

<p>Fecal microbiome changes and specific anti-bacterial response in patients with ibd during anti-tnf therapy (31)</p>	<p>2021 / Schierova D., Roubalova R., Kolar M., Stehlikova Z., Rob F., Jackaova Z., Coufal S., Thon T., Mihula M., Modrak M., Kverka M., Bajer L., Kostovcikova K., Drastich P., Hercogova J., Novakova M., Vasatko M., Lukas M., Tlaskalova-Hogenova H., Jiraskova Z.</p>	<p>Estudio longitudinal de cohortes, observacional</p>	<p>n=34 pacientes con diagnosis de EC con tratamiento anti-TNF, 22 mujeres y 15 hombres, edad 28-41 años; control n=37</p>	<p>Terapia anti-TNF. Análisis a las 2, 8, 14, 20, 26, 32 y 38 semanas</p>	<p>17 pacientes al final. Variedad en diversidad de bacterias alpha (Shannon entropy) y beta (distancia Bray-Curtis), niveles totales de Inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG), aumento anticuerpos, respecto controles sanos, inicio tratamiento, y con operación intestinal. Correlación positiva entre EC severa y nivel de IgM. La terapia anti-TNF mejora la diversidad de bacterias alfa. (Wilcoxon rank test).</p>
<p>Análisis de la generación de anticuerpos anti-HLA en la terapia con ASC alogénicas en la enfermedad de Crohn fistulizante(32)</p>	<p>2018 / Martín C., de la Rosa Morales O</p>	<p>Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo</p>	<p>n=208 pacientes diagnosticados con EC y fístulas perianales complejas, rechazo a antibióticos, inmunosupresores o anti-TNFs; edad 18-65 años</p>	<p>Una administración intralesional de 120 millones de eASCs alogénicas; placebo 24 ml solución salina, de 24 a 52 semanas</p>	<p>Administración ASC humanas produce respuesta humoral (anticuerpos anti-HLA)</p>

4.1 Terapia disponible y su relación con el sistema inmunitario

4.1.1 Terapia con anticuerpos monoclonales

- **anti-TNF**

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una proteína de la familia de citoquinas proinflamatorias. Actúa a través de su receptor TNFR y es producida en respuesta a estímulos, principalmente por linfocitos T, células Natural Killer y macrófagos activados. Estos factores de liberación pueden darse por diversas causas, como muerte celular o lesiones, derivando en distintas señales celulares, como inflamación o apoptosis. Cuando este proceso se descontrola y la señalización falla, se produce la situación de la inflamación crónica, como puede ser el caso de la EC. Debido a ello, la inhibición de la producción de estas citoquinas puede resultar eficaz para el tratamiento de esta enfermedad (33). La terapia anti-TNF es un tratamiento biológico basado en la administración de sustancias biológicas que actúan en la respuesta inmunitaria.

El TNF- α se produce en las fases iniciales de la inflamación y deriva en varios tipos de señalizaciones celulares, entre los que destacan la apoptosis y la necrosis celular. Desempeña un papel importante en la EC. Concretamente, la terapia anti-TNF- α es una terapia biológica basada en la aplicación de anticuerpos que producen el bloqueo de la producción de TNF- α , evitando así la señal que produciría la inflamación (34). Destacan: (35)

- IFX: es un anticuerpo de tipo monoclonal quimérico (ratón/humano). Actúa uniéndose a la forma soluble o a la transmembrana del TNF- α .
- ADA: es un anticuerpo de tipo monoclonal (humano). Actúa uniéndose al TNF de forma específica, impidiendo la interacción con los receptores p55 y p75.

La búsqueda bibliográfica realizada en este trabajo da respuesta a alguna de las preguntas acerca de los cambios producidos en el paciente con este tipo de tratamientos. Aden K *et al.*, investigaron la diferencia de la microbiota entre controles sanos y sujetos con EC (entre otras), antes y después de la terapia anti-TNF, demostrando un aumento en la heterogeneidad, normalizando la

composición de la microbiota. Del mismo modo, encontraron una relación entre los niveles de butirato y sustratos de su síntesis con el estado clínico de remisión (19).

De Alencar Junior H et al., estudiaron la diferencia entre controles sanos y sujetos con EC en terapia anti-TNF, sola o combinada, en la cuantificación del filo Bacteroidetes, clase Bacilli, y familias Bifidobacteriaceae y Enterobacteriaceae.

En los pacientes en terapia anti-TNF combinada, la concentración de Bacteroides sube, mientras que la de Bacilli y Bifidobacteriaceae baja. En aquellos en los que solo se usa la terapia anti-TNF, las concentraciones de Bacteroides, Bacilli, Bifidobacteriaceae y enterobacteriaceae bajan (29). A su vez, Schierova D. *et al.* investigaron las variaciones en la microbiota fecal entre controles sanos y pacientes con EC en tratamiento anti-TNF. Descubrieron un aumento en la diversidad bacteriana alfa y beta durante el tiempo del estudio, mejorando especialmente la diversidad de las bacterias alfa. También existe diversidad en los niveles totales de inmunoglobulinas (IgM, IgA e IgG), encontrando una correlación positiva entre el nivel de IgM y EC severa. Por último, se produjo aumento de la concentración de anticuerpos (41). Linares R AM *et al.*, demostraron en un estudio con controles sanos y pacientes con EC moderada o severa, y terapia con ADA que este tratamiento provoca cambios en la expresión de genes de quimiocina y sus receptores, homogeneizando esta ruta, simulando la de los pacientes sanos, aunque altera la regulación de la expresión de genes relacionados con leucocitos y monocitos. En tejidos muy inflamados se produce una reducción severa de la transcripción (22). Ferreiro-Iglesias R *et al.*, encontraron mayores concentraciones en el recuento medio de monocitos entre pacientes con EC en recaída que en remisión, por lo que pueden ser útiles como predictores de actividad de EC y para excluir (o no) la fase de recaída (21).

- **anti-integrina**

Las integrinas son glicoproteínas transmembrana perteneciente al grupo de moléculas de adhesión, mediando interacciones célula-célula con la matriz

extracelular. Participa en varios procesos biológicos, como por ejemplo en la respuesta inflamatoria en la función inmune y en la reparación de tejidos, entre otras (36).

La terapia anti-integrina es una terapia biológica que consiste en la aplicación de anticuerpos que impidan la interacción de las integrinas con las moléculas de adhesión de los leucocitos, bloqueando su migración al intestino.

- Vedolizumab: es un anticuerpo de tipo monoclonal (humano). Actúa uniéndose a la integrina $\alpha 4\beta 7$ de forma específica, bloqueando su interacción con MadCAM-1, por lo que es considerado un inmunosupresor específico de intestino.
- PF-00547659: es un anticuerpo de tipo monoclonal (humano). Actúa uniéndose a MadCAM-1, impidiendo su interacción con la integrina $\alpha 4\beta 7$ (37).
- Ustekinumab (UST): es un anticuerpo de tipo monoclonal (humano). Actúa uniéndose a las citoquinas IL-12 e IL-23, bloqueando su interacción con el receptor 12R β 1.
- Risankizumab (RSK): es un anticuerpo de tipo monoclonal (humano), Actúa uniéndose de forma selectiva a la subunidad p19 de IL-23, impidiendo su interacción con el complejo receptor IL-23, que libera las citoquinas proinflamatorias (35).

Linares R *et al.* estudiaron, del mismo modo que para ADA, el efecto de vedolizumab y UST, en pacientes con EC severa y moderada, encontrando cambios en la expresión de genes de quimiocina y sus receptores, homogeneizando esta ruta, con mejores resultados para UST que vedolizumab, que produce menor impacto en la regulación de genes, aunque mejora concretamente la de aquellos genes relacionados con la defensa celular. UST proporcionó peores resultados respecto a la expresión de genes relacionados con leucocitos y monocitos (22). Globig AM *et al.* estudiaron en pacientes con EC y controles sanos la diferenciación de las células TFH, resultando en una distinta frecuencia de células TFH, una menor exposición celular a citoquinas IL-6, y una reducción de la actividad de los centros germinales (24).

Hassan-Zahraee M *et al.* investigaron la farmacodinámica de biomarcadores de pacientes con EC con tratamiento de MadCAM-1 (PF-00547659). Tras esta terapia, descubrieron un descenso significativo de sMadCAM, un aumento de las células B7 y linfocitos T, y un aumento en la expresión del gen CCR9. Estos resultados dependen de la dosis del fármaco (25).

Visvanathan S *et al.*, estudiaron los mecanismos de acción de RSK mediante secuenciación de ARN de pacientes de EC con este tratamiento. RSK resulta en una modulación de la expresión de genes asociados a la respuesta inflamatoria, modulación de procesos patogénicos (más especialmente en el colon que en el íleon), y modulación en la señalización de IL-17, IL-6, JAK/STAT3 e IFN- γ (26).

4.1.2 Mastiha

Compuesto del tipo resinoso seco, producido por la exudación del árbol *Pistacia Lenticus*, extraído de sus ramas y raíces. Se encuentra exclusivamente en la cuenca mediterránea (38). Actúa reduciendo la producción de IIs y TNF α debido al bloqueo de la unión de los receptores TNF α y las moléculas VCAM-1 y ICAM-1. Además, inhibe la expresión del óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y ciclooxigenasa (COX)-2. Posee otras propiedades a parte de la anti-inflamatoria, como anti-oxidante (regulando la NADHP oxidasa, posiblemente activado por el TNF α), antiaterogénico (reduciendo el ratio LDLox/LDL y LDLox/HDL), anti-cancerígena (estudios hechos *in vitro* o en animales) y anti-bacteriana (39).

Amerikanou C *et al.*, estudiaron la respuesta inmune de IL-17 en pacientes con EC en remisión o recaída, y tratamiento con Mastiha, comparándolos con controles con placebo. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: IBDQ más alto, HBI y PMS más bajos en pacientes en fase de remisión que en recaída. El tratamiento incrementa los niveles de IL-17 en pacientes en remisión. IL-6 y CRP más altos en pacientes en recaídas, mientras que IL-10 e IL-17-A lo son en remisión. Los niveles de calprotectina, lisozima y lactoferrina son más altos en

fases activas. Para los pacientes con este tratamiento las concentraciones de IL-17A son significativamente más altas que en pacientes sin tratamiento (23).

4.1.3 Trasplante de microbiota fecal TMF

Es un tipo de tratamiento que consiste en la transferencia directa de la microbiota procedente de las heces de un donante sano a un paciente afectado por una enfermedad que implique una alteración microbiótica, a fin de normalizar su composición (40).

Kong L *et al.*, estudiaron el efecto de la supresión de la respuesta inmune de pacientes en remisión de EC a través del trasplante de microbiota fecal de donantes sanos. No se consiguió el cambio total de la composición de la microbiota de ninguno de los sujetos, pero en 6 de los 8 pacientes se logró un cambio parcial hacia la microbiota del donante. La conclusión es que, a pesar de ser resultados prometedores, faltan donantes (20).

4.1.4 Movilización G-CFS – Ciclofosfamida

El trasplante de células madre hematopoyéticas consiste en el reemplazo de tejido hematopoyético, total o parcialmente, mediante la administración de células madre. En el caso de los trasplantes autólogos, estas células proceden del propio individuo, por lo que requiere varias fases previas a la transfusión: movilización (producción de células madre tras estimulación con ciclofosfamida), aféresis (recolección de células por vía intravenosa), criopreservación y acondicionamiento (normalmente con ciclofosfamida y globulina anti-timocítica) (27). En este caso, los resultados no están actualmente disponibles. Se espera, principalmente, la cicatrización de la mucosa de los pacientes en la semana 48.

4.1.5 Terapia celular alogénica

Este tratamiento consiste en el trasplante de células mesenquimales expandidas derivadas del tejido adiposo de un individuo sano hasta el paciente receptor. Es de tipo no mieloablativo. El objetivo principal es evitar someterlo a un proceso quirúrgico, además de mejorar su calidad de vida. Está indicado para recuperación de EC fistulizante perianal. Martín Martín C *et al.*, estudiaron la presencia y generación de anticuerpos anti-HLA en sujetos con EC y fístulas perianales, tras el tratamiento con células mesenquimales de tejido adiposo

allogénicas. Se produjo una respuesta humoral dirigida hacia anticuerpos HLA de clase I, con resultados similares a los del trasplante de órgano sólido (32).

4.1.6 Tiopurina metiltransferasa

Es una enzima polimórfica utilizada frecuentemente en la fase de mantenimiento de la remisión de la EC. Las más utilizadas son azatioprina y 6-mercaptopurina. Su mecanismo de acción frente a la EC está basado en la generación de 6-tioguanina, que inhibe la enzima RAC1, que regula la señalización de la apoptosis de los linfocitos T (41).

4.1.7 Corticosteroides

Son un tipo de hormonas que participan en la regulación de la respuesta del sistema inmunitario. En la EC su uso está limitado a los brotes de esta enfermedad, pero no a su mantenimiento. Esto es debido a los numerosos efectos secundarios con los que está asociado (42), como alteraciones del metabolismo, aumento de la glucosa y de la tensión, descalcificación de huesos, nerviosismo, depresión o psicosis, entre otros.

Generalmente se usan como tratamiento inicial para cortar los síntomas del brote que causa la enfermedad.

4.1.8 5-ASA

Fármaco sintético no esteroideo con propiedades anti-inflamatorias y anti-oxidantes. A pesar de ser el componente activo, requiere de la unión de otra molécula para ser transportada. Su mecanismo de acción es desconocido por el momento, aunque experimentos in vitro han demostrado que puede estar multifactorial, por ejemplo, relacionado con la inhibición de la síntesis de citoquinas y prostaglandinas (43).

Kosoy R *et al.*, investigaron el sistema inmune periférico en pacientes con EC y en sujetos control, y su respuesta a tratamientos del tipo monoclonal o terapia combinada. Descubrieron que, típicamente, los enfermos con EC tienen menor frecuencia total de células B, células NK y linfocitos T CD8 + y CD27 -, mientras que los neutrófilos y las células reguladoras T aumentaron. Aumento linfocitos NKT y Th17, pero descenso de monocitos, granulocitos y basófilos. En

los sujetos con terapia con tiopurinas se descubrió que imitan cambios de células inmunitarias asociados a EC. Los pacientes con EC activo obtienen resultados más alterados para el recuento total de células B y T respecto a aquellos con EC en remisión. Respecto a la medicación utilizada, determinaron que afecta al sistema inmune del paciente, especialmente con el uso de tiopurinas y terapia anti-TNF. El tratamiento con tiopurina aumenta la concentración de neutrófilos, células CD8+, células B y células T reguladora, y desciende la frecuencia total de las células NK, eosinófilos, linfocitos y subconjuntos de células Th1, Th17 y Th2+. La terapia anti-TNF revierte muchos de los efectos provocados por tiopurina: reduce neutrófilos y aumenta frecuencias totales de células B y T, y linfocitos. Además, mayor subconjunto de células Th17, EM CD4 y menor subconjunto de Th1 y CXCR3-CCR6-. Esto quiere decir que normaliza el efecto del tratamiento respecto al sistema inmune. En la terapia anti-TNF combinada con tiopurina los resultados en el sistema inmune son de tipo aditivo o antagonista, pero no sinérgico: por ejemplo, para el recuento total de células B, aumento con anti-TNF y descenso con tiopurinas y terapia combinada; para neutrófilos, aumento con tiopurina y descenso para terapia anti-TNF y combinada (30).

La limitación más importante a la hora de evaluar los resultados, es el pequeño tamaño muestral que en su mayoría presentan. Esta es una dificultad importante porque la evidencia científica es limitada.

5. CONCLUSIONES

- El sistema inmunitario cumple un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Crohn, aunque no está completamente definido.
- La base genética de pacientes con enfermedad de Crohn es diferente en pacientes con esta patología, con la implicación de los genes quimiocina y receptores.
- Existe relación entre la enfermedad de Crohn, los errores en el funcionamiento de las células de adhesión, y los defectos en los procesos

de señalización de linfocitos T, células Natural Killer, células B y macrófagos activados, células reguladas por citoquinas proinflamatorias.

- Los tratamientos disponibles están típicamente enfocados a hacer frente a estos defectos mediante fármacos biológicos, siendo los más empleados la terapia anti-integrina y el tratamiento anti-TNF.
- Las nuevas perspectivas de tratamiento emplean trasplantes de microbiota fecal, células madre, o células mesenquimales expandidas derivadas del tejido adiposo.
- Considerando la importancia del papel del sistema inmune en la enfermedad de Crohn, son necesarios más estudios para poder determinar su progreso y, consecuentemente, mejorar la adecuación del tratamiento a las necesidades de cada paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad de Crohn: Franklin Encalada Calero, Regina V. Lemos Da Silva, Marlon K. López Chinga. Dominio de las Ciencias, ISSN-e 2477-8818, Vol. 3, Nº. 3, 2017, págs. 246-258.
2. Resumen de la enfermedad de crohn [Internet]. Crohn's & Colitis Foundation. [citado el 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-crohns-disease/overview/resumen-de-la-enfermedad-de-crohn>
3. Paredes Méndez J, Otoya Moreno G, Mestanza Rivas Plata AL, Lazo Molina L, Acuña Ordoñez K, Arenas Gamio JL, et al. Epidemiological and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a tertiary referral hospital in Lima-Peru. Rev Gastroenterol Peru. 2016;36(3):209–18.
4. Balaban V. Harvey-Bradshaw Index for assessing Crohn's disease activity [Internet]. The gastroenterologist.ro. [citado el 21 de abril de 2022]. Disponible en : <https://thegastroenterologist.ro/harvey-bradshaw-index-for-assessing-crohns-disease-activity>
5. https://www.sepd.es/storage/prensa/97_SEPD-NP-Aumentan-los-pacientes-de-Enf-de-Crohn-menores-de-16-anos-1-junio-2015.pdf

6. Un estudio revela por primera vez la incidencia real de la EII en España [Internet]. Somos Pacientes | La Comunidad de Asociaciones de Pacientes. 2021 [citado el 21 de abril de 2022]. Disponible en : <https://www.somospacientes.com/noticias/sanidad/un-estudio-revela-por-primera-vez-la-incidencia-real-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-en-espana/>
7. Resumen de la enfermedad de crohn [Internet]. Crohn's & Colitis Foundation. [citado el 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-crohns-disease/overview/resumen-de-la-enfermedad-de-crohn>
8. Ferrer Bradley I, Hinojosa del Val J. Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. Medicine [Internet]. 2012;11(5):257–65. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-5412\(12\)70297-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-5412(12)70297-4)
9. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2018 Dec 1;98(11):661-669. PMID: 30485038.
10. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG clinical guideline: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol [Internet]. 2018;113(4):481–517. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
11. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala N-B, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess [Internet]. 2013;17(55):xv–xix, 1–211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3310/hta17550>
12. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. J Med Life [Internet]. 2019;12(2): 113–22. Disponible en:

<https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-crohns-disease/overview/resumen-de-la-enfermedad-de-crohn>

13. Hugot J-P, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard J-P. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* [Internet]. 2003;362(9400):2012–5. Disponible en : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15024-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15024-6)
14. Tanida S, Mizoshita T, Ozeki K, Katano T, Kataoka H, Kamiya T, et al. Advances in refractory ulcerative colitis treatment: A new therapeutic target, Annexin A2. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21(29):8776–86. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8776>
15. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Arch Surg* [Internet]. 2005;140(3):300–10. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.140.3.300>
16. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2018;53(4):379–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2018.1447597>
17. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
18. Bretón I, Carbonell C. Nutrición enteral en el paciente adulto con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflamatoria intest al día* [Internet]. 2016 [citado el 21 de abril de 2022];15(3):104–11. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedad-inflamatoria-intestinal-al-dia-220-pdf-S1696780116300665>
19. Aden K, Rehman A, Waschina S, Pan WH, Walker A, Lucio M, et al. Metabolic Functions of Gut Microbes Associate With Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel

- Diseases. *Gastroenterology*. 1 de noviembre de 2019;157(5):1279-1292.e11.
20. Kong L, Lloyd-Price J, Vatanen T, Seksik P, Beaugerie L, Simon T, et al. Linking Strain Engraftment in Fecal Microbiota Transplantation With Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1 de diciembre de 2020;159(6): 2193-2202.e5.
21. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, López-Díaz J, Bastón Rey I, Domínguez-Muñoz JE. Usefulness of peripheral blood monocyte count to predict relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective longitudinal cohort study. *Rev Esp Enferm Dig*. enero de 2022;114(1):10-5.
22. Linares R, Gutiérrez A, Márquez-Galera Á, Caparrós E, Aparicio JR, Madero L, et al. Transcriptional regulation of chemokine network by biologic monotherapy in ileum of patients with Crohn's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 de marzo de 2022;147:112653.
23. Amerikanou C, Dimitropoulou E, Gioxari A, Papada E, Tanaini A, Fotakis C, et al. Linking the IL-17A immune response with NMR-based faecal metabolic profile in IBD patients treated with Mastiha. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 de junio de 2021;138:111535.
24. Globig AM, Sommer NP, Wild K, Schardey J, Zoldan K, Thomann AK, et al. Ustekinumab Inhibits T Follicular Helper Cell Differentiation in Patients With Crohn's Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(1):1-12.
25. Hassan-Zahraee M, Banerjee A, Cheng JB, Zhang W, Ahmad A, Page K, et al. Anti-MAdCAM Antibody Increases $\beta 7^+$ T Cells and CCR9 Gene Expression in the Peripheral Blood of Patients With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 5 de enero de 2018;12(1):77-86.
26. Visvanathan S, Baum P, Salas A, Vinisko R, Schmid R, Grebe KM, et al. Selective IL-23 Inhibition by Risankizumab Modulates the Molecular Profile in the Colon and Ileum of Patients With Active Crohn's Disease:

- Results From a Randomised Phase II Biopsy Sub-study. *J Crohns Colitis*. 9 de noviembre de 2018;12(10):1170-9.
27. Snowden JA, Hawkey C, Hind D, Swaby L, Mellor K, Emsley R, et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease - low intensity therapy evaluation (ASTIClite): study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study. *BMC Gastroenterol*. 31 de mayo de 2019;19(1):82.
28. Sanchis-Artero L, Martínez-Blanch JF, Manresa-Vera S, Cortés-Castell E, Rodríguez-Morales J, Cortés-Rizo X. Evaluation of Changes in Gut Microbiota in Patients with Crohn's Disease after Anti-Tnf α Treatment: Prospective Multicenter Observational Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. enero de 2020;17(14):5120.
29. de Alencar Junior H, Paiotti APR, de Araújo Filho HB, Oshima CTF, Miszputen SJ, Ambrogini-Júnior O. The relationship between the commensal microbiota levels and Crohn's disease activity. *JGH Open*. 2020;4(5):784-9.
30. Kosoy R, Kim-Schulze S, Rahman A, Friedman JR, Huang R, Peters LA, et al. Deep Analysis of the Peripheral Immune System in IBD Reveals New Insight in Disease Subtyping and Response to Monotherapy or Combination Therapy. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 1 de enero de 2021;12(2):599-632.
31. Schierova D, Roubalova R, Kolar M, Stehlikova Z, Rob F, Jackova Z, et al. Fecal Microbiome Changes and Specific Anti-Bacterial Response in Patients with IBD during Anti-TNF Therapy. *Cells*. noviembre de 2021;10(11):3188.
32. Martín Martín C. Análisis de la generación de anticuerpos anti-HLA en la terapia con ASC alogénicas en la enfermedad de Crohn fistulizante. 18 de enero de 2019 [citado 10 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/686805>

33. Hinojosa J. Anticuerpos anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 1 de mayo de 2000;23(5):250-7.
34. Idriss HT, Naismith JH. TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique.* 2000;50(3):184-95.
35. Vademecum.es - Su fuente de conocimiento farmacológico [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
36. Lamb CA, O'Byrne S, Keir ME, Butcher EC. Gut-Selective Integrin-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 22 de agosto de 2018;12(suppl_2):S653-68.
37. Allocca M, Gilardi D, Fiorino G, Furfaro F, Argollo M, Peyrin-Biroulet L, et al. PF-00547659 for the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 3 de julio de 2018;27(7):623-9.
38. Papada E, Kaliora AC. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Mastiha: A Review of Preclinical and Clinical Studies. *Antioxidants.* julio de 2019;8(7):208.
39. Soulaïdopoulos S, Tsiogka A, Chrysohoou C, Lazarou E, Aznaouridis K, Doundoulakis I, et al. Overview of Chios Mastic Gum (*Pistacia lentiscus*) Effects on Human Health. *Nutrients.* enero de 2022;14(3):590.
40. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* marzo de 2019;118 Suppl 1:S23-31.
41. Martín-Masot R, Ortiz Pérez MP, Ramos Rueda N, Serrano Nieto J, Blasco-Alonso J, Navas-López VM. Análisis de la determinación de niveles de tiopurínicos en pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr (Barc).* 1 de julio de 2020;93(1):34-40.
42. López San Román A, Garrido E. Esteroides en enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* septiembre de 2015;107(9):573-573.

43.5-ASA: una vieja molécula muy actual en el tratamiento de la colitis ulcerosa. | RAPD Online | SAPD [Internet]. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2012/35/6/04>

