



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Enfermedad inflamatoria intestinal: patogenia e interacción
con el ambiente.**

**Inflammatory bowel disease: pathogenesis and
environmental interaction.**

Autor: D. Pablo González del Pozo

Director: D. Ramón Merino Pérez

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

BLOQUE I: INTERACCIÓN SISTEMA INMUNE-MICROBIOTA

1. Organización del Sistema inmune
 - 1.1 Tejido linfoide organizado
 - 1.2 Tejido linfoide difuso
2. Microbiota
 - 2.1 Introducción
 - 2.2 Composición
3. Epitelio
 - 3.1 Composición
 - 3.2 Moco intestinal
4. Interacción entre microbiota y sistema inmune
 - 4.1 Situación fisiológica
 - 4.1.1 Barrera intestinal
 - 4.1.2 Brazo inflamatorio
 - 4.1.3 Brazo tolerogénico
 - 4.2 Situación patológica

BLOQUE II: EII Y SU ESPECTRO. CD Y UC.

5. EII; espectro y etiopatogenia
 - 5.1 Susceptibilidad genética
 - 5.2 TGF- β 1
 - 5.3 Eje IL-23/Th17/IL17
 - 5.4 linfocitos T- $\gamma\delta$
 - 5.5 Microbiota y disbiosis
6. Enfermedad de Crohn (CD)
7. Colitis Ulcerosa (UC)
8. Manifestaciones extraintestinales

BLOQUE III: TRATAMIENTO DE LA EII. NUEVAS TERAPIAS.

9. Tratamiento de la Enfermedad de Crohn
10. Tratamiento de la Colitis Ulcerosa
11. Nuevas terapias
 - 11.1 Manipulación de la microbiota intestinal
 - 11.1.1 Medidas generales/higiénico-dietéticas
 - 11.1.2 Probióticos y prebióticos
 - 11.1.3 Trasplante fecal de microbiota (TFM)
 - 11.2 Terapias biológicas

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN:

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) constituye uno de los principales retos de la investigación actual. El aumento de su prevalencia, la ausencia de tratamientos curativos en la actualidad, la etiopatogenia multifactorial y sus potenciales complicaciones hacen de este proceso un importante campo de investigación actual y de futuro.

El objetivo de este trabajo es otorgar una visión del estado del arte actual de los nuevos avances en la comprensión de los mecanismos que producen la enfermedad. Se ha hecho hincapié especialmente en la relación del sistema inmune con todos los elementos implicados en la génesis de la enfermedad, como la microbiota y el epitelio intestinal, así como el papel del ambiente sobre todos ellos.

Por último, se destaca la aplicación de estos nuevos conocimientos en forma de nuevas terapias, tanto de manipulación de la flora intestinal como de las terapias biológicas.

Para ello, el método utilizado realizado ha sido una revisión bibliográfica que incluyendo especialmente información desde comienzos del siglo XXI.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal; Sistema inmune; Microbiota; Epitelio intestinal; Terapias biológicas.

ABSTRACT:

Inflammatory bowel disease (IBD) is one of the main challenges on scientific research nowadays. The increasing prevalence, absence of fully healing treatments, multifactorial etiopathogeny and potential complications make of this process an important field of research for the present and the future.

The goal of this work is giving a “state of art” view of the new progress about disease mechanisms understanding. We specially emphasized on the immune system relationship with all the elements implied on disease genesis, such as microbiota and gut epithelia, or the environmental role affecting all of them.

Finally, we highlight the applications of this new knowledge, like new therapies, as well as gut flora manipulation or biological therapies.

For all of this, the method used was a bibliographic review, including information since the beginning of XXI century.

Key words: Inflammatory bowel disease; Immune system; Microbiota; Intestinal Epithelia; Biological therapies.

BLOQUE I: INTERACCIÓN SISTEMA INMUNE-MICROBIOTA

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII)¹ es una entidad de origen autoinmune caracterizada por la inflamación crónica de los tejidos que forman el intestino. Conforman un conjunto o espectro de enfermedades con un sustrato fisiopatológico común, en el que se distinguen hasta tres fenotipos principales: Enfermedad de Crohn (Crohn's disease, CD); Colitis Ulcerosa (Ulcerative Colitis, UC); y estados patológicos intermedios que no se amoldan a la definición de ninguno de los dos, los conocidos como EII Inclasificables (Inflammatory Bowel Disease Unclassified, IBDU).

La EII, aunque actúa de manera general en el organismo, es más importante a nivel local, afectando al sistema inmune (SI) de la mucosa intestinal. Es a este nivel donde nos centraremos en este estudio.

Organización del SI

En cuanto a la estructura², podemos distinguir entre órganos linfoides primarios (médula ósea y timo), lugares de maduración de los linfocitos, y órganos linfoides secundarios (o periféricos), organizado periféricamente en ganglios linfáticos (encapsulado; cruce en el trayecto de los vasos linfáticos), y bazo, por un lado, y tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, no encapsulado), por otro.

El MALT se dispone en zonas de gran contacto con microorganismos, como son el aparato respiratorio (BALT), vías respiratorias altas (NALT) o aparato digestivo (GALT; gut-associated lymphoid tissue). El GALT es la zona de mayor extensión y complejidad, pues es la mucosa que se ve expuesta a mayor carga antigénica.

Podemos distinguir dos tipos de organización en el GALT: tejido linfoide organizado y tejido linfoide difuso.

Tejido linfoide organizado

El tejido linfoide organizado^{3,4} en su conjunto recibe la denominación de "sitios inductores" de la respuesta inmune. Destacan las placas de Peyer, los folículos linfoides aislados y los ganglios linfáticos mesentéricos.

Las **placas de Peyer (PP)** son agregados macroscópicos con estructura folicular en la submucosa intestinal, que están especialmente presentes en el íleon. Para realizar sus funciones, requieren de un epitelio intestinal asociado al folículo (follicle associated epithelia: FAE), que contiene células epiteliales convencionales y además células M, las cuales transportan antígenos (Ags) a capas más internas, como la cúpula subendotelial, con gran cantidad de células presentadoras de antígenos (CPA). Adicionalmente, encontramos áreas interfoliculares, con predominancia de población de linfocitos CD4+ y CPA.

Los **folículos linfoides aislados (ILFs)** se diferencian de las PP porque se agrupan formando agregados microscópicos, con mayor carga de linfocitos B y sin una zona clara de linfocitos T. La localización, en cambio, es similar a las PP, más notable hacia íleon, incluso colon. Se consideran claves en el cambio de clase IgA independiente de linfocitos T.

El lugar de drenaje de los vasos eferentes procedentes de las placas de Peyer son los **ganglios linfáticos mesentéricos**. Se dividen en corteza, donde destaca la población de linfocitos B; y zonas más internas, como paracorteza y médula, con mayor presencia de linfocitos T asociados a mayor número de CPA.

El tejido linfoide organizado del GALT está compuesto fundamentalmente por linfocitos T y B y por CPA. Dentro de las CPA, destacan las células dendríticas (DCs). Constituyen un nexo de unión entre la inmunidad innata y la adaptativa, pues presentan los Ags a los linfocitos T y son fundamentales en la diferenciación de los linfocitos T CD4+ a todas sus subpoblaciones funcionales. Dentro de los linfocitos T, distinguimos dos poblaciones. Por un lado, los linfocitos T CD8+ (citotóxicos; Tc), que desarrollan una respuesta de tipo celular directa, y por otro, los linfocitos T CD4+ (helper; Th), con funciones de regulación y coordinación de la respuesta inmune a través citocinas. Las subpoblaciones de Th en el intestino son numerosas, y su función varía de un tipo a otro.

Concretamente en el intestino, la población de DC⁵ que presenta la integrina CD103+ está especializada en la inducción de una población de linfocitos Th con función reguladora (Tregs). Esta inducción de la diferenciación se realiza mediante la síntesis de ácido transretinoico (ATR), producido de manera exclusiva por las CDs intestinales, y TGF- β , que actúan conjuntamente para incrementar la generación de Tregs y su entrada en el intestino. Esta vía actúa sinérgicamente con DCs de las PP, que producen interleucina 10 (IL-10).

Todas estas funciones realizadas por parte de las DCs parecen ser influidas en parte por factores epiteliales como el ya mencionado TGF- β , y otros como la linfopoyetina estromal tímica (LET), que inhiben la producción de la citocina proinflamatoria IL-12. La no presencia de señales tolerogénicas parecen provocar un fallo en las funciones de estas CDs, promoviendo un estado proinflamatorio. Parece, por tanto, que las DCs dentro de los tejidos son funcionalmente plásticas, con propiedades que pueden tomar una u otra forma mediante interacciones específicas.

Como hemos mencionado anteriormente, Los linfocitos T CD4+ se diferencian en distintas subpoblaciones funcionales⁶ tras su activación en los órganos linfoides secundarios. Dentro de las distintas subpoblaciones CD4+ distinguimos células con capacidad efectora (linfocitos Th1, Th2, Th17 o Tfh) y células con actividad reguladora (linfocitos Treg). Todas estas poblaciones se encuentran representadas en mayor o menor medida en el GALT. La población Th1 se asocia a las respuestas anti-virales y anti bacterias intracelulares; para el desarrollo de sus funciones, se asocia a su vez

con INF γ , que, además de estimular a macrófagos, inhibe la respuesta de otras subpoblaciones, como la Th2. Su diferenciación se ve estimulada por IL-12. Los linfocitos Th2 se asocian con respuestas anti-parasitarias o de tipo alérgico. Su diferenciación se ve estimulada por IL-4, y, además, regula la respuesta producida por la población Th1.

La población Th17⁸ es un importante componente protector en el intestino, mediante la secreción de IL-17 e IL-22, citocinas reclutadoras de neutrófilos y promotoras de la función de barrera mucosa. Tienen un papel principal en la patogenia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), como desarrollaremos más adelante, ya que su actividad puede verse modificada por el estímulo de IL-23. Actúan de manera sinérgica con las células Th22, que también producen IL-22 en la mucosa.

Por otro lado, destacan los Th foliculares (Tfh)⁹ residentes en los centros germinales de órganos linfáticos secundarios. Este subgrupo interactúa con células B foliculares, que desarrollan su respuesta tipo humoral tras el contacto con un Ag específico, induciendo su diferenciación hacia célula plasmática, cuya función es la síntesis de inmunoglobulinas (Igs) contra el Ag estimulante.

En la mucosa intestinal, destaca la IgA. La función de Tfh es promover su activación y maduración, así como el cambio de isotipo, hipermutación somática y aumento de la afinidad de los anticuerpos que producen. Mutaciones en genes expresados por este subgrupo como PD-1 (proteína de muerte programada tipo 1) influye en la síntesis de IgA.

Por último, los linfocitos Treg¹⁰ constituyen una subpoblación de células CD4 con función reguladora/supresora con una alta representación en el GALT. Atendiendo a su origen, los linfocitos Treg pueden originarse en el timo (tTreg) o tras la diferenciación en la periferia de linfocitos T CD4+ activados (pTreg) en un ambiente permisivo rico en TGF- β , IL-2 y en el GALT en ATR. Su función es limitar las respuestas frente a bacterias comensales y antígenos de la dieta, controlando la actividad de los diferentes tipos de linfocitos Th efectoras así como la de los linfocitos B y células de la respuesta inmune innata.

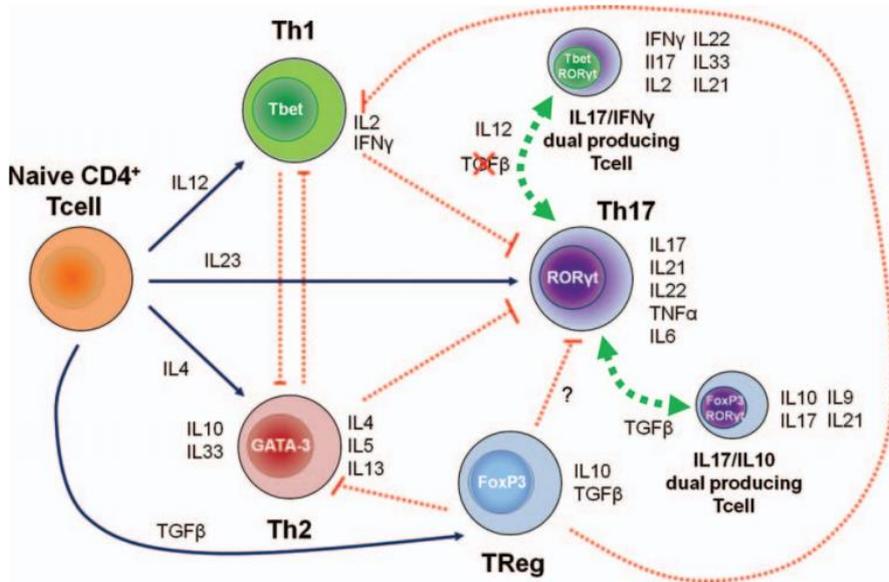


Figura 1. Diferentes poblaciones de linfocitos helper y su relación entre ellas.

Moissec P et al., 2009.

Tejido linfoide difuso

El tejido linfoide difuso en su conjunto recibe el nombre de “sitios efectores” de la respuesta inmune. Destacan los **linfocitos intraepiteliales (IEL)** y los leucocitos de la **lámina propia intestinal (LP)**.

Los IEL¹¹ migran desde las zonas inductoras hacia las efectoras gracias a quimiocinas y moléculas de adhesión específicas. Se disponen bajo las uniones estrechas del epitelio intestinal. Presentan una acción mixta tipo efectora-memoria sobre las células del epitelio que las circundan, actuando sobre aquellas que son infectadas. La población IEL, además, actuaría como mediadora del proceso de tolerancia oral. Más del 70% de este subtipo linfocitario presenta un fenotipo CD8+, aunque pueden existir poblaciones específicas de estos sistemas de mucosas.

Distinguimos dos tipos de IEL; los “tipo A o convencionales”, provenientes de ganglios linfáticos secundarios con receptores TCR $\alpha\beta$ +, y los “tipo B o no convencionales”, que presentan TCRs de diferentes tipos, ya sean $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$, asociados al homodímero CD8 $\alpha\alpha$, el cual es prácticamente ausente en la circulación periférica. De igual manera, los tipos celulares “doble negativos” (CD4-CD8-) cuya presencia es rara en la circulación sistémica, puede constituir más del 10% de la población linfocitaria en las mucosas.

En cuanto al origen¹² de los IEL tipo A, se ha estudiado la posibilidad de que compartan origen con linfocitos de lámina propia y células T CD8+ del conducto torácico, ya que existe una gran similitud entre los reordenamientos génicos de sus TCR. Respecto al origen de los IEL tipo B, la hipótesis principal actual sostiene que tendrían su origen en el timo, para diferenciarse después en el intestino.

La disposición y función de los leucocitos en la LP¹³⁻¹⁵ es, en cambio, distinta. Se sitúan en el espacio comprendido entre el epitelio y la muscularis mucosae. El grupo celular principal está constituido por plasmocitos formadores de IgA secretora. Algunas de las funciones más destacadas de la IgA secretada en las mucosas son la inhibición de adherencia bacteriana a la pared intestinal y un papel importante en la neutralización de enzimas y toxinas, entre otras.

La síntesis de IgA está directamente relacionada con la presencia de microbiota, puesto que la señalización NF- κ B inducida por bacterias comensales, estimula la producción de factores estimulantes APRIL y BAFF por parte de las células epiteliales.

También dentro de la inmunidad adaptativa, en LP aparecen linfocitos T $\alpha\beta$ + CD4+ y CD8+, aunque al contrario de lo que ocurre con los IELs, la población T helper es la más numerosa. Las subpoblaciones con mayor presencia son Th17, Th1 y Treg.

De igual manera, podemos encontrar otros tipos celulares de la inmunidad innata, como macrófagos, células linfoides innatas (ILCs), mastocitos o DCs.

En el caso de los macrófagos³, además de su función fagocítica y bactericida, colaboran en la renovación celular de la barrera intestinal y en la perpetuación de la población Treg, mediante la producción de IL-10. El reconocimiento del Ag, internalización y destrucción es seguido a menudo por un procesamiento antigénico, exponiéndose en su superficie; esto ejerce una función inductora de RIA, actuando como CPA.

En las mucosas, encontramos las ILCs¹⁶⁻¹⁸; células de tipo linfoide que no expresan el receptor antigénico característico de linfocitos B o T. Podemos distinguir dos grupos funcionales. Por un lado, ILCs con funciones citotóxicas, en las que destacan las células tipo natural killer (NK). Por otro, ILCs con funciones de síntesis de citocinas.

Dentro de este último grupo, existen tres tipos poblaciones distintas. El tipo 1 producen INF γ , asociándose en su respuesta a poblaciones con función citotóxica, como Th1, NKs o linfocitos Tc. Por otro lado, el tipo 2, que producen IL-4, IL-5 e IL-13, se asocian en su respuesta a la población Th2. Por último, en el intestino destacan especialmente el tipo 3, que contribuye de manera significativa en el mantenimiento de la homeostasis tisular, produciendo IL17 e IL22, que se asocian a respuestas de las poblaciones Th17 y Th22. Así, su ausencia promueve un estado pro-inflamatorio debido a un aumento de Th1, como ocurre en el caso de la EII. Se han estudiado la existencia de genes predisponentes para esta enfermedad que se manifiestan en el eje IL-17/IL-23, del cual depende este tipo celular.

Las ILCs pueden activarse por reconocimiento directo, gracias a receptores de reconocimiento de patógenos (PRRs) como en ausencia de contacto directo con estos microorganismos, en respuesta a múltiples citocinas. Esto parece indicar que actúan

como integradoras de las señales que producen las células de los tejidos y otras células del sistema inmune.

Otros componentes de la **inmunidad innata**¹⁹⁻²⁰ que influyen de manera decisiva en la defensa del hospedador son producidos por el epitelio intestinal. Entre estos, destacan RegIIIy, defensinas y lisozima. RegIIIy permite el establecimiento de una separación física entre la flora intestinal y la superficie mucosa, disminuyendo la colonización de ésta. Las ILC3 estimulan la producción de RegIIIy, mediante IL-22. Las defensinas α y β son moléculas cargadas positivamente que actúan generando poros en la superficie bacteriana (de gran carga negativa por presentar lipopolisacáridos, LPS). Por último, la lisozima, provoca la rotura del enlace beta 1-4 de los peptidoglicanos de la pared bacteriana.

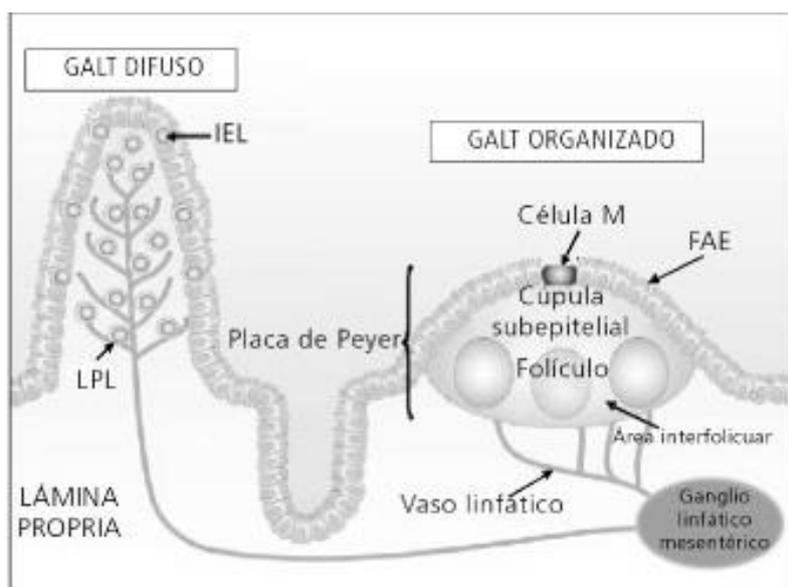


Figura 2. Esquema del GALT, dividido en organizado (formado por PP y ganglios linfáticos mesentéricos) y difuso (que incluye IEL y linfocitos de LP).

E. Ramiro-Puig et al. 2008.

Microbiota:

Entendemos por microbiota²¹⁻²² a una comunidad microbiológica, ya sean bacterias, hongos, virus, archeas o parásitos que habitan en un entorno; algunas de estas comunidades forman parte de las distintas floras de nuestro organismo, encontrándose de manera habitual en órganos como piel, vagina, tracto respiratorio y otros, en organismos sanos.

Sin embargo, es en el tracto gastro-intestinal (TGI), y más concretamente, la flora intestinal, la principal y mejor ejemplo de estas colectividades de comunidades microbianas. Constituye un gran abanico, tanto en variedad de especies como en cantidad (más de 10^{13} microorganismos). La concentración de microorganismos aumenta a medida que avanzamos hacia íleon terminal y colon, suponiendo hasta el 95% de la flora del hospedador. Por otro lado, asociado al concepto de microbiota y su diversidad, tenemos el microbioma, formado por el conjunto de genomas presentes en la microbiota, que puede ser 100 veces mayor en cantidad a nuestro propio genoma.

La relación de los microorganismos de la microbiota intestinal con nuestro organismo es un ejemplo de relación simbiótica en la que ambas partes se benefician mutuamente. Por un lado, la flora intestinal recibe nutrición y un ambiente adecuado para sus funciones vitales, relación con el medio y reproducción. Por otro lado, el organismo hospedador se beneficia de algunas funciones que son realizadas gracias a la presencia de este conjunto microbiano.

La microbiota desarrolla, entre otras, algunas funciones metabólicas²³⁻²⁵, como la digestión de fibras complejas que no podrían ser fermentados y digeridos de otra manera. El resultado de este proceso da como resultado la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), inductores de la proliferación celular de las células epiteliales de la barrera mucosa, estimulando su integridad. Además, estimularían la expansión de Treg, que a su vez está relacionada con fillos bacterianos productores de IL-10; por tanto, los SCFAs poseen también funciones inmunomoduladoras.

La microbiota colabora también en múltiples procesos bioquímicos del huésped, ya que contribuye a la formación de las vitaminas del complejo B y K.

En cuanto a funciones relacionadas con la RI, destaca su función inductora del SI en mucosas y fuera de mucosas, estimulando el desarrollo de órganos linfoides secundarios. La exposición antigénica continua induce una respuesta defensiva contra los patógenos invasivos, pero además otorga tolerancia a ciertos estímulos antigénicos, que son reconocidos como inocuos. Colabora además manteniendo la integridad epitelial de la mucosa, mientras ocupa nichos ecológicos que de otra manera podrían ser ocupados por especies nocivas. Por tanto, no es descabellado hablar de la microbiota como un órgano en sí mismo, con un peso específico en procesos fisiológicos de vital importancia, como la digestión, homeostasis e inmunidad.

Pero no sólo la presencia de microbiota garantiza la correcta realización de estas funciones. Para ellas, es especialmente importante el grado de diversidad²¹ en la composición de la microbiota; el abanico amplio de especies redundante en una mejor función y vitalidad del ecosistema en conjunto.

La adquisición de la flora microbiana es gradual²⁶⁻²⁸, aumentando con el crecimiento, hasta el desarrollo de una comunidad microbiana estable en torno a los 3 años. Sin embargo, ésta no es inmutable; se encuentra influida por numerosos factores que modifican su composición entre individuos, e incluso en el mismo individuo, a lo largo de su vida. Entre los distintos factores modificadores de la composición de la microbiana encontramos la dieta rica en grasas animales y carnes rojas, así como una insuficiente ingesta de fibra, como ocurre en la dieta occidental, o el uso de antibióticos. Todos influyen de manera decisiva alterando la flora microbiana habitual.

En relación a esto, hablamos de disbiosis cuando hay cambios en la composición, función, distribución y número entre las diferentes especies que forman la microbiota

normal, generando un desequilibrio entre los distintos microorganismos que habitualmente la forman. Este fenómeno tiene un papel patogénico fundamental en la EII.

Como conclusión, observamos que la dieta occidental, además de los efectos conocidos como síndrome metabólico, obesidad, etc... acarrea otro tipo de problemas relacionados e interconectados, como es el caso de la disbiosis. Es por ello que la prevalencia enfermedades relacionadas con este fenómeno, como la EII, esté aumentando.

Composición

Las bacterias²⁹⁻³¹ constituyen el componente principal de la microbiota intestinal, mayoritariamente anaerobios en una proporción de hasta 1000 a 1 con respecto a las especies aerobias o anaerobias facultativas. Entre ellas destacan los géneros *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, conformando hasta el 90% de la microbiota. También son abundantes los géneros *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*. Otras especies poco abundantes pero con funciones fisiológicas importantes son los géneros *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*; su presencia confiere protección frente a estados inflamatorios, induciendo la producción de IL-10. Adicionalmente, *Faecalibacterium* destaca como el género principal en la producción de SFCAs, tales como propionato y butirato.

En cuanto a las poblaciones fúngicas³², aunque es un componente minoritario, aparecen en sujetos sanos de manera habitual. Los géneros más comunes son *Saccharomyces*, *Candida*, y *Cladosporem*. Aunque aún no están bien caracterizados, se les supone un papel en el desarrollo de enfermedades de tipo alérgico, y en general, de origen inmunológico. Así mismo, se ha postulado que estos géneros de hongos se expanden en asociación al uso de antibióticos. Por ello, es probable que exista una cierta competición con el componente bacteriano por el medio.

Dentro de los virus, destacan los fagos^{33,34} (cuya diana son organismos procarióticos) y virus propiamente dichos (eucarióticos). Destacan principalmente *Caudovirales* y *Microviridae*. En este caso se les atribuye una infección latente de ciertos tipos celulares, que, bajo ciertas condiciones de estrés, desencadenaría una respuesta infectiva frente a los patógenos externos.

La denominada virobiota ejerce un papel fundamental en el mantenimiento de la flora bacteriana y de la diversidad de la microbiota en su conjunto. La infección por las distintas especies de fagos de especies bacterianas concretas alteraría de manera significativa estas poblaciones microbianas, resultando en cambios en cuanto a la abundancia de las mismas. Por último, la virobiota estimula la transmisión genética horizontal³⁵ entre las distintas poblaciones bacterianas, lo que implicaría un importante papel en fenómenos como el desarrollo de resistencias antibióticas y la patogenia de diversas enfermedades.

Las poblaciones parasitarias son representadas, fundamentalmente, por la familia de los helmintos^{36,37}. Sin embargo, está disminuyendo su prevalencia, especialmente en sociedades desarrolladas. Según la “hipótesis de la higiene”, la no exposición a infecciones helmínticas debido a las condiciones higiénicas del siglo XXI, provocaría una disregulación del sistema inmune y el incremento en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Algunos ejemplos de helmintos simbiotes son: *Trichuris trichiura*, que estimula la actividad de IL-22; *Heligmosomoides polygyrus*, que estimula la actividad Treg, mientras que inhibe Th17.

Por último, podemos destacar el dominio archaea. Dentro de las poblaciones pertenecientes a este reino, destaca *Methanobrevibacter smithii*, principal agente productor de metano^{38,39}. Se ha estudiado la posible relación entre la presencia de este gas y la alteración del tránsito intestinal, así como en la secreción de serotonina, diverticulosis y el cáncer colorrectal.

Todo esto nos lleva a repensar el novedoso concepto de aquellas enfermedades cuya patogenia implica, de una u otra forma, cambios en la microbiota intestinal. Puesto que podemos hablar de un auténtico órgano, con funciones e interrelaciones propias con otros sistemas, su estudio (aún no completo) sigue siendo un reto para avanzar hacia nuevas maneras de enfocar tanto la fisiología como la fisiopatología de diversas afecciones; como marcadores de enfermedad, evolución y pronóstico; para en última instancia desarrollar terapias alternativas. Como ya hemos mencionado, la microbiota puede modificarse con ciertos factores ambientales, causando disbiosis. De igual manera, muchos de los estudios desarrollados últimamente en enfermedades cuya etiopatogenia se relaciona con las poblaciones microbiológicas se orientan hacia terapias basadas en la modificación de la microbiota. Algunos ejemplos son la administración de probióticos y prebióticos, medidas higiénico dietéticas o el trasplante fecal de microbiota (TFM), de los cuales hablaremos más adelante.

Como conclusión podemos afirmar que el estudio, tipificación y desarrollo de diversos programas de investigación sobre la flora microbiana digestiva expanden nuestro conocimiento desde la base, pues sólo desde un estudio de la situación fisiológica de la digestión y la relación con nuestros simbiotes seremos capaces de beneficiarnos de estas nuevas terapias.

Epitelio intestinal:

El epitelio intestinal⁴⁰⁻⁴² es la estructura que separa nuestro organismo de la luz intestinal, en contacto con el exterior. Sus funciones son diversas; además de constituirse como una auténtica barrera ante la gran exposición a agentes externos, cumple funciones digestivas, inmunitarias y de mediador entre todas ellas.

La **composición** del epitelio intestinal es compleja, identificándose numerosos tipos celulares, con funciones específicas.

El tipo celular principal está representado por los enterocitos. Presentan apicalmente una serie de estructuras especializadas, las microvellosidades, cuya finalidad es el aumento de la superficie de absorción. De apical a basal encontramos complejos de unión entre las células contiguas, reforzando su papel como agente de barrera.

Las Uniones estrechas/Zónula occludens (ZO) son los complejos de unión más apicales. La unión entre células tiene por objetivo impedir la difusión de moléculas en los espacios intercelulares laterales, tanto de los compuestos de la luz intestinal como para los intracelulares. Destacan además las Uniones adherentes/Zónula adherens (ZA), situadas basalmente a la ZO, cuya función es unir de manera coordinada a las células de un mismo epitelio. Por último, los complejos más basales, los Desmosomas/Macula adherens (MA) que conectan células vecinas, siendo lugar de anclaje para el citoesqueleto.

Por todo ello, el paso desde el exterior al interior debe realizarse de manera controlada por el enterocito, realizándose de manera exclusiva por la porción apical de la célula.

Las células de Paneth⁴³, en cambio, ejercen una función de control de la flora intestinal mediante la síntesis de ciertos péptidos antimicrobianos. Dentro de este grupo podemos destacar, por un lado, las ya mencionadas defensinas, las cuales no son exclusivas de este tipo celular, pues también son producidas por neutrófilos. Además, estas células son capaces de producir lisozima, la cual provoca la rotura de los peptidoglicanos y puede actuar colaborando en procesos de opsonización.

Las células caliciformes (globet)⁴⁴ son las que realizan las funciones secretoras, sintetizando sustancias mucosas que recubren el epitelio. El componente principal son las mucinas, glicoproteínas ramificadas que al polimerizar generan estructuras tipo gel. Esta secreción facilita la proliferación de la microbiota en su seno, mientras que si se mantiene su integridad evita el paso de patógenos al epitelio.

Existen otras células con funciones de síntesis, en este caso hormonal, como son las células enteroendocrinas^{40,41}. Destacan la colecistoquinina y la secretina como productos principales,

Dentro de la estructura epitelial, las células M (microfold)⁴⁵ se disponen cercanas al tejido linfoide organizado, tanto PP como ILFs. Su función radica en la captación de estímulos antigénicos de la luz intestinal que posteriormente son suministrados a las CPAs presentes en el intestino, siendo éstas últimas quienes los presentan en última instancia a los linfocitos T del folículo subyacente en la lámina media de la mucosa.

Por último, tienen gran importancia las células madre intestinales (stem cells)^{40,41}. Su función es el reemplazo y diferenciación en los diferentes tipos celulares ya mencionados. Se localizan en la base de las criptas de Lieberkühn. Tras la

diferenciación en las células especializadas ya mencionadas, migran desde las zonas más basales hacia las zonas más apicales de la cripta, dando la característica distribución celular del epitelio intestinal. En esta distribución encontramos células de Paneth en las zonas más basales, mientras que a medida que nos dirigimos hacia apical encontramos mayor número de células goblet y enterocitos. El epitelio intestinal necesita de un reemplazo rápido y generalizado cada poco tiempo, ya que después de unos días todas estas células se desprenden hacia la luz intestinal, de ahí la gran actividad mitótica que presentan las stem cells.

La realización de funciones por parte del epitelio viene mediada en cierta medida por la capa de **moco** que lo recubre⁴⁶⁻⁴⁸, actuando como una unidad funcional. Atendiendo a la estructura de las secreciones mucosas, podemos subdividirlo en una estructura de capas.

El moco que recubre el epitelio intestinal, por tanto, no es una estructura simple tipo gel, única, estable e indivisible. Al contrario, su composición varía, siempre sujeto a cambios en su síntesis y estímulos externos. En cuanto a sus divisiones, podemos distinguir, por un lado, una capa externa, también llamada móvil o no adherente, sujeta a rápida sustitución debido a la síntesis continuada de componentes por parte del epitelio. Actuaría como un lubricante, colaborando en la eliminación de microorganismos peligrosos, externos, que asentarían aquí.

Además, encontramos una capa interna, también llamada adherente. Es la capa más cercana a la superficie epitelial, a la cual se une firmemente. Es insoluble en agua, y por tanto, menos móvil, más firme. Actuaría como una barrera selectiva, permitiendo únicamente el paso de moléculas pequeñas a través de ella, para que pudieran entrar en contacto con el epitelio sólo aquello que le interesa a nivel funcional.

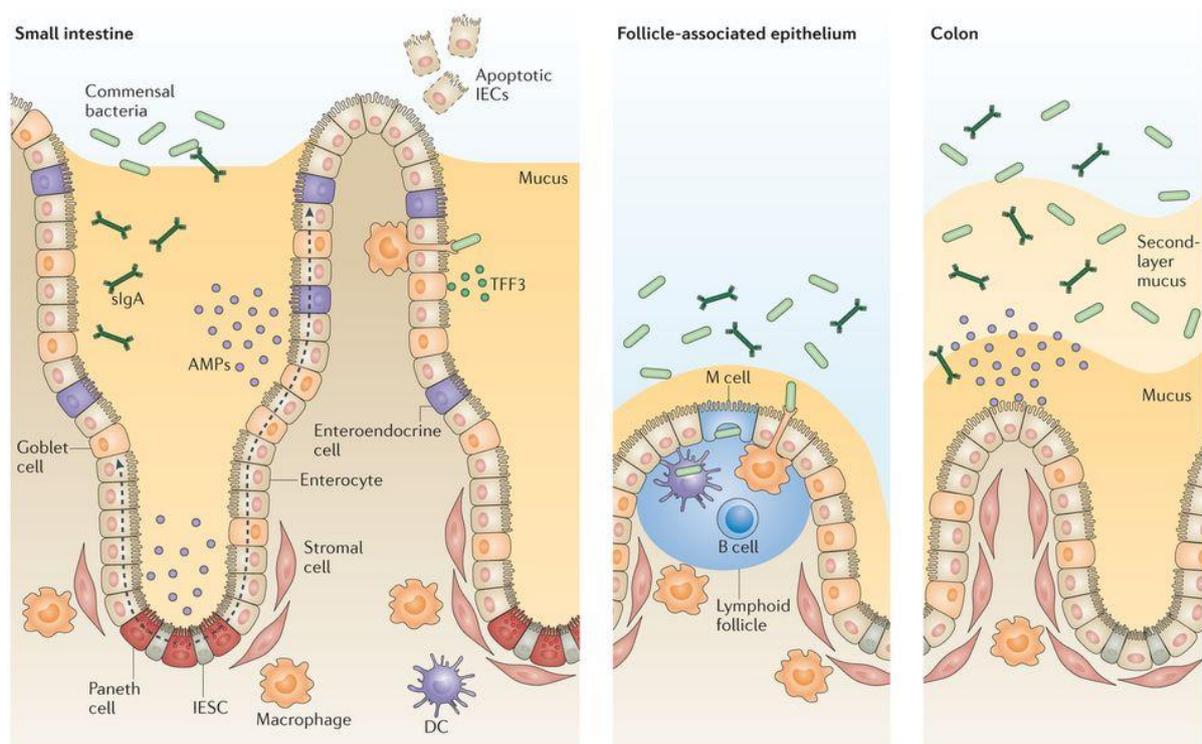
La distinción funcional de ambas capas ayuda al desarrollo de las distintas actividades que se realizan en su seno. Igualmente, cambios en esta estructura se relacionan con la patogenia de diversas enfermedades, como la UC o la CD.

Por otro lado, la composición del moco es distinta, obedeciendo a la disposición en el organismo o las funciones que cumplan en él. En el epitelio intestinal, destacan las mucinas secretoras, sintetizadas por células caliciformes, que se asocian dando uniones fuertes tipo enlace covalente, formando líquidos viscosos. Hablaríamos, por tanto, del “componente arquitectónico”⁴⁹. Se ha estudiado la posibilidad de que ciertas moléculas biológicamente activas, marcadores de daño de la estructura, pudieran quedar atrapadas en su seno y determinar una respuesta del epitelio subyacente.

Sin embargo, para ello debe existir también un “componente sensor”⁵⁰, constituido por mucinas de unión a membranas, que son sintetizadas por células no especializadas como los enterocitos. Su función viene dada por un componente C-terminal, anclado en el dominio transmembrana, y una pequeña cola citoplasmática, lo que les permite participar en numerosos procesos intracelulares. Entre todos ellos

destaca la transducción de señales o la asociación con el citoesqueleto y proteínas de adaptación citosólicas (cytosolic adaptor proteins). Numerosas investigaciones han estudiado una posible función de receptor de estos componentes, permitiendo una respuesta celular coordinada y adecuada frente a estímulos externos, ya sea en forma de apoptosis, proliferación, diferenciación o secreción de productos celulares.

Por último es destacable la relación de la mucosa y sus componentes con la microbiota intestinal^{51,52}, pues mientras que puede, por un lado, ser sustrato digerible para ciertas especies, por otro lado parece tener una función “scavenger” de eliminación de potenciales especies patógenas como *Rotavirus*. Constituye, por tanto, un elemento más de regulación dentro de este complejo sistema.



Nature Reviews | Immunology

Figura 3. A) A la izquierda, representación del epitelio intestinal. Las células madre (IESC) se encuentran en la base de las criptas, junto a las células de Paneth. El resto de tipos celulares presentan una disposición más apical. Tanto los péptidos antimicrobianos (AMPs) como la IgA secretada (slgA) se encuentran en el seno del moco que recubre el epitelio, colaborando en funciones de barrera. **B)** En el centro, esquema del epitelio asociado a tejido linfoides organizado, con células M. **C)** A la derecha, estructura externa e interna del componente mucoso.

Peterson and Artis, 2014.

Interacción entre microbiota y sistema inmune:

Tanto la microbiota como el sistema inmune se conforman como organizaciones separadas, aunque no estancas, dentro de las diferentes superficies mucosas. Además, es concretamente en el intestino donde mayor es la interacción y, por tanto, donde existe uno de los mayores grados de complejidad en esta relación, siendo el epitelio intestinal cumple una función vital en la relación entre ambos.

Por un lado, existe una división o separación, entre el espacio luminal y el interior. Hablamos por tanto de la función de **barrera** del epitelio^{40,41}. Los complejos de unión intercelulares, la síntesis de moco, junto con otras especializaciones celulares (cilios, etc...) son algunas de sus características. De igual manera, estas especializaciones permiten seleccionar aquellos elementos que sí deben pasar a su través, como elementos nutricionales.

Pero el epitelio no actúa sólo como una mera separación física. Es capaz de regular el paso de información desde el exterior hacia el interior y responder a los cambios en el medio, mediante la regeneración celular o la detección de antígenos, como ya hemos mencionado.

En el caso concreto de la RI, la diferente respuesta del organismo se produce por vías de señalización distintas en función de cuál sea el objetivo final. Ambas respuestas comienzan con los receptores epiteliales, que reconocen señales del medio externo y la microbiota, para posteriormente activar la transducción de información hacia el interior. Una vez allí, se activan determinadas líneas celulares de los sitios inductores del GALT, se inhiben aquellas que no interesan, y se genera la respuesta adecuada.

De esta manera, distinguiremos dos brazos dentro de las vías de interacción, en función de la respuesta final que se produzca: un brazo inflamatorio y uno tolerogénico.

El **brazo inflamatorio**⁵³⁻⁵⁵ determina una respuesta activadora del SI. Se estimula ante numerosos determinados estímulos, ya sea en forma de mediadores solubles, como el ATP, o mediante la actuación de CPAs y receptores reconocedores de patrones (PRR).

Habitualmente la respuesta innata es mediada por PRR, receptores que discriminan a agentes potencialmente patógenos ante la exposición a componentes microbianos, los PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos). Este mecanismo de reconocimiento de lo extraño o patógeno desencadena la respuesta innata. De mismo modo, los PRR luminales del epitelio intestinal, de disposición apical, son capaces de interactuar a través la vía inflamatoria, activándola. Esta activación es, sin embargo, diferenciada; ciertas especies de la microbiota comensal o beneficiosa activan de manera leve la respuesta mediada por estos receptores.

Por el contrario, ciertas especies no comensales habituales inducirían una respuesta activadora mayor, desembocando en una inflamación de mayor agresividad que busca la eliminación del potencial patógeno, y que, además, puede desencadenar ciertos daños en la propia barrera intestinal.

No obstante, es importante diferenciar no sólo las diferentes especies activadoras, sino la diferente disposición de los PRR activados^{56,57}. Si bien ya hemos mencionado la activación en los PRR apicales, debemos prestar atención también a otras zonas del enterocito.

Los PRR basolaterales se disponen en otras zonas de la membrana del enterocito, y su función es notablemente distinta, ya que su activación se ve seguida de una reacción inmunológica agresiva, sin depender del tipo de microorganismo activador.

La razón es simple; mientras que en la cara luminal la estimulación antigénica es fisiológica y habitual, en las zonas basolaterales esto no ocurre, excepto si hay un fallo en la función de barrera, como la disrupción o el aumento de la permeabilidad. A fin de prevenir la invasión del microorganismo, se da este tipo de reacción.

En condiciones normales¹, estas señales (ATP, PRR luminal, CPAs) inducen a ciertas citocinas, como IL-23 entre otras, que inducen una respuesta Th17⁵⁸, siendo este tipo celular el más común en condiciones fisiológicas. Este tipo celular estimula la producción de IL-22, cuyas funciones desarrollaremos más adelante.

Esta señalización estimula diferentes tipos celulares presentes en el órgano hospedador, como son las ILCs. Las ILC-1 están aumentadas en pacientes con enfermedad de Crohn y las citocinas pro-inflamatorias que producen perpetúan la activación de otras células de la respuesta inmune, como sucede con las ILC-3 productoras de GM-CSF⁵⁹ (estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos), que favorecen el reclutamiento de monocitos y su diferenciación a macrófagos M1.

En cuanto al **brazo tolerogénico**, es la vía que determina la regulación, control y limitación de la respuesta inflamatoria.

Se estimula, al igual que en el caso del brazo inflamatorio, ante la presencia de mediadores solubles^{60,61}, aunque de naturaleza distinta. Destaca el polisacárido A (PSA) perteneciente a la cápsula del microorganismo comensal *B. fragilis*. Además de actuar como estímulo importante de esta vía, se cree que podría estar implicado en otros procesos, como la maduración del SI intestinal. Otros mediadores de este tipo serían los ya anteriormente mencionados SCFAs.

Adicionalmente, determinadas interacciones específicas con el epitelio intestinal, características de especies comensales, pueden estimular también esta vía.

Ambos tipos de señalización estimulan TGF- β , que a su vez estimula la diferenciación a Treg⁶². Además, las células dendríticas, como ya vimos en el anterior caso,

mediante IL-10 y ácido retinoico⁶³, también colaboran en las funciones de este tipo celular. Por tanto, es una vía que induce la tolerancia del SI frente a la flora microbiana no dañina.

Así, vemos cómo diferentes estímulos activan diferentes vías, pero ambas están conectadas mediante la función Treg. Ciertamente, existe un equilibrio entre ambas vías; una inflamación excesiva es perjudicial si no es adecuadamente modulada en su objetivo⁶⁴ (estímulo realmente patógeno o dañino, finalización de la respuesta inflamatoria al eliminarse, no perpetuación...). Algunos de estos procesos los encontramos en el espectro de la EII. No son, por tanto, vías excluyentes, sino más bien al contrario, continuamente coexisten ambas, actuando una sobre otra y a la vez dando un resultado sobre el epitelio.

El resultado final es lo que denominamos “inflamación fisiológica”⁶⁵, un conjunto de acciones mediadas por IL-22^{66,68}, cuyas acciones beneficiosas son múltiples. Sobre la barrera epitelial induce procesos de reparación, mediada por la proliferación celular en ésta, regenerando las zonas dañadas rápidamente. Además, influye de manera importante sobre la microbiota.

Gracias a esta interleucina, se estimula la síntesis de péptidos antimicrobianos, lo que repercute en un mejor control de la diversidad y cantidad de la microbiota. Además, estimula procesos como el de la fucosilación, el cual consiste en la adición de azúcares tipo fucosa al epitelio, lo que favorece la colonización de microbiota diversa. Favorece además, la síntesis de mucosa que recubre al epitelio, colaborando en la protección de éste.

En la homeostasis del intestino sano, además del balance entre los brazos de la inflamación fisiológica, se requiere de una estrecha colaboración de la inmunidad humoral, fundamentalmente representada por la IgA. Esta respuesta es inducida por dos mecanismos, regulación T-dependiente y T-independiente.

En la regulación T-dependiente⁶⁹ la población Treg estimula a THF (Th folicular B, presentes en el centro germinal de los folículos de las PP). Esto induce una respuesta plasmocitaria, con secreción humoral IgA, representando el 75% del total de IgA presente en el intestino.

En cuanto a la regulación T-independiente⁷⁰, recibe este nombre al no ser mediada por Treg. Se cree que podría influir GM-CSF por parte de ILC-3. Además, podrían estar implicados factores como BAFF (factor activador de células B perteneciente a la familia TNF) y APRIL (un ligando inductor de proliferación). Esta regulación se ejercería a nivel de ILFs y LP. El resultado sería equivalente al caso anterior, correspondiendo al 25% restante.

IgA forma parte de las herramientas de control de la diversidad de la microbiota, uniéndose en forma de IgA secretora (sIgA) a diferentes microorganismos, con

diferente avidez en función de la especie, especialmente *Enterobacteriae*.⁷¹ La unión de sIgA a este y otros tipos de microorganismos formaría una capa IgA+, que podría ser un posible marcador de mutualismo en organismos con presencia de microbiota⁷².

Además, se ha estudiado la capacidad de eliminación de virus y de toxinas, como la del cólera⁷³.

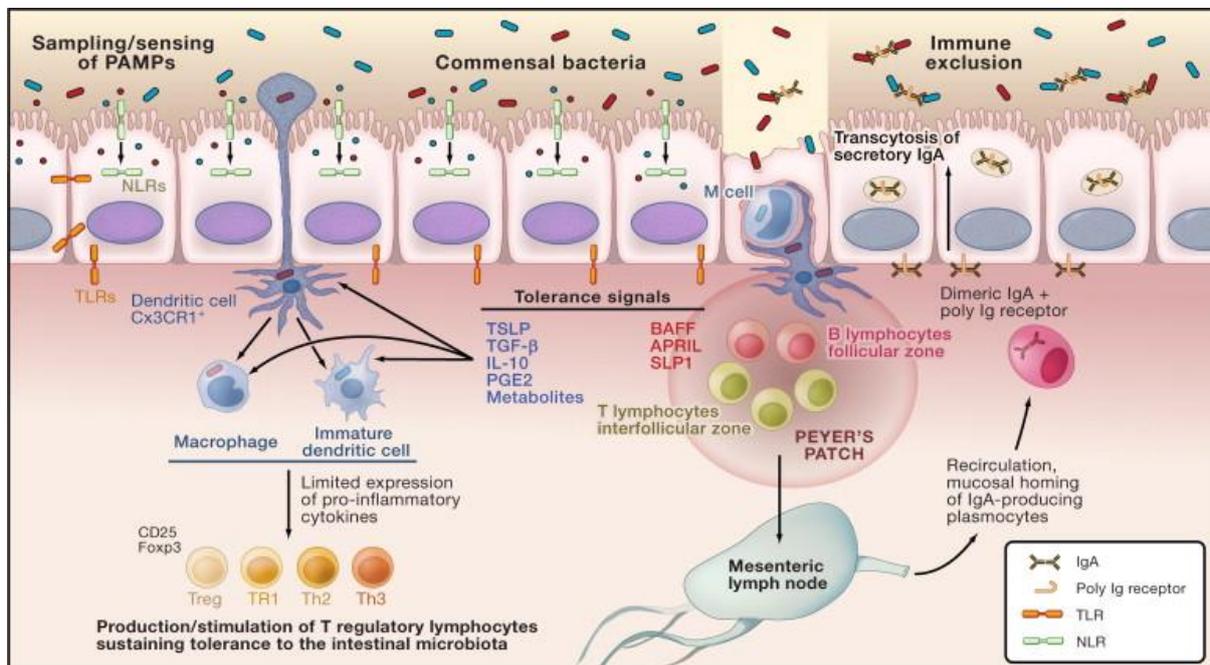


Figura 4. Situación fisiológica en la mucosa intestinal, con los principales tipos celulares y mediadores. Las señales producidas por la microbiota determinan una respuesta inmune limitada y su tolerancia por el SI.

Sansonetti, PJ and Medzhitov R, 2009.

Hasta ahora hemos desarrollado cómo es la relación en una situación fisiológica. Pero no siempre ocurre así^{56,57}, dándose una **situación patológica**. Existe una respuesta distinta ante determinados estímulos, como los ya mencionados PRR basolaterales, o por patógenos con capacidad invasiva.

Adicionalmente, podría producirse por un desequilibrio entre las diferentes vías de señalización, que impediría la buena función de la inflamación fisiológica, o por un cambio en la composición de la microbiota dañina para el organismo hospedador, es decir, una disbiosis⁷⁴.

En este caso, hay una respuesta de mediadores similar al caso de la inflamación fisiológica, tipo Th17. Sin embargo, es necesaria una respuesta más agresiva. Por ello, los elementos reguladores o tolerogénicos (como Treg, ILC3... entre otros) se ven levemente activados, cuando no inhibidos.

El peligro radica en una respuesta inflamatoria exacerbada, incontrolada y perpetuada, si no se realiza un adecuado control por el propio SI.

En este caso, el peligro viene dado por fallos en la función de barrera del epitelio debido a daños colaterales dentro de la función inflamatoria, lo que puede producir un aumento de la permeabilidad, favorecimiento de la invasión patogénica, incrementando la respuesta inmune, y finalmente estableciéndose un peligroso feedback entre todos los elementos que intervienen en él.

Como vemos, la precisa y estricta evaluación, corrección y control de todos los factores que participan en la interacción SI-Microbiota constituye un campo complejo de investigación que debe ser profundizada en los siguientes años.

No sólo en el campo de la inmunología o la microbiología ha ido adquiriendo interés, pues cada vez más se va dilucidando las numerosas interrelaciones (tanto de homeostasis como de patogenia) que se establecen en el seno del intestino y otros sistemas. Esto abre la puerta a nuevas formas de entender la condición de salud y enfermedad en el organismo, y a novedosos tratamientos de entidades hasta ahora incurables.

Las implicaciones en torno a estos estudios son múltiples, pues son numerosas las relaciones con otros procesos patológicos.

Dentro del campo de la nefrología⁷⁵, se ha estudiado la relación entre la enfermedad renal crónica y la microbiota; el acúmulo de toxinas urémicas provenientes del intestino influiría de manera decisiva en complicaciones cardiovasculares posteriores.

En cuanto a la patología alérgica⁷⁶, se cree que la disminución en la diversidad de especies podría influir en el correcto desarrollo y función posterior del SI, lo que estaría conectado a procesos en auge como la atopia y el asma.

Un ejemplo dentro de las investigaciones en reumatología⁷⁷ serían ciertos estudios que demuestran el cambio en la flora microbiana intestinal que aparece en los enfermos de artritis reumatoide, lo que induce a pensar que podría tener un papel en la etiopatogenia de la enfermedad.

En los últimos años se ha estudiado la relación entre el sistema endocrino, sistema inmune, sistema nervioso central y la microbiota. Se ha establecido así lo que se ha acabado denominando "relación microbiota-cerebro"⁷⁸. La alta comorbilidad asociada entre enfermedades del SNC y procesos gastrointestinales, siendo el estrés uno de los factores más estudiados, apoyaría estas hipótesis. La flora intervendría de manera

decisiva mediante un eje “microbiota-intestino-cerebro” en ciertas enfermedades del SNC, estableciéndose mediante una comunicación todavía no descubierta.

Pero es la patología digestiva⁷⁹⁻⁸¹, por la posibilidad de actuar localmente, el principal sistema diana de las patologías asociadas a una disregulación en este complejo sistema. Podemos destacar el papel en múltiples patologías extraintestinales relacionadas, como son la obesidad, el cáncer colorrectal, la esteatosis hepática o hígado graso no alcohólico...

Sin embargo, en este estudio nos centraremos especialmente en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, el rol que desempeñan los diferentes agentes que intervienen en la patogenia de este espectro de enfermedad, y, por último, la puerta abierta a nuevas terapias que se han venido estudiando en los últimos años.

BLOQUE II: EII y su espectro. CD y UC.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII); espectro y etiopatogenia:

La EII es una entidad caracterizada por la inflamación crónica de los tejidos que forman el intestino, cuya actividad es variable, intercalando periodos de tiempo en los cuales la actividad es más agresiva o aguda, con otros de remisión.

Como ya hemos mencionado anteriormente, no es un cuadro patológico aislado. Al contrario, conforma un conjunto o espectro de enfermedades con un sustrato fisiopatológico común en la inflamación crónica, que incluye CD, UC e IBDU. Puesto que los tipos de enfermedad son asimilables en un mecanismo común, estudiaremos la etiopatogenia de manera conjunta, para más adelante describir cada tipo de manera individual.

El concepto fundamental en este apartado es entender a la EII como una patología de etiología multifactorial, como ya hemos avanzado en apartados anteriores, en los que encontramos influencia del ambiente como de un sustrato poligénico. Algunos de los factores ambientales ya mencionados son la dieta occidental o el uso y abuso de antibioterapia, que pueden desembocar en una disbiosis.

Numerosas áreas de estudio actuales se centran en la importante influencia de este sustrato poligénico en la etiopatogenia de la EII, especialmente en la detección de determinados genes del organismo hospedador que determinarían una situación de susceptibilidad hacia este tipo de enfermedades. Dentro de este importante conjunto, los estudios se centran especialmente en genes codificadores de moléculas en distintas vías de señalización que participarían en la homeostasis intestinal.

En cuanto a la **susceptibilidad genética**, el principal argumento a favor de este mecanismo es la existencia de enfermedades tipo EII de origen mendeliano (MD-IBD)^{82,83}, lo que nos indica la presencia de un componente genético en la patogenia de la EII. En este tipo de cuadros mendelianos los fenotipos son, en general, de inicio más precoz y con una afectación histológica muy similar a la EII clásica.

Se han tipificado numerosos loci de susceptibilidad, que se asocian a mayor riesgo de padecer EII⁸⁴. Entre los principales genes estudiados podemos destacar a NOD2/CARD15, que codifica para un PPR (pattern recognition receptor) intracelular cuya expresión está regulada por la microbiota intestinal. Así, la alteración de NOD2/CARD15 da lugar a disregulaciones en la homeostasis intestinal y disbiosis. También se asocia a procesos que incluyen la regulación y desarrollo de células del SI, RI innata frente a bacterias o presentación antigénica⁸⁵. La autofagia también parece tener un papel en la patogenia de esta patología; en ella, destaca ATG16L1, una variante génica estrechamente asociada a NOD2. Ambos son actores principales y exclusivos en la patogenia de la CD.

Otras mutaciones génicas se asocian al desarrollo tanto de UC como de la CD, lo que apoya el sustrato fisiopatológico común de toda EII. Algunos ejemplos serían alteraciones en IL-23R o IL12-B.

En cuanto a genes codificantes para interleucinas, destacan mutaciones puntuales en IL-10, que determinan un fenotipo UC muy agresivo, de mala respuesta terapéutica. Otra citocina cuya funcionalidad se ha visto aletrada en la EII es **TGF-β1**. El TGF-β1 actuaría como una molécula reguladora de la homeostasis del intestino⁸⁷⁻⁸⁹, promoviendo la diferenciación de los linfocitos T hacia Th17 y Treg⁹⁰, o la de los linfocitos B⁹¹, lo que aumentaría la producción de IgA. Favorece además el reclutamiento de macrófagos sanguíneos y su diferenciación a macrófagos tipo 2, de tipo anti-inflamatorio⁹². Se ha observado que el desarrollo de EII se asocia con un incremento en la expresión intestinal de Smad7⁹³, un inhibidor de la señalización por TGF-β1 dependientes de Smads, lo que se traduce en un bloqueo del efecto anti-inflamatorio de esta citocina a nivel intestinal.

Otros genes, como la alteración genética de ARPC2 o ECM1 parecen ser también exclusivas de la UC, en este caso del fenotipo no agresivo⁸⁴.

Por último, se ha estudiado el gen que codifica para BACH-2, puesto que cierto grupo de variantes actúan sobre un gran número de genes como reguladores de la transcripción. Entre los diferentes efectos descritos, se ha estudiado la posibilidad de que ciertos polimorfismos se relacionaran con una galactosilación aberrante de IgG, como ocurre también en ciertos pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con tocilizumab⁸⁶.

Sin embargo, la mayor parte de los estudios sobre la patogenia de la EII se han centrado en el **eje IL-23/Th17/IL17**⁹⁴⁻⁹⁶. Como ya hemos mencionado, Th17 constituye una población clave en la homeostasis intestinal, productoras de IL-22 o IL-17, que poseen tanto actividades proinflamatorias como de reparación de la barrera intestinal. IL-23 es una citocina producida por distintas poblaciones de APCs que influye sobre la actividad funcional de las células Th17, γδ-T e ILCs de tipo 3.

En cuanto a las células Th17, la IL-23 incrementa su supervivencia y promueve un fenotipo más inflamatorio/patogénico^{96,97} activando vías de señalización JAK2/STAT3, y en último término produciendo citocinas proinflamatorias, entre las que se incluye el inmunoferón gamma (INF-γ) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF). De manera complementaria, IL-23 actúa como antagonista de las vías de señalización reguladoras^{98,99} mediante la inhibición de la respuesta de Tregs. En pacientes con EII se ha observado un incremento en la expresión intestinal de IL-23 que parece relacionarse con la respuesta inflamatoria y citotoxicidad de los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia^{100,101}.

Secundariamente las Th17^{102,103} producen citocinas proinflamatorias, como son IL-17A e IL-21, que actúan de manera sinérgica con TNF-α mientras que estimulan la IL-6, el reclutamiento de neutrófilos y la síntesis de proteasas degradante de tejido por parte de los fibroblastos intestinales. Por otro lado, cabe destacar que al mismo tiempo que estimula las respuestas inflamatorias de la IL-17^a, promueve la síntesis

de moco y defensinas por parte del epitelio intestinal, limitando la translocación de bacterias luminales a lámina propia.

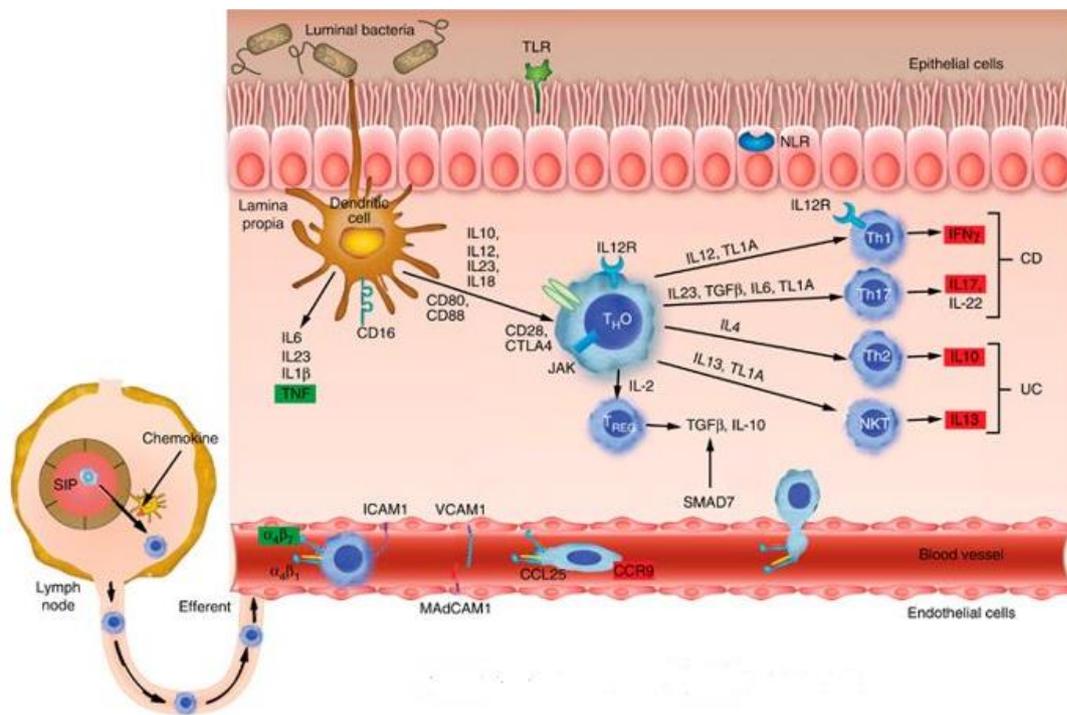


Figura 5. Representación de la patogénesis de la EII. Diferentes señalizaciones favorecen diferentes fenotipos, como son la CD y la UC. Destaca el eje IL-23/Th17/IL17 y las vías SMAD7 y JAK como vías patogénicas principales.
Bilsborough J et al., 2016.

Los **linfocitos T- $\gamma\delta$** ^{104,105} desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la mucosa intestinal y a la inducción de la tolerancia oral, promoviendo el cambio de isotipo de IgA en los linfocitos B, que estimulando la inmunidad innata y la regeneración del epitelio dañado, así como incrementando la eliminación del epitelio necrótico y la síntesis de diversas citocinas.

Ante la exposición a un antígeno, los linfocitos T- $\gamma\delta$ producen IFN- γ , estimulando la respuesta inflamatoria, para más adelante disminuir ésta gracias a la producción de IL-4, IL-10 y TGF- β . Su disposición en el epitelio intestinal, unida al gran abanico de funciones homeostáticas y de regulación que realiza esta población celular supuso que se le atribuyese un probable un efecto protector en la EII¹⁰⁶. Diversos modelos animales parecen confirmarlo, al menos para la CD, debido al aumento de producción

de IL-22 por parte de estas células. Sin embargo, otros estudios demostraron que estas células desempeñaban un papel activo en la EII. En este sentido, los ratones Tcr α $-/-$ desarrollaban una colitis espontánea con características de UC, que era dependiente de la microbiota intestinal, y en la que las células T- $\gamma\delta$ parecían tener un papel exacerbador¹⁰⁷. Así mismo, se ha demostrado que los linfocitos T- $\gamma\delta$ promovían la generación tanto de linfocitos Th17 como de Th1 productoras de IFN- γ , con papel proinflamatorio¹⁰⁸.

En los humanos, se han observado cambios en el número, distribución, fenotipo y función de los linfocitos T- $\gamma\delta$ en la EII^{109,110}. Así, se ha detectado un incremento de linfocitos T- $\gamma\delta$ en sangre periférica durante el desarrollo de la enfermedad, así como diversos cambios fenotípicos en ellos, tales como un aumento en la expresión de receptor de quimiocinas 9 (CCR9) y una disminución en la de CD45RO, en comparación con los controles sanos. Además, pacientes con CD los linfocitos T- $\gamma\delta$ presentan una expresión reducida de CD3, mientras que se mantiene normal en aquellos pacientes con UC, lo que parece indicar que existen diferencias en cuanto al papel que juega esta población en los distintos fenotipos de enfermedad. Algunos estudios sugieren que ciertas variantes de estos linfocitos (particularmente aquellos que expresan V δ 1) se relacionan especialmente con los cambios detectados en la población celular $\gamma\delta$ ^{111, 112}.

A pesar de existir mecanismos patogénicos comunes en las distintas formas clínicas de EII, se han evidenciado también diferencias entre cada una de ellas. Así, los pacientes con CD¹¹³ presentan un incremento en la producción de INF γ así como en el número de células Th1, y en la expresión del factor de transcripción asociado, el T-bet. Por el contrario, en la UC¹¹⁴ parece haber mayor abundancia de Th2 y de las interleucinas asociadas (IL-5, IL13) y de Th9, las cuales parecen comprometer la tolerancia inmunológica frente a organismos comensales.

Por último, debemos destacar la **microbiota** como otro de los elementos participantes de la EII²¹. Como ya hemos mencionado, la influencia del ambiente provoca cambios en la composición de la flora intestinal, lo que puede inducir una **disbiosis**. Las investigaciones al respecto parecen asumir que la disregulación de la RI en la EII se dirige especialmente a la flora asociada a la mucosa.

En general, los estudios sobre este campo encuentran concentraciones disminuidas de los filum *Bacteroides* y *Firmicutes*¹¹⁵, así como otros grupos^{21,116} menos numerosos, como los formados por *Bifidobacterium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Faecalibacterium prausnitzii* o grupos de especies tipo *Roseburia* o *Suterella* en pacientes con EII.. Todos estos géneros parecen estar implicados en procesos como la síntesis de aminoácidos o la producción y metabolismo de los SCFAs, los cuales son beneficiosos para el desarrollo de las funciones de la barrera intestinal.

Por el contrario, existe un aumento de diversos microorganismos en las microbiotas de pacientes con EII²¹; algunos ejemplos son el filum *Proteobacteria*, *E.Coli*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus*, *Pasteurellaceae*, *Veionellaceae*, *Candida Albicans*, *Candida Tropicalis* y *Caudovirales*. En conjunto, estos microorganismos promueven un aumento del estrés oxidativo y la secreción de toxinas, ejerciendo un efecto perjudicial, dañino en el epitelio sobre el cual asientan.

Todos estos cambios se ven influidos en gran medida por el ambiente, como la dieta¹¹⁷. Se ha demostrado que la dieta occidental se asocia en gran medida a este perfil de flora intestinal, con una disminución del porcentaje de *Bacteroides* y *Firmicutes*, y un aumento de *E.Coli* adherente-invasiva (AIEC).

Sin embargo, la dieta en áreas agrarias o rurales, así como en poblaciones cazadoras-recolectoras, existe una mayor diversidad de flora intestinal, lo cual es parejo a una disminución de la prevalencia de la EII¹¹⁸. Así mismo, numerosos investigadores coinciden en señalar a la ausencia de fibra dietética¹¹⁹ como uno de los factores determinantes a la hora del establecimiento de alteraciones en la población microbiana intestinal. Esto abre la puerta a posibles manipulaciones de estas poblaciones microbianas mediante cambios ambientales, buscando efectos beneficiosos en el paciente.

Enfermedad de Crohn (CD):

Se constituye como un cuadro inflamatorio granulomatoso y transmural, que puede afectar cualquier porción del sistema gastrointestinal, desde la boca hasta el ano¹²⁰⁻¹²². Sin embargo, con mayor asiduidad asienta sobre las últimas porciones del intestino delgado (íleon) y comienzo del intestino grueso (válvula ileocecal y ciego), afectando a las mucosas de manera parcheada, con zonas afectadas con zonas sin alteraciones inflamatorias.

La **clasificación**¹²³ de la CD se realiza mediante la clasificación de Montreal; que incluye varios parámetros, en función de los cuales se persigue una sistematización y precisión en la descripción de la enfermedad. Valoramos la edad al diagnóstico, la localización (ileal, ileocolónica, colónica, tubo digestivo alto), el comportamiento (penetrante o estenosante) y la presencia o no de enfermedad perianal. Atendiendo a estos parámetros, existe una gran heterogenicidad en la presentación y evolución de esta enfermedad en los pacientes.

Epidemiológicamente^{122,124}, la CD es más común en menores de 40 años, siendo el fenotipo más frecuente de EII en la infancia en nuestro medio.

Es una enfermedad con un claro componente genético, que determina que haya cierta agregación familiar; y ambiental, con un incremento en su incidencia en poblaciones con dietas tipo occidental. Así mismo, es destacable la mayor prevalencia de la misma en climas septentrionales, y en personas fumadoras. El tabaquismo, sin embargo, parece actuar como un factor protector en el caso de la UC¹²⁵.

El curso de la **clínica**^{121,122} se caracteriza por períodos de actividad alternados con periodos en los que el paciente se encuentra asintomático (brote agudo-remisión). La sintomatología, evolución e intensidad es también muy variable en función del paciente.

Las manifestaciones intestinales son las más características de esta enfermedad; dentro de ellos, destacan los dolores tipo cólicos en zonas afectadas, habitualmente

acompañado de diarreas. Destaca el dolor en fosa ilíaca derecha (FID) por afectación de íleon terminal durante las fases más tempranas de la enfermedad, así como dolor de localización periumbilical, lo que obliga a plantear un diagnóstico diferencial con cuadros como la apendicitis aguda.

No son infrecuentes las manifestaciones generales como la astenia o la fiebre, asociada o no a disminución ponderal¹²⁶, ya sea por disminución de la ingesta (anorexia) o aumento de pérdidas digestivas (diarreas). Es típico que las diarreas sean postprandiales, acompañadas de malestar abdominal y urgencia rectal.

La presencia de la enfermedad desde edades tempranas de la vida¹²⁷ puede producir un retraso en el crecimiento o en la madurez sexual del paciente, lo que obliga a establecer un diagnóstico diferencial con la enfermedad celíaca. En cuanto a los sangrados, los cuales pueden ser visibles con las heces, aunque son posibles, aparecen en menor medida que en la UC.

Las **complicaciones**^{121,122} de la CD están relacionadas con un largo tiempo de evolución de la enfermedad o brotes agudos de gran intensidad. Destaca la obstrucción intestinal, debido a la afectación transmural de la pared intestinal. El mecanismo que justifica esta afectación es la cicatrización de las lesiones, la cual puede producir estenosis en luz intestinal, impidiendo la progresión del contenido alimentario.

Además, la inflamación crónica mantenida puede provocar úlceras a lo largo del tubo digestivo, que si se extienden a todo el espesor de la pared intestinal pueden producir fístulas. Este tipo de complicación es más común en zonas perianales, pero puede darse en cualquier zona afectada por la enfermedad.

Por último, si la enfermedad afecta a colon, constituye un factor de riesgo para sufrir un cáncer colorrectal. Por tanto, se recomienda la monitorización y seguimiento de su patología, así como pruebas de cribado a partir de los 50 años.

El **diagnóstico** de la EII, y de la CD en particular, es complejo^{128,129}. No existen marcadores exclusivos de esta patología, y los signos objetivados deben ser valorados dentro del contexto clínico del paciente, la exploración y las pruebas complementarias pertinentes. Tras el estudio de la clínica, exploración y marcadores bioquímicos de inflamación positivos (calprotectina fecal, lactoferrina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación glomerular...) es necesario el estudio de tubo digestivo bajo (colonoscopia y cápsula endoscópica), así como toma de muestras histológicas en íleon terminal, y en general, de cualquier porción que se encuentre afectada. Las lesiones ulcerosas suelen tener forma longitudinal, asociadas a un aspecto empedrado del tejido; histológicamente, es habitual la detección de granulomas y anomalías focales en las criptas.

La realización de este tipo de pruebas no está exenta de riesgos, sobre todo en enfermedad activa y grave, ya que el riesgo de perforación secundaria a la exploración endoscópica es mayor. En estos casos se recomienda realizar un estudio de imagen (resonancia magnética o tomografía computerizada) para detectar lesiones extraintestinales y posibles abscesos.

Colitis Ulcerosa:

Se caracteriza por ser un cuadro de inflamación crónica que afecta de manera continua y exclusiva a la mucosa del colon, al contrario que en la CD. La instauración es lenta e insidiosa, iniciándose en el recto y las porciones más distales del tubo digestivo para ir avanzando posteriormente hacia las regiones proximales, de manera variable, hasta el ciego^{121,130,131}.

Al igual que en la CD, existe una **clasificación**^{132,133} de la UC. En cuanto a la extensión, la dividimos en proctitis ulcerosa (si es de afectación exclusiva rectal), colitis ulcerosa distal/colitis izquierda (por debajo del ángulo esplénico), y colitis ulcerosa extensa/pancolitis (si afecta a zonas más proximales). La gravedad también se incluye como criterio a valorar, ya sea leve (aumento de las deposiciones, <4; sin manifestaciones sistémicas), moderada (4-5 deposiciones diarias y manifestaciones sistémicas presentes) y grave (al menos 6 deposiciones y afectación sistémica grave, taquicardia, fiebre, anemia, dolor invalidante, etc.). Como en la CD, el curso de la enfermedad es variable, existiendo períodos de remisión y reagudización; por ello entre los criterios de clasificación también se incluye la sintomatología.

La **epidemiología**¹²⁵ de la UC comparte ciertos aspectos con la de la CD. Destaca el gradiente Norte/Sur en cuanto a su incidencia, y además un gradiente Este/Oeste en Europa. Al igual que en el caso anterior, la UC presenta agregación familiar y aumento de su incidencia en poblaciones occidentales o de raza blanca en general. La incidencia es, sin embargo, menor en judíos, independientemente del lugar geográfico en el que vivan, y en fumadores. La presentación suele darse durante la adolescencia y en adultos jóvenes, con un pequeño pico de incidencia posterior, en torno a los 50 años¹³⁴.

En cuanto a la **clínica**,^{121,130} la UC comparte con la CD las manifestaciones principales de afectación digestiva, como la diarrea. En este caso, hay mayor número de deposiciones, siendo además de menor cuantía, ya que la afectación rectal impide la correcta evacuación del contenido fecal.

La diarrea se acompaña en general de sangre y mucosidad importantes,^{135,136} lo que la diferencia en cierta medida de la CD. En función del aspecto de estas deposiciones, podremos orientar nuestro diagnóstico, y eventualmente, establecer el nivel de afectación colónica. Si aparece con las heces sangre fresca, roja, estaremos ante un origen distal de la misma, es decir, una rectorragia. En cambio, un aspecto más oscuro, acompañado de otro tipo de contenidos orientaría hacia un origen más proximal, y, por tanto, a una UC más extendida.

No es infrecuente la presencia de flatulencias, que también pueden acompañarse de pequeños contenidos mucosanguinolentos, lo que denominamos “esputos rectales”¹³⁷. La afectación rectal, por otra parte, puede originar una sintomatología de urgencia y tenesmo.

Sin embargo, hay pacientes que en ocasiones presentan estreñimiento¹³⁸ durante los brotes, por lo que se piensa que en algunos casos la propia actividad inflamatoria generaría espasticidad y un enlentecimiento del tránsito.

El dolor abdominal puede acompañar a todas estas manifestaciones, aunque es menos característico que en el caso de la CD. Habitualmente se presenta en pacientes con UC extensa, en brotes moderados o graves, en zonas periumbilical y fosa ilíaca izquierda (FII), lo que exige el diagnóstico diferencial con la diverticulitis¹³⁹.

La evolución crónica de los síntomas de la enfermedad, así como brotes graves, pueden originar problemas a medio-largo plazo¹⁴⁰⁻¹⁴². Alguno de los ya mencionados sería la anemia, como resultado de las pérdidas digestivas en forma de sangrados, las manifestaciones generales, como la fiebre o las manifestaciones extraintestinales, o las derivadas de las pérdidas nutricionales como el retraso en el crecimiento y en la madurez sexual en pacientes pediátricos. Existen también manifestaciones extraintestinales, en ocasiones distintas a las de CD.

Entre las **complicaciones**,^{130, 143} destaca el megacolon tóxico. En este proceso, la disfuncionalidad del colon produce el acúmulo de contenido en su interior, aumentando su tamaño y generando una distensión abdominal importante. El principal riesgo es la perforación de la pared, debido a la gran presión soportada y a la fragilidad derivada de la actividad inflamatoria extendida en su seno. No es un proceso exclusivo de esta patología, la cual también puede aparecer en infecciones por *C. Difficile*¹⁴⁴, entre otros. Además, en estos pacientes está aumentado el riesgo de padecer cáncer colorrectal,^{130, 145} como ocurría en la CD.

De cara al **diagnóstico**¹³², como en la CD, hay que valorar clínica, la exploración, la presencia de marcadores de inflamación en pruebas de laboratorio, los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos¹²¹. En este caso, la UC presenta algunas lesiones no patognomónicas, si bien muy características. Además de la localización y continuidad de las lesiones apreciadas por colonoscopia (signos típicos de inflamación en la mucosa, alteración vascular, o úlceras en estadios avanzados)¹⁴⁶, el examen anatomopatológico es de gran especificidad, destacando la presencia de acúmulos de neutrófilos en las criptas, lo que denominamos "abscesos crípticos"¹⁴⁷. Es necesario, además, descartar la presencia de procesos infecciosos intercurrentes.

Además, las pruebas radiológicas¹⁴⁸ pueden ayudar a la hora de establecer el diagnóstico de la enfermedad, apareciendo una pérdida de haustración o cambios en la mucosa (úlceras espiculares o "en botón de camisa", pseudopólipos...).

	Características típicas de CU	Características típicas de EC
Histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación difusa en mucosa o submucosa • Distorsión de la arquitectura de las criptas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación granulomatosa • Fisuras o úlceras de aftas observables, a menudo inflamación transmural
Marcadores serológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> y otros anticuerpos contra antígenos microbianos
	Características típicas de CU	Características típicas de EC
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea frecuente de pequeño volumen con urgencia • Predominantemente diarrea sanguinolenta 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea acompaña de dolor abdominal y desnutrición • Tumoración abdominal • Lesiones perianales
Endoscópico y radiológico	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación colónica superficial difusa • Compromiso del recto, pero que puede ser en parches • Erosiones poco profundas y úlceras • Sangrado espontáneo 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones asimétricas transmurales discontinuas • Fundamentalmente compromete íleo y lado derecho del colón • Aspecto empedrado • Úlcera longitudinal • Fisuras profundas

Figura 6. Diagnóstico diferencial de la EII, en función de criterios clínicos, histopatológicos, serológicos y de imagen.

Bernstein C. et al. (World Gastroenterology Organisation; WGO), 2015.

Además, destacan las **manifestaciones extraintestinales**,¹⁴⁹⁻¹⁵¹ debido a la naturaleza autoinflamatoria y sistémica de la EII. Se calcula que al menos un 25-30% de los pacientes con EII las manifiestan, aunque podrían llegar hasta 40-50%, según otros autores, en función de las diferentes definiciones dadas para cada serie estudiada. Podemos distinguir varios grupos¹⁵² dentro de la clínica extradigestiva, como clínica muco-cutánea, oftalmológica, osteoarticular, hepatobiliar y pancreática, entre otras.

Las manifestaciones osteoarticulares son junto a las manifestaciones cutáneas las más comúnmente asociadas a la EII. La afectación reumatológica es la de mayor importancia, en forma de artritis periférica de extremidades inferiores (EEII) en rodilla y tobillos, así como en otras zonas como sacro, dando artritis dolorosas o sinovitis con derrame articular con igual frecuencia tanto en la CD como en la UC. Toda esta

clínica puede coexistir con trastornos de la densidad mineral ósea, como la osteoporosis¹⁵².

En cuanto a la clínica muco-cutánea, en la CD destaca el eritema nodoso, localizado fundamentalmente en la zona anterior de EEII¹³⁰. En pacientes pediátricos puede aparecer estomatitis aftosa de repetición, en igual porcentaje en todos los fenotipos de EII¹⁵².

Las manifestaciones oculares¹⁵⁴ aparecen de manera similar en ambos fenotipos de EII, siendo la uveítis la forma patológica principal. En un 25-30% de los casos la afectación es transitoria y asintomática. Además, puede aparecer epiescleritis, escleritis y conjuntivitis.

La afectación hepatobiliar^{152,155} es más frecuente en la UC, así como el tromboembolismo venoso. Por ello, no es rara la presencia de hipertransaminasemia y esteatosis durante el curso evolutivo de la enfermedad, así como el desarrollo de procesos crónicos como colangitis esclerosante o hepatitis/pancreatitis crónica. En niños, además de estos procesos, destaca la litiasis biliar.

Existen además otras manifestaciones de menor prevalencia¹⁵² que pueden condicionar la evolución y calidad de vida del paciente, como son las cardíacas (pericarditis, trastornos de la conducción); neurológicas (poli/mononeuritis, mielitis transversa); pulmonares (bronquiectasias, alveolitis fibrosante); nefro-urológicas (nefrolitiasis)... Por todo ello, se recomienda una atención multidisciplinar del paciente, para un cuidado y seguimiento integral de su patología.

BLOQUE III: TRATAMIENTO DE LA EII. NUEVAS TERAPIAS.

Tratamiento de la EII:

El tratamiento de estos cuadros se mantiene en permanente evolución desde su primer ensayo clínico con terapia córtico-esteroides en 1955 hasta nuestros días, en los cuales hay un gran campo de investigación abierto en torno a esta área. Esto se debe a que, a pesar del importante desarrollo terapéutico del que disponemos hoy en día no existe en la actualidad una terapia realmente curativa de este proceso, si bien conseguimos en muchos casos un control adecuado de la enfermedad¹⁵⁶.

Las dificultades de los ensayos clínicos en esta patología son numerosas; tenemos por un lado la heterogeneidad a la hora de la medición de resultados de estos estudios, pues dependiendo de cuál sea el método, podemos tener resultados distintos. En la actualidad se prefieren los cuestionarios rellenados por los propios pacientes (*patient-reported outcome measures*, PROMs)¹⁵⁷ y la lectura endoscópica centralizada¹⁵⁸ como métodos de recogida de datos en estos estudios. Por otro lado, la pobre correlación entre la sintomatología y la actividad de la enfermedad manifestada endoscópicamente, especialmente para la CD, también ha supuesto un impedimento para el desarrollo de este tipo de estudios¹⁵⁹. Todo ello, unido a que conocemos tan sólo parcialmente la etiopatogenia y establecimiento de la enfermedad, dificulta aún más la labor de investigadores y clínicos.

En cuanto a la **CD**^{160,161}, la corticoterapia constituye la primera línea de tratamiento en fases de enfermedad activa, ya sea en formas leves (con budesonida tópica, local) o brotes moderados-severos (con prednisona sistémica a dosis 1mg/kg/día, ya sea vía oral o intravenosa, respectivamente), asociada a terapia simultánea con calcio (1000-1200 mg/día) y vitamina D (400-800 mg/día). La respuesta beneficiosa a ésta es aproximadamente de un 70%, y tras ésta, debe establecerse una reducción progresiva de la dosis, debido a los posibles efectos secundarios. Además, el 30% restante no respondedor requerirá una terapia de segunda línea, por ser corticorrefracarios, en los cuales estaría indicado el tratamiento quirúrgico, biológico o inmunosupresor.

Sin embargo, nuestro objetivo es la remisión clínica completa sin los corticoides, ya que no pueden ser empleados como terapia de mantenimiento debido a los efectos secundarios a largo plazo. Por ello, para la prevención de recidiva, emplearemos los inmunomoduladores y los tratamientos biológicos (anti-TNF), en monoterapia o terapia combinada.

Entre los fármacos inmunomoduladores¹⁶² destacan la azatioprina (AZA; dosis 2'5 mg/kg/día) y la mercaptopurina (6-MP; dosis 1'5 mg/kg/día), con eficacia similar para las dosis dadas. Se recomienda la introducción paulatina con aumento progresivo de dosis para evitar posible intolerancia gástrica, que aparece especialmente con la azatioprina. Su inicio de acción lento no los hace recomendables para situaciones agudas, aunque cada vez son más los ensayos que destacan un papel como terapia

adyudante de inicio precoz, junto a los corticoides y los anticuerpos anti-TNF, pues favorecería la resolución del cuadro con mejor mantenimiento de la remisión clínica, a la vez que disminuye las dosis necesarias de los demás fármacos para la evolución clínica favorable. La refractariedad o intolerancia a los inmunomoduladores es indicación de tratamiento con metrotexato (MTX) vía intramuscular o con anti-TNF¹⁶².

Los fármacos biológicos^{163,164} aprobados hasta ahora son el infliximab (administración por vía intravenosa) y el adalimumab (administración por vía subcutánea), siendo ambos IgG1 anti-TNF con eficacia similar. La elección dependerá del contexto y preferencia del paciente, aunque se prefiere infliximab en pacientes hospitalizados graves. La dosis también es variable, dependiendo del fármaco escogido, semana de tratamiento y objetivo terapéutico, con una relación máxima de 2:1 en tratamientos de inducción versus de mantenimiento. Como posibles complicaciones destaca el aumento de infecciones oportunistas, por lo que se recomienda la detección de posibles infecciones latentes (tuberculosis, VIH, VHB...) así como el establecimiento de una pauta de vacunación previa a la administración de este tipo de fármacos.

La intervención quirúrgica¹⁶¹ es la última línea terapéutica contemplada, indicándose en casos complicados con brotes refractarios a tratamiento médico, sepsis, oclusión intestinal o perforación.

En el caso de la **UC**, el tratamiento de primera línea recomendado en fases de actividad leves-moderadas de la enfermedad son los salicilatos¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. En brotes de proctitis, se recomienda la administración tópica en forma de supositorios, mientras que en brotes más extensos se recomienda la terapia oral con ácido 5 aminosalicílico (5-ASA; dosis >3g/día) simultánea a la administración de 5-ASA tópica (en forma de enemas).

En cuanto a los brotes graves y resistentes a salicilatos, se recomienda una terapia con prednisona¹⁶⁵ vía intravenosa (a dosis 1 mg/kg/día), con administración simultánea de calcio y vitamina D de manera análoga a los brotes graves de CD^{165,168}. La ausencia de respuesta a estas terapias obligaría a emplear terapias de segunda línea, como son la ciclofosfamida (2-4 mg/kg/día) o infliximab (5 mg/kg/día, espaciado en 3 tomas a lo largo de 6 semanas).

Igual que en el caso anterior, la terapia con corticoides no es recomendable para la terapia de mantenimiento de la remisión clínica y la prevención de nuevos brotes de actividad. Por ello, debe sustituirse por otras familias de fármacos para establecer un tratamiento a largo plazo.

En el caso de las proctitis¹⁶⁷, es efectiva la administración de 5-ASA (mesalazina oral 500-1000 mg/día; 1-4g/día si la administración es por enemas). En la UC de mayor extensión, se requiere una dosis de al menos 2g/día de mesalazina vía oral para establecer un adecuado control de la enfermedad.

En casos en los que la retirada de corticoides asocie un rebrote de la clínica inmediato, hablamos de corticodependencia, en cuyo caso la alternativa consiste en la administración de azatioprina oral^{169,170} (AZA; 2-2'5 mg/kg/día), siguiendo las

recomendaciones ya mencionadas para la CD. Diversos estudios establecen controles analíticos¹⁶⁵ (incluyendo los de función hepática y recuento leucocitario) durante el tratamiento inmunomodulador tanto para la UC como para la CD, debido a sus potenciales efectos secundarios (hepatitis tóxica, pancreatitis aguda, mielosupresión, intolerancia gástrica...).

La terapia de remisión con infliximab^{171,172} intravenoso ha demostrado también su eficacia como terapia de mantenimiento, a razón de 5mg/día intravenosos cada 8 semanas. La principal complicación asociada es la producción de anticuerpos frente al fármaco, para lo cual se aconseja la administración simultánea de terapia inmunomoduladora (azatioprina, metrotexato). En cuanto a la terapia con ciclofosfamida, se recomienda la introducción de la administración vía oral como puente hacia la terapia de mantenimiento con azatioprina^{173,174}.

	CU distal	CU extensa	EC
Leve	5-ASA rectal u oral CS rectal	5-ASA tópico y oral	Sulfasalazina u otro 5-ASA para enfermedad colónica sola Metronidazol o ciprofloxacina para enfermedad perineal BUD para enfermedad ileal y/o de colon derecho
Moderada	5-ASA rectal u oral CS rectal	CS oral 5-ASA tópico y oral AZA o 6-MP Anti-TNF	GCS oral AZA o 6-MP MTX Anti-TNF
Severo	5-ASA rectal y oral GCS oral o intravenoso CS rectal	CS i.v. CSA i.v. o Infliximab i.v.	CS oral o i.v. MTZ subcutáneo (s.c.) o i.m. Infliximab i.v. o adalimumab s.c. o certolizumab s.c.
Resistente o dependiente de los corticoides	AZA o 6-MP o preferentemente anti-TNF o una combinación de AZA/6-MP + anti-TNF	AZA o 6-MP o anti-TNF o preferentemente combinación AZA/6-MP + Anti-TNF	AZA o 6-MP o anti-TNF o preferentemente combinación AZA/6-MP + Anti-TNF

Figura 7. Tabla resumen de las principales posibilidades terapéuticas en la EII.

Bernstein C. et al. (World Gastroenterology Organisation; WGO), 2015.

Todo este gran abanico terapéutico, sin embargo, sigue siendo **insuficiente**^{161,165} en la actualidad. Como hemos mencionado, las terapias biológicas, formados por anticuerpos monoclonales de síntesis¹⁷⁵ (ya sean murinos, quiméricos, humanizados o humanos) tienen por complicación principal la génesis de resistencias¹⁷⁶, por establecerse una respuesta inmunitaria frente a los Acs utilizados. En la actualidad se

prefieren aquellos que tengan un mayor origen humano (Ac humanizado: 90%; Ac humano: 100%), en la medida que sea posible.

En el caso del infliximab, es un Ac monoclonal anti-TNF de origen quimérico¹⁷⁷, con hasta un 35% de proteína animal. Este componente es determinante a la hora de establecerse posibles complicaciones posteriores. En el futuro los nuevos estudios y desarrollos en el campo de los Acs monoclonales permitirán la síntesis con menor componente animal, previniendo las complicaciones a largo plazo.

Así mismo, la terapia con corticoides mantiene aún altas tasas de corticodependencia y corticorresistencia, de ahí el elevado número de alternativas de segunda línea presentes en los protocolos de actuación y manejo diario hospitalario^{161,165}.

Los costosos tratamientos, y el aún elevado riesgo de complicaciones que requieren de intervención quirúrgica o formación de neoplasias, obliga a estudiar a fondo el complejo sistema que da lugar a la EII, que sólo conocemos parcialmente. Además, actualmente se investiga en nuevos mecanismos y dianas terapéuticas que puedan ser utilizadas y aumenten la tasa de éxito en el futuro.

Nuevas terapias:

Dentro de los nuevos horizontes terapéuticos para la EII, la **manipulación de la microbiota intestinal** se postula como una posible diana de importancia en el futuro¹, dado que se ha acreditado la participación de procesos como la disbiosis en la patogenia de la enfermedad. La modificación de la flora intestinal podría repercutir en el reestablecimiento de una relación adecuada entre la microbiota, el epitelio intestinal y el SI, ejerciendo un efecto beneficioso sobre todos ellos.

Los estudios desarrollados últimamente con este tipo de terapias pivotan en torno a tres ejes: las medidas generales, la administración de pre/probióticos y el trasplante fecal de microbiota.

Las **medidas generales, o medidas higiénico-dietéticas** basan su mecanismo en la modificación del tipo de dieta, fundamentalmente, y en la adecuada o ajustada administración de tratamientos antibióticos, siendo en ambos casos factores de riesgo claros para la enfermedad²¹. Es considerada como una de las primeras líneas de actuación a adoptar, por la inocuidad del cambio de hábito de vida.

Dentro de este campo, se ha estudiado la presencia de ciertos micronutrientes en la dieta mediterránea¹⁷⁸ como posibles moduladores de la inflamación intestinal, en contraposición a la dieta rica en calorías cada vez más presente en el mundo occidental, donde más está creciendo la prevalencia de la EII. Así mismo, en el campo de la inmunonutrición se estudia el posible papel de vitaminas como A, C, E, o D, ácido fólico, beta carotenos y elementos como zinc o hierro en la patología, mostrando un beneficio limitado en los ensayos clínicos realizados hasta ahora¹⁷⁹. Son necesarios más estudios para evaluar el papel de estos componentes y de las

posibles intervenciones sobre ellos para la disminución de la inflamación, prevención o manejo clínico de este tipo de cuadros.

Como complemento a estas medidas, se estudia la administración de **probióticos y prebióticos**. Por un lado, debemos diferenciar a los probióticos¹⁸⁰, los cuales son definidos por la OMS como “microorganismos vivos que, cuando son suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo anfitrión”. Así, la administración de flora adecuada vía dieta podría ocupar los nichos que, de otra forma, serían colonizados por patógenos o microorganismos no favorecedores. Además, prevendría de la invasión patógena, induciría la producción de factores solubles como SCFAs, o potenciaría las funciones de barrera del epitelio intestinal. Sin embargo, los mecanismos moleculares por los cuales generarían estos efectos beneficiosos permanecen en muchos casos desconocidos.

Un ejemplo es el probiótico VSL#3¹⁸¹, utilizado en ensayos con pacientes con EII. En su composición destacan *Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *B. breve* y *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*. Se recomienda en pacientes con reservoritis moderada en remisión, como terapia de mantenimiento. Por otra parte, desde diversas organizaciones como la Organización Europea de CD y UC (ECCO) se recomienda la administración de probióticos como *Escherichia Coli* Nissle 1917¹⁸³ en ciertos casos de UC como mantenimiento de la remisión.

En cuanto a los prebióticos^{184,185}, los podemos definir como alimentos no digeribles administrados en la dieta, que benefician la proliferación de ciertas especies de microorganismos, esperando de ella un beneficio para el que los consume. En general son compuestos tipo hidratos de carbono, como los fructo-oligo-sacáridos (FOS) o galacto-oligo-sacáridos (GOS). Ambos tipos actuarían estimulando las poblaciones nativas de *Lactobacillus* spp o *Bifidobacterium* spp¹⁸⁶.

Sin embargo, este tipo de compuestos no son los únicos que pueden influir en el ambiente intestinal y la microbiota, como ya hemos mencionado en el apartado de las medidas generales. Algunas de las diferencias que caracterizan a este grupo de compuestos son la fermentación selectiva de éstos por ciertos grupos microbianos, como son las bifidobacterias, entre otras. Además, otras especies como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Anaerostipes* spp y *Bilophila* spp pueden verse moduladas por ellos¹⁸⁷, lo que sugiere que el beneficio para el hospedador no viene exclusivamente por la modificación en los grupos principales (bifidobacterias y lactobacilos). En cualquier caso, los efectos beneficiosos producidos parecen ser similares a las terapias anteriores, entre los que destacan los productos metabólicos tipo SCFAs o la promoción y absorción de elementos como hierro. Además, parece aumentar la producción de IgA y modular la de citocinas^{185,188,189}.

Tanto en el caso de los prebióticos como en el de los probióticos, la investigación sigue abierta para el tratamiento de la EII y otras patologías digestivas, como es el síndrome del intestino irritable, entre otros. En los próximos años es posible que existan novedosas terapias diseñadas especialmente para determinados cuadros, basadas en compuestos y bioelementos de nueva generación, así como organismos desarrollados exclusivamente para aplicación farmacológica.

En un mecanismo distinto encontramos el **trasplante fecal de microbiota (TFM)**, que constituye la terapia más novedosa. Inicialmente fue desarrollado para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*¹⁹⁰, mientras que se estudia actualmente como posible tratamiento en enfermedades digestivas, como las mencionadas EII y síndrome del intestino irritable^{191,192}. La técnica se basa en el trasplante de muestras fecales desde un hospedador sano (donante) a un paciente con algunas de estas patologías (receptor), con el fin de que la microbiota presente en ellas produzca una recolonización intestinal en el receptor, y sea posible la restauración de la homeostasis intestinal¹⁹³.

En ensayos clínicos preliminares, se ha objetivado una mayor tasa de remisión clínica a largo plazo y, en ciertos casos seleccionados, remisión endoscópica e histológica^{191,194,195}. En recientes metaanálisis¹⁹⁶, que incluían a 122 pacientes de 9 estudios diferentes, la tasa de remisión alcanzaba el 36'2%, siendo sensiblemente mayor en los pacientes más jóvenes (7-20 años) y en aquellos pacientes con CD (hasta un 64'5%).

Aunque hay numerosos estudios que parecen corroborar estos hallazgos, tan sólo hay 2 ensayos clínicos aleatorizados con inclusión de un grupo control, el cual recibiría un placebo mediante un TFM autólogo. Uno de ellos fue llevado a cabo en el 2015¹⁹⁷ con 75 pacientes con UC, 38 de los cuales recibieron un TFM y el resto un placebo, una vez a la semana durante 6 semanas, mediante enema rectal. En el grupo que recibió TFM la remisión alcanzó el 24% (9 de 38) mientras que en el otro grupo, tratado con placebo la remisión fue del 5% (2/37).

Además, entre las recomendaciones del estudio, se incluye la administración temprana de este tipo de terapia (< 1 año desde el diagnóstico), Sin embargo, en un segundo ensayo clínico aleatorizado con 50 pacientes con UC de grado moderado-severo¹⁹⁸, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En este caso, la administración fue vía nasoduodenal, en las semanas 1 y 3.

Los resultados por el momento, son heterogéneos. Otras revisiones sistemáticas recientes mostraron resultados distintos¹⁹⁶, con un 45% de remisiones entre los pacientes estudiados, con mejores resultados para la CD (60'5% de remisiones para los pacientes con CD, por un 22% de remisiones entre los pacientes con UC). La variabilidad en los resultados probablemente refleja la heterogeneidad subyacente en los estudios primarios de FMT para la EII. Todo ello podría estar relacionado con numerosos factores¹⁹⁹ como la selección de donantes, preparación y logística del TFM, así como extensión del diagnóstico o severidad de la enfermedad.

En conjunto, los resultados de la aplicación de esta técnica para la EII siguen siendo inferiores a la aplicación del TFM para la infección recurrente por *Clostridium Difficile*, con resultados de remisión de en torno al 90%. Estos datos se relacionan con la etiología multifactorial de la EII, en la cual el factor microbiota es un factor necesario, aunque no suficiente para el desarrollo de la patología. Es, por tanto, un cuadro más complejo que requiere de múltiples abordajes, entre ellos el de la influencia sobre la flora intestinal. Por el contrario, en la infección recurrente por *Clostridium Difficile* el

factor microbiota parece ser el factor principal que dirige el desarrollo del cuadro, lo que explicaría el alto porcentaje de éxito de este tipo de terapia¹⁹⁹.

Otros factores a valorar son los posibles efectos perjudiciales de la terapia. Entre los efectos a corto plazo, puede aparecer una fiebre moderada, acompañada de síntomas gastrointestinales generales, como diarrea, estreñimiento, flatulencias o molestias abdominales, que habitualmente desaparecen en unas semanas^{200.202}. La vía de administración parece ser determinante en el establecimiento de esta sintomatología, siendo mayor si la vía de administración es por vía nasoyeyunal²⁰³.

Por el contrario, los estudios no parecen ser precisos en cuanto a los posibles efectos a largo plazo¹⁹⁹. Parece existir una cierta relación con patologías influidas por la microbiota, como son la ganancia de peso u obesidad, diabetes, cáncer colorrectal, etc... Entre los efectos más graves destacan la transmisión de patógenos entéricos como es el norovirus²⁰⁴, e incluso la mortalidad derivada de esta terapia, la cual se ha descrito en un único caso en la literatura²⁰⁵. Sin embargo, en la actualidad se considera como una técnica segura, siendo estas situaciones graves excepcionales.

Las contraindicaciones¹⁹⁹ para el TFM son variadas, y pendientes de nuevos estudios que refuercen su aplicación en la práctica clínica. En la actualidad, se recomienda no realizar esta terapia en pacientes inmunodeprimidos o con cirrosis hepática descompensada, debido al alto potencial de transmisión de patógenos provenientes del donante. Así mismo, no se recomienda esta técnica en pacientes con EII severa, con alto riesgo de complicaciones debido al empleo de colonoscopia.

En la actualidad, se contempla la mejora en la selección del donante, toma de muestras y manejo del tratamiento como factores que influyen en el resultado futuro del estudio²⁰⁷. Los donantes deben ser seleccionados, evitando aquellos que sufran procesos agudos o crónicos, así como descartar enfermedades que puedan transmitirse por vía sanguínea o por TFM, o en las que la microbiota parece jugar un papel importante. Así mismo, la agregación de éxitos que parecen reflejar ciertos ensayos clínicos, en los que hasta un 40% de las remisiones se relacionaban con trasplantes provenientes de un mismo donante, parece indicar que existen ciertos marcadores de éxito que deberán seguir siendo estudiados en el futuro^{197,207}.

Otras vías de investigación parecen haber descubierto ciertas moléculas anti-inflamatorias producidas por flora comensal como *Faecalibacterium prausnitzii*, lo que abre la puerta a la producción de microbiota artificial¹⁹⁹ que reestablezca la homeostasis intestinal de un modo más estandarizado y controlado que el método actual del TFM.

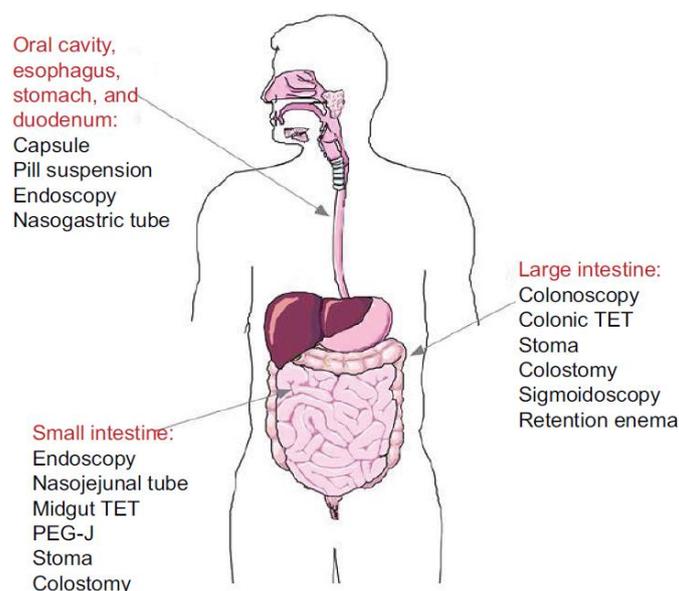


Figura 8. Vías de administración del TFM. Desde **tracto digestivo alto** puede realizarse mediante cápsulas, suspensiones orales, tubo nasogástrico o endoscopia. El abordaje desde **intestino delgado** debe realizarse con endoscopia, tubo nasoyeyunal, gastro-yeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J), intubación enteral transendoscópica en la zona (Midgut TET), o mediante la realización de colostomía o estomas. Por último, en el **intestino grueso** también se contempla la realización de TET colónicas, estomas o colostomías, así como colonoscopias/sigmoidoscopias y enemas de retención.

La administración varía; en general se recomienda la colonoscopia, aunque puede ser sustituida por enemas si hay riesgos de perforación, o por tubo nasoyeyunal si el paciente se encuentra grave en el momento del trasplante.

Sunkara T. et al, 2018.

En cuanto a las **terapias biológicas**, se han abierto nuevas líneas de investigación recientemente, a medida que se han ido descubriendo nuevas vías de señalización y moléculas que participan en el establecimiento de la EII. Entre ellos, destacan algunos ensayos clínicos, como el de Morgensen,²⁰⁸ un fármaco de administración oral basado en un oligonucleótido específico anti-sentido para Smad7 (Smad7 specific antisense oligonucleotide; Smad7 AS). El mecanismo consistiría en la regulación de la vía Smad7 con este fármaco, restaurando la actividad de la molécula TGF- β 1, lo que conlleva la supresión de vías señalización proinflamatorias^{209,210}. Tras unos buenos resultados en las fases 1 y 2, en las que se comprobó cómo inducía la remisión clínica en pacientes con CD activa, en la fase 3 no ha habido continuidad respecto a los resultados anteriores.

Otras vías, como es el caso de la JAK/STAT²¹¹ están siendo evaluadas por su potencial como diana farmacológica. El mecanismo de este tipo de vías se caracteriza por la dimerización de las moléculas JAK y su posterior traslocación hacia al núcleo, donde realizan sus funciones mediante la regulación de la transcripción de múltiples genes. La ventaja principal de este tipo de terapias es la supresión simultánea de numerosas citocinas de actividad proinflamatoria²¹².

El fármaco Tofacitinib²¹³ es un inhibidor oral de las moléculas JAK1 y JAK3, que impiden la activación de las moléculas STAT que las siguen en su señalización. Durante las fases 2 y 3 de su ensayo clínico, ha demostrado ser más efectivo que el placebo en pacientes con UC moderada-severa, mientras que no se ha comprobado un beneficio clínico en pacientes análogos con CD²¹⁴. Otros fármacos similares, como el Filgotinib²¹⁵ están siendo testados actualmente como terapia para pacientes con CD.

Por otro lado, se experimenta con terapias dirigidas de manera específica hacia interleucinas y sus moléculas de interacción, como son IL-6 o IL-10. En el caso de la IL-6, sus funciones son múltiples²¹⁶, desde la regulación inmune hasta la hematopoyesis. Farmacológicamente, este grupo se encuentra representado por el Tolicizumab²¹⁷, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6, el cual se ha estudiado como terapia de control de la enfermedad en pacientes con CD activa. En el caso de la IL-10, la administración por vía subcutánea diaria de esta interleucina recombinante humana (rhIL-10, Tenovil²¹⁸) durante 28 días, se demostró segura, bien tolerada y con mejoría clínica y endoscópica para pacientes con CD.

Dentro del grupo de las terapias biológicas, el eje Th17/IL-17/IL-23 está tomando cada vez mayor protagonismo, dado que es uno de los principales protagonistas en la etiopatogenia de la EII más recientemente estudiados. Un ejemplo es el Ustekinumab²¹⁹⁻²²¹, un Ac de origen 100% humano dirigido contra la subunidad p40 de IL-12, común con la IL-23, lo cual es prometedor, pues supondría la posibilidad de actuar sobre los principales reguladores de las poblaciones Th1 y Th17 de manera simultánea. El tratamiento con Ustekinumab ha demostrado ser efectivo como inductor y como terapia de mantenimiento en pacientes con CD, con beneficios a nivel clínico y endoscópico. Es además destacable la buena tolerancia demostrada en pacientes anteriormente resistentes o intolerantes a tratamientos biológicos anti-TNF, así como en aquellos pacientes que a raíz de este tipo de tratamientos desarrollaron lesiones de tipo psoriásico. El tratamiento con Risankizumab²²², un Ac dirigido contra la otra subunidad de IL-23, p19, también ha demostrado su efectividad como inductor y mantenedor de la remisión clínica, lo que refuerza la idea de que IL-23 es una importante diana a tener en cuenta en los próximos años.

En cuanto a la IL-17, los resultados son dudosos²¹⁶. El comportamiento anti/pro inflamatorio dependiente del contexto en el caso de la IL-17A dificulta la producción de Acs con efectos farmacológicos beneficiosos. Así, la administración de anti-IL17A (Secukinumab) y anti receptor de IL-17A (Brodalumab) no demostró tener efectos beneficiosos en pacientes con CD, y además se relacionó con efectos secundarios serios, como el desarrollo de candidiasis mucocutánea²²⁵.

Desde hace un tiempo, de manera paralela a estos nuevos avances, se han concentrado esfuerzos en la determinación de biomarcadores de respuesta que pudieran predecir si la terapia administrada tendrá o no efectos beneficiosos en el paciente. Entre ellos, destaca la oncostatina M (OSM)²²³, de la familia de la IL-6, como marcador de fracaso del tratamiento con anti-TNF (infiximab, golimumab), o la presencia de elevados niveles de IL-22²²⁴, que se relacionan con una alta probabilidad de respuesta a determinados fármacos, como el Risanzikumab. Esta información podría ser de gran utilidad a la hora del manejo farmacológico y clínico del enfermo, pues permitiría anticiparnos al posible fracaso, determinando el cambio hacia una terapia con diana en el eje Th17/IL-17/IL-23 o adaptar el tratamiento en función de cuál sea el más adecuado para nuestro paciente.

Las nuevas investigaciones abiertas en este campo coinciden en señalar la gran heterogeneidad de la respuesta terapéutica de los pacientes con esta patología a las terapias con biológicos. Así, hasta 2/3 partes de los pacientes en tratamiento con biológicos anti-TNF pueden dejarlo debido a efectos indeseados desarrollados a largo plazo, algunos de ellos ya mencionados²²⁶. De igual manera, hasta un 50% de los pacientes estudiados con nuevas terapias biológicas como las del grupo antiIL12/IL23p40 parecen desarrollar efectos indeseados o falta de respuesta²²².

Ciertos expertos achacan estos problemas a los propios cambios producidos por la EII a lo largo de su desarrollo. Un ejemplo es el cambio de perfil de citocinas expresado durante las diferentes fases de la CD²²⁷. Además, ciertas características clínicas o fenotípicas de la propia enfermedad parecen influir en la respuesta a distintos bloqueantes de citocinas²²⁸, aunque se desconoce si existe una expresión o función diferente de estas moléculas en este tipo de situaciones. Por tanto, son necesarios más estudios que nos ayuden a entender la causa de esta aparente falta de efectividad.

En esta línea, se valora la posibilidad de estudiar la diferente composición de citocinas en el intestino del paciente a fin de determinar si se encuentra en diferentes estadios de la enfermedad. Esto plantearía la posibilidad de que ciertos bloqueantes de citocinas u otras terapias biológicas, como las basadas en moléculas JAK, pudieran tener un mayor grado de efectividad cuando se encuentran más elevadas en el intestino del paciente. Sin embargo, hasta la fecha los análisis de este tipo no parecen ser muy convincentes, y deberán ser estudiados en mayor profundidad²¹⁶.

En cuanto a la UC^{216,226}, muchas de las nuevas terapias de este tipo permanecen pendientes de evaluación de su eficacia para este fenotipo. Sin embargo, parece que, al compartir ciertos procesos patogénicos con la CD, futuros desarrollos farmacológicos basados en el eje Th17/IL17/IL23 podrían ser efectivos también para este cuadro. Además, ciertos marcadores de actividad de la UC, tanto en lámina propia (IL-17) como en suero (IL-17, IL-21, IL-22) deberán evaluados como posibles dianas terapéuticas más orientadas hacia ésta.

Por último, debemos destacar **otros enfoques terapéuticos** que están siendo desarrollados en los últimos años. Una de las vías estudiadas es el recambio celular completo, buscando un “nuevo comienzo” para el sistema inmune. Así, se contempla

la posibilidad de realizar un trasplante de células madres hematopoyéticas (*hematopoietic stem cell transplantation*; HSCT), entre otros procesos¹.

En el caso del HSCT, actualmente se ha erigido como el tratamiento estándar en algunas inmunodeficiencias monogénicas²²⁹, como son los defectos en la señalización por IL-10, mientras que en aquellos procesos de origen mendeliano (MD-IBD) requieren de una cuidadosa elección del paciente, no habiendo demostrado beneficio en pacientes con mutaciones como los tipos EPCAM o TTC7A^{230,231}.

Sin embargo, estos primeros éxitos no parecen tener consonancia al trasladar esta técnica a los pacientes con IBD de origen multifactorial. Se piensa que podría existir un componente epitelial que no podría ser corregido de esta manera, por lo que una posible aproximación a este tipo de enfermos podría ser el trasplante de células madre mesenquimales, el cual tendría un potencial modificador del microambiente estromal^{232,233}.

CONCLUSIONES:

La EII es una enfermedad cuya etiología exacta aún permanece desconocida. Sin embargo, los nuevos avances parecen arrojar algo de luz sobre la patogenia de este cuadro, especialmente la influencia de ciertos factores ambientales (dieta occidental, tratamientos antibióticos...) sobre el organismo, que en último término desencadena la disbiosis, una alteración en la composición de la flora intestinal.

Estos factores, actuando sobre un sustrato genético que genera un estado de susceptibilidad del hospedador, desencadena una anormal interacción entre el sistema inmune y el resto de estructuras participantes de la relación simbiotes-huésped. En definitiva, origina una respuesta inflamatoria que se manifiesta en los distintos fenotipos del espectro de la EII, como CD y UC.

La investigación sobre estos procesos parece clave a la hora de entender el desarrollo de la enfermedad, así como de su aplicación en novedosas terapias, que a pesar de todo a día de hoy siguen siendo insuficientes a la hora de establecer una solución definitiva para los pacientes que sufren esta enfermedad.

Serán necesarias nuevas investigaciones para seguir avanzando en este campo durante los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Uhlig, H. H., & Powrie, F. (2018). Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease. *Annual review of immunology*, 36, 755-781.
2. Zaldívar Ochoa, M. (2002). El sistema inmunológico de las mucosas. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 18(5), 352-354.
3. Ramiro-Puig, E., Pérez-Cano, F. J., Castellote, C., Franch, A., & Castell, M. (2008). El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 100(1), 29-34.
4. Herbrand, H., Bernhardt, G., Forster, R., & Pabst, O. (2008). Dynamics and function of solitary intestinal lymphoid tissue. *Critical Reviews™ in Immunology*, 28(1).
5. Stagg A. Dendritic cells tissue specific. British society for immunology. <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/cells/dendritic-cells-tissue-specific>. 2015.
6. Bautista Caro M.B. Estudio sobre la biología de las células Th17 y Tfh en espondiloartritis. Tesis Doctoral. 29-30. 2015.
7. Maynard, C. L., Harrington, L. E., Janowski, K. M., Oliver, J. R., Zindl, C. L., Rudensky, A. Y., and Weaver, C. T. (2007). Regulatory T cells expressing interleukin 10 develop from Foxp3+ and Foxp3- precursor cells in the absence of interleukin 10. *Nature Immunology*, 8(9), 931–941.
8. Liang, S. C., Tan, X. Y., Luxenberg, D. P., Karim, R., Dunussi-Joannopoulos, K., Collins, M., & Fouser, L. A. (2006). Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *Journal of Experimental Medicine*, 203(10), 2271-2279.
9. Kawamoto S, Tran TH, Maruya M, Suzuki K, Doi Y, Tsutsui Y, Kato LM, Fagarasan S. et al. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut. *Science*. 336: 485-489. 2012.
10. Shevach, E. M., & Thornton, A. M. (2014). tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences. *Immunological reviews*, 259(1), 88-102.
11. Hayday, A., and Gibbons, D. (2008). Brokering the peace: the origin of intestinal T cells. *Mucosal Immunology*, 1(3), 172–174.
12. Hayday, A., Theodoridis, E., Ramsburg, E., & Shires, J. (2001). Intraepithelial lymphocytes: exploring the Third Way in immunology. *Nature immunology*, 2(11), 997.

13. Shanahan F. The intestinal immune system. In: Johnson Jr, editor. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press. 643-684. 1994.
14. He, B., Xu, W., Santini, P. A., Polydorides, A. D., Chiu, A., Estrella, J., Shan, M., Chadburn, A., Villanacci, V., Plebani, A., Knowles, D. M., Rescigno, M., and Cerutti, A. (2007). Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*, 26(6), 812–826.
15. Xu, W., He, B., Chiu, A., Chadburn, A., Shan, M., Buldys, M., Ding, A., Knowles, D. M., Santini, P. A., and Cerutti, A. (2007). Epithelial cells trigger frontline immunoglobulin class switching through a pathway regulated by the inhibitor SLPI. *Nature Immunology*, 8(3), 294–303.
16. Walker, J. A., Barlow, J. L., and McKenzie, A. N. J. (2013). Innate lymphoid cells--how did we miss them? *Nature Reviews. Immunology*, 13(2), 75–87.
17. Spits, H., Artis, D., Colonna, M., Diefenbach, A., Di Santo, J. P., Eberl, G., Koyasu, S., Locksley, R. M., McKenzie, N. J., Mebius, R. E., Powrie, F., and Vivier, E. (2013). Innate lymphoid cells--a proposal for uniform nomenclature. *Nature Reviews. Immunology*, 13(2), 145–149.
18. Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, Kelsen JR, McConnell FM, Dubrot J, Withers DR, Hugues S, Farrar MA, Reith W, Eberl G, Baldassano RN, Laufer TM, Elson CO, Sonnenberg GF. (2015) Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4+ T cells. *Science*. 348: 1031-1035.
19. Vaishnava, S., Yamamoto, M., Severson, K. M., Ruhn, K. A., Yu, X., Koren, O., Ley, R., Wakeland, E. K., and Hooper, L. V. (2011). The antibacterial lectin RegIII γ promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6053), 255–258.
20. Castañeda Casimiro J, Ortega Roque JA, Venegas Medina AM, Aquino-Andrade A, Serafín López J, Estrada Parra S. (2009). Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones. *Asma, Alergia e Inmunología Pediátricas*. 18: 16-29.
21. Zuo, T., & Ng, S. C. (2018). The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Frontiers in microbiology*, 9.
22. Dave, M., Higgins, P. D., Middha, S., and Rioux, K. P. (2012). The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl. Res.* 160, 246–257.

23. El Kaoutari, A., Armougom, F., Gordon, J. I., Raoult, D., and Henrissat, B. (2013). The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 497–504.
24. Round, J. L., and Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 9, 313–323.
25. Guarner, F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición hospitalaria*, 22, 14-19.
26. Backhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., et al. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17:852.
27. Frolkis, A., Dieleman, L. A., Barkema, H. W., Panaccione, R., Ghosh, S., Fedorak, R. N., ... & Alberta IBD Consortium. (2013). Environment and the inflammatory bowel diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(3), e18-e24.
28. Halfvarson, J., Brislawn, C. J., Lamendella, R., Vázquez-Baeza, Y., Walters, W. A., Bramer, L. M., et al. (2017). Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat. Microbiol.* 2:17004
29. Llopis, M., Antolin, M., Carol, M., Borrueal, N., Casellas, F., Martinez, C., et al. (2009). *Lactobacillus casei* downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa. *Inflamm. Bowel Dis.* 15, 275–283.
30. Ahmad, M. S., Krishnan, S., Ramakrishna, B. S., Mathan, M., Pulimood, A. B., and Murthy, S. N. (2000). Butyrate and glucose metabolism by colonocytes in experimental colitis in mice. *Gut* 46, 493–499.
31. Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., and Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 21, 8787–8803
32. Noverr, M. C., Noggle, R. M., Toews, G. B., and Huffnagle, G. B. (2004). Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. *Infect. Immun.* 72, 4996–5003.
33. Reyes, A., Haynes, M., Hanson, N., Angly, F. E., Heath, A. C., Rohwer, F., et al. (2010). Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 466, 334–338.

34. Barr, J., Auro, R., Furlan, M., Whiteson, K., Talago, N., Paul, L., et al. (2013). Bacteriophage adhered to mucus provide a novel mucosal immune system. *J. Immunol.* 190:61.8.
35. Reyes, A., Wu, M., McNulty, N. P., Rohwer, F. L., and Gordon, J. I. (2013). Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 20236–20241
36. Broadhurst, M. J., Leung, J. M., Kashyap, V., McCune, J. M., Mahadevan, U., McKerrow, J. H., et al. (2010). IL-22(+) CD4(+) T Cells are associated with therapeutic trichuris trichiura infection in an ulcerative colitis patient
37. Hang, L., Blum, A.M., Setiawan, T., Urban, J. P., Stoyanoff, K.M., and Weinstock, J. V. (2013). Heligmosomoides polygyrus bakeri infection activates colonic Foxp3(+) T cells enhancing their capacity to prevent colitis. *J. Immunol.* 191, 1927–1934.
38. Roccarina, D., Lauritano, E. C., Gabrielli, M., Franceschi, F., Ojetti, V., & Gasbarrini, A. (2010). The role of methane in intestinal diseases. *The American journal of gastroenterology*, 105(6), 1250.
39. Perman, J. A. (1984). Methane and colorectal cancer. *Gastroenterology*, 87(3), 728-730.
40. Paniagua, R., Nistal, M., Sesma, P., Álvarez-Uría, M., Fraile, B., Anadón, R., Sáez, F.S., de Miguel, M.P. (1997) *Citología e histología vegetal y animal*. Editorial McGraw-Hill-Interamericana de España S.A. Madrid.
41. Ross, M.H., Kaye, G.I., Pawlina, W. (2005) *Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular*. Editorial Médica Panamericana. Madrid.
42. Seeley, R.R., Stephens, T.D., Tate, P. (2008) *Anatomy and physiology*. McGraw-Hill. New York.
43. Castañeda Casimiro J, Ortega Roque JA, Venegas Medina AM, Aquino-Andrade A, Serafín López J, Estrada Parra S. Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones. *Asma, Alergia e Inmunología Pediátricas*. 18: 16-29. 2009.
44. Derrien, M., Passel, M. W. J. van, Bovenkamp, J. H. B. van de, Schipper, R., Vos, W. de, and Dekker, J. (2010). Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes*, 1(4), 254–268...
45. Owen, R. L., Piazza, A. J., and Ermak, T. H. (1991). Ultrastructural and cytoarchitectural features of lymphoreticular organs in the colon and rectum of adult BALB/c mice. *The American Journal of Anatomy*, 190(1), 10–18.

46. Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. (2001). The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*;280:922–929.
47. Matsuo K, Ota H, Akamatsu T, Sugiyama A, Katsuyama T. (1997) Histochemistry of the surface mucous gel layer of the human colon. *Gut*;40:782–789.
48. Allen A, Flemstrom G. (2005). Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol*;288:1–19.
49. Corfield A, Shukla A. Mucins. (2004). Vital components of the mucosal defensive barrier. *Am Gen Prot Technol.*:20–23.
50. Hollingsworth MA, Swanson BJ. (2004). Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer*;4:45–60.
51. Martin-Sosa S, Martin MJ, Hueso P. (2002) The sialylated fraction of milk oligosaccharides is partially responsible for binding to enterotoxigenic and uropathogenic *Escherichia coli* human strains. *J Nutr.* 2002;132:3067–3072.
52. Yolken RH, Peterson JA, Vonderfecht SL, Fouts ET, Midthun K, Newburg DS. (1992). Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J Clin Invest*; 90:1984-1991.
53. Blander, J Magarian et al.(2017) “Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host” *Nature immunology* vol. 18,8: 851-860.
54. Bernardo D. (2013). Human intestinal dendritic cells as controllers of mucosal immunity. *Rev Esp Enferm Dig*;105:279-90.
55. Yan F, Polk D. (2010) Disruption of NF-kappaB signalling by ancient microbial molecules: Novel therapies of the future? *Gut*;59:421-6.
56. Lee J, Mo J, Katakura K, et al. (2006) Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol*;8:1327-36.
57. Rhee S, Im E, Riegler M, et al. (2005) Pathophysiological role of Toll-like receptor 5 engagement by bacterial flagellin in colonic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*;102:13610-5.
58. Maynard C, Weaver C. (2009) Intestinal effector T cells in health and disease. *Immunity* ;31:389-400.
59. Van-der-Gracht E, Zahner S, Kronenberg M. (2016). When insult is added to injury: cross talk between ILCs and intestinal epithelium in IBD. *Mediators Inflamm.* 2016: 1-11.

60. Round, June L., and Sarkis K. Mazmanian. (2010). "Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.27: 12204-12209.
61. Corrêa-Oliveira, Renan et al. (2016) "Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids" *Clinical & translational immunology* vol. 5,4 e73.
62. Singh, Baljit, et al. (2001). "Control of intestinal inflammation by regulatory T cells." *Immunological reviews* 182.1: 190-200.
63. Yokota, Aya, et al. "GM-CSF and IL-4 synergistically trigger dendritic cells to acquire retinoic acid-producing capacity." *International immunology* 21.4 (2009): 361-377.
64. Mowat, Allan Mcl. (2003). "Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens." *Nature Reviews Immunology* 3.4: 331.
65. Fiocchi, Claudio. (2008) ."What is "physiological" intestinal inflammation and how does it differ from "pathological" inflammation?." *Inflammatory bowel diseases* 14.suppl_2: S77-S78.
66. Sonnenberg GF, Artis D.(2015). Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med.* 21:698–708.
67. Liang, Spencer C., et al. (2006) "Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides." *Journal of Experimental Medicine* 203.10: 2271-2279.
68. Goto Y, Obata T, Kunisawa J et al (2014) Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. *Science* 345:1254009
69. Macpherson, Andrew J., et al. (2000). "A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria." *Science* 288.5474: 2222-2226.
70. Suzuki, Keiichiro, et al. "GALT: organization and dynamics leading to IgA synthesis." *Advances in immunology*. Vol. 107. Academic Press, 2010. 153-185.
71. Tsuruta, Takeshi, et al. (2010). "Development of a method for the identification of S-IgA-coated bacterial composition in mouse and human feces." *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 74.5: 968-973.
72. Okai, Shinsaku, et al. (2017). "Intestinal IgA as a modulator of the gut microbiota." *Gut microbes* 8.5: 486-492.
73. Macpherson, A. J., et al. (2008). "The immune geography of IgA induction and function." *Mucosal immunology* 1.1: 11.

74. Mafra, Denise, et al. (2014). "Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease." *Future microbiology* 9.3: 399-410.
75. Hanski, Ilkka, et al. (2012). "Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109.21: 8334-8339.
76. Fujimura, Kei E., and Susan V. Lynch. (2015). "Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome." *Cell host & microbe* 17.5: 592-602.
77. Vahtovuo, Jussi, et al. (2008). "Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology* 35.8: 1500-1505.
78. Cryan, John F., and Timothy G. Dinan. (2012) "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour." *Nature reviews neuroscience* 13.10: 701.
79. Zhao, Liping. (2013). "The gut microbiota and obesity: from correlation to causality." *Nature Reviews Microbiology* 11.9: 639.
80. Louis, Petra, Georgina L. Hold, and Harry J. Flint. (2014). "The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer." *Nature Reviews Microbiology* 12.10: 661.
81. Moschen, Alexander R., Susanne Kaser, and Herbert Tilg. (2013). "Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease." *Trends in Endocrinology & Metabolism* 24.11: 537-545.
82. Pelloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, Xavier RJ. (2016). Mechanisms of pediatric inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Immunol.* 34:31–64
83. Uhlig HH. (2013). Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut* 62:1795–805
84. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, et al. (2014). The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 147:990–1007
85. Huang H, Fang M, Jostins L, Umicovic Mirkov M, Boucher G, et al. (2017). Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature* 547:173–78
86. Trbojević Akmačić, I., Ventham, N. T., Dunlop, M. G. et al. (2015). Inflammatory bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome. *Inflammatory bowel diseases*, 21(6), 1237-1247.

87. Tronccone E, Marafini I, Stolfi C and Monteleone G (2018) Transforming Growth Factor- β 1/Smad7 in Intestinal Immunity, Inflammation, and Cancer. *Front. Immunol.* 9:1407.
88. Kulkarni AB, Karlsson S. (1993). Transforming growth factor-beta 1 knockout mice. A mutation in one cytokine gene causes a dramatic inflammatory disease. *Am J Pathol* 143(1):3–9.
89. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* (2009) 27:485–517.
90. Ruane D, Chorny A, Lee H, Faith J, Pandey G, Shan M, et al. (2016) Microbiota regulate the ability of lung dendritic cells to induce IgA class-switch recombination and generate protective gastrointestinal immune responses. *J Exp Med* 213(1):53–73.
91. Smythies LE, Maheshwari A, Clements R, Eckhoff D, Novak L, Vu HL, et al. (2006). Mucosal IL-8 and TGF-beta recruit blood monocytes: evidence for cross-talk between the lamina propria stroma and myeloid cells. *J Leukoc Biol* 80(3):492–9.
92. Monteleone G, Kumberova A, Croft NM, McKenzie C, Steer HW, MacDonald TT. (2001). Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 108(4):601–9.
93. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, et al. (2015). IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat. Med.* 21:719–29
94. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, et al. (2007). IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat. Immunol.* 8:967–74
95. Ahern PP, Izcue A, Maloy KJ, Powrie F. (2008). The interleukin-23 axis in intestinal inflammation. *Immunol. Rev.* 226:147–59
96. Griseri T, McKenzie BS, Schiering C, Powrie F. 2012. Dysregulated hematopoietic stem and progenitor cell activity promotes interleukin-23-driven chronic intestinal inflammation. *Immunity* 37:1116–29
97. Izcue A, Hue S, Buonocore S, Arancibia-Carcamo CV, Ahern PP, et al. 2008. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. *Immunity* 28:559–70
98. Schiering C, Krausgruber T, Chomka A, Frohlich A, Adelmann K, et al. 2014. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature* 513:564–68

99. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, et al. (2010). Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature* 464:1371–75
100. Liu, Z., Yadav, P. K., Xu, X., Wang, X. et al. (2011). The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. *Journal of leukocyte biology*, 89(4), 597-606.
101. Hölttä, V., Klemetti, P., Sipponen, T., Vaarala, O. et al. (2008). IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 14(9), 1175-1184.
102. Monteleone, G., Caruso, R., MacDonald, T. T. et al. (2006). Control of matrix metalloproteinase production in human intestinal fibroblasts by interleukin 21. *Gut*, 55(12), 1774-1780.
103. Monteleone G. , Fina D, Pallone, F. et al. (2008). Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology*, 134(4), 1038-1048.
104. Fujihashi, K., Taguchi, T., Aicher, W. K., McGhee, J. R., Bluestone, J. A., Eldridge, J. H., & Kiyono, H. (1992). Immunoregulatory functions for murine intraepithelial lymphocytes: gamma/delta T cell receptor-positive (TCR+) T cells abrogate oral tolerance, while alpha/beta TCR+ T cells provide B cell help. *Journal of Experimental Medicine*, 175(3), 695-707.
105. Hiroi T, Fujihashi K, McGhee JR, Kiyono H (1995). Polarized Th2 cytokine expression by both mucosal gamma delta and alpha beta T cells. *Eur J Immunol*;25:2743–2751.
106. Kühl, A. A., Loddenkemper, C., Westermann, J., & Hoffmann, J. C. (2002). Role of Gamma Delta T Cells in Inflammatory Bowel Disease. *Pathobiology*, 70(3), 150–155.
107. Nanno M, Kanari Y, Naito T, et al. (2008). Exacerbating role of gammadelta T cells in chronic colitis of T-cell receptor alpha mutant mice. *Gastroenterology*;134:481–490.
108. Do JS, Visperas A, Dong C, et al. (2011). Cutting edge: generation of colitogenic Th17 CD4 T cells is enhanced by IL-17+ gammadelta T cells. *J Immunol.*;186:4546–4550
109. Mann, E. R., McCarthy, N. E., Peake, S. T. C., Hart, A. L. et al. (2012). Skin- and gut-homing molecules on human circulating $\gamma\delta$ T cells and their dysregulation in inflammatory bowel disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 170(2), 122-130.

110. McVay, L. D., Li, B., Biancaniello, R., Creighton, M. A., Bachwich, D., Lichtenstein, G., ... & Carding, S. R. (1997). Changes in human mucosal $\gamma\delta$ T cell repertoire and function associated with the disease process in inflammatory bowel disease. *Molecular Medicine*, 3(3), 183-203.
111. Deusch, K., Lüling, F., Reich, K., Classen, M., Wagner, H., & Pfeffer, K. (1991). A major fraction of human intraepithelial lymphocytes simultaneously expresses the $\gamma\delta$ T cell receptor, the CD8 accessory molecule and preferentially uses the V δ 1 gene segment. *European journal of immunology*, 21(4), 1053-1059.
112. Trejdosiewicz, L. K., Calabrese, A., Smart, C. J., Boylston, A. W. et al. (1991). Gamma delta T cell receptor-positive cells of the human gastrointestinal mucosa: occurrence and V region gene expression in *Helicobacter pylori*-associated gastritis, coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental immunology*, 84(3), 440.
113. Monteleone G, Biancone L, Marasco R et al. (1997). Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology*.;112:1169–1178
114. Heller F, Florian P, Bojarski C et al. (2005). Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*.;129:550-564.
115. Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K. L., Ward, D. V., et al. (2012). Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 13:R79.
116. Willing, B., Halfvarson, J., Dicksved, J., Rosenquist, M., Järnerot, G., Engstrand, L., et al. (2009). Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 15,653–660.
117. Agus, A., Denizot, J., Thevenot, J., Martinez-Medina, M., Massier, S., Sauvanet, P., et al. (2016). Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive, *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci. Rep.* 6:19032
118. Obregon-Tito, A. J., Tito, R. Y., Metcalf, J., Sankaranarayanan, K., Clemente, J.C., Ursell, L. K., et al. (2015). Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat. Commun.* 6:6505
119. Maslowski, K. M., and Mackay, C. R. (2011). Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat. Immunol.* 12, 5–9.

120. Rutgeerts, P., Peeters, M., Hiele, M., Vantrappen, G., Penninx, F., Aerts, R., ... & Goboos, K. (1991). Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *The Lancet*, 338(8770), 771-774.
121. Lennard-Jones, J. E. (1989). Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 24(sup170), 2-6.
122. Picco, M. F., Rajan E. (2011). Crohn's disease. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304>. Último acceso: 25 de Abril de 2019.
123. Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D., Bernstein, C. N., Brant, S. R., ... & Jewell, D. P. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19(Suppl A), 5A-36A.
124. Calkins, B. M., Lilienfeld, A. M., Garland, C. F., & Mendeloff, A. I. (1984). Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*, 29(10), 913-920.
125. Saro C. (2010). ¿Cuál es la epidemiología de la Colitis Ulcerosa? *Educa inflamatoria*. <https://www.educainflamatoria.com/media/2.%20Epidemiolog%C3%ADa%20Colitis%20ulcerosa.pdf>. Último acceso: 25 de abril de 2019.
126. Hartman, C., Eliakim, R., & Shamir, R. (2009). Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(21), 2570.
127. Layden, T., Rosenberg, J., Nemchausky, B., Elson, C., & Rosenberg, I. (1976). Reversal of growth arrest in adolescents with Crohn's disease after parenteral alimentation. *Gastroenterology*, 70(6), 1017-1021.
128. Bernstein. C, Eliakim A., Fedail S., Fried M., Geary R. et al. (2015). Global Guidelines: Inflammatory Bowel Disease (IBD). WGO. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-spanish>. Último acceso: 25 de abril de 2019.
129. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 474: 307-317.
130. Picco, M. F., Rajan E. (2011). Ulcerative Colitis. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/ulcerative-colitis/symptoms-causes/syc-20353326>. Último acceso: 25 de Abril de 2019.

131. Conrad, K., Roggenbuck, D., & Laass, M. W. (2014). Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 463-466.
132. Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., ... & Langner, C. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649-670.
133. Conrad, K., Roggenbuck, D., & Laass, M. W. (2014). Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 463-466.
134. Loftus EV Jr. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*;126:1504–17.
135. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. (1988). Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*;29:342–5.
136. Lennard-Jones JE, Shivananda S. (1997). Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;9:353–9.
137. Maroto, N., & Hinojosa, J. (2005). Colitis ulcerosa. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 97(8), 602-602.
138. Satsangi J, Siverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55: 1-15.
139. Lamps, L. W., & Knapple, W. L. (2007). Diverticular disease–associated segmental colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(1), 27-31.
140. Baumgart DC, Sandborn WJ. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*;369:1641–57.
141. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al.; Ibsen Study Group. (2006). Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study [the IBSEN Study]. *Scand J Gastroenterol*;41:1037–43.
142. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al.; EpiCom Group. (2014). Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: the ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis*;20:36–46.
143. Autenrieth, D. M., & Baumgart, D. C. (2012). Toxic megacolon. *Inflammatory bowel diseases*, 18(3), 584-591.

144. Dobson, G., Hickey, C., & Trinder, J. (2003). Clostridium difficile colitis causing toxic megacolon, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive care medicine*, 29(6), 1030-1030.
145. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*;48:526–35.
146. Langner C, Magro F, Driessen A, et al. (2014). European Society of Pathology; European Crohn's and Colitis Foundation. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch*;464:511–27.
147. Sokol, H., Vasquez, N., Hoyeau-Idrissi, N., Seksik, P., Beaugerie, L., Lavergne-Slove, A., ... & Marteau, P. (2010). Crypt abscess-associated microbiota in inflammatory bowel disease and acute self-limited colitis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(5), 583.
148. de Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. (1967). Local complications of ulcerative colitis. Stricture, pseudopolyps and cancer of the colon and rectum. *Am J Proctol*;18:198–201.
149. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. (2002). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am*; 31:307-27.
150. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. (2003). Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*; 9: 2300-7.
151. Veloso FT, Carvacho J, Magro F. (1996). Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*; 23: 29-34.
152. Repiso, A., Alcántara, M., Muñoz-Rosas, C., Rodríguez-Merlo, R., Pérez-Gruoso, M. J., Carrobes, J. M., & Martínez-Potenciano, J. L. (2006). Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 98(7), 510.
153. de Carpi, J. M., Caraza, K. C., Villa, M. V., Enseñat, M. G., Escrigas, P. V., Miravet, V. V., ... & Calderón, V. V. (2009, June). Manifestaciones cutáneas de la enfermedad inflamatoria intestinal. In *Anales de Pediatría* (Vol. 70, No. 6, pp. 570-577). Elsevier Doyma.
154. Mintz, R., Feller, E. R., Bahr, R. L., & Shah, S. A. (2004). Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 10(2), 135-139.

155. Bargen, J. A., Jackman, R. J., & Kerr, J. G. (1938). Studies on the life histories of patients with chronic ulcerative colitis (thrombo-ulcerative colitis), with some suggestions for treatment. *Annals of Internal Medicine*, 12(3), 339-352.
156. Singh, S. (2018). Evolution of Clinical Trials in Inflammatory Bowel Diseases. *Current gastroenterology reports*, 20(9), 41.
157. Singh S. (2018). PROMises made, PROMises to be kept: patient-reported outcome measures in inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.*;16:624–6.
158. Panes J, Feagan BG, Hussain F, et al. (2016) Central endoscopy reading in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.*;10(Suppl 2): S542–7.
159. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. (1994). Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut.*;35:231–5.
160. Lichtenstein GR, Abreu MT, Russell C, Tremaine W. (2006). American Gastroenterological Association Institute Technical Review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.*;130:940-87
161. Mateu, PN, Vilaplana JC; Asociación Española de Gastroenterología. (2011). Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Elsevier: 25: 293-304
162. Prefontaine E, Sutheland LR, Mc Donald, et al. (2009). Azathioprine or 6-Mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.*1:CD000067.
163. Behm Bw, Bickston SJ. (2009). Tumor necrosis factor- alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.*; 1: CD006893.
164. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. (2008). Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*;6:644-53.
165. Morral ED, Jordá FC. Asociación Española de Gastroenterología. (2011). Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Elsevier: 24:279-291.
166. Sutherland L, MacDonald JK. (2008). Ácido 5-aminosalicílico oral para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus*, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

167. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. (2000). A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.*;95:1263-76.
168. Faubion WA Jr, Loftus EW Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. (2001). The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.*;121:255-60.
169. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. (2006). Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.*;55:47-53.
170. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. (2009). Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.*;30:126-37.
171. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. (2005). Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.*;128:1805-11
172. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.*;353:2462-76.
173. Domènech E, Garcia-Planella, Bernal I, et al. (2002). Azathioprine without oral cyclosporine in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Aliment Pharm Ther.*;16:2061-5.
174. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. (2008). Ciclosporina A para la inducción de remisión en la colitis ulcerosa grave (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
175. Merino, A. G. (2011). Monoclonal antibodies. Basic features. *Neurología (English Edition)*, 26(5), 301-306.
176. Hansel, T. T., Kropshofer, H., Singer, T., Mitchell, J. A., & George, A. J. (2010). The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature reviews Drug discovery*, 9(4), 325.
177. Chung, E. S., Packer, M., Lo, K. H., Fasanmade, A. A., & Willerson, J. T. (2003). Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*, 107(25), 3133-3140.

178. De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Storia, A., Laghi, L., ... & Turroni, S. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), 1812-1821.
179. Reddavid, R., Rotolo, O., Caruso, M. G., Stasi, E., Notarnicola, M., Miraglia, C., ... & Leandro, G. (2018). The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 89(9-S), 60-75.
180. FAO/WHO Working Group (abril-mayo de 2002). «Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food». https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. Último acceso: 25 de Abril de 2019.
181. Bibiloni, R., Fedorak, R. N., Tannock, G. W., Madsen, K. L., Gionchetti, P., Campieri, M., et al. (2005). VSL# 3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 100, 1539–1546.
182. Wehkamp, J., Harder, J., Wehkamp, K. B., Wehkamp-von Meissner, B., Schlee, M., Enders, C., et al. (2004). NF- κ B-and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. *Infect. Immun.* 72, 5750–5758.
184. Gibson GR, Roberfroid MB. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* Jun;125(6):1401-12.
185. Sartor, R. B., and Wu, G. D. (2017). Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 152, 327–339
186. Lee, H. W., Park, Y. S., Jung, J. S., & Shin, W. S. (2002). Chitosan oligosaccharides, dp 2–8, have prebiotic effect on the *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus* sp. *Anaerobe*, 8(6), 319-324.
187. Vandeputte, D., Falony, G., Vieira-Silva, S., Wang, J., Sailer, M., Theis, S., ... & Raes, J. (2017). Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*, 66(11), 1968-1974.
188. Ouwehand, A. C., Derrien, M., de Vos, W., Tiihonen, K., & Rautonen, N. (2005). Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Current opinion in biotechnology*, 16(2), 212-217.
189. Cummings, J. H., Macfarlane, G. T., & Englyst, H. N. (2001). Prebiotic digestion and fermentation. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 415s-420s.

190. Kassam, Z., Lee, C. H., Yuan, Y., and Hunt, R. H. (2013). Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and metaanalysis. *Am. J. Gastroenterol.* 108, 500–508.
191. Borody, T. J., Warren, E. F., Leis, S., Surace, R., and Ashman, O. (2003). Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 37, 42–47.
192. Pinn, D. M., Aroniadis, O. C., & Brandt, L. J. (2014). Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *The American journal of gastroenterology*, 109(11), 1831.
193. Khoruts, A., and Sadowsky, M. J. (2016). Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat. Rev. Gastro. Hepat.* 13, 508–516.
194. Bennet JD, Brinkman M. (1989), Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet.*;1(8630):164.
195. Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. (2003). Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol.*;37(1):42–47.
196. Colman RJ, Rubin DT. (2014). Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.*;8(12):1569–1581.
197. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. (2015). Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.*;149(1):102.e6–109.e6.
198. Grinspan AM, Kelly CR. (2015). Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: not just yet. *Gastroenterology.*;149(1):15–18.
199. Sunkara, T., Rawla, P., Ofosu, A., & Gaduputi, V. (2018). Fecal microbiota transplant—a new frontier in inflammatory bowel disease. *Journal of inflammation research*, 11, 321.
200. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.*;368(5):407–415.
201. Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, et al. (2013). Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol.*;108(10):1620–1630.
202. Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, et al. (2013). Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.*;19(10):2155–2165

203. Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, et al. (2016). Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.*;10(4):387–394.
204. Schwartz, M., Gluck, M., & Koon, S. (2013). Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *The American journal of gastroenterology*, 108(8), 1367.
205. Baxter, M., & Colville, A. (2016). Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *Journal of Hospital Infection*, 92(2), 117-127.
206. König, J., Siebenhaar, A., Högenauer, C., Arkkila, P., Nieuwdorp, M., Norén, T., ... & Stallmach, A. (2017). Consensus report: faecal microbiota transfer—clinical applications and procedures. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 45(2), 222-239.
207. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. (2015). Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology*. 2015;149(1):223–237.
208. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S et al. (2015). Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med.*;372:1104-1113.
209. Babyatsky MW, Rossiter G, Podolsky DK. (1996): Expression of transforming growth factors alpha and beta in colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.*;110:975-84.
210. Monteleone G, Kumberova A, Croft NM et al. (2001). Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *The Journal of clinical investigation.*;108(4):601-9.
211. Coskun M, Salem M, Pedersen J et al. (2013). Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res.*;76:1-8.
212. Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P et al. (2011). Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity.*; 34:566-78.
213. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. (2012). Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.*;367:616–624.
214. Sandborn WJ, Su C, Sands BE et al. (2017). Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.*;376(18):1723-1736.

215. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R et al. (2017). Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, doubleblind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*.;389(10066):266-275.
216. Bevivino, G., & Monteleone, G. (2018). Advances in understanding the role of cytokines in inflammatory bowel disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 12(9), 907-915.
217. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y et al. (2004). A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*;126(4):989-96
218. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO et al. (2000). Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*;119(6):1473-82.
219. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. (2012). Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*.;367:1519–1528.
220. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. (2016). Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*.;375:1946–1960.
221. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich et al. (2014). Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*.;63(4):567-77.
222. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G et al. (2017). Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*.;29:1699-1709.
223. West NR, Hegazy AN, Owens BMJ et al. (2017). Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med*.;23(5):579-589.
224. Sands BE, Chen J, Feagan BG et al. (2017). Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: A Phase 2a Study. *Gastroenterology*;153(1):77-86.
225. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. (2012). Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, doubleblind placebo-controlled trial. *Gut*;61:1693–1700.

226. Verstockt, B., Van Assche, G., Vermeire, S., & Ferrante, M. (2017). Biological therapy targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel disease. *Expert opinion on biological therapy*, 17(1), 31-47.
227. Danese S, Rudziński J, Brandt W et al. (2015). Tralokinumab for moderate-to-severe UC: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study. *Gut*;64(2):243-9.
228. Barré A, Colombel JF, Ungaro R. (2018). Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*;47(7):896-905.
229. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, et al. (2012). Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 143:347–55.
230. Kammermeier J, Drury S, James CT, Dziubak R, Ocaka L, et al. (2014). Targeted gene panel sequencing in children with very early onset inflammatory bowel disease—evaluation and prospective analysis. *J. Med. Genet.* 51:748–55
231. Avitzur Y, Guo C, Mastropaolo LA, Bahrami E, Chen H, et al. (2014). Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 146:1028–39.
232. Duran NE, Hommes DW. (2016). Stem cell-based therapies in inflammatory bowel disease: promises and pitfalls. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 9:533–47
233. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, et al. (2016). Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 388:1281–90