

ACTUALIZACIÓN EN LA TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS Y BIOSIMILARES.

SEGUNDA PARTE

UPDATE OF THE THERAPEUTICS OF
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (EII).
BIOLOGICAL AND BIOSIMILAR TREATMENTS.
SECOND PART.

**MARINA
BLANCO PANIAGUA ¹**

**RUBÉN
MARTÍNEZ GUTIÉRREZ ²**

¹ ENFERMERA
HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE
VALDECILLA

² ENFERMERO
COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO
DE LEÓN

 C/ Altos de Nava s/n
24071 León

 leonsanitario@gmail.com

Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal aún a principalmente a la Enfermedad de Crohn y a la Colitis Ulcerosa. Estas patologías afectan de forma crónica al aparato digestivo y su incidencia continúa en aumento a nivel mundial. Dentro del vasto abanico de opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento los fármacos biológicos y biosimilares se han posicionado como uno de los más empleados en los últimos 30 años. Los fármacos biológicos están orientados a entorpecer el proceso inflamatorio y lo consiguen actuando sobre el factor de necrosis tumoral, ocupando los receptores de las integrinas o bloqueando algunas citoquinas. Los biosimilares son sustancias equivalentes a estos, pero no idénticas, con un coste mucho menor.

Palabras clave

*enfermedad inflamatoria intestinal,
enfermedad de crohn, colitis ulcerosa, terapia,
pequeña molécula*

Abstract

Inflammatory Bowel Disease mainly combines Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. These pathologies chronically affect the digestive system and their incidence continues to grow worldwide. Within the immense range of therapeutic options available for its treatment, biological and biosimilar drugs have positioned themselves as one of the most widely used in the last 30 years. Biological drugs are aimed at slowing down the inflammatory process and do so by acting on tumor necrosis factors, occupying the integrin receptors, or blocking some cytokines. Biosimilars are substances equivalent to these, but not identical, for a much affordable cost.

Keywords

*inflammatory bowel disease,
crohn disease, ulcerative colitis, therapy,
small molecule*

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal, en lo sucesivo EII, aúna principalmente las formas clínicas de la Enfermedad de Crohn (EC) y de la Colitis Ulcerosa (CU) [1](#). Se desconoce su origen exacto y se acepta la multicausalidad como etiopatogenia de ambas manifestaciones que se diferencian, grosso modo, por la localización y profundidad a la que afecta la inflamación de las células del aparato digestivo. La EII es una enfermedad crónica cuya incidencia continúa aumentando a nivel mundial [1-3](#) y que en Europa afecta a más de 2 millones de personas [2,4](#). Se desarrolla en períodos de brote-remisión suponiendo cierto grado de incapacidad en los adultos jóvenes, época en la que se diagnostica con mayor asiduidad [2](#), aunque generalmente estas patologías requieren control médico de por vida [5](#).

En el abordaje de la EII conviene recordar que no existe, por el momento, un tratamiento curativo, y que las terapias empleadas combaten la inflamación actuando con mayor o menor especificidad sobre alguna de las etapas de la respuesta inflamatoria [3](#), por ser esta su característica principal. Para ello, hasta el momento, se emplean

dos grandes conjuntos de fármacos. Estos dos grupos son, por un lado, las pequeñas moléculas (small molecules, SMS) [6](#) que se pormenorizaron en la entrega anterior y, por otro lado, las moléculas grandes (large molecules, LMs), denominadas comúnmente biológicos. Será precisamente este segundo grupo de fármacos el que se detalle en lo sucesivo atendiendo a la siguiente distribución:

- Fármacos biológicos
 - Anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFα)
 - Anti moléculas de adhesión
 - Anticitoquinas
 - Terapia biológica combinada
- Fármacos biosimilares
- Otros: intended copies, biosimilars...

Como parte de una serie de artículos, este estudio se desarrolla con el objetivo de ofrecer a los profesionales una actualización sobre las opciones de tratamiento y/o control de la EII sin pretender constituir en ningún momento un manual de tratamiento.

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Los fármacos biológicos, también denominados biofármacos y, más frecuentemente biológicos, se definen como sustancias sintetizadas a partir de sistemas vivos (fundamentalmente humanos y animales, pero también de bacterias y células vegetales) tales como microorganismos, órganos, tejidos, fluidos o células [7](#). Dentro de estos, se denominan fármacos biotecnológicos cuando para su elaboración se precisan técnicas recombinantes de implantación de material genético llevadas a cabo en un laboratorio [7](#). A pesar de estas diferencias etimológicas, no es infrecuente que ambos grupos se denominen indistintamente como biológicos [8,9](#).

Estos fármacos surgen a finales de los años noventa [10,11](#) y se administran a través de una vía parenteral para mejorar la calidad de vida de los enfermos [1,8,11,12](#). De forma novedosa, han supuesto en el tratamiento de la EII un notable avance debido a su capacidad para modificar el curso de la enfermedad en algunas ocasiones [8,10](#). Sin embargo, precisamente por estar sintetizadas a partir de sistemas vivos su producción es limitada y su coste ex-

cesivamente elevado [8,11,12](#) en relación a otras sustancias empleadas en el tratamiento de estas patologías, por lo que su uso puede estar acotado. Otra de las peculiaridades de estas grandes moléculas es que tienen la capacidad de producir inmunogenicidad, esto es, pueden inducir una respuesta inmunitaria adaptativa que a largo plazo constituye la memoria inmunológica [13-15](#). Esta memoria inmunológica no necesariamente causa efectos adversos en sí misma, pero podría ser responsable de reacciones anafilácticas o de la formación de anticuerpos anti-fármaco (o anticuerpos anti-drogas, ADA), que se unen al fármaco y lo neutralizan evitando que desarrolle su acción [14,15](#). La inmunogenicidad de un biológico se ve modificada por múltiples factores tanto endógenos como exógenos [14](#): la enfermedad de base, los factores genéticos, el estado inmunológico basal, la vía de administración del fármaco, la dosis o la frecuencia de administración, la duración del tratamiento...

Existen numerosos fármacos biológicos que actúan sobre diferentes dianas dentro de la respuesta inflamatoria, por ser esta la característica por excelencia de las EII. En la [tabla 1](#) se resumen los tratamientos bioló-

La Enfermedad
Inflamatoria
Intestinal, aúna
principalmente
las formas clínicas
de la Enfermedad
de Crohn y de la
Colitis Ulcerosa

Tabla 1.
Tratamientos biológicos aprobados en España actualmente

Grupo Farmacológico	Principio Activo	Vía Administración
Anti-TNFα	Infliximab Adalimumab Golimumab	Endovenosa Subcutánea Subcutánea
Antagonistas de los receptores de integrina	Vedolizumab	Endovenosa
Bloqueantes de IL-12 e IL-23	Ustekinumab	Endovenoso · Subcutáneo

Elaboración propia

gicos aprobados actualmente en España para la EII.

A continuación, se clasifican y exponen atendiendo a su mecanismo de acción [1](#), [11](#), [16](#):

Fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFα)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) es una citoquina proinflamatoria que presenta un papel relevante en la EII ya que su producción se encuentra aumentada en los pacientes que la padecen [16](#). Los fármacos antiTNFα son anticuerpos monoclonales (de ahí el sufijo -mab de sus nomenclaturas, del inglés monoclonal antibodies) [17](#) con potentes efectos antiinflamatorios que bloquean los mediadores de la inflamación encargados de promover

la transcripción de genes y el reclutamiento de las células inflamatorias induciendo la apoptosis de las mismas [11](#), [16](#). Este es el mecanismo de acción de la mayoría de los biológicos empleados en la EII [1](#).

A este grupo de fármacos pertenecen infliximab, adalimumab y golimumab [8](#), [9](#), [11](#), [16](#), [18](#). Infliximab, remicade®, es el primer biológico aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (AEM) para el tratamiento de la EII [10](#), [11](#), [19](#) hace poco más de veinte años y el mayor ampliamente utilizado hoy en día en la práctica clínica para el tratamiento de la CU y la EC [12](#), [16](#), [18](#), [19](#). Se administra de forma endovenosa [16](#) en la fase de mantenimiento de estas dos patologías, así como en la etapa de inducción en aquellos pacientes que resultan re-

fractarios a la terapia convencional (pequeñas moléculas). Adalimumab, humira®, es de características similares al anterior. En esta ocasión, la administración ofrece la ventaja de realizarse a través de la vía subcutánea mediante jeringas precargadas [16](#). Está indicado en las fases de mantenimiento de CU y EC cuando el infliximab no produce ninguna respuesta o provoca reacciones adversas [18](#). Finalmente, golimumab, simponi®, es el más reciente y específico de los tres [11](#). Al igual que adalimumab, se presenta en jeringas precargadas para su administración por vía subcutánea [1](#), [11](#), [16](#). Se emplea tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento de la CU moderada o grave, y supone una buena alternativa a los fármacos anteriores en caso de intolerancia o de falta de respuesta a los mismos, así como a los tratamientos convencionales [11](#), [18](#). En fase de estudio se encuentran otras sustancias como avaximab [1](#).

Los fármacos que actúan frente al TNFα no están exentos de efectos adversos [4](#), [11](#), [20](#), [21](#). La complicación más frecuente ligada a este grupo de fármacos es la infección. Entre ellas destacan las infecciones oportunistas, tanto bacterianas

(listeriosis, tuberculosis) como fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomycosis), siendo mayor el riesgo de sufrirlas cuanto mayor es la edad del enfermo [21](#), [22](#). La terapia anti-TNF también se asocia a un mayor riesgo de reactivación de los virus herpes zóster y virus de la hepatitis B [21](#), [22](#). Más allá del aspecto infeccioso, y aún con resultados susceptibles de discusión, estas sustancias pueden vincularse también con mayor riesgo de melanomas en la piel, linfoma de Hodgkin, reacciones psoriásicas, procesos de desmielinización, reacciones similares al lupus, neutropenia y elevación de las transaminasas [21](#). No obstante, debido a la baja frecuencia con que estas se desarrollan, los beneficios de estas terapias superan claramente los potenciales riesgos aquí mencionados [21](#). Además, en los tratamientos endovenosos pueden ocurrir reacciones agudas de la infusión y/o otras reacciones que son más retardadas, que suelen ceder disminuyendo el ritmo de infusión o con la administración de premedicación.

Estos fármacos anti-TNFα han supuesto un enorme avance en el tratamiento de la EII en las últimas décadas mejorando la calidad de vida [8](#), [11](#), [12](#) y, secundariamente, disminuyendo

A diferencia de los antagonistas del TNF α , las infecciones más graves se relacionan con la edad más joven y el uso concomitante de fármacos como los corticosteroides y los opiáceos

tanto los ingresos hospitalarios [8, 11](#) como la necesidad de cirugía en estos pacientes [8, 11](#). Sin embargo, la aparición de los efectos secundarios mencionados con anterioridad [11](#), la pérdida de respuesta a los mismos [11](#), así como su elevadísimo coste [8, 11, 12](#), han llevado al desarrollo de nuevos tratamientos orientados hacia nuevas dianas.

Fármacos anti-integrinas/ Antagonistas de los receptores de integrina/ Antimoléculas de adhesión

Las integrinas son glicoproteínas de la membrana celular que funcionan como receptores facilitando la entrada de células inflamatorias desde los vasos sanguíneos al intestino [11, 16](#). Estas células aparecen aumentadas en pacientes con EII, por el reclutamiento persistente de grandes cantidades de leucocitos de la sangre hacia la mucosa intestinal [10, 11](#). Los fármacos anti-integrinas ocupan estos receptores neutralizando las moléculas de adhesión implicadas en la migración de células al foco inflamatorio [13, 18](#).

A este grupo pertenecen fármacos como natalizumab y vedolizumab [1, 9-11, 13, 18,](#)

[23](#). De ellos, el natalizumab fue el primero en demostrar su eficacia frente a la EC, tanto en la inducción como en el mantenimiento [13, 23](#), pero sus efectos adversos impidieron su total implantación y desaconsejan su uso en algunos países como España. El Vedolizumab, entyvio® [1, 7, 10, 11](#) por su parte, es más selectivo que su predecesor natalizumab a la hora de bloquear la migración de linfocitos hacia el intestino, sin afectar a otros órganos como el sistema nervioso [11](#). Se administra de forma endovenosa [7, 11](#) y está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la AEM para la CU moderada-grave o como segunda línea para EC cuando no responde a la terapia convencional (pequeña moléculas) ni a los anti-TNF α [10, 11, 13](#). Paradójicamente, resulta ser más efectivo sobre la CU cuando no se han empleado previamente inhibidores del TNF α [10](#). Este fármaco es adecuado para aquellos a los que se les contraindican los anti-TNF α [10](#).

Las sustancias etrolizumab [1, 10](#) y alicaforsen [6, 18](#) emplean el mismo mecanismo de acción, pero se encuentran aún en fase de estudio.

Los fármacos antagonistas de

los receptores de integrina, de manera análoga a la mayoría de los fármacos, no están libres de efectos secundarios. La leucoencefalopatía multifocal progresiva [1, 4, 10, 13, 23](#), se asoció como el efecto adverso más preocupante de Natalizumab, hecho que llevó a su retirada del mercado. El Vedolizumab, entyvio® [1, 7, 10, 11, 21](#), por su parte, conlleva cierta seguridad infecciosa (incluida frente a la leucoencefalopatía multifocal progresiva [4, 22, 24](#)) y apenas incrementa el riesgo de infecciones oportunistas [10, 22](#). Debido a su mayor selectividad gastrointestinal, las infecciones (causadas con mayor frecuencia por Clostridium) ocurren a este nivel (sistema gastrointestinal) [22](#), así como neoplasias malignas [4](#). A diferencia de los antagonistas del TNF α , las infecciones más graves se relacionan con la edad más joven y el uso concomitante de fármacos como los corticosteroides y los opiáceos [21, 22](#). Las reacciones vinculadas con la infusión de fármacos endovenosos son infrecuentes [24](#). A pesar de todo, el perfil de seguridad beneficio-riesgo sigue siendo positivo para el uso de vedolizumab en el tratamiento de la EII aunque por tratarse de terapias tan novedosas se requieren más estudios, y con períodos de seguimiento

más prolongados [21](#).

Fármacos anti-interleucina/ Fármacos anticitocinas/ Fármacos bloqueantes de las IL-12 o la IL-23

Las interleucinas (IL) son un tipo de proteínas encargadas de regular la respuesta inmune [16](#). En la EII, algunas interleucinas se encuentran aumentadas produciendo una activación y proliferación linfocitaria magnificada responsable de la enfermedad.

El ustekinumab, Stelara® [1, 10, 11, 13, 18, 23](#) es el principal representante de este grupo de fármacos y actúa bloqueando los receptores de las citoquinas inflamatorias. Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido frente a IL-12 e IL-23 autorizado para la EC tanto en fases iniciales, como tardías [1, 10, 18, 23](#). Su primera dosis se administra a través de perfusión endovenosa, mientras que las siguientes son por vía subcutánea [1](#). Ha sido aprobado para el tratamiento de la EC grave, pues a pesar de tener eficacia similar a los inhibidores del TNF α , su beneficio clínico es más precoz [10](#). Aunque su respuesta es mayor en aquellos que no han sido tratados con antiTNF α , se emplea también en aquellos que

han desarrollado efectos secundarios frente a estos o a las terapias convencionales [10](#). Recientemente también ha sido aprobado su uso frente a la CU moderada a grave [10, 11](#).

En fase de estudio se encuentran otros fármacos como fon-tolizumab [18](#), tocilizumab [18](#), risankizumab [10, 23](#), braziku-mab [10](#), mirikizumab [10](#), briakinumab [10](#).

El ustekinumab constituye, por tanto, una novedosa terapia frente a la EII, con datos prometedores, pero aún evidencia moderada y que requiere más investigación a largo plazo [21](#). Sus efectos secundarios son leves (artralgia, cefalea, do-

lor abdominal, náuseas, pi-rexia, obstrucción intestinal...) y poco frecuentes [11, 21](#). Sobre la piel, se ha asociado a carcinoma de células basales y a carcinoma de células escamosas [21](#), pero frente a sus competidores, parece ofrecer un perfil de seguridad infec-cioso [21](#).

Terapia biológica combinada

A pesar de la reciente intro-ducción de todas estas tera-pias biológicas, muchos pa-cientes con EII permanecen refractarios a los tratamientos disponibles [23, 25](#). A medida que se dispone de más infor-mación sobre cada producto biológico concreto, la terapia biológica combinada resulta un atractivo terapéutico [26](#) para el que ya existen estudios donde se investigan combina-ciones de fármacos biológicos entre sí. Es el caso de asocia-ciones como natalizumab + infliximab [10](#), anti-TNFa (in-fliximab, adalimumab y golimu-mab) + vedolizumab [26](#) y vedolizumab + ustekinumab [26](#). Sin embargo, por el momento se siguen requiriendo más en-sayos clínicos aleatorizados (ECAs) de alta calidad para es-clarecer las posibles ventajas de la terapia biológica combi-nada [26](#).

FÁRMACOS BIOSIMILARES

Los fármacos biosimilares son versiones de los biológicos con las mismas indicaciones y que se administran en la misma pauta, dosis y vía que estos. Son comparables a sus bioló-gicos de referencia en cuanto a calidad, actividad biológica, se-guridad y eficacia aunque a un precio mucho menor [1, 8, 9, 27](#). Los biosimilares se desarrollan cuando la patente de un bioló-gico ha expirado [1, 9, 28](#) pero se diferencian de los genéricos en que estos, por ser fármacos químicos, conservan exacta-mente la misma composición cuantitativa y cualitativa que los principios activos, mientras que la reproductibilidad de los biológicos implica pequeñas variaciones estructurales en las moléculas [7, 11, 19, 27](#). De la misma manera que ocurre con los biológicos, los biosimilares están sujetos a programas de farmacovigilancia [12](#) y previo a su autorización han de superar rigurosos procesos de aproba-ción [7, 11, 12, 27, 29](#). En Eu-ropa, la AEM, exige que las mo-léculas biosimilares demuestren comparabilidad con su original en aspectos tanto físico-quími-cos, como cuestiones clínicas y no clínicas y solo son acepta-das aquellas que se consideran “altamente similares” a todos

los niveles [11, 19, 27, 29](#). Pos-teriormente se requieren estu-dios menos estrictos que los exigidos para los productos de referencia asumiendo, mediante la extrapolación de datos, que la alta similitud predice resul-tados homogéneos suponiendo un ahorro importante de tiempo y costes [7, 8, 11](#). El CT-P13 (remsima®/ inflectra®) fue el primer biosimilar de infliximab autorizado en 2013 por la AEM y en 2016 por la FDA [8, 12, 19, 27](#). En la actualidad están aprobados para la EII biosimi-lares de infliximab (inflectra®, Remsima®, Zessly®, Flixabi®) y de adalimumab (hyrimoz®, amgevita®, imraldi® e idacio®), los cuales se relacionan en la [tabla 2](#). La intercambiabilidad entre la sustancia originaria y su biosimilar aceptado queda a criterio de las autoridades nacionales, estando en España desaconsejada la sustitución automática (a nivel de farmacia) de un biológico por su biosimi-lar, o viceversa, debido a la falta de estudios [7, 8, 27](#). El cambio de biológico • biosimilar • biosi-milar • biosimilar está aceptado, aunque en pleno debate por la existencia de escasos estudios de alta calidad [7, 8, 12, 19, 26](#).

OTROS

Para finalizar, en los últimos años han surgido nuevos tér-

Tabla 2.
Fármacos biosimilares aprobados y sus respectivos biológicos originarios

	Fármacos biológicos	Fármacos biosimilares
Fármacos anti-TNF	Infliximab	Inflectra®, Remsima®, Zessly® y Flixabi®
	Adalimumab	Hyrimoz®, Amgevita®, Imraldi®, Hulio® e Idacio®
	Golimumab	
Fármacos anti-integrinas	Vedolizumab	
Fármacos anti-interleucinas	Ustekinumab	

Elaboración propia

minos que merece la pena citar y diferenciar tanto de los biológicos como de los biosimilares. Uno de ellos son los biológicos no comparables, biomimics o intended copies [29](#). Se trata de copias de productos biológicos originales ya autorizados pero que no han sido sometidos a estrictos estudios de comparabilidad de acuerdo a

las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la FDA o la AEM [29](#). Dicho de otro modo, carecen de evidencia suficiente para justificar su biosimilaridad y pueden presentar diferencias clínicamente significativas de dosis, eficacia, formulación o seguridad respecto al biológico original [29](#). Por todo ello, en

nuestro país su uso no está aceptado.

Otra de las definiciones a tener en cuenta es la de los llamados bio-betters, aunque el término aún no está unificado [29](#). Surgen como consecuencia del interés de los investigadores por desarrollar nuevas líneas de biosimilares y por superar a los biológicos en

términos clínicos [12, 30](#). Se trata de versiones mejoradas de productos biológicos ya existentes, en términos de eficacia, seguridad, tolerabilidad, mayor estabilidad, formulación o régimen de dosificación [29](#). Son sustancias completamente nuevas y, como tal, deben superar un completo proceso para su aprobación [29](#). ■

Bibliografía:

1. Figueroa C. Terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal: puesta al día. *Gastroenterol latam*. 2016; 27:14-21.
2. La Rosa D, Sanchez NM, Vega H. Una mirada actualizada a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Arch Cuba Gastroenterol*. 2020; 1(3) e54.
3. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes*. 2019; 30(4):257-261.
4. Nanau RM, Cohen LB, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *J Pharm Pharm Sci*. 2014; 17(4):485-531.
5. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17(52).
6. Martínez R, Blanco M. Actualización en la terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII): Capítulo 1. Introducción al tratamiento de la EII. *Terapia de pequeñas moléculas. Tiempos de enfermería y salud*. 2021; 10: 32-39.
7. Rodríguez D, Asensio C. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. *Aten Primaria*. 2018; 50(6):323-324.
8. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41(6):389-405.
9. Guerra MF, Argüelles F, Castro L, Maldonado B, Caunedo A, Romero M. Biosimilares en enfermedad inflamatoria intestinal: ¿Qué datos hay?. *Rapd online*. 2017; 40(1):16-21.
10. Na SY, Moon W. Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease. *Gut and liver*. 2019; 13(6):604-616.
11. Chaparro M, Gisbert JP. Nuevas moléculas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol hepatol*. 2016; 39(6):411-423.
12. Radin M, Sciascia S, Roccatello D, Cuadrado MJ. Infliximab biosimilars in the treatment of inflammatory bowel diseases: A systematic review. *BioDrugs*. 2017; 31:37-49.
13. Castro T, Piñero A, Ferré A, Cepero C, Pavón I. El papel de los nuevos fármacos biológicos en el algoritmo terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rapd online*. 2016; 39(5):227-235.

14. Valor L, De la Torre I. Comprender el concepto de inmunogenicidad. *Reumtol Clin.* 2013; 9 (1):1-4.
15. Agencia Europea del Medicamento y Comisión Europea. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios; 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
16. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2019; 49(2):85-216.
17. Iheanacho I. Understanding monoclonal antibodies. *Drug Ther Bull.* 2007;45:55-56.
18. González L, Sánchez S, Gómez-Serranillos P (dir). Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante terapia biológica. Trabajo de fin de grado. Universidad Complutense de Madrid; 2017. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/56383/1/>
19. Bernard EJ, Fedorak RN, Jairath V. Systematic Review: Non-medical Switching of Infliximab to CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease. 2020; 65(8): 2354-2372.
20. Moreira VF, Garrido E. Fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal: indicación y cuidados. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107(6):389.
21. Click B, Regueiro M. Managing risks with biologics. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019; 21(2):1.
22. Ng S, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR et al. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and post-marketing settings. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(11):2431-2441.
23. Muñoz F. Nuevas dianas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflam intest dia.* 2017; 16(3):138-150.
24. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018; 53:1048-1064.
25. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J.* 2015; 3 (5): 419-428.
26. Ribaldone DG, Pellicano R, Vernerio M, Caviglia GP, Saracco GM, Morino M et al. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54(4):407-413.
27. Jacobs I, Petersel D, Isakov L, Lula S, Sewell KL. Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs.* 2016; 30:525-570.
28. Weise M, Bielsky MC, de Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: What clinicians should know. *Blood.* 2012; 120: 5111-7.
29. Gámez-Belmonte R, Hernández-Chirlaque C, Arredondo-Amador M, Aranda CJ, González R, Martínez-Augustin O et al. Biosimilars: concepts and controversies. *Pharmacological research.* 2018; 133: 251-264.
30. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: from theory to practice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 22-31.