



**FACULTAD DE
FARMACIA**
Grado de Farmacia

**El estudio del papel del sistema
inmunitario y actualización
en el tratamiento de
la enfermedad de Crohn**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Área de Inmunología

Departamento de Medicina Clínica

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor : Faiza Kich

Modalidad : Revisión bibliográfica

Tutor/es : Caparrós Cayuela, Esther

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Epidemiología.....	5
1.2 Papel del sistema inmunitario en la enfermedad de Crohn.....	6
1.3 Sintomatología.....	8
1.4 Diagnóstico.....	9
1.5 Tratamiento.....	11
1.5.1 Tratamiento nutricional.....	11
1.5.2 Tratamiento farmacológico.....	12
1.5.3 Tratamiento quirúrgico.....	13
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO.....	13
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
3.1 Diseño.....	14
3.2 Estrategia de búsqueda.....	14
3.3 Criterios de selección.....	15
3.4 Consideraciones éticas.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1 Terapia disponible y su relación con el sistema inmunitario.....	23
4.1.1 Terapia con anticuerpos monoclonales.....	23
4.1.2 Mastiha.....	26
4.1.3 Trasplante de microbiota fecal TMF.....	27
4.1.4 Movilización G-CFS – Ciclofosfamida.....	27
4.1.5 Terapia celular alogénica.....	27
4.1.6 Tiopurina metiltransferasa.....	28
4.1.7 Corticosteroides.....	28
4.1.8 5-ASA.....	28
5. CONCLUSIONES.....	29
6. BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Crohn pertenece al grupo de las Enfermedades Inflammatorias Intestinales. Afecta a todo el tubo digestivo, especialmente al intestino delgado y a la primera porción del intestino grueso. Su causa es desconocida, resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales que influyen en las respuestas inmunitarias. Su tratamiento consiste en considerar el estilo de vida y la alimentación del paciente, el consumo de tabaco, la localización de la enfermedad y el objetivo terapéutico que se busca. El tratamiento farmacológico, este incluye el uso de corticoides, antibióticos, aminosalicilatos, terapia con anti-factor de necrosis tisular y anticuerpos monoclonales.

Objetivo: Revisar la literatura científica disponible sobre la metodología de tratamiento empleada en la actualidad para el manejo de pacientes en tratamiento por enfermedad de Crohn.

Métodos: Revisión sistemática de los artículos recuperados en las bases de datos Medline, Dialnet, ScienceDirect y Scopus, hasta abril del 2022.

Resultados y discusión: De los 35 artículos seleccionados, 14 fueron incluidos para el análisis de resultados tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. El papel del sistema inmunitario en el desarrollo de la enfermedad de Crohn es de especial relevancia, pero aún no está definido. Los tratamientos para enfrentarla típicamente suelen enfocarse en arreglar errores de funcionamiento de células de adhesión y los procesos de señalización de linfocitos T, células Natural Killer, células B y macrófagos activos. Los más utilizados son de tipo biológico: las terapias anti-TNF y anti-integrina, aunque suelen ser combinados con otros, en función de las necesidades de cada paciente. Los nuevos tratamientos están enfocados a trasplante de microbiota fecal, células madre, o células mesenquimales expandidas desde tejido adiposo.

Conclusión: es necesario continuar con la investigación del papel del sistema inmunitario en la enfermedad de Crohn para conseguir tratamientos que sean efectivos para un mayor número de pacientes de forma genérica, destacando los trasplantes como una manera, en principio, efectiva.

Palabras claves: Enfermedad de Crohn, sistema inmunitario, tratamiento.

ABSTRACT

Background: Crohn's disease belongs to the group of Inflammatory Bowel Diseases. It affects the entire digestive tract, especially the small intestine and the first part of the large intestine. Its cause is unknown, it results from the interaction between genetic and environmental factors that influence immune responses. Its treatment consists of considering the lifestyle and diet of the patient, the consumption of tobacco, the location of the disease and the therapeutic objective sought. Pharmacological treatment includes the use of corticosteroids, antibiotics, aminosalicylates, anti-tissue necrosis factor therapy and monoclonal antibodies.

Objective: To review the available scientific literature on the treatment methodology currently used for the management of patients undergoing treatment for Crohn's disease.

Methods: Systematic review of the articles retrieved in the Medline, Dialnet, ScienceDirect and Scopus databases, until April 2022.

Results: Of the 35 articles selected, 14 were included for the analysis of results after applying the inclusion and exclusion criteria. The role of the immune system in the development of Crohn's disease is of special relevance but is not yet defined. Treatments to deal with it typically focus on fixing cell adhesion malfunctions and the signaling processes of T lymphocytes, Natural Killer cells, B cells, and active macrophages. The most used are of the biological type: anti-TNF and anti-integrin therapies, although they are usually combined with others, depending on the needs of each patient. New treatments are focused on transplantation of fecal microbiota, stem cells, or mesenchymal cells expanded from adipose tissue.

Conclusion: It is necessary to continue with the investigation of the role of the immune system in Crohn's disease to obtain treatments that are effective for a greater number of patients in a generic way, highlighting transplants as a way, in principle, effective.

Keywords: Crohn disease, Immune system, Treatment.

ABREVIATURAS

- **5-ASA** – Ácido 5-aminosalicílico
- **ADA** – Adalimumab
- **AMX** – Amoxicilina
- **ASA** – Aminosalicilato
- **CCR7** – Receptor Quimiocina 7
- **CD40** – Cluster of Differentiation 40
- **CS** – Corticosteroides
- **EC** – Enfermedad de Crohn
- **FMT** – Trasplante de Microbiota Fecal
- **HBI** – Harvey Bradshaw Index
- **HSCT** – Hematopoietic Stem Cell Transplant
- **IBDQ** – Inflammatory bowel disease questionnaire
- **IFX** – Infliximab
- **IL** – Interleucina
- **NLR** – Nod-like Receptor
- **PMS** – Partial Mayo Score
- **RSK** – Risankizumab
- **SEPD** – Sociedad Española de Patología Digestiva
- **SI** – Sistema Inmune
- **TNF- α** – Factor de Necrosis Tumoral α
- **Anti-TNF** – anticuerpos anti-TNF
- **TLR** – Toll-like Receptor
- **UST** – Ustekinumab

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn junto con la colitis ulcerosa y las colitis pendientes de clasificar son las entidades clínicas que comprende la enfermedad inflamatoria intestinal. Afecta a todo el tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, aunque preferentemente se localiza en la porción distal del intestino delgado (íleon) y en la zona proximal del intestino grueso. Ésta es una diferencia con la colitis ulcerosa que afecta sólo al colon (1).

Lleva el nombre del Dr. Burrill B. Crohn, el primero en describir la enfermedad en 1932 junto al Dr. Leon Ginzburg (1,2).

Es una patología de tipo crónico y se manifiesta por brotes recurrentes de mayor o menor intensidad entre periodos asintomáticos. Su causa es desconocida, aunque afectan factores genéticos (personas de raza blanca o de ascendencia judía europea están en mayor riesgo), medioambientales, el consumo de tabaco (es uno de los factores de riesgo más importantes y el más fácil de evitar según la SEPD -Sociedad Española de Patología Digestiva-), una dieta poco equilibrada y rica en grasas, el estrés, factores ligados a la microbiota intestinal y componentes inherentes al sistema inmunitario (innato y adquirido) son factores desencadenantes (5). La inflamación presente puede ser consecuencia de una alteración en el sistema inmune por una respuesta anómala de los linfocitos T a la flora bacteriana intestinal.

1.1 Epidemiología

Esta enfermedad afecta por igual a hombres que a mujeres, principalmente jóvenes, entre los 16-40 años con un pico a los 35 años (3).

Su incidencia y prevalencia ha aumentado en todo el mundo, siendo mayor en áreas desarrolladas y urbanas. Los países con mayor incidencia anual son Australia (29,3/100.000 habitantes), Canadá (20,2/100.000), Nueva Zelanda (16,5/100.000) y el norte de Europa (10,6/100.000); mientras que aquellos con mayor prevalencia se encuentran en Europa (322/100.000), Canadá (319/100.000) y EE. UU. (214/100.000) (17).

Datos recogidos por la SEPD del año 2015 revelan que, de las enfermedades inflamatorias intestinales, la enfermedad de Crohn es la más prevalente, con más de 100.000 casos diagnosticados en España (junio 2015) (5).

Gisbert y Chaparro han realizado un estudio con el objetivo de conocer la prevalencia, así como los recursos diagnósticos y terapéuticos. Han trabajado con más de 100 unidades de Enfermedad Inflamatoria distribuidas por toda España y en un área de referencia de más de 22 millones de habitantes. Este estudio se llevó a cabo a lo largo del año 2017. Obtienen un resultado de 3600 nuevos pacientes diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, expresado en número de casos por 100.000 habitantes y año, arroja un valor de 16, de los cuales 7,5 son Enfermedad de Crohn y 8 se corresponden con nuevos casos de Colitis Ulcerosa (6). Los datos de prevalencia que recogen son similares a los que apunta la SEPD en el año 2015.

1.2 Papel del sistema inmunitario en la enfermedad de Crohn

Debido a la influencia de factores ambientales y a la predisposición genética, hay individuos en los que se produce una respuesta inmune anómala a determinados antígenos de la dieta y a la propia flora intestinal. Se produce en estas circunstancias, la liberación de determinados mediadores inflamatorios que provocan daño tisular inflamatorio.

El epitelio intestinal y la capa mucosa son las primeras barreras que encuentran las bacterias intestinales y los patógenos. Cualquier alteración de esta membrana supone una variación de la permeabilidad de la misma. Las células dendríticas presentes junto con los macrófagos, células epiteliales y miofibroblastos son los encargados de mantener la homeostasis a este nivel. La detección de antígenos está mediada por receptores, entre los que encontramos los receptores TLR (*Toll-like Receptors*) y los NLR (*NOD-like Receptors*).

Se han observado mutaciones en los genes que codifican la expresión de estos receptores asociados a enfermedad inflamatoria intestinal (16). Se ha comprobado que en los pacientes que sufren enfermedad inflamatoria intestinal, las células dendríticas de la mucosa y en los macrófagos se presenta un aumento

de la expresión de determinados receptores (TLR2, TLR4, CD40 y el receptor de la citoquina CCR7). Esta situación induce la producción de citoquinas proinflamatorias como: TNF, IL-1b, IL-6 e IL-18 (20, 23-26) (Figura 1).

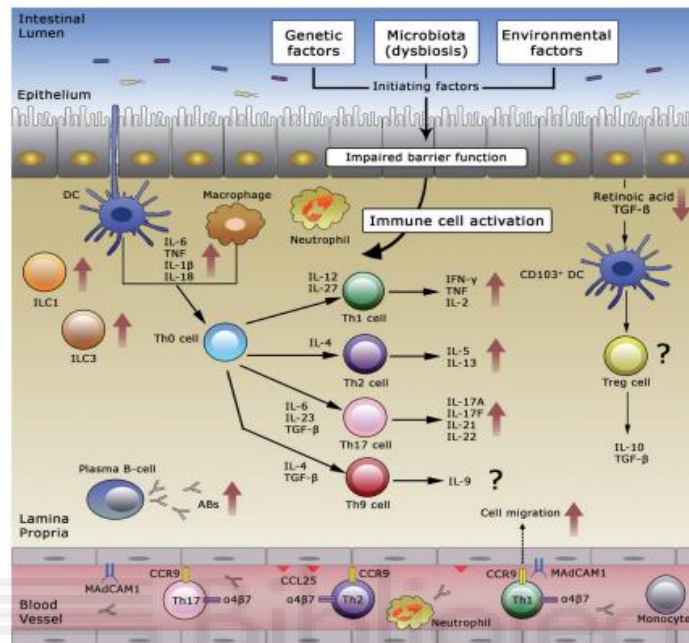


Figura 1: Inmunopatogénesis de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (16).

Las aproximaciones terapéuticas más recientes se llevan a cabo en base a este conocimiento, con el objetivo de interferir en algún punto de la cascada de inflamación (Figura 2) (16).

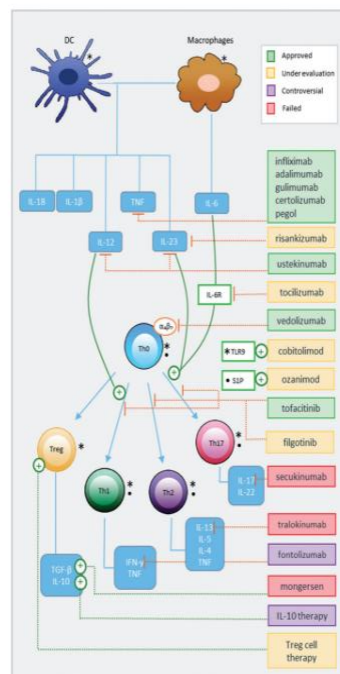


Figura 2: Aproximación terapéutica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (16).

1.3 Sintomatología

La enfermedad de Crohn puede manifestarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal siendo más frecuente en íleon terminal, válvula ileocecal y el ciego. En el 40-50% de los casos sólo afecta al intestino delgado, un 30-40% afecta al intestino delgado y al colon. Los casos restantes sólo corresponden al colon (1). En un porcentaje mucho más bajo podemos encontrar úlceras en la boca, abscesos y fisuras anales. Es más infrecuente el hallazgo de lesiones a nivel del esófago y el estómago.

También podemos encontrar lesiones extraintestinales:

- Manifestaciones oculares (úlceras o inflamación)
- Dérmicas
- Artropatías
- Afecciones en el hígado y en las vías biliares.
- Protuberancias (nódulos) rojas y sensibles bajo la piel que pueden convertirse en úlceras cutáneas.

Los síntomas más frecuentes están directamente relacionados con la inflamación en el tracto digestivo:

- Dolor abdominal
- Cólicos
- Heces blandas y diarrea
- Pujo y Tenesmo
- Rectorragia
- Estreñimiento

Otros síntomas asociados a los procesos inflamatorios:

- Fiebre
- Astenia
- Falta de apetito
- Pérdida de peso
- Diaforesis.

Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen más riesgo de padecer otras enfermedades como cáncer colorrectal, cálculos tanto renales como biliares, enfermedad tromboembólica venosa y osteoporosis entre otras. (1). La clasificación de Montreal permite diferenciar la enfermedad de Crohn en base a la edad, la localización de las lesiones y el patrón evolutivo (Figura 3).

Tabla 1. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn.

Edad al diagnóstico	Localización	Patrón evolutivo
A1: 16 años	L1: ileal	B1: no obstructivo-no fistulizante (inflamatorio)
A2: 17-40 años	L2: cólico	B2: obstructivo (fibroestenotante)
A3: > 40 años	L3: ileocólica	B3: fistulizante
	L4: gastrointestinal alta (se añade a cualquiera de las anteriores si está presente)	Añadir "p" a cualquiera de las anteriores si existe participación perianal

Figura 3: La clasificación de Montreal se basa en la consideración de los parámetros: edad de diagnóstico, localización de las lesiones y el patrón evolutivo con el que cursa (3).

1.4 Diagnóstico

Las claves para controlar todos estos síntomas están en un diagnóstico precoz, un abordaje multidisciplinar y un tratamiento individualizado.

Se realizará la historia clínica. El examen físico debe incluir una exploración ano-rectal pues los abscesos, las fisuras y las fístulas son hallazgos muy frecuentes (9, 12).

Las pruebas de laboratorio serán utilizadas tanto en el diagnóstico como en la monitorización de la evolución de la enfermedad, así como para determinar la eficacia de los tratamientos. Se hará determinación de hemoglobina y hematocrito pues la anemia es muy frecuente. Las deficiencias en hierro, ácido fólico y vitamina D también son comunes (9).

El estudio del valor de la calprotectina fecal resulta de gran utilidad para descartar la patología en adultos con síntomas compatibles, evitando así la realización de otras pruebas más invasivas (9,10,11). Un incremento en el valor de la calprotectina por encima del 81-91% es sugestiva de la enfermedad, si este

valor está por encima del 89-98 % pueden presentarse serias complicaciones (12).

Es recomendable un estudio metabólico, la determinación de la proteína C reactiva, y la velocidad de sedimentación globular.

Se harán estudios de heces: sangre oculta e investigación de algunos parásitos.

El diagnóstico por imagen es fundamental pues permite la visualización de las zonas afectadas y una identificación de las lesiones características. Los procedimientos endoscópicos, salvo la cápsula endoscópica, permiten la realización de biopsias e intervenciones terapéuticas (9).

Las técnicas de imagen transversal, como el TAC, la RM y la ultrasonografía son muy útiles y precisas. Son pruebas de gran valor y complementarias a los estudios endoscópicos pues permiten el examen del tramo gastrointestinal en zonas que no son accesibles endoscópicamente e identificar patología extraluminal (9).

Se adjunta en la figura 4 el algoritmo diagnóstico para la enfermedad de Crohn propuesto por Ferrer Bradley & Hinojosa del Val (8).

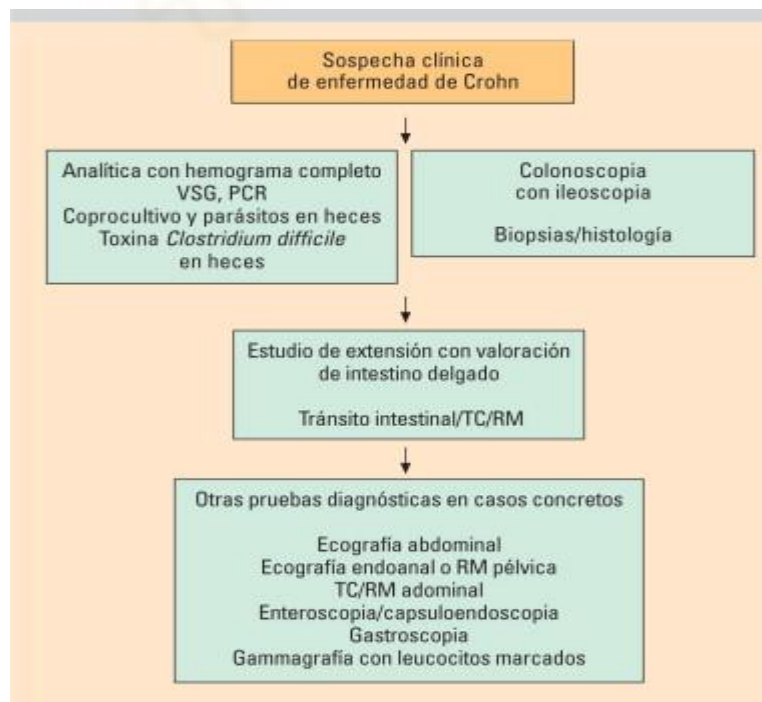


Figura 4: Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de enfermedad de Crohn (EC). PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computadorizada; VSG: velocidad de sedimentación globular (8).

Una vez realizado el diagnóstico, la severidad del proceso nos la ofrece el índice de Harvey-Bradshaw (Figura 5) (4).

Harvey-Bradshaw Index (HBI)	general well-being	very well = 0 points slightly below = 1 point poor = 2 points very poor = 3 points terrible = 4 points	
	remission < 5		
	mild disease 5-7		
	moderate disease 8-16		
	severe disease > 16		
	abdominal pain	none = 0 points mild = 1 point moderate = 2 points severe = 3 points	
	number of liquid stools		
	abdominal mass	none = 0 points dubious = 1 point definite = 2 points definite and tender = 3 points	
	complications	none arthralgia uveitis erythema nodosum aphthous ulcers pyoderma gangrenosum anal fissure new fistula abscess	1 point each

Figura 5: Índice de Harvey-Bradshaw para la determinación de la severidad de la enfermedad de Crohn (4).

1.5 Tratamiento

La enfermedad de Crohn en la actualidad no tiene cura. El tipo de tratamiento que se va a instaurar va a depender de los objetivos terapéuticos que se persigan (1):

- evitar que tenga lugar una progresión de la enfermedad
- conseguir la remisión de las manifestaciones clínicas
- resolver las exacerbaciones
- vigilar todas las posibles complicaciones que puedan aparecer
- seguimiento de acontecimientos adversos ocasionados por los tratamientos administrados
- mantener una nutrición adecuada
- optimizar la calidad de vida.

1.5.1 Tratamiento nutricional

Como ya se ha comentado, en esta enfermedad, está implicado en primera línea el intestino delgado, gran responsable de la absorción de los

principales nutrientes procedentes de la dieta. Además, son frecuentes las diarreas que suponen una pérdida de electrolitos y un riesgo de deshidratación.

Es por tanto fundamental, el seguimiento nutricional del paciente de forma individualizada, observando cuidadosamente el aporte calórico necesario en cada caso y que favorezca el restablecimiento y la funcionalidad de la mucosa.

Además de corregir la posible desnutrición del paciente, la nutrición enteral puede tener un efecto beneficioso sobre la evolución del proceso (18), siendo una buena alternativa a ciertos tratamientos farmacológicos y evitando además los efectos secundarios. La nutrición enteral exclusiva no se considera primera línea de elección en el paciente adulto cuando el objetivo es la remisión de la enfermedad (18).

1.5.2 Tratamiento farmacológico

Para poder seleccionar la mejor opción de tratamiento farmacológico es primordial definir con la mayor exactitud posible las áreas del tracto gastrointestinal afectadas (12). Tampoco se tratará de la misma manera en aquel paciente que cursa con síntomas leves que aquel que tiene brotes recurrentes.

El tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Crohn irá instaurándose paso a paso. Corticosteoides, aminosalicilatos, antibióticos, medicación de soporte e inmunosupresores son los medicamentos utilizados. Éstos serán utilizados solos o combinados.

Los corticosteroides son ampliamente utilizados para mejorar los síntomas en procesos moderados o severos gracias a su actividad antiinflamatoria. La prednisona y la budesonida tienen la capacidad de reducir la inflamación, aunque no todos los pacientes con EC responden al tratamiento (12). El uso de estos medicamentos a largo plazo puede provocar efectos adversos no deseados.

Antibióticos como amoxicilina, ciprofloxacino, metronidazol y azitromicina pueden favorecer la enfermedad.

La Sulfasalazina fue el primer aminosalicilato usado para tratar la enfermedad de Crohn. Este medicamento puede mejorar los síntomas en pacientes con procesos leves o moderados. La Mesalazina, ac. 5-aminosalicílico, es muy útil y bastante utilizado, bien tolerado y seguro. Los 5-aminosalicilatos han sido ampliamente utilizados en el pasado, pero ahora han sido desplazados por fármacos más novedosos (12).

Tanida et al., estudiando el tratamiento de la enfermedad de Crohn, añaden a los tratamientos convencionales el uso de citoquinas antiinflamatorias como puede ser el TNF- α (anti-factor α de necrosis tumoral) y tratamientos biológicos como el Vedolizumab (14). Cima&Pemberton proponen el uso de Infliximab en aquellos pacientes no respondedores a los tratamientos descritos (15).

1.5.3 Tratamiento quirúrgico

Hay ocasiones en las que la terapia convencional no da los resultados esperados, hay que recurrir entonces a otros recursos como puede ser la cirugía que tiene como fin la resección de las zonas afectadas. En este procedimiento siempre se busca ser lo más conservador posible para intentar mantener la mayor longitud del intestino delgado y, evitar así, el síndrome del intestino corto.

La cirugía es utilizada en ocasiones para resolver complicaciones como pueden ser estenosis, fístulas, abscesos, perforaciones, determinadas hemorragias, etc.

También puede ser necesario recurrir a las ostomías, temporales o definitivas, cuando por determinadas complicaciones la eliminación natural de los productos de desecho no es viable.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

La enfermedad de Crohn se puede tratar con distinta eficacia con tratamientos que modulan el sistema inmunitario y dianas terapéuticas adicionales.

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica sobre las distintas terapias disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño

La metodología utilizada en este trabajo ha sido basada en una búsqueda bibliográfica de artículos de interés acerca de distintos aspectos de la enfermedad de Crohn, a través de una revisión sistemática y utilizando criterios reproducibles, con el fin de resumir e interpretar los resultados obtenidos.

3.2 Estrategia de búsqueda

Tras la identificación del tema de estudio, se ha procedido a realizar una búsqueda detallada de los trabajos publicados aplicando una serie de filtros para poder manejar la información obtenida y ceñirnos a los últimos enfoques terapéuticos. Los términos de búsqueda utilizados en nuestro trabajo incluyen las palabras clave “Crohn disease”, “Immune system”, “Treatment”, con el fin de centrar la búsqueda en artículos específicos que respondan al objetivo de la revisión.

Las bases utilizadas para este artículo son: Medline (a través de PubMed), Dialnet, ScienceDirect y Scopus:

- 1. Pubmed:** en la búsqueda avanzada, distribución de las palabras clave en dos campos diferenciados, utilizando el conector “AND”, para todos los campos.
 - Ecuación booleana: (crohn disease) AND (immune system) AND (treatment) Filters: Free full text, Classical Article, Clinical Study, in the last 5 years, Humans, English, Spanish, Adult: 19-44 years.
- 2. Dialnet:** búsqueda de las palabras clave en español, con el conector “Y”.
 - Ecuación booleana: (enfermedad crohn) Y (sistema inmune) Y (tratamiento).
- 3. ScienceDirect:** en la búsqueda avanzada, en el campo de Title/Abstract/Keywords, uso de las palabras clave unidas con el conector “AND”. Se limita a publicaciones hechas en los últimos 5 años (2018-2022), en formato de artículo de investigación.

- Ecuación booleana: (crohn disease) AND (immune system) AND (treatment) Filters: Year 2018-2022, Research articles.

4. Scopus: se insertan las palabras clave en los campos de Title/Abstract/Keyword, excluyendo aquellos desarrollados “*in vitro*”. Además, se limita a publicaciones de tipo artículo, en idiomas inglés o español, de acceso abierto (Gold access). Se excluyen los artículos no publicados entre los años 2018-2022.

- Ecuación booleana: (TITLE-ABS-KEY(crohn AND disease) AND TITLE-ABS_KEY(immune AND system)) AND TITLE-ABS-KEY(treatment) AND PUBYEAR>2017 AND PUBYEAR<2023 AND NOT (in AND vitro) AND LIMIT-TO-(OA, “publisherfullgold)) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, “ar”)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, “English”) OR LIMIT-TO(LANGUAGE, “Spanish”)).

5. Otras fuentes y trabajos consultados:

- Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD)
- Asociación Española de Gastroenterología (AEG)
- Centro de Investigación Biomédica en Red en su área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)
- Asociaciones de pacientes
- AEMPS
- Artículos completos de acceso libre
- Revisiones de acceso libre
- Guías clínicas
- Fichas Técnicas

3.3 Criterios de selección

Con el propósito de obtener la información adecuada para la realización del trabajo, se seleccionaron aquellos estudios de los que se pudiera recuperar el texto completo, en inglés y castellano, además, la población de estudio se ha centrado en humanos adultos únicamente. Por otro lado, se ha limitado la selección a aquellos artículos que estuvieran publicados entre los años 2018-2022.

Los trabajos excluidos han sido aquellos que estuviesen en otro idioma diferente al inglés y español, aquellos textos de acceso restringido, y aquellos con una población de estudio que no fuesen humanos adultos, y anteriores al año 2018, o posteriores al mes de abril del 2022.

3.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable (OIR) de la Universidad Miguel Hernández de Elche (TFG.GFA.CCE.FK.220427).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras una primera lectura del título y abstract obtenemos un total de 35 artículos, que tras la eliminación de los duplicados y la lectura completa se reducen a 14 en esta revisión, sobre los cuales se hará el análisis de resultados (figura 6): 7 en Pubmed, 1 en Dialnet, 2 en ScienceDirect y 4 en Scopus.

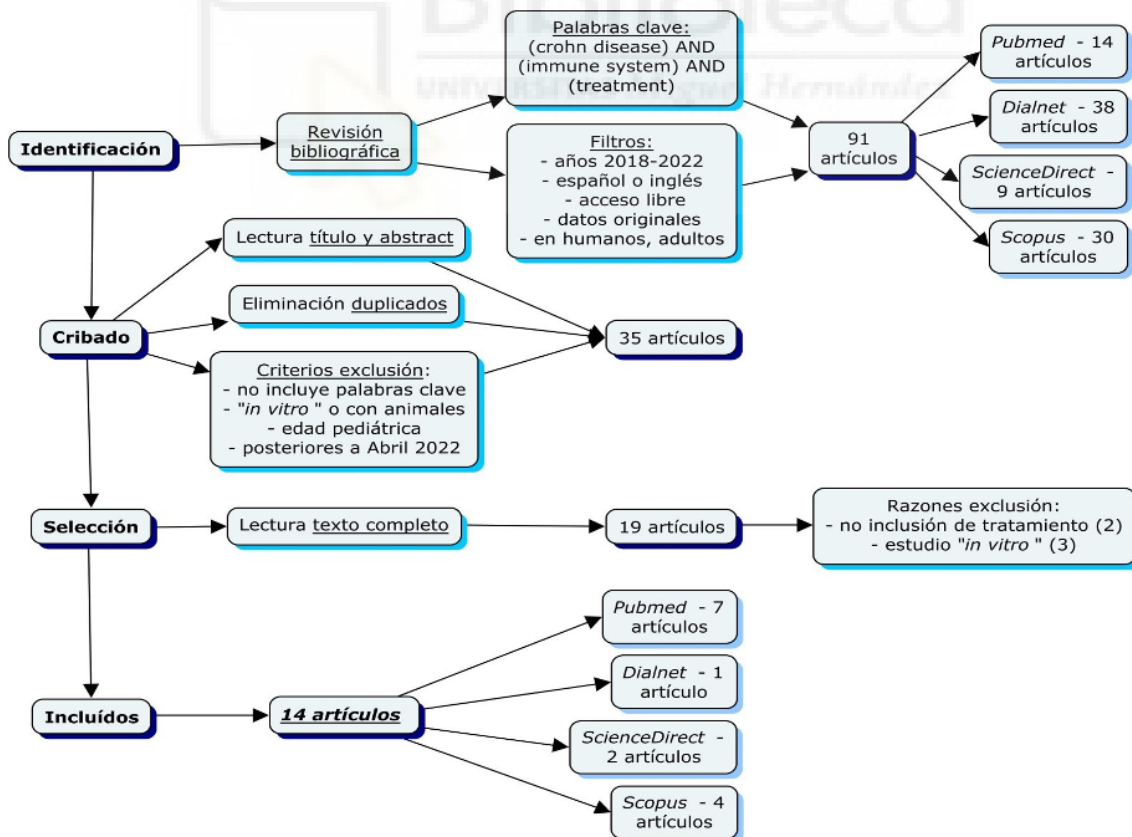


Figure 6: Esquema de identificación y selección de artículos.



Las principales características de los artículos seleccionados en la revisión están resumidas a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1: Resultados de la revisión.

Título	Año/Autor	Diseño	Población	Dosis del fármaco	Resultados
Metabolic Functions of Gut Microbes Associate With Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases (19)	2019 / Aden K., Rehman A., Waschina S., Pan W.H., Walker A., Lucio M., Nunez A.M., Bharti R., Zimmerman J., Bethge J., Schulte B., Schulte D., Franke A., Nikolaus S., Schroeder J.O., Vandeputte D., Raes J., Szymckaz S., Waetzig G.H., Zeuner R., Schmitt-Kopplin P., Kaleta C., Schreiber S., Rosentiel P.	Estudio longitudinal, 2 pasos, prospectivo, de cohortes.	n=8 pacientes con tratamiento previo para EC y n=10 pacientes iniciando tratamiento	Terapia anti-TNF (antiflimax, certolizumab pegol, ADA, etanercept (ETN)). 30 semanas.	Aumento diversidad microbiota intestinal a las 30 semanas con tratamiento.
Linking Strain Engraftment in Fecal Microbiota Transplantation With Maintenance of Remission in Crohn's Disease (20)	2020 / Kong L., Lloyd-Price J., Vatanen T., Seksik P., Beaugerie L., Simon T., Vlamakis H., Sokol H., Ramnik J.X.	Ensayo clínico, longitudinal	n=17 pacientes con EC diagnosticada en remisión	Trasplante de Microbiota Fecal (FMT) para 8 pacientes, sham (placebo) para 9; 26 semanas	2 de los pacientes con FMT sufrieron recaída (ausencia de microbiota del donante) vs 5 del grupo sham. A largo plazo son necesarios más donantes (baja participación). En ningún caso se logra cambio total de la microbiota del huésped.

<p>Usefulness of peripheral blood monocyte count to predict relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective longitudinal cohort study (21)</p>	<p>2021 / Ferreiro-Iglesias R., Barreiro de Acosta M., López-Díaz J., Bastón I., Domínguez J.E.</p>	<p>Estudio longitudinal de cohortes, observacional, prospectivo</p>	<p>n=76 pacientes con EC en remisión (últimos 6 meses) o en mantenimiento con ADA o infliximab (IFX), 36 mujeres y 35 hombres, edad 18-78 años</p>	<p>ADA (40 mg semanas intermitente) o IFX (5 mg/kg cada 8 semanas). Durante 16 meses</p>	<p>30% sufrieron recaída a los 16 meses. Recuento medio de monocitos mayor en recaída que remisión a partir de 4 meses</p>
<p>Transcriptional regulation of chemokine network by biologic monotherapy in ileum of patients with Crohn's disease (22)</p>	<p>2022 / Linares R., Gutiérrez A., Márquez-Galera A., Caparrós E., Aparicio J.R., Madero L., Payá A., López-Atalaya J.P., Francés R.</p>	<p>Estudio observacional prospectivo</p>	<p>n=20 pacientes con diagnóstico EC, edad 25-50 años, monoterapia regular 6 meses (ADA, ustekinumab (UST) o vedolizumab)</p>	<p>ADA, UST y vedolizumab, en dosis indicadas por los fabricantes</p>	<p>Con tratamiento, frecuentes cambios en expresión genes quimiocina y receptores. Además, en tejidos muy inflamados reducción severa de transcripción.</p>
<p>Linking the IL-17A immune response with NMR-based faecal metabolic profile in IBD patients treated with Mastiha (23)</p>	<p>2021 / Amerikanou C., Dimitropoulou E., Gioxari A., Papada E., Tanaini A., Fotakis C., Zoumpoulakis P., Kaliora A.C</p>	<p>Ensayo clínico, aleatorizado de grupos en paralelo, doble ciego, controlado con placebo</p>	<p>n=86 pacientes con EC(62 recaída, 67 remisión), edad 18-67 años, con tratamiento estable para EC, Índice Harvey&Bradshaw (HBI)>4</p>	<p>1. Mastiha 2.8g diarios, misma dosis de placebo. 2. Verum 0.98g (70% resina mastiha, 14% celulosa microcristalina, 14% potasio cálcico dibásico anhidro, 2% estearato de magnesio), misma dosis placebo. Durante 3 y 6 meses</p>	<p>Inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) más alto, HBI y Partial Mayo Score (PMS) más bajos en remisión que en recaída. Tratamiento Mastiha incrementa IL-17A en pacientes con EC</p>

<p>Ustekinumab Inhibits T Follicular Helper Cell Differentiation in Patients With Crohn's Disease (24)</p>	<p>2020 / Globig A.M., Sommer N.P., Wild K., Schardey J., Zoldan K., Thoman A.K., Schulte L.A., Schreiner R., Reindl W., Klaus J., Schempp C.M., Hofmann M., Thimme R., Boettler T., Hasselblatt P.</p>	<p>Ensayo clínico, retrospectivo, controlado con placebo</p>	<p>n=44 pacientes, edad 25-46 años, diagnosticados con EC</p>	<p>Terapia UST, durante al menos un año</p>	<p>UST afecta la frecuencia de las células TFH, reduce exposición celular a citoquinas Il-6 y la actividad de centros germinales</p>
<p>Anti-MAdCAM Antibody Increases β7+ T Cells and CCR9 Gene Expression in the Peripheral Blood of Patients With Crohn's Disease (25)</p>	<p>2018 / Hassan-Zahraee M., Banerjee A., Cheng J.B., Zhang W., Ahmad A., Page K., Von Schack D., Zhang B., Martin S.W., Nayak S., Reddy P., Xi L., Neubert H., Fernández-Ocana M., Gorelick K., Clare R., Vincent M., Cataldi F., Hung K.</p>	<p>Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego (OPERA), controlado con placebo</p>	<p>n=262 pacientes diagnosticados con EC moderado o severo (CDAI = 220-450) con úlceras y rechazo a terapia anti-TNF; 156 mujeres y 106 hombres, edad 18-75 años</p>	<p>22.5, 75 ó 225 mg de PF-00547659 (subcutáneo), controlado al inicio, 4, 8 y 12 semanas; misma dosis placebo</p>	<p>Descensos significativos en análisis sMAdCAM. Aumento células β7 y T. Aumento expresión gen CCR9</p>
<p>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 (26)</p>	<p>2018 / Visvanathan S., Baum P., Salas A., Vinisko R., Schimd R., Grebe K.M., Davis J.W., Wallace K., Böcher W.O., Padula S.J., Fine J.S., Panés J.</p>	<p>Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, intervencionista</p>	<p>n=106 pacientes, con diagnóstico de EC hecha al menos en los últimos 3 meses, definido entre 220-450 en el Índice de Actividad (CDAI), con úlceras en mucosa de ileum o colon, CDEIS > 7</p>	<p>200 o 600 mg Risankizumab, o placebo en la misma dosis. Medidas a las 0,4,8, y después de 12 de semanas</p>	<p>Modulación de la expresión genes asociados con respuesta inflamatoria, procesos patogénicos (más colon que ileon), y señalización IL-17, IL-6 JAK/STAT3 e IFN γ</p>

<p>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 (27)</p>	<p>2019 / Snowden J.A., Hawkey C., Hind D., Swaby L., Mellor K., Emsley R., Mandefield L., Lee E., Badoglio M., Polge E., Labopin M., Gribben J., Pockley A.G., Foulds G.A., Lobo A., Travis S., Parkes M., Satsangi J., Papaioannou D., Lindsay J.O.</p>	<p>Estudio clínico, aleatorizado, en paralelo, multicéntrico, observacional (ASTIClite)</p>	<p>n=99 pacientes diagnosticados con EC severo (mínimo 6 semanas) con calidad de vida dificultada, cirugía desaconsejada, edad 18-60 años, intolerante a azathioprine, mercaptopurine, metotrexate y terapias biológicas, normopeso,</p>	<p>4g/m² ciclofosfamida / movilización G-CSF, análisis a las 8, 14, 24, 32, 40 y 48 semanas</p>	<p>Seguimiento total de 4-7 años con seguimiento anual. Resultados a finales de 2022</p>
<p>Evaluation of changes in gut microbiota in patients with crohn's disease after anti-tnfa treatment: Prospective multicenter observational study (28)</p>	<p>2020 / Sanchis-Artero L., Martínez-Blanch J.F., Manresa-Vera S., Cortés-Castell E., Rodríguez-Morales J., Cortés-Rizo X.</p>	<p>Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, no intervencionista</p>	<p>n=44 pacientes con diagnóstico de EC moderada – severa e indicación de tratamiento con anti-TNF (IFX o ADA), edad > 17 años; control=44</p>	<p>Terapia anti-TNF – 5 mg/kg IFX a 0, 2, 6 semanas, 5mg/kg semanas intermitentes - 160 mg ADA, 80 mg 2 semanas, 40 mg semanas intermitentes) 6 meses</p>	<p>Pendiente resultados</p>
<p>The relationship between the commensal microbiota levels and Crohn's disease activity (29)</p>	<p>2020 / de Alencar H., Ribeiro A.P., Bezerra de Araújo H., Tizuko C., Jankiel S., Ambogini-Júnio O.</p>	<p>Estudio observacional, transversal, no intervencionista</p>	<p>n=54 pacientes diagnosticados con EC, edad 27-61 años, 22 mujeres y 32 hombres; control n=51</p>	<p>- Terapia combinada con anti-TNF</p>	<p>- Combinada + anti-TNF: ↑  Bacteroides ↓  Bacilli y Bifidobacteriaceae</p>

				<ul style="list-style-type: none"> - Terapia combinada sin anti-TNF - Solo antiTNF - Otro anti-inflamatorio sin anti-TNF 	<ul style="list-style-type: none"> - Combinada – anti-TNF: <ul style="list-style-type: none"> ↓ Bacteroides, Bacilli, Bifidobacteriaceae - Anti-TNF: <ul style="list-style-type: none"> ↓ Bacteroides, Bacilli, Bifidobacteriaceae, Enterobacteriaceae Otro: <ul style="list-style-type: none"> ↓ Bacilli y Bifidobacteriaceae
<p>Deep Analysis of the Peripheral Immune System in IBD Reveals New Insight in Disease Subtyping and Response to Monotherapy or Combination Therapy (30)</p>	<p>2021/Kosoy R., Kim-schulze S, Rahman A., Friedman J.R., Huang R., Peters L.A., Amir E.A., Perrigoue J., Stojmirovic A., Song W., Ke H., Ungaro R., Mehandru S., Cho J., Dubinsky M., Curran M., Brodmerkel C., Schadt E., Arghmann C.A., Suárez-Fariñas Mayte</p>	<p>Estudio de cohortes, observacional, prospectivo, dividido en dos subcohortes</p>	<p>n=728 pacientes diagnosticados con EC, 331 mujeres y 397 hombres, edad 29-54 años; control n=334</p>	<p>Antibióticos, terapia anti-integrina, corticosteroides, Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), tiopurinas</p>	<p>Distinto inmunofenotipo entre CD, UC y control. SI cambia con tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tiopurinas imitan cambios de células inmunitarias asociados a EC - Terapia anti-TNF revierte alguno de esos efectos - Terapia combinada puede mejorar o empeorar resultados

<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, Otoyá 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>

