	
Adalimumab	Si	Si	Si	Si	AR	Si	IE
					P	Si	
					PA	Si	
					EC	No	
					EA	Si	
Etanercept	Si	Si	Si	Si	AR	Si	-
					PA	Si	
					P	Si	
					EA	Si	
Certolizumab pegol	Si	No	No	No	EC	Si	Si
					PA	Si	
					P	Si	
					EA	Si	
Golimumab	Si	-	-	Si	AR	Si	-

Nota: AF (agente farmacológico), B (bond-unión a TNF- α), CDC (citotoxicidad dependiente del complemento), ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos), A (apoptosis), EF (efectividad), UE (uso en el embarazo), IE (Interrupción durante el embarazo), (AR (artritis reumatoide), EC (enfermedad de Crohn), P (psoriasis), PA (artritis psoriásica), EA (espondilitis anquilosante), HS (hidradenitis supurativa).

Elaboración propia, basada en 18,26,28,38,43,44,49-51

tratamiento de artritis psoriásica activa,⁵² por tanto estos agentes terapéuticos tienen un futuro prometedor en cuanto al tratamiento y cura de diversas patologías que atañen a pacientes de todo el mundo.

Discusión

Con tantos avances en los tratamientos de enfermedades donde se involucra el desarrollo de una respuesta inflamatoria, el uso de fármacos inmunomoduladores juega un rol prometedor de utilidad terapéutica en estos padecimientos.

Pese a que la eficacia de los inhibidores de TNF- α depende de múltiples factores es cierto que son la primera línea de tratamientos actuales en pacientes que no responden a los agentes terapéuticos ordinarios,³⁸ así como aquellos que presentan efectos adversos con los antes mencionados y en suma en regímenes farmacológicos específicos de cada paciente. No obstante, es imprescindible asegurar que el paciente no este expuesto al bacilo tuberculoso antes de la administración de antagonistas de TNF- α por lo que se debe realizar un examen de detección y en caso de ser necesario aplicar profilaxis antituberculosa.²² Aunado a lo anterior deben considerarse los posibles efectos secundarios y reacciones adversas que se presentan bajo la administración de estos agentes terapéuticos, dentro de estas se encuentran mayor riesgo de infección, aumento en el riesgo relativo del desarrollo de enfermedades autoinmunes y desarrollo de inmunogenicidad,^{20,22,40} por mencionar algunas.

En contraste, el perfil beneficio-riesgo se ve inclinado hacia la primera postura ya que el principal efecto terapéutico es la reducción del proceso inflamatorio^{22,38} por lo que son aplicables en diversas patologías obteniéndose resultados en pro de la salud del paciente.

En síntesis la evaluación del uso de inmunomoduladores depende de la patología y las condiciones que presenta cada paciente, puesto el HLA y otros polimorfismos están directamente asociados con la susceptibilidad a desarrollar respuesta inmune a estos,⁴⁰ por lo que la terapia farmacológica es única y diferencial en cada paciente, y en definitiva esta abre una nueva posibilidad de mejora terapéutica en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Conclusiones

El uso de fármacos inmunomoduladores es una nueva opción terapéutica aplicable a diversas patologías donde se observa una respuesta inflamatoria exacerbada. Este artículo conviene destacar el uso de inhibidores del TNF- α como opción terapéutica beneficiosa en pacientes que presentan enfermedades autoinmunes, de ahí que sean una opción empleada con frecuencia en la actualidad.

No obstante, se hace mención del perfil beneficio-riesgo del empleo de los antagonistas del TNF- α como dilucidación general de la seguridad y posibles riesgos que el uso como monoterapia y fármaco sinergista presentan.

En definitiva el uso de los fármacos inmunomoduladores abre una nueva posibilidad de tratamiento por lo que investigaciones en este campo permiten el desarrollo de moléculas que permitan obtener beneficios mayores que los posibles riesgos.

Financiamiento

No se contó con financiamiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Referencias

1. Deckers J, Anbergen T, Hokke AM, de Dreu A, Schrijver DP, de Bruin K, et al. Engineering cytokine therapeutics. *Nature Reviews Bioengineering*. 2023 Feb 16;1(4):286–303.
2. Descotes J. Immune System. In: *Encyclopedia of Toxicology*. Elsevier; 2014. p. 1004–23.
3. Cota AM, Midwinter MJ. The immune system. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2015 Jul;16(7):353–5.
4. Pires IS, Hammond PT, Irvine DJ. Engineering Strategies for Immunomodulatory Cytokine Therapies: Challenges and Clinical Progress. *Adv Ther (Weinh)*. 2021 Aug 2;4(8).
5. Holder PG, Lim SA, Huang CS, Sharma P, Dagdas YS, Bulutoglu B, et al. Engineering interferons and interleukins for cancer immunotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022 Mar;182:114112.
6. Moreno Brea M a R, Micó JA. TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamación tisular. *Reumatol Clin*. 2009 Aug;5:1–4.
7. Tang P, Wang JM. Chemokines: the past, the present and the future. *Cell Mol Immunol*. 2018 Apr 26;15(4):295–8.
8. Gross V, Monet D, Álvarez J. Regulación de la respuesta inflamatoria dependiente de citocinas. *Revista médica de Santiago de Cuba*. 2023;27(5).
9. Janssens R, Struyf S, Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell Mol Immunol*. 2018 Apr 30;15(4):299–311.
10. Parker M, Li Z. Biotechnology and drugs. In: *Remington*. Elsevier; 2021. p. 397–415.
11. Gorby C, Martinez-Fabregas J, Wilmes S, Moraga I. Mapping Determinants of Cytokine Signaling via Protein Engineering. *Front Immunol*. 2018 Sep 27;9.
12. Rich RR, Chaplin DD. The Human Immune Response. In: *Clinical Immunology*. Elsevier; 2019. p. 3-17.e1.
13. Introduction to the Immune Response. In: *Primer to the Immune Response*. Elsevier; 2014. p. 3–20.
14. Delves PJ. Immune Response. In: *Encyclopedia of Stress*. Elsevier; 2007. p. 462–9.
15. Schumacher SM, Naga Prasad S V. Tumor Necrosis Factor- α in Heart Failure: an Updated Review. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Sep 26;20(11):117.
16. Shelke G, Jagtap J, Kim DK, Shah R, Das G, Shivayogi M, et al. TNF- α and IFN- γ Together Up-Regulates Par-4 Expression and Induce Apoptosis in Human Neuroblastomas. *Biomedicines*. 2017 Dec 26;6(1):4.
17. Artis D, Humphreys NE, Bancroft AJ, Rothwell NJ, Potten CS, Grencis RK. Tumor Necrosis Factor α Is a Critical Component of Interleukin 13-Mediated Protective T Helper Cell Type 2 Responses during Helminth Infection. *J Exp Med*. 1999 Oct 4;190(7):953–62.
18. Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab' Fragment against Tumor Necrosis Factor for the Treatment of Crohn Disease. *BioDrugs*. 2008;22(5):331–7.
19. Yang S, Chen J, Zhang H, Jiang Y, Qin T, Gao S, et al. TNF- α Is a Potent Stimulator of Tc9-Cell Differentiation. *Journal of Immunotherapy*. 2020 Nov;43(9):265–72.
20. Vlachopoulos C, Gravos A, Georgiopoulos G, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Vassilopoulos D, et al. The effect of TNF- α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb 8;37(2):515–26.
21. Nakao S, Ogtata Y, Shimizu E, Yamazaki M, Furuyama S, Sugiya H. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)-induced prostaglandin E2 release is mediated by the activation of cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription via NF- κ B in human gingival fibroblasts. *Mol Cell Biochem*. 2002;238(1/2):11–8.
22. Segal B, Rhodus NL, Patel K. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008 Dec;106(6):778–87.

23. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol*. 2009 Jul 17;28(7):787–91.
24. Gómez-Lomelí P, Bravo-Cuellar A, Hernández-Flores G, Jave-Suárez LF, Aguilar-Lemarroy A, Lerma-Díaz JM, et al. Increase of IFN- γ and TNF- γ production in CD107a + NK-92 cells co-cultured with cervical cancer cell lines pre-treated with the HO-1 inhibitor. *Cancer Cell Int*. 2014 Dec 1;14(1):100.
25. Deora A, Hegde S, Lee J, Choi CH, Chang Q, Lee C, et al. Transmembrane TNF-dependent uptake of anti-TNF antibodies. *MAbs*. 2017 May 19;9(4):680–95.
26. Puppo F, Murdaca G, Ghio M, Indiveri F. Emerging biologic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005 Nov;4(8):537–41.
27. Egea V, von Baumgarten L, Schichor C, Berninger B, Popp T, Neth P, et al. TNF- α respecifies human mesenchymal stem cells to a neural fate and promotes migration toward experimental glioma. *Cell Death Differ*. 2011 May 3;18(5):853–63.
28. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*. 2018 Jan;101:56–63.
29. Oróstica ML, Zuñiga LM, Utz D, Parada-Bustamante A, Velásquez LA, Cardenas H, et al. Tumour necrosis factor- α is the signal induced by mating to shutdown a 2-methoxyestradiol nongenomic action necessary to accelerate oviductal egg transport in the rat. *REPRODUCTION*. 2013 Feb;145(2):109–17.
30. Lockett AD, Kimani S, Ddunga G, Wrenger S, Tudor RM, Janciauskiene SM, et al. α_1 -Antitrypsin Modulates Lung Endothelial Cell Inflammatory Responses to TNF- α . *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013 Jul;49(1):143–50.
31. Slungaard A, Vercellotti GM, Walker G, Nelson RD, Jacob HS. Tumor necrosis factor alpha/cachectin stimulates eosinophil oxidant production and toxicity towards human endothelium. *J Exp Med*. 1990 Jun 1;171(6):2025–41.
32. Oberoi R, Schuett J, Schuett H, Koch AK, Luchtefeld M, Grote K, et al. Targeting Tumor Necrosis Factor- α with Adalimumab: Effects on Endothelial Activation and Monocyte Adhesion. *PLoS One*. 2016 Jul 28;11(7):e0160145.
33. Saxena U, Witte LD, Goldberg IJ. Tumor necrosis factor induced release of endothelial cell lipoprotein lipase. *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc*. 1990 May;10(3):470–6.
34. Licastro F, Chiappelli M, Ianni M, Porcellini E. Tumor Necrosis Factor-Alpha Antagonists: Differential Clinical Effects by Different Biotechnological Molecules. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Jul 1;22(3):567–72.
35. Jin P, Zhao Y, Liu H, Chen J, Ren J, Jin J, et al. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Polarize Bone Marrow Stromal Cells Uniformly to a Th1 Phenotype. *Sci Rep*. 2016 May 23;6(1):26345.
36. Karampetsou MP, Liossis SNC, Sfrikakis PP. TNF- α antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future. *QJM*. 2010 Dec 1;103(12):917–28.
37. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):769–79.
38. Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJK. Biological Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Overview for the Clinician. *Biologics*. 2021;15:343–52.
39. Santillán J, Filorio Y, Ortiz M. Use of anti-TNF- α biotech drugs in rheumatoid arthritis and its immunogenicity. *Revista Cubana de Farmacia*. 2019;52(2).
40. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015 Aug 18;29(4):241–58.

41. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abric C, Maucourt-Boulch D, Marquet A, Pérard L, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct;47(2):288–94.
42. Vos ACW, Wildenberg ME, Duijvestein M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Antibodies Induce Regulatory Macrophages in an Fc Region-Dependent Manner. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):221-230.e3.
43. Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, Ayano M, Tanaka A, Ohta S ichiro, et al. The Cytotoxic Effects of Certolizumab Pegol and Golimumab Mediated by Transmembrane Tumor Necrosis Factor α . *Inflamm Bowel Dis*. 2013 May;19(6):1224–31.
44. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Nov;13(11):1323–32.
45. Bloemendaal FM, Levin AD, Wildenberg ME, Koelink PJ, McRae BL, Salfeld J, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor With a Glyco-Engineered Fc-Region Has Increased Efficacy in Mice With Colitis. *Gastroenterology*. 2017 Nov;153(5):1351-1362.e4.
46. Atreya R, Zimmer M, Bartsch B, Waldner MJ, Atreya I, Neumann H, et al. Antibodies Against Tumor Necrosis Factor (TNF) Induce T-Cell Apoptosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases via TNF Receptor 2 and Intestinal CD14+ Macrophages. *Gastroenterology*. 2011 Dec;141(6):2026–38.
47. Marcos Jubilar M, Orbe J, Roncal C, Fernández Montero A, Colina I, Rodil R, et al. Análisis de subpoblaciones monocitarias en relación con los factores de riesgo cardiovascular. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2019 Jul;31(4):152–9.
48. Biswas P, Mantelli B, Delfanti F, Cota M, Vallanti G, de Filippi C, et al. TUMOR NECROSIS FACTOR- α DRIVES HIV-1 REPLICATION IN U937 CELL CLONES AND UPREGULATES CXCR4. *Cytokine*. 2001 Jan;13(1):55–9.
49. Hong JJ, Haderl EK, Mosca ML, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. TNF-Alpha Inhibitors and Ustekinumab for the Treatment of Psoriasis: Therapeutic Utility in the Era of IL-17 and IL-23 Inhibitors. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2022 Apr 12;7(2):79–92.
50. Francisco Silvestre Salvador J, Betlloch Mas I, Vergara Aguilera G. Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en dermatología: aplicaciones actuales y efectos adversos. *Piel*. 2004 Jan;19(3):168–74.
51. Casellas i Jordà F. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2004 Oct;123(16):627–34.
52. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *The Lancet*. 2023 Jan;401(10370):38–48.