

## Uso de fármacos biotecnológicos anti-TNF- $\alpha$ en la artritis reumatoide y su inmunogenicidad

Use of anti-TNF- $\alpha$  biotech drugs  
in rheumatoid arthritis and its immunogenicity

Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3574-1231>

Yessica Filorio Campos<sup>2</sup>

Mariana Ortiz Reynoso<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1003-7881>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química. Toluca, México.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina. Toluca, México.

\* Autor de correspondencia: [jonnathangsb@yahoo.com.mx](mailto:jonnathangsb@yahoo.com.mx)

---

### RESUMEN

**Introducción:** En el tratamiento de la artritis reumatoide, las proteínas biotecnológicas son utilizadas cada vez más como agentes terapéuticos. Estas proteínas pueden inducir una respuesta inmunitaria humoral y celular. Los llamados biofármacos llegaron para revolucionar el tratamiento de distintas enfermedades, en especial las reumáticas. Aunque existen medicamentos biotecnológicos eficaces ante estas afectaciones, estudios recientes han denotado que su consumo puede originar una respuesta inmunogénica en el paciente,

como la formación de auto-anticuerpos, que llegan incluso a inhibir la actividad terapéutica buscada, resultando una respuesta clínica nula. Algunas investigaciones afirman encontrar una respuesta a nivel inmunogénico tras su consumo, otras señalan que sólo se forman auto-anticuerpos de naturaleza no neutralizante.

**Objetivo:** Establecer la causalidad de la inmunogenicidad asociada al uso de fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$  en artritis reumatoide.

**Métodos:** Se realizó una compilación de referencias bibliográficas a partir de la búsqueda, en Redalyc, PubMed y NEJM a partir de las palabras clave: biofármacos y anti TNF- $\alpha$ , seleccionando como pertinentes las más recientes y relevantes para el estudio.

**Conclusiones:** La información disponible referente a inmunogenicidad por el uso e biofármacos anti –TNF- $\alpha$  en artritis reumatoide, establece como causa que, si la molécula empleada es estructuralmente más humanizada, esta tendrá menor inmunogenicidad comparada con las que no lo son.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; factor de necrosis tumoral alfa; inmunogenicidad; anticuerpos anti-fármacos.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** In the treatment of rheumatoid arthritis, biotechnological proteins are increasingly used as therapeutic agents. These proteins can induce a humoral and cellular immune response. The so-called biopharmaceuticals arrived to revolutionize the treatment of different diseases, in particular the rheumatic ones. Although there are effective biotechnological drugs to face those diseases, recent studies have shown that their consumption can lead to an immunogenic response in the patient, such as the formation of auto-antibodies, even inhibiting the sought therapeutic activity, and resulting in a null clinical response. Some researches claim to have found an answer in the immunogenic level after the consumption, and others point out that only self- antibodies of non-neutralizing nature are formed.

**Objective:** To establish the causality of immunogenicity associated with the use of anti-TNF- $\alpha$  biological drugs in rheumatoid arthritis.

**Methods:** It was carried out a compilation of bibliographic references from the search made in Redalyc, PubMed and from keywords as biopharmaceuticals and anti-TNF- $\alpha$ , and selecting as relevant the most recent and notable ones to the study.

**Conclusions:** The information available concerning immunogenicity by the use of anti - TNF- $\alpha$  biopharmaceuticals in rheumatoid arthritis establishes as a cause that if the molecule used is structurally more humanized, this will have a lesser immunogenicity compared with those that are not.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; alpha tumor necrosis' factor; immunogenicity; anti-drug antibodies.

---

Recibido: 22/04/2019

Aceptado: 05/06/2019

## Introducción

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune común, que se caracteriza por ser un trastorno inflamatorio sistémico crónico que puede afectar a muchos tejidos y órganos como: la piel, los vasos sanguíneos, el corazón, pulmones y músculos. Aunque afecte, principalmente, a las articulaciones causando una sinovitis inflamatoria y proliferativa no supurativa, en muchas ocasiones progresa destruyendo el cartílago articular e imposibilita el movimiento de la articulación; por lo que se asocia a una discapacidad progresiva con complicaciones sistémicas y muerte temprana.<sup>(1,2)</sup>

La tasa de mortalidad es mayor en los pacientes con artritis reumatoide, aunque las complicaciones cardiovasculares, entre otras enfermedades, sigue siendo un desafío

importante.<sup>(1,3)</sup> Si bien existe un gran desconocimiento de las causas que provocan la enfermedad, se puede afirmar que una compleja interacción entre la predisposición genética, el ambiente, la autoinmunidad, entre otros factores, son elementos esenciales en su aparición, progresión y cronicidad.<sup>(3,4)</sup>

El uso de los medicamentos biotecnológicos es muy útil en enfermedades autoinmunes o en aquellas en las que se describe la participación de moléculas involucradas en su mecanismo molecular o fisiopatología, como el factor de necrosis tumoral alfa TNF- $\alpha$  o la Interleucina-6.

Existen diversas moléculas empleadas como biofármacos que son mezclas heterogéneas de moléculas de proteínas complejas y sensibles. Cada entidad molecular de esta mezcla se caracteriza por sus propiedades físicas, químicas y biológicas específicas. Cualquier cambio en la composición de la mezcla afecta potencialmente la seguridad del paciente y la probabilidad de curarse. Al ser moléculas de aplicación externa pueden ser reconocidas por nuestro organismo como extrañas, por lo que se pueden generar anticuerpos contra estos medicamentos biológicos. Lo que motivó el surgimiento del término de inmunogenicidad en productos biotecnológicos; la que siempre debe ser investigada antes de autorizar su uso en la población que presenta la enfermedad en tratamiento, porque esta es una de las pruebas de evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento.

En el caso de la administración crónica, se deben evaluar, además, la incidencia de anticuerpos y las posibles implicaciones clínicas. Puede ser que sea necesario realizar una mayor caracterización del perfil de inmunogenicidad después de la aplicación del fármaco en la población, principalmente, si se presentan eventos adversos considerados graves y raros relacionadas con el anticuerpo, los que tienen la probabilidad de detectarse en las fases tempranas de la investigación clínica. Por ello, actualmente, se evalúa el efecto potencial de la producción de anticuerpos antifármaco.<sup>(5)</sup>

En el presente estudio se hace referencia a la patogenia de la artritis reumatoide y los medicamentos biotecnológicos inhibidores de TNF- $\alpha$ , con énfasis en los biofármacos infliximab y adalimumab,<sup>(6)</sup> porque son los más utilizados en la actualidad, lo que se empleó como criterio de selección.

El objetivo es establecer la causalidad de la inmunogenicidad asociada al uso de fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$  en AR, a partir de la revisión bibliográfica. Los criterios de búsqueda



articulación. Los alelos HLA-DRB1 específicos están asociados al desarrollo de la enfermedad, debido a que comparten una secuencia de aminoácidos en la tercera región hipervariable de la cadena  $\beta$ , que se denomina epítipo compartido. Este epítipo se encuentra en la hendidura de unión al antígeno de la molécula HLA-DR presente en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y esta posición es probablemente la zona de unión para el artritógeno que inicia la sinovitis.<sup>(8,9)</sup> Además, la relación con el gen relacionado PTPN22, que codifica una proteína tirosina fosfatasa, participa en la activación y regulación del umbral de activación de los linfocitos T los que intervienen sustancialmente en el proceso inflamatorio en la AR.<sup>(1,10)</sup>

Otros alelos de riesgo identificados en la artritis reumatoide han demostrado tener relación con factores ambientales que incrementan la susceptibilidad; por ejemplo, el tabaquismo y otras formas de estrés bronquial, como la exposición al sílice, aumentan el riesgo de presentar artritis reumatoide en personas con alelo HLA-DR4.<sup>(1)</sup> La producción de autoanticuerpos contra las proteínas citrulinadas (ACPA) con firme respuesta inmunitaria, se ha relacionado con el alelo HLA-DRB1\*04, el gen PTPN22, la enfermedad periodontal, el tabaquismo y la microbiota intestinal, esto indica que las proteínas modificadas por la conversión enzimática de arginina en citrulina, que son sintetizadas sobre todo en el pulmón, tienen un papel importante en el desarrollo de artritis reumatoide. También se ha relacionado la infección por virus de *Epstein-Barr* y *Citomegalovirus* y por especies de *Proteus* y *Escherichia coli* y sus productos, con la consecuente formación de complejos inmunes que pueden desencadenar la inducción del factor reumatoide, un autoanticuerpo de alta afinidad contra la porción Fc de la inmunoglobulina, que ha servido durante mucho tiempo como un marcador de diagnóstico de la artritis reumatoide y está implicado en su patogénesis.<sup>(1,8)</sup>

Después de la activación del sistema inmune por un antígeno artritógeno, comienza la generación de autoanticuerpos e infiltración de leucocitos al compartimiento articular, reflejo de la migración celular permitida por la activación endotelial en microvasos sinoviales. El papel de las citocinas en la progresión de la enfermedad ha recibido una atención especial debido a que los condrocitos y las células sinoviales son el blanco de citocinas<sup>(9)</sup> como la interleucina-1 (IL-1) y el TNF- $\alpha$  para la producción de proteasas de la matriz y para suprimir la síntesis de colágeno y proteoglicanos, con subsecuente sinovitis crónica ([Fig.1](#)).<sup>(11)</sup>

Una vez iniciada la sinovitis aparece una reacción autoinmunitaria responsable de la naturaleza destructiva crónica de la enfermedad por el tipo de citocinas que secreta,<sup>(12)</sup> como el interferón (INF- $\gamma$ ) y la interleucina 17 (IL-17) y en la que los linfocitos T desempeñan un papel destacado. Estas citocinas (INF- $\gamma$  e IL-17) estimulan a los sinoviocitos y macrófagos, que a su vez producen citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha/\beta$ , IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IFN- $\alpha/\beta$ , IL-6, IL-15, IL-18, IL-23, IL-32, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), así como quimiocinas CC y CXCL-1, prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), óxido nítrico y moléculas de adhesión vascular. Estos mediadores activan a las células endoteliales en la membrana sinovial y facilitan la unión y migración de los leucocitos. Los linfocitos T de memoria y los linfocitos T ayudadores aparecen rápidamente en el interior de las articulaciones afectadas.<sup>(1,13)</sup>

Las citocinas inflamatorias también producen aumento en la síntesis de metaloproteinasas de matriz (MMP) del cartílago que son importantes en la destrucción articular y que, además, son potentes estimuladores de la génesis de osteoclastos y su actividad. Los linfocitos Th17, productores de interleucina 17A, 17F, 21 y 22 y TNF- $\alpha$ , son los encargados de atraer a los neutrófilos y suprimir la diferenciación de las células T reguladoras. La interleucina 17A, que tiene actividad sinérgica con el TNF- $\alpha$  para promover la activación de fibroblastos y condrocitos, el desequilibrio entre Th17 y las células T reguladoras, también puede reflejar el efecto local del TNF- $\alpha$  que bloquea la actividad de T reguladores, pasando así de un ambiente de homeostasis hacia la inflamación. Los Th1 productores de INF- $\gamma$  también pueden contribuir en esta reacción inflamatoria.<sup>(13,11)</sup>

La inmunidad adaptativa humoral es parte integral de la artritis reumatoide, donde las células sinoviales B se localizan principalmente en los agregados de células B y células T. Además, los plasmoblastos y células plasmáticas son ampliamente distribuidos en la sinovial y también en la médula ósea yuxtaarticular.<sup>(1,11)</sup> Una variedad de células efectoras del sistema inmune innato, incluyendo macrófagos, mastocitos y las células asesinas naturales (NK), también se encuentran en la membrana sinovial, mientras que los neutrófilos residen principalmente en el líquido sinovial. Los macrófagos son efectores centrales de sinovitis y actúan a través de la liberación de las citocinas (INF- $\gamma$  e IL-17) como intermediarios de oxígeno reactivo y de nitrógeno, prostanoïdes, enzimas degradantes de la matriz, fagocitosis, y de la presentación de antígenos.<sup>(1,14,15)</sup>

Los neutrófilos contribuyen a la sinovitis por la síntesis de prostaglandinas, proteasas e intermediarios reactantes de oxígeno.<sup>(1)</sup> Se afirma que los anticuerpos antipeptido citrulinados son relativamente específicos de la AR, por lo que están presentes en muchas personas que la padecen. Se producen en zonas de inflamación y en alta concentración contribuyen a la cronicidad de la enfermedad.<sup>(2,16)</sup>

Es importante destacar que los patrones de citoquinas pueden cambiar con el tiempo. La artritis reumatoide temprana tiene un perfil de citoquinas aparentemente distinta, que implica la expresión de la IL-4, IL-13, y IL-15 que evoluciona posteriormente en la enfermedad crónica. El TNF- $\alpha$  y la IL-6 juegan un papel fundamental en este cambio, a través de la síntesis de ciertas citocinas y quimiocinas, la expresión de moléculas de adhesión de células endotelial, la protección de los fibroblastos en la sinovial, la promoción de la angiogénesis, la supresión de las células T reguladoras y la inducción del dolor.<sup>(1,11,13)</sup>

Las citocinas tienen un papel fundamental en la reacción inmunitaria y en las enfermedades reumatológicas. Si bien una amplia variedad de citocinas se expresan en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide, el TNF- $\alpha$  parece ser uno de los biomarcadores más destacados en el desarrollo y progreso de la enfermedad, debido a su intervención en la patogenia de la AR.<sup>(1,2,11,16)</sup> Esta citocina se produce principalmente por macrófagos activados, linfocitos T, y células NK, pero también se expresa en niveles más bajos por fibroblastos, células musculares lisas, y las células tumorales.<sup>(14)</sup> Sus complejas funciones en el sistema inmune incluyen la estimulación de la inflamación, la citotoxicidad, la regulación de la adhesión celular y la inducción de la caquexia.<sup>(15,16)</sup> Esta citocina es una proteína de 17 KDa de peso que consta de 157 aminoácidos, es un homotrímero en solución y afecta la función celular a través de la activación de receptores heterotriméricos específicos de TNF- $\alpha$  unidos a la membrana (TNFR1, TNRF2).<sup>(17,18)</sup> Células sinoviales activadas expresan ambas formas, TNFR1 y TNRF2, activan la vía del factor nuclear kapa B(NFkB) e inician una cascada de ubiquitinación multiproteica y fosforilación, que a su vez, libera al NFkB de un complejo proteico inhibitorio. De esta forma se puede translocar hasta el núcleo e iniciar, con la ayuda de una proteína coactivadora, la transcripción de centenares de genes que participan en la respuesta inflamatoria e inmunitaria. De esta manera promueve con fuerza el reclutamiento y la activación de los osteoclastos y la osteólisis en la AR.<sup>(19)</sup>

A esta cascada de procesos implicados, la membrana sinovial edematosa, hiperplásica y adherente se anexa y crece sobre la superficie articular estimulando el daño al cartílago y la resorción ósea adyacente. La hiperplasia de la membrana sinovial es el principal contribuyente al daño del cartílago en la artritis reumatoide.<sup>(1,12)</sup> La síntesis de MMP (particularmente la MMP-1, 3, 8, 13, 14, y 16), promueve el desmontaje de la red de colágeno de tipo II. Este proceso altera el contenido de glucosaminoglucanos y la retención de agua, lo que conduce directamente a la disfunción biomecánica. Los condrocitos regulan fisiológicamente su división y la formación de una matriz en el cartílago, bajo la influencia de citocinas sinoviales, en particular la IL-1 y la IL-17A y reactantes intermediarios de nitrógeno, por lo que el cartílago se priva progresivamente de los condrocitos que se someten a la apoptosis. Estos procesos conducen en última instancia a la destrucción del cartílago de la superficie, la apariencia radiográfica de estrechamiento del espacio articular y la erosión ósea.<sup>(1,10,11)</sup>

## Uso de fármacos biológicos

### anti-TNF- $\alpha$ : adalimumab e infliximab

La elucidación de los mecanismos patogénicos que inician y perpetúan la AR ofrece la promesa del progreso de opciones farmacológicas afectivas. Por fortuna, la fuerte implicación del TNF- $\alpha$  en la patogenia de la AR permite, en la actualidad, que el tratamiento con biofármacos anti-TNF $\alpha$  logre un control de la enfermedad y no solo de sus síntomas.<sup>(20)</sup>

El uso de los antagonistas específicos del TNF- $\alpha$  se ha generalizado porque mejora la inflamación y el dolor, por lo que se clasifica dentro de la clase de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.<sup>(2,15,20)</sup> Las actuales recomendaciones de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) sugieren a los inhibidores de TNF- $\alpha$  como la elección primaria dentro de la gran gama de fármacos que se pueden administrar para su tratamiento. Existen en el mercado cinco TNF- $\alpha$ -inhibidores diferentes: adalimumab (Humira)<sup>®</sup>, infliximab (Remicades)<sup>®</sup>, certolizumab pegol (Cimzias)<sup>®</sup>, etanercept (Enbrel)<sup>®</sup> y golimumab (Simponis)<sup>®</sup>. Los dos más fármacos biológicos más utilizados son el adalimumab y el infliximab.<sup>(16,20,21)</sup>

La [tabla 1](#) describe los 5 biofármacos anti-TNF más empleado en la actualidad e indica los reportes de los estudios de inmunogenicidad que se le han realizado.<sup>(20)</sup>

**Tabla 1** - Reportes de inmunogenicidad en biofármacos anti-TNF

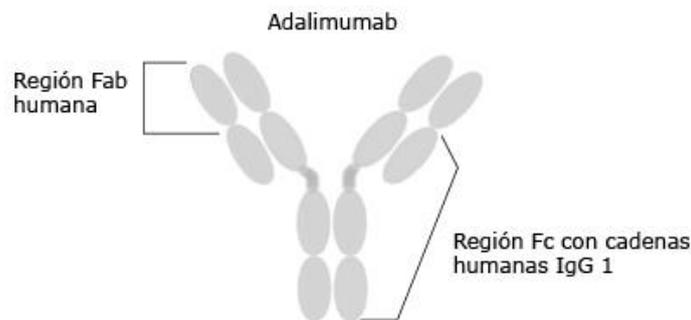
<b>Biofármaco</b>	<b>Características, anticuerpo monoclonal anti-TNF</b>	<b>Reportes de inmunogenicidad</b>
Infliximab	Quimérico, región variable de ratón	Murdaca y otros 2016 <sup>(22)</sup>
Adalimumab	Anticuerpo humanizado recombinante, expresado en células de ovario de Hámster Chino	Murdaca y otros 2016 <sup>(22)</sup>
Etanercept	Proteína dimérica de fusión que consta de una parte extracelular de 75 Kdaltons constituida por la porción de reconocimiento de ligandos del receptor al factor de necrosis tumoral (TNFR) y de otra parte constituida por la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG1.	Rákóczi É y otros 2016 <sup>(23)</sup> Emery P y otros 2016 <sup>(21)</sup> Marshall L y otros 2016 <sup>(24)</sup>
Golimumab	Humanizado	Chen D, 2015 <sup>(25)</sup>
Certolizumab	Nuevo fármaco anti-TNF formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol.	Tuns GS, 2015 <sup>(26)</sup>

La producción de este tipo de biofármacos como productos biotecnológicos, debido a que se fabrican utilizando técnicas físicas y químicas con procedimientos estandarizados que deben respetarse rigurosamente, implica procesos y materiales biológicos como el cultivo de células o la extracción de material a partir de organismos vivos. Estos procesos pueden presentar una variabilidad intrínseca por lo que la serie y naturaleza de los subproductos que se obtienen también son variables. Además, los materiales y reactivos utilizados para los procesos productivos pueden proporcionar sustratos que favorecen el crecimiento de microorganismos indeseados.<sup>(27)</sup> La producción de biofármacos y biomedicamentos es un proceso altamente controlado y cualquier variación puede repercutir en la calidad, eficacia y seguridad del producto final.

## Adalimumab e infliximab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado IgG1, que tiene regiones variables (Fab) derivadas de humanos y regiones constantes (Fc) con cadenas IgG1 humanas. Este biofármaco disminuye el efecto del TNF- $\alpha$ . La [figura 2](#), muestra la estructura del adalimumab. La molécula tiene una unión que forma un complejo inmune soluble y evita su interacción con las subunidades p55 y p57 de los receptores de TNF- $\alpha$ , que se encuentran en superficie celular y que juegan un papel fundamental en la respuesta del receptor al estímulo. Lo que culmina en una menor respuesta a esta citosina de la función de los macrófagos y las células T.<sup>(18,28)</sup>

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1, quimérico, de composición de un 25% murino, y de un 75 % humano, con regiones variables (Fab) murinas y regiones constantes (Fc), con cadenas IgG1 humanas que lo une con elevada afinidad al TNF- $\alpha$  soluble. En su unión con la membrana celular probablemente su mecanismo de acción sea el mismo que el del adalimumab. La formación de anticuerpos monoclonales humanos en respuesta a la inmunidad adquirida activa contra el infliximab es relativamente común con las dosis habituales<sup>(17,27,29)</sup> ([Fig. 3](#)).



**Fig. 2** -Estructura del adalimumab.

La [tabla 2](#) resume las indicaciones terapéuticas y los efectos adversos más frecuentes de los biofármacos infliximab y adalimumab.

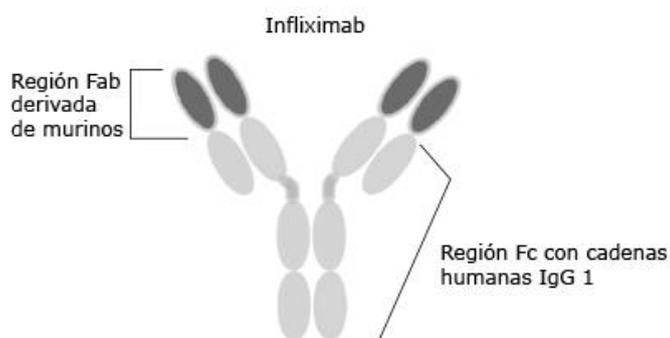


Fig. 3 -. Estructura del infliximab.

Tabla 2 - Indicaciones terapéuticas y sus efectos del infliximab y adalimumab.

Fármaco	Infliximab	Adalimumab
Indicaciones	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, psoriasis, colitis ulcerativa, artritis juvenil crónica, granulomatosis de Wegener	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis juvenil idiopática, psoriasis en placas y enfermedad de Crohn
Vía de administración	Infusión intravenosa	Subcutánea
Semivida	9 a 12 días	10 a 12 días
Dosis promedio para adultos	3 a 5 mg/kg cada 8 semanas	40 mg cada tercera semana
Efectos adversos más comunes*	Mayor incidencia de infecciones bacterianas entre ellas las de las vías respiratorias altas, activación de tuberculosis latente, leucopenia activación de hepatitis B, reacciones en el sitio de inyección.	Aumento del riesgo de infecciones bacterianas y dependiente de macrófagos incluidas la tuberculosis y otros tipos de microorganismos oportunistas, reacciones en el sitio de inyección.

\*Debe de solicitarse la detección de tuberculosis latente o activa en el paciente antes de iniciar el tratamiento con cualquier fármaco antagonista del TNF- $\alpha$

Fuente: Baumgart y otros,<sup>(17)</sup> Romas y otros.<sup>(20)</sup>

La introducción de anticuerpos monoclonales contra el TNF- $\alpha$ , como el infliximab y el adalimumab para el tratamiento de la AR, ha revolucionado el abordaje terapéutico de los pacientes con enfermedad activa, mejorando sus síntomas de forma notable e incluso pueden presentar remisión de la enfermedad después de iniciada la dosificación primaria.<sup>(30,31)</sup> Sin

embargo, los pacientes tratados con inhibidores de TNF- $\alpha$  selectivos pueden desarrollar como efecto adverso común otros anticuerpos, como los que atacan al propio organismo, entre ellos se incluye a los anticuerpos antinucleares (ANA) y, con menor frecuencia, los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA), además de anticuerpos anti-fosfolípidos.<sup>(32)</sup>

La aparición de enfermedades autoinmunes durante el tratamiento biológico es un evento raro, que debe ser reconocido enseguida con el fin de optimizar la terapia farmacológica, sin incrementar los riesgos ni disminuir la expectativa de vida de los pacientes.<sup>(19,28)</sup> Los fármacos biológicos contra el TNF- $\alpha$  se le pueden unir en la superficie celular y conducir a la célula afectada a llevar a cabo la apoptosis. Este acontecimiento puede suscitar la liberación de autoantígenos derivados de los nucleosomas, que inducen la producción de anti-dsDNA en los pacientes que son genéticamente susceptibles.<sup>(30,33)</sup>

Alternativamente, los niveles disminuidos de TNF- $\alpha$  pueden conducir a un aumento generalizado de la actividad Th2, que puede llevar a la activación de células B y la formación de autoanticuerpos por medio de otras vías en las que interviene una gran variedad de citocinas.<sup>(33)</sup> Es frecuente detectar anticuerpos anti-fosfolípidos, por medio de ensayos anticardiolipina en pacientes con AR que reciben fármacos biológicos inhibidores del TNF- $\alpha$ .<sup>(30,20)</sup>

Una posible explicación para la inducción general de anticuerpos, preferentemente de tipo IgM e IgA, en pacientes tratados con estos biofármacos, es que la regulación a la baja de TNF- $\alpha$  se asocia con una regulación a la alta de IL-10, que baja el umbral de autorreactividad de las células B e induce la producción de anticuerpos.<sup>(17,31)</sup> Otro efecto no deseado de la administración terapéutica de fármacos biotecnológicos, como el adalimumab y el infliximab, es la generación de anticuerpos contra los fármacos ADA (anticuerpo antifármaco) administrados. Esto interfiere en su biodisponibilidad por afectación de la farmacocinética y farmacodinamia, y por lo que altera los efectos esperados, incluyendo la posibilidad de causar reacciones adversas agudas y retardadas en el lugar de la inyección por la misma causa.<sup>(20,30)</sup> Sin embargo, hay que destacar que existen estudios que han demostrado que la adición de un fármaco inmunosupresor puede reducir la inducción de ADA, ANA, anti-ADN y anti-fosfolípidos, así como las reacciones de hipersensibilidad.<sup>(20,30)</sup>

El lanzamiento de los inhibidores de TNF- $\alpha$  provocó que en los últimos 10 años se aprobaran más agentes terapéuticos con indicaciones más amplias. Sin embargo, a medida que la población ha recibido estos tratamientos se han documentado la presencia de varios problemas. Uno de los más importantes es la disminución de la eficacia clínica a largo plazo que se asocia estrechamente con la producción de ADA y la inmunogenicidad de los fármacos.<sup>(17,34)</sup>

Los medicamentos biotecnológicos ofrecen las ventajas de tener una mayor especificidad y una toxicidad reducida en comparación con las moléculas pequeñas fabricadas sintéticamente. Sin embargo, cuando son administrados en los pacientes los biofármacos conformados básicamente por proteínas, tienen el potencial de provocar al organismo, como cualquier agente exógeno, respuestas inmunes que pueden afectar directamente la seguridad del fármaco, la eficacia, y la potencia.<sup>(35)</sup>

### **Inmunogenicidad y adalimumab e infliximab**

La inmunogenicidad de un anticuerpo monoclonal está dada por su capacidad para inducir una respuesta inmune específica, humoral o celular y es el resultado del reconocimiento de una porción de una molécula o epítomos, que es reconocida posteriormente por los anticuerpos, receptores de las células B (BCR) o receptores de las células T (TCR). Aunque, generalmente, se considera que los epítomos provienen de moléculas exógenas, se ha demostrado que secuencias endógenas también pueden ser reconocidas y clasificadas como epítomos.<sup>(15,36)</sup> Los anticuerpos son glucoproteínas secretadas desde las células plasmáticas que forman parte del sistema inmunológico adaptativo, son capaces de detectar pequeñas diferencias moleculares de cualquier epítomo, diferenciarlo e intentar eliminarlo, a través de mecanismos como la neutralización de su acción u opsonización, facilitando así la fagocitosis o mediante la acción del complemento. Aunque existen diversos isotipos, los anticuerpos IgG representan la mayor parte de protección inmunitaria frente a biofármacos exógenos.<sup>(21,37,36)</sup>

Este fenómeno se comenzó a identificar a principios de este siglo, se estudió primero en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Crohn tratados con infliximab. En un inicio se sugirió que los pacientes podían desarrollar anticuerpos para

dicho fármaco, principalmente cuando se administraba en dosis incidentales. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que los anticuerpos se generan incluso con dosis programados y supervisadas.<sup>(36,37)</sup>

Son diversos los factores que intervienen en la inmunogenicidad de los biofármacos como pequeñas diferencias en la secuencia de la proteína y modificaciones postraduccionales en la fabricación, que pueden implicar, por ejemplo, la purificación, concentración, formulación o estabilización a largo plazo, entre otros. En muchos casos, no está totalmente definido qué es lo que condiciona la respuesta inmune, en otros no son sólo dependientes del biofármaco sino de la enfermedad, de la propia idiosincrasia del paciente y de la forma en cómo el propio biomedicamento es administrado.<sup>(35,38)</sup> Por un lado, los condicionantes genéticos del paciente determinan su facilidad para desarrollar anticuerpos frente a moléculas exógenas y para contraer la enfermedad subyacente, pero en general se acepta que la AR es particularmente inmunogénicas.<sup>(38)</sup>

La inmunogenicidad de los inhibidores del TNF- $\alpha$  ha sido estudiada por sus posibles repercusiones sobre la eficacia y la seguridad en su administración terapéutica.<sup>(16)</sup> Los diversos inhibidores tienen diferentes tasas de inmunogenicidad entre sí, que está influenciada por factores como la vía de administración, la medicación concomitante, la dosis del fármaco y esquema de tratamiento, la genética, la edad y el género, el estado inmunológico y nutricional, características de la enfermedad, el tamaño y la estructura del fármaco, el número de epítomos, la tasa de aclaramiento de complejos inmunitarias, y la solubilidad del fármaco.<sup>(29,39)</sup> Lo que sugiere que otros factores juegan un papel importante en el desarrollo de la resistencia terapéutica adquirida a nivel individual.<sup>(36)</sup>

### **Formación de anticuerpos antifármacos**

La formación de anticuerpos antifármacos (antidrug antibodies: ADA), está mediada por las respuestas inmunes a proteínas que se caracterizan por la formación de anticuerpos (respuesta inmune humoral) que podrían ser de células T independiente (Ti) o dependiente (Td). La producción de anticuerpos Ti puede generarse cuando las células B reconocen un epítomo en la proteína terapéutica y responden diferenciándose en células plasmáticas que producen anticuerpos, transitoriamente, de baja afinidad, en los que predominan los del tipo IgM.<sup>(38)</sup>

La activación de células Td de las células B se caracteriza por el cambio de clase de inmunoglobulina secretada, de IgM a IgG, el desarrollo de las células B de memoria que producen anticuerpos de mayor afinidad en mayor cantidad y las respuestas de duración más prolongada. La medición de las respuestas de IgG contra los fármacos por lo general indica que las células T están implicadas en la respuesta inmune.<sup>(40,35,37)</sup> La producción de anticuerpos anti-infliximab y anti-adalimumab Td en las proteínas terapéuticas puede ocurrir después de una o dos administraciones, permaneciendo durante períodos prolongados de tiempo, que en última instancia, es lo que puede llegar a inhibir la eficacia del producto terapéutico.<sup>(35,37)</sup>

Los inhibidores de TNF- $\alpha$  como el infliximab y el adalimumab son reconocidos como un material extraño en el cuerpo humano que contienen o se derivan de proteínas con potencial inmunológico, obtenidas de fuentes mamíferas, humanas y no humanas.<sup>(34,35,41)</sup> La respuesta del huésped ante estos fármacos biológicos, es inducir la formación de ADA que posteriormente se unen con los biofármacos blanco para producir un complejo inmune, lo que interfiere con su acción y facilita la depuración.<sup>(34)</sup>

Las recientes evaluaciones de la producción de anticuerpos IgM e IgA contra los fármacos anti TNF-  $\alpha$  en pacientes ambulatorios con AR activa sugieren que la correlación entre la presencia de anticuerpos contra los biofármacos y las respuestas clínicas o reacciones a la perfusión, dependen del tipo de anticuerpo (IgG, IgM o IgA) que está involucrado.<sup>(17,36)</sup> Además de las diferencias estructurales en los agentes anti TNF- $\alpha$  que intervienen directamente en su inmunogenicidad, el desarrollo de ADA también puede ser por la infección concomitante porque esta producción de anticuerpos es mediada por Td.<sup>(35,36,42)</sup>

La asociación entre la infección y la aparición de ADA puede ser debido al DNA bacteriano, que está enriquecido en motivos CpG no metilados, que en los mamíferos contienen una gran concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos, del DNA. Estas regiones conforman promotores de genes y pueden activar la expresión de CD86, la síntesis de IL-6 en las células B y la síntesis de INF- $\gamma$  por las células NK y células T CD4 ayudadoras que intervienen en gran parte en la inmunidad adaptativa.<sup>(43,44)</sup> Estos motivos, que expresan tanto el ADN de *Staphylococcus* como en *Escherichia coli*, pueden activar a las células B después de un bloqueo de TNF- $\alpha$ .<sup>(43)</sup> Las células dendríticas presentadoras de antígenos normales no expresan niveles suficientes de moléculas coestimuladoras, tales

como CD80, para activar las células T CD4 ayudadoras y estimular la posterior diferenciación de células B para la producción de anticuerpos. En estas condiciones, sólo polipéptidos altamente inmunogénicos desencadenan una respuesta inmune.<sup>(38,40,45)</sup> Sin embargo, durante las infecciones bacterianas agudas, las células dendríticas son inducidas a expresar altos niveles de moléculas coestimuladoras que disminuyen el umbral de activación de la célula T CD4 ayudadoras y, por lo tanto, generan una respuesta inmune Td que puede potenciar la respuesta inmunológica humoral que antes no generaba ninguna relevancia clínica.<sup>(40,45)</sup>

Las respuestas Td, son eventuales sobre el reconocimiento de epítopos derivados del infliximab y el adalumumab por las células T, y se lleva a cabo través de los procesos básicos de procesamiento de antígenos de proteína y presentación.<sup>(41,42)</sup> El biofármaco es fagocitado por las células presentadoras de antígeno (CPA) y procesado proteolíticamente en péptidos pequeños, para que posteriormente algunos de estos péptidos se unan al antígeno leucocitario humano (HLA) o complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II.

Las moléculas HLA (humano) y MHC (en humanos y en ratón), llevan a cabo la presentación del epítipo en la superficie celular de las APC (célula presentadora de antígeno).<sup>(37,39,46)</sup> Debido a que las poblaciones humanas expresan una serie de diferentes alelos HLA de clase II, la interacción entre el epítipo antigénico y HLA puede exhibir un espectro completo de estabilidades vinculantes.<sup>(37,46)</sup> Los polimorfismo de HLA y su impacto en la unión de péptidos específicos son los mecanismos primarios por los cuales la genética de los pacientes contribuye a la respuesta inmune a determinadas proteínas terapéuticas.<sup>(47)</sup> El reconocimiento del epítipo presentado en un complejo específico de antígeno-MHC de clase II de las APC es reconocido por las células T CD4 + y en combinación con las señales coestimuladoras generadas por la APC culmina en robusta activación de células Th2. Esto a su vez, facilita por medio de citocina y otras señales necesarias la diferenciación de un linfocito B ingenuo en una célula plasmática que va a sintetizar anticuerpos contra el epítipo del biofármaco, que generó la estimulación primaria.<sup>(26,37,46)</sup>

En la ausencia de células T CD4 ayudadoras activadas, las células B ingenuas no se activan específicamente al antígeno que está siendo presentado en el MHC II (aunque exista), y las células B se encuentran anérgicas o simplemente activan la cascada que finaliza en la apoptosis.<sup>(37,39)</sup> Por lo tanto, el reconocimiento por parte de las células T de epítopos de

péptidos derivados de un fármaco biotecnológico es el factor determinante de la formación de anticuerpos Td.<sup>(37)</sup> Además, es importante la contribución de las células T reguladoras que pueden proliferar y producir señales inhibitorias en respuesta a determinados epítomos de células T,<sup>(26,37,46)</sup> lo que resulta un tema que quiere destacar la presente investigación.

### **Perspectivas de su uso y futuro**

Actualmente, existen métodos de análisis de la concentración del biofármaco en plasma y de la cantidad de ADA IgG, que pueden evaluar la asociación entre una mayor síntesis de ADA y la resistencia clínica al fármaco. Además, pueden ayudar al médico tratante en la decisión de modificar la dosis de acuerdo a los lineamientos establecidos o cambiar a otro biofármaco equivalente para adecuar y optimizar el tratamiento.<sup>(44)</sup> Para lo que tiene que tener en cuenta que una dosis superior de un fármaco anti-TNF- $\alpha$  puede elevar el riesgo de efectos secundarios, tales como las infecciones, insuficiencia cardíaca o tumores malignos, además de elevar los costos invertidos a largo plazo.<sup>(39,41)</sup> Todo indica que estos biomarcadores podrían ser útiles para optimizar la terapia de fármacos biotecnológicos anti-TNF-a en la AR.<sup>(37,39)</sup>

Por lo que se puede concluir que la información disponible referente a inmunogenicidad por el uso e biofármacos anti -TNF- $\alpha$  en artritis reumatoide, establece como causa que, si la molécula empleada es estructuralmente más humanizada, esta tendrá menor inmunogenicidad comparada con las que no lo son.

### **Referencias bibliográficas**

1. McInnes I, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. N. Engl. J. Med. 2011;365(23):2205-19. DOI: [10.1056/NEJMra1004965](https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965)
2. England BR, Thiele GM, Mikuls TR. Anticitrullinated protein antibodies: origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(1):57-64.

3. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013;9:141-153. DOI: [10.1038/nrrheum.2012.237](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.237)
4. Tlaskalová H, Stěpánková R, Kozáková H, Hudcovic T, Vannucci L, Tučková L, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(2):110-20.
5. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, Bardales R, Elashoff D, Vangala S, Furst DE. 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;29(4):241-58. DOI: [10.1007/s40259-015-0134-5](https://doi.org/10.1007/s40259-015-0134-5)
6. Willrich MA, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res.* 2015;165(2):270-82. DOI: [10.1016/j.trsl.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.09.006)
7. Mesquita D Jr, Cruvinel WM, Resende LS, Mesquita FV, Silva NP, Câmara NO, Andrade LE. Follicular helper T cell in immunity and autoimmunity. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(5):e5209. DOI: [10.1590/1414-431X20165209](https://doi.org/10.1590/1414-431X20165209)
8. Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunology.* 2011;23(2):92-98.
9. Oka S, Furukawa H, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, et al. Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(7):1301-7. DOI: [10.1093/rheumatology/kew025](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew025)
10. Ayral X, Pickering E, Woodworth T, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(5):361-7.
11. Maciejewska H, Jüngel A, Gay R, Gay S. Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Mol. Immunol.* 2009;47(1):12-8.

12. Ronninger M, Guo Y, Shchetynsky K, Hill A, Khademi M, Olsson T, et al. The expression of splice forms for the rheumatoid arthritis risk associated gene PTPN22 is significantly different for patients compared to controls. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:A56.
13. Taylor P, Mehta P, Tull T. Aetiopathology of rheumatoid arthritis. *Medicine.* 2010;38(4):163-166.
14. Klareskog L, Lundberg K, Malmström V. Chapter Three - Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis: Citrulline Immunity and Beyond. *Advances in Immunology.* 2013;118:129-158.
15. Levy RA, Guzman R, Castañeda-Hernández G, Martínez-Vázquez M, Damian G, Cara C. Biology of anti-TNF agents in immune-mediated inflammatory diseases: therapeutic implications. *Immunotherapy.* 2016;8(12):1427-1436. DOI: [10.2217/imt-2016-0067](https://doi.org/10.2217/imt-2016-0067)
16. Mok CC, Tsai WC, Chen DY, Wei JC. Immunogenicity of anti-TNF biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(2):201-11. DOI: [10.1517/14712598.2016.1118457](https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1118457)
17. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380(9853):1590–605.
18. Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinott A, Varisco V, Battellino M, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun. Rev.* 2013;12:703-708.
19. Eng G, Stoltenberg M, Szkudlarek M, Bouchelouche P, Christensen R, Bliddal H, et al. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies with focus on dose. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2013;43(2):144-51.
20. Romas E, Gillespie M, Martin T. Involvement of receptor activator of NFκB ligand and tumor necrosis factor-α in bone destruction in rheumatoid arthritis *Bone.* 2002;30(2):340-346.
21. Emery P, Vencovský J, Ghil J, Kang JW. Response to: 'Comparing the immunogenicity of the etanercept biosimilar SB4 with the innovator etanercept: another consideration' by Marshall et al. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul;75(7):e38. DOI: [10.1136/annrheumdis-2016-209517](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209517)

22. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, Puppo F. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(1):43-52. DOI: [10.1517/14740338.2016.1112375](https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1112375)
23. Rákóczi É, Perge B, Végh E, Csomor P, Pusztai A, Szamosi S, Bodnár N, Szántó S, Szücs G, Szekanecz Z. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine.* 2016; pii: S1297-319X(16)00043-9. DOI: [10.1016/j.jbspin.2015.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.017)
24. Marshall L, Hickling T, Bill D, Mahgoub E. Comparing the immunogenicity of the etanercept biosimilar SB4 with the innovator etanercept: another consideration. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):e37. DOI: [10.1136/annrheumdis-2016-209502](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209502)
25. Chen DY, Chen YM, Hung WT, Chen HH, Hsieh CW, Chen YH, Huang WN, Hsieh TY. Immunogenicity, drug trough levels and therapeutic response in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis after 24-week golimumab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2261-4. DOI: [10.1136/annrheumdis-2015-207978](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207978)
26. Tun GS, Lobo AJ. Evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics and clinical efficacy of certolizumab pegol for Crohn's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(2):317-27. DOI: [10.1517/17425255.2015.995166](https://doi.org/10.1517/17425255.2015.995166)
27. Ferrero E, Zocchi MR, Magni E, Panzeri MC, Curnis F, Rugarli C, et al. Roles of tumor necrosis factor p55 and p75 receptors in TNF-alpha-induced vascular permeability. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001;281(4):C1173-9.
28. Quintana M, Apezteguía I. Las Buenas Prácticas en la Producción de Biológicos y los Sistemas de Gestión de la Calidad. *Rev Cubana Farmacia.* 2010;44(4):547-557.
29. Chaparro M, Guerra I, Muñoz P, Gisbert J. Systematic review: antibodies and anti-TNF- $\alpha$  levels in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012;35:971-986.
30. Katzung G, Masters S, Trevor A. *Farmacología básica y clínica.* 12aed. México: McGraw-Hill; 2012.
31. Atzeni F, Sarzi P. Autoantibody production in patients treated with anti-TNF-alpha. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2008;4:275-80.

32. Ramos M, Brito P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine*. 2007;86:242-51.
33. Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: safety aspects of taking the risk. *Autoimmun. Rev.* 2011;10:563-8.
34. O'Dell J, Mikuls T, Taylor T, Ahluwalia V, Brophy M, Warren S, Lew R, et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:307-18.
35. Seung J, Hyun K, Hae K, Na Young K, Jung L, Juryun K, et al. Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Int Immunopharmacol.* 2014;21(1):20-5.
36. Marits P, Landucci L, Sundin U, Davidsdottir L, Nilsson J, Befrits R, et al. Trough s-infliximab and antibodies towards infliximab in a cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. *J. Crohns. Colitis.* 2014. pii: S1873-9946(14)00013-0.
37. Carrascosa J. Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(6):471-479.
38. Jawa V, Cousens L, Awwad M, Wakshull E, Kropshofer H. T-cell dependent immunogenicity of protein therapeutics: Preclinical assessment and mitigation. *Clinical Immunology.* 2013;149(3PB):534-555.
39. Data Analysis for Promonitor® Kits. [acceso 22/04/2019] Disponible en: <https://www.myassays.com/promonitor.html>
40. Plasencia C, Pascual D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann. Rheum Dis.* 2012;71(12):1955-60.
41. Finckh A, Dudler J, Wermelinger F, Ciurea A, Kyburz D, Gabay C, et al. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine.* 2010;77(4):313-8.

42. Llinares F, de Salazar J, Gallego J, Soler G, Ramírez C, Heredia E, et al. Analytical and clinical evaluation of a new immunoassay for therapeutic drug monitoring of infliximab and adalimumab. Clin. Chem. Lab. Med. 2012;50(10):1845-7.
43. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen O, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of antitumour necrosis factor alpha antibodies. Scand. J. Gastroenterol. 2009;44:774-81.
44. Chen J, Nag S, Vidi PA, Irudayaraj J. Single molecule in vivo analysis of toll-like receptor 9 and CpG DNA interaction. PLoS One. 2011 Apr 4;6(4):e17991. DOI: [10.1371/journal.pone.0017991](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017991)
45. Ramos M, Perez R, Diaz C, Cuadrado M, Khamashta M, BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? Autoimmun. Rev. 2010;9:188-93.
46. Anderson P. Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Clinical Implications of Their Different Immunogenicity Profiles. Semin. Arthritis Rheum. 2005;34(5 Suppl 1):19-22.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que tienen conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez*: autor principal de la idea, estructuración y forma del texto, elaboración de imágenes, búsqueda de artículos y revisión final.

*Yessica Filorio Campos*: análisis de la parte clínica estructuración y forma del texto, elaboración de imágenes, búsqueda de artículos y revisión final.

*Mariana Ortiz Reynoso*: autor principal de la idea, estructuración y forma del texto, revisión de la terminología actual de fármacos biotecnológicos y revisión final.