



*Uso clínico de los inhibidores del TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal:
Una revisión bibliográfica*

Clinical use of tnf inhibitors in inflammatory bowel disease: A literature review

*Utilização clínica de inibidores do TNF na doença inflamatória intestinal: uma
revisão da literatura*

Isela Guadalupe Mora Bogantes^I
iselamora01@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-6877-9948>

María Sofía Alpízar Ramírez^{II}
msofalp@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-2832-7182>

Jorge Luis Badilla Balma^{III}
jorgeluis.badillabalma21@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0008-1219-5294>

Carol Daniela Arce Sanjur^{IV}
carolarce99@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0456-8413>

Correspondencia: iselamora01@gmail.com

Ciencias Médicas
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 02 de mayo de 2025 * **Aceptado:** 20 de junio de 2025 * **Publicado:** 28 de julio de 2025

- I. Médico General; Caja Costarricense de Seguro Social; Médico y Cirujano General egresado de la Universidad de Ciencias Médicas de Costa Rica; San José, Costa Rica
- II. Médico General; Caja Costarricense de Seguro Social; Médico y Cirujano General egresado de la Universidad de Ciencias Médicas de Costa Rica; San José, Costa Rica
- III. Médico General; Caja Costarricense de Seguro Social; Médico y Cirujano General egresado de la Universidad de Ciencias Médicas de Costa Rica; San José, Costa Rica
- IV. Médico General; Caja Costarricense de Seguro Social; Médico y Cirujano General egresado de la Universidad de Ciencias Médicas de Costa Rica; San José, Costa Rica

Resumen

Esta revisión tiene como objetivo llevar a cabo un análisis de literatura sobre la evidencia científica disponible en cuanto al uso de fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) resaltando sus beneficios terapéuticos y consideraciones clínicas que guían su indicación y seguimiento. La EII se caracteriza por una activación inmunitaria crónica o recidivante que conlleva a inflamación en el tracto digestivo de posible origen multifactorial. El TNF- α es una citoquina producida principalmente por macrófagos, linfocitos T activados y células epiteliales y se distingue por ser uno de los principales mediadores inflamatorios implicados en la patogénesis de la EII. Los inhibidores de TNF han demostrado reducir la progresión y posibles complicaciones de la EII, siendo los de primera generación (infliximab y adalimumab) los que tienen más evidencia de efectividad. En la actualidad se siguen desarrollando terapias innovadoras para el tratamiento de esta patología, que representan una promesa terapéutica que podría ampliar las opciones de tratamiento y beneficiar a más pacientes.

Palabras Clave: “Enfermedad inflamatoria intestinal”, “inhibidores del TNF”, “terapia biológica”

Abstract

This review aims to provide a comprehensive analysis of the current scientific evidence regarding the use of anti-tumor necrosis factor alpha (TNF- α) agents in the management of inflammatory bowel disease (IBD), with a focus on their therapeutic benefits and the clinical considerations guiding their indication and monitoring. IBD is characterized by chronic or recurrent immune activation leading to gastrointestinal tract inflammation, with a presumed multifactorial etiology. TNF- α is a cytokine primarily produced by macrophages, activated T lymphocytes, and epithelial cells, and plays a central role as a key pro-inflammatory mediator in the pathogenesis of IBD. TNF inhibitors have been shown to slow disease progression and reduce the risk of complications, with first-generation agents such as infliximab and adalimumab having the most robust evidence supporting their efficacy. Currently, novel therapeutic strategies continue to emerge, offering promising alternatives that may expand treatment options and benefit a broader population of patients.

Keywords: “Inflammatory bowel disease”, “TNF inhibitors”, “biologic therapy”

Resumo

Esta revisão tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica das evidências científicas disponíveis sobre o uso de fármacos anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na doença inflamatória intestinal (DII), destacando seus benefícios terapêuticos e as considerações clínicas que norteiam sua indicação e monitoramento. A DII é caracterizada por ativação imunológica crônica ou recidivante que leva à inflamação no trato digestivo, possivelmente de origem multifatorial. O TNF- α é uma citocina produzida principalmente por macrófagos, linfócitos T ativadas e células epiteliais, e se destaca como um dos principais mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da DII. Os inibidores do TNF demonstraram reduzir a progressão e as potenciais complicações da DII, sendo os inibidores de primeira geração (influximabe e adalimumabe) os que apresentam maior evidência de eficácia. Terapias inovadoras para o tratamento desta doença continuam a ser desenvolvidas, representando uma promessa terapêutica que poderá expandir as opções de tratamento e beneficiar mais pacientes.

Palavras-chave: “Doença inflamatória intestinal”, “inibidores do TNF”, “terapia biológica”

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) corresponde a una activación inmunitaria crónica o recidivante que conlleva a inflamación en el tracto digestivo. La etiología exacta de la EII se desconoce sin embargo parece ser multifactorial e implica una interacción compleja entre la susceptibilidad genética, factores ambientales, sistema inmunitario intestinal y la microbiota intestinal (1). La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerativa (CU) son las dos principales formas de EII, ambas comparten muchas características clínicas y epidemiológicas, sugiriendo que las causas subyacentes pueden ser similares. Sus principales diferencias radican en la profundidad de afectación del tejido histológico y la distribución anatómica en el tracto gastrointestinal (2).

Al tratarse de una patología crónica, que requiere el uso de fármacos diarios, es importante estructurar un adecuado plan de tratamiento para lograr mantener un equilibrio entre la eficacia y la calidad de vida del paciente. Los tratamientos convencionales implicados en la EII son el uso de corticosteroides, aminosalicilatos e inmunosupresores con el objetivo principal de inducir y mantener la remisión de la enfermedad (2,3).

La introducción de fármacos biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) ha presentado un avance científico importante en el manejo terapéutico de la EII, especialmente en enfermedades moderadas a severas que han sido refractarias al uso de terapias convencionales o que presentan intolerancia a las mismas. El TNF- α es uno de los principales mediadores inflamatorios implicados en la patogénesis de la EII, su papel se desempeña en la amplificación de la respuesta inflamatoria intestinal lo que contribuye a la disrupción de la mucosa intestinal (1, 4).

Los fármacos como el infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab han demostrado eficacia clínica evidente mediante ensayos clínicos donde su uso ha permitido reducir la cantidad de remisiones de la enfermedad así como la evitar la necesidad de intervenciones quirúrgicas y hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida de los pacientes. A pesar de sus beneficios clínicos, estos fármacos no se encuentran exentos de limitaciones dentro de los cuales se destaca principalmente la pérdida de respuesta secundaria, aparición de anticuerpos anti-fármaco, efectos adversos y su alto costo económico (5, 6).

El presente estudio tiene como objetivo revisar de manera actualizada la evidencia científica disponible sobre el uso de fármacos anti-TNF en la EII así como entender su rol en la fisiopatología de la enfermedad analizando sus beneficios terapéuticos y consideraciones clínicas que guían su indicación y seguimiento.

Metodología

En el presente artículo se realizó una revisión bibliográfica de información a partir de recopilación de información proveniente de diversas bases de datos científicas, entre ellas PubMed, Google Scholar, SciELO, Elsevier y Cochrane. Se emplearon palabras clave como “inhibidores del TNF”, “enfermedad inflamatoria intestinal”, “farmacocinética”, “farmacodinámica” y “evidencia clínica”, combinándolos mediante operadores conectores como “y” y “con”. Se tomaron en cuenta artículos redactados en inglés y español, sin restricción de fecha de publicación. Fueron descartados aquellos estudios que abordaban otras terapias para la enfermedad inflamatoria intestinal, por no ajustarse a los objetivos del trabajo, así como aquellos que presentaban información redundante.

Epidemiología de la EII

La EII tiene una distribución geográfica heterogénea, con patrones de prevalencia e incidencia que varían considerablemente entre las diferentes regiones. Globalmente, la EII afecta aproximadamente a 6.8 millones de personas, siendo más prevalente en mujeres que en hombres, no obstante, el género no se considera un factor de riesgo para esta enfermedad (7).

Las tasas de incidencias más altas se han reportado en las regiones de América del Norte y Europa Occidental mientras que las más bajas se encuentran Europa del Este, África, América Latina y Asia siendo éstas últimas las regiones de bajo riesgo (7). Tradicionalmente, la EII se manifiesta con un patrón bimodal tendiendo dos picos de incidencia, el primero entre los 15-30 años y el segundo entre los 50-70 años (8).

La distribución geográfica muestra una mayor prevalencia en países desarrollados y en zonas urbanas en comparación con países en vías de desarrollo y zonas rurales. Algunos factores ambientales podrían exacerbar el riesgo de EII como la implementación de un patrón alimentario occidental caracterizado por un bajo consumo de fibra, alto consumo de grasas y azúcares influyendo en la reducción de la diversidad de la microbiota intestinal. Asimismo, influyen otros factores como el tabaquismo, la creciente exposición al uso de antibióticos, la reducción de la lactancia materna y la mejora de las prácticas de higiene (9).

Fisiopatología de la EII y el rol del TNF- α

La etiología exacta de la EII es un tema que se sigue estudiando, sin embargo, existe un consenso general de que la predisposición genética, los factores ambientales, la alteración de la microbiota intestinal y disfunción inmunológica aberrante ante los componentes lumbales (1). Se han identificado más de 200 loci genéticos asociados con la EII, incluidos los NOD2, IL23R, y ATG16L1, implicados en el reconocimiento bacteriano, autofagia y regulación inmunológica. Estos componentes afectan la barrera epitelial intestinal lo que implica una fácil penetración de agentes microbianos lo que genera una respuesta inflamatoria crónica (10).

La microbiota intestinal es una fuente de ricos biomarcadores asociados al EII. Se ha demostrado que los pacientes con EII presentan una disbiosis intestinal, donde hay disminución de bacterias beneficiosas para la microbiota intestinal como la *Faecalibacterium prausnitzii* y aumento de microorganismos proinflamatorios como *Escherichia Coli* (5, 10). Las citoquinas como agentes

mediadores de la inflamación presentan un desequilibrio en la EII. La mucosa del tracto gastrointestinal tiene un grado de tolerancia inmunológica, sin embargo en la EII se produce una activación excesiva de células del sistema inmune innato y adaptativo, que liberan forma desregulada citoquinas proinflamatorias como TNF-a, TNF, IL-13, IL-17 y IFN- γ (10, 11).

El TNF-a es una citoquina producida principalmente por macrófagos, linfocitos T activados y células epiteliales. Esta citoquina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la EII. Existen dos formas de TNF-a una transmembrana y otra soluble ambas formas se unen al receptor I del TNF activando vías de señalización como MAPK y NF- κ B permitiendo la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales facilitando el reclutamiento de leucocitos a la mucosa. Además, activa vías de señalización como la MLKL y la caspasa-8 que conllevan a la apoptosis y necroptosis de los enterocitos, lo que contribuye a disrupción de la barrera intestinal. Promueve también la activación de células inmunes y vías intracelulares como NF- κ B que perpetúa la inflamación crónica y la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y IL-6 (1, 10, 11) .

Los fármacos anti-TNF brindan una opción más efectiva y específica en el manejo de las enfermedades inflamatorias. Estos fármacos bloquean e inhiben la función del TNF-a al impedir que se una a sus receptores en la superficie de las células del sistema inmunológico permitiendo no activar las vías de señalización que conllevan a un estado proinflamatorio perjudicial para el tracto gastrointestinal (12).

Farmacocinética de los anti-TNF

La deficiencia de la farmacocinética de los fármacos anti-TNF se caracterizan por concentraciones indetectables o supratrapeúticas asociadas a una rápida depuración del fármaco o bien con el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco. Esta va a depender de su estructura molecular, vía de administración y factores propios del individuo como presencia de anticuerpos anti-fármaco, peso, concentración de albúmina sérica y la presencia de polimorfismos funcionales de gen FCGR3A (5, 6).

El peso es predictor importante de la falta de respuesta de los fármacos anti-TNF, se ha demostrado que índices de masa corporal altos se relacionan con un mayor riesgo de falta de respuesta primaria. La albúmina es uno de los principales transportadores a nivel sanguíneo, para evitar su degradación,

los fármacos anti-TNF se unen a esta molécula, niveles bajos de albúmina predisponen a menor concentración farmacológica. Estudios además han demostrado que el fenotipo FCGR34A VV se asoció con una respuesta clínica reducida en pacientes con EII (5).

Farmacodinámica de los anti-TNF

Los anticuerpos monoclonales anti-TNF ejercen sus efectos inhibiendo la respuesta proinflamatoria y el daño tisular mediados por esta citoquina (13). Estos fármacos se unen al TNF- α y neutralizan su actividad biológica, ya sea en su forma soluble o unido a membranas, ejerciendo una citotoxicidad directa mediada por el complemento y/o anticuerpos, provocando apoptosis (14).

Anti-TNF más utilizados para el tratamiento de la EII

Los inhibidores de TNF son utilizados con el objetivo de reducir la progresión y posibles complicaciones de la EII. El infliximab (IFX) fue el primer agente biológico aprobado para la EII en Estados Unidos, seguido del adalimumab, golimumab y el certolizumab pegol (15).

El IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico, 75% humano y 25% murino, su uso está aprobado en colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Su administración es por vía intravenosa (14). Se ha demostrado que tras un uso continuo y prolongado del IFX hay una disminución en las tasas de colectomía y hospitalizaciones (13). El adalimumab y el golimumab son de origen 100% humano, y su administración es subcutánea (SC). El adalimumab al igual que IFX, está aprobado para UC y EC, el golimumab está limitado a la CU. Por otra parte, el certolizumab pegol, que de igual forma se administra de forma SC, es un fragmento de anticuerpo Fab humanizado. Este no activa el complemento y tampoco activa la citotoxicidad, su uso está limitado a EC (14).

Estos fármacos, para el tratamiento de EC, se utilizan en caso de refractariedad o dependencia a esteroides, refractariedad a inmunomoduladores, enfermedad activa severa con factores pronósticos adversos y en caso de enfermedad fistulizante. Por otra parte, en la UC están indicados si hay refractariedad o dependencia a esteroides y/o inmunomoduladores (15). Además, se pueden utilizar para evitar recaídas postquirúrgicas en pacientes con alto riesgo de recidiva y para manejo de manifestaciones extraintestinales de las enfermedades inflamatorias intestinales (14).

Esquemas de dosificaciones

El inicio de estos fármacos debe ser idealmente en los 2 primeros años desde el inicio de los síntomas ya que se asocia con mayor eficacia. En el cuadro 1 se resume el esquema de dosificación de inicio y mantenimiento de los principales anti-TNF utilizados (15).

Cuadro 1. Principales anti-TNF y su dosificación

Anti-TNF	Administración	Dosis de inducción	Dosis mantenimiento
Infliximab	IV	Semanas 0, 2 y 6: 5 mg/kg	5 mg/kg cada 8 semanas
Adalimumab	SC	Semana 0: 160 mg	40 mg cada 2 semanas
		Semana 2: 80 mg	
		Semana 4: 40 mg	
Certolizumab pegol	SC	Semanas 0, 2 y 4: 400 mg	400 mg cada 4 semanas
Golimumab	SC	< 80 kg Semana 0: 200 mg Semana 2: 100 mg	50 mg cada 4 semanas
		>80 kg Semana 0: 200 mg Semana 2: 100 mg	100 mg cada 4 semanas

Adaptado de: Vulliemoz, Brand, Jullierat, Mottet, Ben-Horin, Michetti. 2020. y Sambuelli A, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, Belicoso M, Huernos S. 2019. (14,15)

Las contraindicaciones para el uso de anti-TNF son la sepsis o la presencia de abscesos, tuberculosis, anafilaxis, cáncer o linfoma, neuritis óptica e insuficiencia cardiaca congestiva NYHA III/IV. Además, previo a su inicio, debe realizarse una historia clínica exhaustiva donde se verifique el estatus de inmunizaciones del paciente. Aunado a lo anterior, se debe realizar el tamizaje para virus de la hepatitis C y B, Epstein-Barr, Citomegalovirus y VIH; infección con *M. tuberculosis*, tanto pulmonar como sistémica, *C. difficile* y otras bacterias, parásitos o virus en heces. Sumado a esto, una endoscopia con biopsia y laboratorios de base pertinentes (14,15).

Como cualquier droga, los anti-TNF tienen efectos adversos los cuales se pueden clasificar en infecciosos y no infecciosos. Los primeros se asocian principalmente a reacciones de infusión ya sea tempranas como prurito, cefalea, mareos y ruborización o tardías como artralgia, fiebre, malestar e incluso lesión renal mediada por complejos inmunes. Para prevenir estos efectos, se puede utilizar fármacos profilácticos como el paracetamol, difenhidramina o esteroides (15). Por otra parte, las infecciones oportunistas son de las principales preocupaciones con el uso de anti-TNF, la neumonía destaca como la complicación infecciosa más común (14,15). Es importante mencionar que estas drogas están asociadas a un riesgo aumentado de desarrollar melanoma y linfoma hepatoesplénico de células T (15).

Los anti-TNF son drogas que han mejorado significativamente, y son fundamentales para el manejo de las EII. Lamentablemente, cerca de 40% de los pacientes no responden al tratamiento y, de los que sí presentan una mejoría al inicio, hasta un 46% pueden perder la respuesta al mismo tras 1 año de tratamiento. Estrategias como escalación o aumento en frecuencia de las dosis y terapias combinadas con otros agentes pueden ser útiles para lograr una respuesta a largo plazo. Es recomendado medir los niveles séricos del medicamento y anticuerpos anti-droga ya que el efecto terapéutico es dosis dependiente (13).

Evidencia clínica y eficacia del uso de anti-TNF en EII

Como se ha discutido anteriormente, los inhibidores del TNF muestran una notable efectividad demostrada para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Como es de esperar, diferentes moléculas han demostrado diferentes niveles de efectividad en el tratamiento de esta patología (16). Por ejemplo, se ha evidenciado que los fármacos que realmente han demostrado eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la patología son el infliximab y adalimumab. Diferentes estudios han mostrado que los anti-TNF de primera generación, como lo

son los nombrados anteriormente, tiene un impacto más significativo en el manejo crónico de la enfermedad (16).

Probablemente la formulación con más evidencia clínica y respaldo es el infliximab. Este fármaco se considera el gold standard para la inducción y preservación del tratamiento con anti-TNF por su gran base científica (16). Mantener niveles de infliximab en sangre mayores a 3 mg/ml en sangre ha demostrado ser efectivo para mantener la remisión clínica de la enfermedad sin la necesidad de uso de corticosteroides (17). Asimismo, la evidencia indica que la combinación del anti-TNF junto con un inmunomodulador de otra categoría, como metotrexato o azatioprina, mejora sustancialmente la efectividad del tratamiento (16). Investigaciones han evidenciado superioridad en cuanto en eficacia al utilizar terapia combinada azatioprina-infliximab comparado al uso de monoterapia con alguno de los medicamentos (18,19).

Una interrogante importante que surgió en el momento que se comenzó a hacer uso de los inhibidores del TNF para la EII es si existe relación entre la administración temprana del fármaco y los resultados clínicos. Se ha demostrado que el inicio temprano del tratamiento con anti-TNF en pacientes con EII se asocia a una reducción del riesgo de desarrollar estenosis intestinal en comparación con el inicio de la terapia anti-TNF más de dos años después del diagnóstico. Igualmente se ha evidenciado una reducción del riesgo de cirugía intestinal, cirugía perianal y cualquier otra complicación relacionada con la enfermedad al implementar un comienzo temprano (19).

Un factor importante que en los últimos años ha tomado valor es el uso de la monitorización terapéutica del fármaco. Mediante la monitorización se puede hacer mediciones de anticuerpos contra el fármaco y del rango valle de la droga. De esta manera, no solo se mejora la efectividad del tratamiento sino que también se reducen los potenciales efectos secundarios negativos. (16)

Perspectivas futuras y nuevas terapias

Dada su completa fisiopatología y variables manifestaciones clínicas, los tratamientos para la enfermedad inflamatoria han ido evolucionando conforme nuevas terapias se han vuelto disponibles para los pacientes. El uso de agentes biológicos como los inhibidores del TNF han venido a revolucionar y mejorar la calidad de los pacientes. Pese a lo mencionado anteriormente,

se siguen desarrollando nuevas terapias con el fin de encontrar cada vez más un agente con una alta efectividad y un bajo perfil de efectos secundarios (20).

Dentro de los nuevos tratamientos se encuentran agentes biológicos como anticuerpos anti-integrinas y anti-interleucina (IL)-23, moléculas pequeñas como inhibidores de la cinasa Janus (JAK), moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR) y terapias con células madre (20). Por ejemplo, la evidencia indica resultados prometedores con los inhibidores selectivos del JAK como el Filgotinib, que fue aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerativa por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en la Unión Europea en el año 2021 (20,21).

Asimismo, vale la pena mencionar y destacar las terapias anti integrinas. El etrolizumab es un anticuerpo anti-integrina b7 que bloquea las integrinas a4b7 y aEb7 y, por lo tanto, reduce el tráfico y la retención de linfocitos b7 positivos en la mucosa intestinal inflamada al inhibir la interacción con la E-cadherina (22). Actualmente se encuentra en fase III de investigación y ha demostrado efectividad en varios puntos relacionados con la evolución de la patología, como por ejemplo la mejoría y la remisión endoscópica y la remisión histológica (23).

Del mismo modo, los moduladores de S1PR ofrecen un mecanismo de acción único mediante la captura de linfocitos dentro de los órganos linfoides y su eficacia para la EII se sigue estudiando, especialmente la CU. Los anticuerpos monoclonales selectivos IL-23p19 se han investigado principalmente en la EC, junto con mirikizumab en la CU, y ha mostrado resultados muy prometedores con un buen perfil de seguridad (20).

Conclusión

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa han venido a transformar de manera significativa el abordaje terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal. Han demostrado eficacia en la prevención de complicaciones a largo plazo, como la progresión estructural, las hospitalizaciones y las intervenciones quirúrgicas, especialmente cuando se utilizan en etapas tempranas del tratamiento. Como se mencionó, el uso de los anti-TNF no garantiza remisión total de la patología ni está exento de efectos secundarios. Es por eso que una constante actualización y entrenamiento de los profesionales de salud que recetan estos medicamentos es indispensable para su uso correcto. A la hora de implementarlos dentro del régimen terapéutico en pacientes con EII

se debe tomar una decisión individualizada, tomando en cuenta la evidencia científica y el correcto seguimiento de su respuesta. El desarrollo continuo de nuevas terapias biológicas y moléculas pequeñas representa una promesa terapéutica adicional que podría ampliar las opciones de tratamiento y beneficiar a un espectro más amplio de pacientes con esta patología.

Bibliografía

1. Zeng Z, Lin H, Jiang M, Yuan J, Li X, Jia Y, et al. Anti-TNF α in inflammatory bowel disease: from originators to biosimilars. *Frontiers In Pharmacology*. 24 de julio de 2024;15.
2. Mohan LJ, Daly JS, Ryan BM, Ramtoola Z. Oral infliximab nanomedicines for targeted treatment of inflammatory bowel diseases. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 13 de enero de 2023;183:106379.
3. Ruder B, Atreya R, Becker C. Tumour Necrosis Factor Alpha in Intestinal Homeostasis and Gut Related Diseases. *International Journal Of Molecular Sciences*. 16 de abril de 2019;20(8):1887.
4. Morales SSF, Orrego AMG. Guía diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Medica Sinergia*. 1 de septiembre de 2021;6(9):e713.
5. Wang LF, Chen PR, He SK, Duan SH, Zhang Y. Predictors and optimal management of tumor necrosis factor antagonist nonresponse in inflammatory bowel disease: A literature review. *World Journal Of Gastroenterology [Internet]*. 2 de agosto de 2023;29(29):4481-98.
6. Llinares-Esquerdo M, Martínez-Pérez S, García-Monsalve A, Rodríguez-Lucena F, Jiménez-Pulido I, Navarro-Ruíz A, et al. Monitorización farmacocinética de antagonistas del factor de necrosis tumoral: utilidad clínica en enfermedad inflamatoria intestinal.
7. Steinwurz F, Machado MB, Veitia G, De Paula JA, Martinez SB, Vergara BI, et al. Latin America consensus statement inflammatory bowel disease: importance of timely access to diagnosis and treatment. *Therapeutic Advances In Gastroenterology*. 16.
8. Morales SSF, Orrego AMG. Guía diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Medica Sinergia*. 1 de septiembre de 2021;6(9):e713.

9. Lin D, Jin Y, Shao X, Xu Y, Ma G, Jiang Y, et al. Global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease, 1990–2021: Insights from the global burden of disease 2021. *International Journal Of Colorectal Disease*. 7 de septiembre de 2024;39(1).
10. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World Journal Of Gastroenterology*. 1 de enero de 2016;22(42):9300.
11. Cui G, Fan Q, Li Z, Goll R, Florholmen J. Evaluation of anti-TNF therapeutic response in patients with inflammatory bowel disease: Current and novel biomarkers. *EBioMedicine*. 1 de abril de 2021;66:103329.
12. Sánchez-Jarrín A, Tufiño-Aguilar A. Vista de Desarrollo y aplicación de terapias con agentes Anti TNF-alfa dirigidas para tratar la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.
13. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of inflammatory bowel disease: a comprehensive review. *Frontiers in medicine*. 2021 Dec 20;8:765474.
14. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, Bellicoso M, Huernos S. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2019;49(2).
15. Vulliemoz M, Brand S, Juillerat P, Mottet C, Ben-Horin S, Michetti P. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical recommendations and a user's guide: an update. *Digestion*. 2020 Sep 29;101(Suppl. 1):16-26.
16. Mirza, Muhammad Sohail S., Maria Khan, Md S. Rahman, Ayman Nadeem, Goutham R. Anugu, Mohd Diya Masmoum, Zainab Hameed, Muhammad H. Khawar, and Muzafar Mansoor. 2024. "Comparative Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Therapy in Inducing and Maintaining Remission from Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* 36 (9):105-21.
17. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal 'Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-1351.e1.
18. Colombel J, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al. Randomized clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with 'Crohn's disease 4. Comparative Role of Anti-TNF Agents versus IL-12/23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease: An

- Updated Review– a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(8):734-46.
19. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, et al. Impact of the early use of immunomodulators or TNF antagonists on bowel damage and surgery in ‘Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(8):977-89.
20. Santiago P, Braga-Neto MB, Loftus EV. Novel Therapies for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2022 Aug;18(8):453-465.
21. Namour F, Diderichsen PM, Cox E, Vayssière B, Van der Aa A, Tasset C, Van't Klooster G. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Filgotinib (GLPG0634), a Selective JAK1 Inhibitor, in Support of Phase IIB Dose Selection. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Aug;54(8):859-74.
22. Lichnog C, Klabunde S, Becker E, et al. Cellular mechanisms of etrolizumab treatment in inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol.* 2019;10:39.
23. Vermeire S, Lakatos PL, Ritter T, et al; LAUREL Study Group. Etrolizumab for maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (LAUREL): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(1):28-37.