

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Alberto Allievi
Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Kumiko Eiguchi
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Gustavo Nasswetter
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 5 – Número 13 – Mayo 2020

DERMATOSIS INFLAMATORIAS

1. Recomendaciones sobre terapias inmunosupresores en dermatología dentro de la pandemia por COVID-19. Revisión de la literatura
Gabriel Magariños.

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

7. Marcadores pronósticos en el desarrollo de linfoma en el síndrome de Sjögren primarios
Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casal.

ENFERMEDAD INTERSTICIAL DIFUSA SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDEA

18. Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea
Horacio Matias Castro, Joaquin Maritano Furcada, Valeria Scaglioni, Cecilia Fernández, Francisco Paulin.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

29. Inmunopatogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales
Renata Curciarello, Cecilia Muglia, Paula Chavero, Guillermo Docena

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunidad de mucosas y patología

Enfermedad autoinmune: Enfermedades inflamatorias crónicas.

Recibido 14/10/2019

Aceptado 16/12/2019

Inmunopatogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales

Pathogenesis and treatments in Inflammatory Bowel Disease

Renata Curciarello^{1,2}, Cecilia Muglia^{1,2}, Paula Chavero³, Guillermo Docena^{1,2}.

Resumen

Las enfermedades inflamatorias gastrointestinales son patologías inflamatorias crónicas que presentan una patofisiología multifactorial y su etiología es poco conocida. Si bien se trata de un conjunto de desórdenes que afectan el tracto gastrointestinal, los más conocidos y caracterizados son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. No se conoce exactamente la patogénesis de las mismas, pero tienen en común que el proceso inflamatorio es consecuencia de una activación sostenida del sistema inmune asociado a la mucosa gastrointestinal, con la participación de células de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa, básicamente linfocitos Th1 y Th17. En estas patologías se observa la alternancia de períodos de actividad inflamatoria o recaída y de remisión, desconociéndose las causas de este fenómeno. La mejor comprensión de este proceso es imprescindible para el desarrollo de nuevas terapias que permitan controlar la inflamación y el daño tisular, y restituir la homeostasis intestinal. Las terapias biológicas constituyen terapias emergentes, algunas de las cuales han mostrado ser altamente efectivas. Sin embargo, el alto porcentaje de pacientes no respondedores determina que se deban profundizar los estudios para desarrollar tratamientos más eficaces.

Palabras claves: inflamación, intestino, tratamientos, biológicos, sistema inmune.

Abstract

Inflammatory bowel diseases are multifactorial and chronic inflammatory disorders with a partially unknown etiology. These pathologies comprise two well-defined diseases that mainly affect the gastrointestinal tract: the Crohn's disease and Ulcerative colitis, among others. Although the pathogenic mechanisms have been thoroughly described, its origin is unknown. It is well characterized that the immune system associated with the gut is activated, and the sustained inflammation promotes the damage in the tissues. Immune cells from the innate (neutrophils, macrophages and eosinophils) and adaptive (B and T lymphocytes-Th1 and Th17) effector immune arms are involved. It is a relapsing condition in which alternating periods of activation and remission are observed, and the underlying mechanisms are not understood. For the development of novel and promising therapies that reverse the inflammation and restore homeostasis, new insights on the immunopathogenic mechanisms should be unveiled. Biologics are widely used, and they have shown a high efficacy. Nevertheless, a high percentage of patients become non-responders, and hence new treatments should be developed.

Keywords: Microbioma, Inflammation, Gut/Intestine, Inflammatory Bowel Disease, Biological Treatments, Immune System.

1. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Prov. de Buenos Aires. Argentina.

2. Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos- IIFP (CONICET y UNLP), La Plata, Prov. de Buenos Aires. Argentina.

3. Servicio de Gastroenterología. Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Prov. de Buenos Aires. Argentina.

Renata Curciarello
renata.curciarello@gmail.com

Cecilia Muglia
cmugliaenator@gmail.com

Paula Chavero
paulachavero@gmail.com

Guillermo Docena
guillermo.docena@gmail.com

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Guillermo Docena
Dr. Guillermo H. Docena,
Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos
IFP (CONICET y UNLP).
Boulevard 120 número 1489, La Plata,
Prov. de Buenos Aires. Argentina.
Email: Guillermo.docena@gmail.com

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FUNCIONES DE LAS MUCOSAS

Los órganos que contienen a las diferentes mucosas reúnen ciertas características que los hacen diferentes a otros tejidos del organismo desde el punto de vista del sistema inmune. Esto obedece a que en las mucosas existe un permanente e intenso desafío por parte de una enorme variedad de antígenos por su condición de estar en contacto con el ambiente. La particularidad de estos tejidos es que una delgada capa de células epiteliales funciona como una barrera física o interfase, separando las células del estroma de los antígenos ambientales, antígenos de la dieta, microorganismos patógenos y no patógenos, y productos metabólicos generados por los mismos (Figura 1). Dicha capa de células epiteliales es vulnerable a la invasión por microorganismos patógenos por lo cual debe estar equipada con un robusto sistema de defensa. Sin embargo, existen estructuras en las cuales se produce la traslocación del contenido luminal al interior, lo que permite muestrear los antígenos y controlar la fisiología del tejido mucosal. Esto significa que las mucosas constituyen el principal sitio de desafío antigénico del organismo. Al mismo tiempo, las mucosas cumplen una función central de intercambio de nutrientes, metabolitos y gases. La permeabilidad de los mismos ha significado durante la evolución la principal vía de ingreso al organismo de los microorganismos. Por ser la mayor superficie expuesta del organismo, las mucosas constituyen un sitio anatómico donde gran cantidad de patógenos invaden y colonizan para replicarse. En términos comparativos la superficie de la piel de un adulto es de 1.7-2 m², mientras que la de la mucosa que recubre el tracto gastrointestinal y respiratorio es de aproximadamente 400 m², lo cual representa una superficie expuesta 200 veces mayor. Esto se ve reflejado en que las principales enfermedades infecciosas afectan a los tractos digestivo y respiratorio (1,2).

Este complejo sistema de células y moléculas asociados a los tejidos mucosales se denomina sistema inmune de mucosas (SIM), siendo el más complejo y mejor descrito hasta el momento el asociado al tracto gastrointestinal. Para tener una idea de la magnitud de la interacción entre componentes de la mucosa intestinal y el contenido de microorganismos del lumen, se estima que existen trillones de microorganismos (con más de las 1.000 especies bacterianas), lo cual iguala o supera la totalidad de células del organismo; asimismo la cantidad de antígenos dietarios a la que estamos expuestos a lo largo de la vida supera las 1-3 toneladas. Por lo tanto, en el intestino el SIM asociado debe asegurar la preservación de aquellos componentes antigénicos necesarios para el huésped (microorganismos no patógenos o comensales y antígenos dietarios), frente a los cuales desarrolla distintos mecanismos denominados de tolerancia, pero al mismo tiempo debe tener la capacidad de inducir una activación inmune rápida y efectiva frente a la presencia de microorganismos patógenos, para su control y/o eliminación. Esto determina que el SIM debe funcionar altamente regulado, situación que se deno-

mina homeostasis inmunológica (3-5). Cualquier situación que no se corresponda con la descrita determinará que el sistema deje de funcionar en forma homeostática y exista riesgo de generar una patología, cuya principal característica es la inflamación (6,7). Entre las patologías asociadas a un mal funcionamiento del SIM del tracto gastrointestinal se encuentran las enfermedades inflamatorias del mismo, entre las cuales las más prevalentes son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Aquí el SIM intestinal se encuentra desregulado, generando una inflamación crónica que daña el tejido y se sospecha que no existe una única causa. La hipótesis más aceptada es que la activación constante y aberrante de las células inmunes se produce frente a componentes de la microbiota, y esto sería como consecuencia de una base genética de susceptibilidad individual, junto a factores externos disparadores relacionados con el medio ambiente, estilos de vida, etc. (Figura 1) (8,9).

GENERALIDADES SOBRE LOS MECANISMOS DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA ORAL. ROL DE LA MICROBIOTA

Las mucosas alojan el 60-80 % de todos los linfocitos B y T del organismo, e inclusive es posible encontrar poblaciones y subpoblaciones celulares que son exclusivas de estos tejidos. Asimismo, aquí se aloja casi el total de los macrófagos del organismo y numerosas células dendríticas. Por otro lado, la forma en que los antígenos alojados en el lumen intestinal son muestreados o llegan a las células dendríticas del tejido mucosal resulta crítico para definir el tipo de mecanismos que se inducirán: tolerancia o activación inmune específica. Dado que todo el contenido luminal de cualquier mucosa es antigénico, y por lo tanto con capacidad de activar al sistema inmune, éste se encuentra dotado de complejos circuitos encargados de evitar la activación inmune frente a los mismos, para evitar estados inflamatorios sostenidos en el tiempo. Sin embargo, cuando se trata de un microorganismo patógeno con capacidad de invadir debe activarse inmediatamente la inmunidad mucosal. Este escenario requiere una gran variedad de células reguladoras que dan origen a distintos mecanismos, que en el caso del intestino, se denominan en su conjunto tolerancia oral (3,10,11). Inclusive, dependiendo de la mucosa y de la porción de la misma, estos mecanismos pueden ser variados. En este complejo y altamente regulado sistema, la composición de la microbiota, y principalmente los metabolitos por ella generados, es fundamental para alcanzar y mantener un estado de homeostasis permanente. Actualmente es sabido que existe un control bidireccional entre los componentes de la microbiota y las células del sistema inmune. Esto determina que frente a alteraciones de uno u otro se producirán cambios locales (y probablemente sistémicos) que se reflejarán en la inducción de procesos inflamatorios. Dado que la composición de la microbiota es propia de cada individuo, varía según la mucosa (cavidad bucal, intestino delgado, intestino grueso, etc.), la edad (desde la etapa intra-

uterina) y otros factores externos (dieta, antibióticos, etc.), el SIM asociado debe tener capacidad de controlar estos cambios y adaptarse para evitar la instauración de inflamación.

En los últimos años hemos alcanzado un mayor conocimiento de cómo funciona esta simbiosis en homeostasis, proceso que refleja un desarrollo evolutivo el cual nos ha dotado de importantes funciones aportadas por los genes de los microorganismos. Se estima que el número de genes de la microbiota, o microbioma, es 150-200 veces superior al de las células del organismo, y esto se traduce en funciones metabólicas complementarias que han determinado que se considere al lumen intestinal como un órgano más de nuestro organismo. Entre estas funciones se encuentra la de inducir y modular el sistema inmune de mucosas. Por esta razón en todas las mucosas existe una microbiota y un SIM asociados.

El desarrollo de nuevas metodologías para caracterizar en forma masiva su composición (secuenciación completa de los genomas de la microbiota) ha permitido realizar notables avances en cuanto al conocimiento de cómo ciertas patologías, inmunes y no inmunes, están relacionadas a cambios en la composición de la microbiota. Esto ha permitido clasificar a la microbiota en microbiota saludable o sana y microbiota enferma o disbiosis. De esta manera una disbiosis podría vincularse a la patogénesis de enfermedades con base inmunológica (alergia, enfermedad de Crohn, celiaquía, autoinmunidad, cáncer, etc.), metabólica (diabetes, obesidad, aterosclerosis, etc.) o psiquiátrica (demencia, autismo, etc.) (12).

Como mencionamos anteriormente, la microbiota es determinante para la regulación de los mecanismos de tolerancia. De esta manera se conocen algunas especies bacterianas que son fundamentales para la inducción de los linfocitos T regulatorios o Treg, y de los circuitos regulatorios asociados. En intestino humano los filum más abundantes son Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias (incluyen el orden Enterobacterias) y Actinobacterias. Los dos primeros filum son los más abundantes y las Proteobacterias constituyen menos del 1 % en adultos sanos; aquí se ubican bacterias patógenas y oportunistas como: *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter* y *Escherichia coli*. Existe un número creciente de trabajos que han demostrado cómo especies individuales de bacterias comensales (17 especies de *Clostridium*, *Bacteroides fragilis*, etc.) son importantes para la inducción de Treg productores de IL-10 o TGF- β ; se conocen inclusive los metabolitos o componentes generados por estas bacterias que son los responsables de su inducción (13-15). Por lo tanto, es importante comprender cómo se establece la microbiota desde antes del nacimiento, cómo varía con la edad, qué factores determinan sus variaciones, y cómo las distintas disbiosis dan origen a determinadas enfermedades, de manera de poder establecer una relación entre la disbiosis y una determinada inmunopatología, como las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) (16,17). Inclusive, dado que es posible modificar la composición de la microbiota y

restablecer la homeostasis intestinal, se considera actualmente como una posibilidad terapéutica el trasplante de materia fecal como procedimiento para restituir la homeostasis intestinal. Este tipo de terapias aún muy incipientes, no sólo están dirigidas a inmunointervenir la mucosa intestinal, sino que, y aprovechando que las distintas mucosas se encuentran intercomunicadas entre sí, es posible manipular un tejido distante (18).

PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES

Las enfermedades inflamatorias intestinales incluyen principalmente a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn. Son enfermedades crónicas del tracto gastrointestinal, progresivas y discapacitantes con un importante compromiso de la calidad de vida de los pacientes. Si bien no se conoce exactamente su etiología, existen trabajos como hemos mencionado anteriormente, que demuestran que su patogénesis estaría relacionada a una disbiosis intestinal (Figura 1).

Alteraciones a nivel del compartimento epitelial, mutaciones en el gen NOD2 (genera déficit en la síntesis de péptidos antimicrobianos o defensinas) por ejemplo, posibilitan la traslocación de microorganismos del lumen intestinal al interior del tejido con la consiguiente activación del sistema inmune y la instauración de un foco inflamatorio (18). De sostenerse en el tiempo se produce un daño de la barrera epitelial, por lo cual las células del SIM quedan expuestas al contenido intestinal y esto determina un agravamiento del proceso inflamatorio. En estos casos los mecanismos de tolerancia son defectuosos y se pierde el control de la activación inmune. Este complejo, y aún no del todo comprendido, proceso activa otro tipo de células como los fibroblastos que se transforman en miofibroblastos, células muy activas en la secreción de metaloproteasas y colágeno, responsables del remodelamiento tisular observado en estas patologías. Por lo tanto se considera que la microbiota sería la responsable de la activación del sistema inmune, el cual da origen al proceso inflamatorio crónico que activa células inmunes y no inmunes para finalmente generar el daño tisular. Esto ocurre principalmente en enfermedad de Crohn y tiene consecuencias muy severas (perforaciones, fistulas, estenosis, etc.).

Por lo tanto, si bien se desconocen los factores disparadores de estas patologías (genéticos y ambientales), es sabido que el sistema inmune es el responsable de generar el proceso inflamatorio crónico, que determina que células como los neutrófilos y miofibroblastos sean los que producen el daño tisular.

MECANISMOS INMUNES INVOLUCRADOS EN LA INFLAMACIÓN

En la enfermedad de Crohn el proceso inflamatorio generalmente afecta el ileum y colon, aunque puede incluir

cualquier sección desde la boca al ano, o inclusive órganos extraintestinales como el hígado, piel, ojos, etc. (colangitis esclerosante, espondilitis, etc.). Las lesiones en intestino son transmurales y discontinuas y se caracterizan por un marcado infiltrado inflamatorio mononuclear (mucosa y submucosa), presencia de granulomas, úlceras fistulizantes, estenosis por la marcada fibrosis, etc.

En la colitis ulcerosa, el recto se encuentra principalmente afectado, con lesiones continuas que afectan exclusivamente la mucosa. La inflamación se caracteriza por un infiltrado celular dominado por neutrófilos, linfocitos B y T y macrófagos. Los neutrófilos pueden infiltrar el compartimento epitelial y acceder a las criptas generando las criptitis y abscesos, que en su conjunto afectan la formación de mucus por células *goblet* y aumentan el recambio de las células epiteliales. La desaparición de las capas de mucus determina que el contenido del lumen entre en contacto directo con las células epiteliales, induciendo su activación sostenida y consecuente apoptosis. También aquí, y a diferencia de lo que ocurre en la inflamación de la enfermedad de Crohn, se produce un aumento de la frecuencia de linfocitos B y células plasmáticas productoras de IgG. El daño celular local y la activación inmune generalizada y desregulada determinan que se generen anticuerpos IgG específicos de antígenos de la microbiota y de autoantígenos.

Este tipo de procesos inflamatorios suelen ser crónicos y recidivantes, y generan dolor abdominal, diarrea, y sangrado rectal, con pronóstico en algunos casos de evolución a cáncer colorrectal. Como se mencionó anteriormente se desconocen las causas tanto de la heterogeneidad en la presentación clínica, como de la evolución a complicaciones más severas. En algunos casos las complicaciones pueden relacionarse con la extensión y severidad de la actividad inflamatoria. A pesar de los notables avances en la metodología disponible para caracterizar la composición genética, la composición de la microbiota, como de los mecanismos inmunológicos asociados, junto a la disponibilidad de una gran variedad de modelos animales y manipulación genética de los mismos, poco se ha avanzado en el conocimiento de los factores que determinan la heterogeneidad descrita. En las últimas décadas se han identificado numerosos genes de susceptibilidad que darían origen a la respuesta inmune mucosal exagerada frente a componentes de la microbiota. Se han descrito polimorfismos en genes que afectan tanto la inmunidad innata, como la adaptativa, y se considera a estas patologías como poligénicas. El primero de estos genes descrito es el IBD1 que codifica para NOD2 (receptor intracelular de muramil dipéptido o péptido glicano de bacterias Gram positivas y negativas, y RNA viral), y se han descrito 3 polimorfismos en los que se produce pérdida de función o secreción de defensinas (19). Luego de los estudios GWAS (desde el 2005) y los meta-análisis (desde el 2008) se han identificado aproximadamente 100 genes de susceptibilidad, muchos de los cuales están relacionados con el sistema inmune (reconocimiento de la microbiota, células epiteliales y activación del sistema in-

mune), aunque para la mayoría de los mismos se desconoce su rol en la inducción del proceso inflamatorio (20). Esto refleja una vez más la complejidad de estas patologías. Sin embargo, un reconocimiento o control defectuoso de la microbiota sería el responsable de una activación aberrante de la inmunidad innata, que involucra la vías intracelulares NF- κ B e inflamasoma en las células epiteliales. Por lo tanto, la activación de las células epiteliales genera la síntesis y secreción de quimoquinas y citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , etc., que median el reclutamiento de otras células como células dendríticas, macrófagos y linfocitos T. Por otro lado, las células epiteliales en estas condiciones dejan de producir factores antiinflamatorios como IL-10, TGF- β , IL-22, TSLP, IL-25, etc. exacerbando las condiciones de activación de las células del SIM. Como consecuencia de la presencia de un entorno inflamatorio crónico se altera la permeabilidad intestinal (se modifica la expresión de las proteínas que forman las uniones estrechas entre las células epiteliales), las células endoteliales secretan quimoquinas y citoquinas, células estromales secretan enzimas, colágeno y metalo-proteasas que degradan la matriz extracelular y este proceso genera un remodelamiento tisular. Una característica a remarcar de las células que forman parte del SIM es su alta capacidad migratoria. Estas células migran entre distintos SIM y entre distintos tejidos, a través de vasos linfáticos y sanguíneos. Una molécula que es clave en el reclutamiento de células al intestino es la integrina α 4 β 7, que mencionaremos más adelante como importante blanco terapéutico.

El descubrimiento de nuevos genes de susceptibilidad asociados a EII ha posicionado a los mecanismos de la inmunidad innata como centrales en la patogénesis de estas enfermedades, siendo los mecanismos adaptativos actores secundarios. El número de células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos) se encuentran aumentados en la lámina propia, y son una fuente celular importante de citoquinas pro-inflamatorias como IL-23, IL-12, TNF- α e IL-6 en períodos de actividad. Este escenario es propicio para la activación de linfocitos T y diferenciación a linfocitos Th1 y Th17, característicos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Asimismo, entre los polimorfismos descritos se encuentran genes para el receptor de IL-23 y de TNF, JAK2, STAT3, IL-2, IL-21, etc., los cuales son centrales en la activación T. En estas patologías se observa un marcado incremento en la frecuencia de los linfocitos T CD4+ activados, tanto Th1 (productores de IFN- γ) como Th17 (productores de IL-17). Sin embargo, y aún debatible, en colitis ulcerosa se ha descrito que los Th2 (productores de IL-5 e IL-13) se encuentran aumentados, pero el tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos de IL-13 ha fracasado en la gran mayoría de los pacientes (21,22).

En los últimos años se han descrito en diferentes estudios citoquinas que se encuentran elevadas en estos pacientes (TNF- α , IL-12, IFN- γ , IL-1b, IL-18, IL-6, IL-23, IL-17, IL-13, IL-21, IL-22, IL-23, etc.), y este punto es importante para delinear nuevos tratamientos tendientes a controlar el pro-

ceso inflamatorio o eliminar las células activadas (Figura 1). También es importante considerar el bloqueo de moléculas de adhesión que median la migración celular al intestino, como $\alpha 4\beta 7$ en linfocitos T. A partir del dramático efecto clínico que se ha observado con el uso del anti-TNF- α en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, tanto en control de la inflamación gastrointestinal (apoptosis en linfocitos T activados que expresan en membrana TNF, modulación de miofibroblastos, etc.), como en la remisión clínica, endoscópica e histológica, importantes esfuerzos se han realizado para identificar nuevos blancos terapéuticos que permitan controlar el infiltrado y activación de los linfocitos T (23). Sin embargo, en la mayoría de los casos los mismos han fracasado y se debe recurrir a la cirugía. Intentos por bloquear IFN- γ , IL-12, IL-23 e IL-13 no han logrado la misma eficacia clínica que la neutralización de TNF- α , y es probable que se requiera un mayor número de estudios para identificar qué pacientes podrían responder mejor a una terapia u otra. Dada la complejidad de las patologías, la heterogeneidad individual y la evolución de la enfermedad en un paciente como consecuencia del tratamiento aplicado, es posible que se deba recurrir a la medicina personalizada para poder controlar la inflamación crónica en cada paciente.

TRATAMIENTOS CONVENCIONALES

Dado que se trata de inmunopatologías, las estrategias terapéuticas actuales están enfocadas en la modulación o supresión de la respuesta inmune intestinal exacerbada y en la reversión de la inflamación mucosal. El principal objetivo de estas terapias es la inducción y mantenimiento de remisión clínica, evitando complicaciones a largo plazo y mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes (24,25).

Mientras que los inmunomoduladores convencionales como el metotrexato y tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) afectan a las células del sistema inmune de manera amplia e inespecífica, los anticuerpos monoclonales muestran una elevada especificidad por moléculas solubles (citoquinas y quimoquinas) o celulares involucradas en el proceso inflamatorio (moléculas de membrana, citosólicas o factores de transcripción con funciones en el núcleo). Como hemos mencionado anteriormente, algunos de estos anticuerpos monoclonales o biológicos han demostrado mejores perfiles de eficacia terapéutica y de seguridad, en comparación con los inmunomoduladores convencionales en el tratamiento de pacientes con EII. Los blancos principales de los biológicos son los macrófagos, células dendríticas, linfocitos y citoquinas o quimoquinas por ellos producidas.

El arsenal terapéutico actual para el tratamiento de los pacientes comprende el uso de aminosalicilatos, corticoides, antibióticos, inmunomoduladores y fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales e inhibidores) (Tabla 1). El tratamiento es seleccionado teniendo en cuenta parámetros clínicos, bioquímicos y endoscópicos, para lo cual se em-

plean índices específicos dependiendo si se trata de un paciente con enfermedad de Crohn o con colitis ulcerosa, localización de la lesión inflamatoria, respuesta clínica y reacciones adversas previas al tratamiento. Dado que no todos los pacientes responden de la misma manera a los nuevos tratamientos, lo cual refleja la heterogeneidad de la patología y lo impredecible del curso de la misma. Esto refleja la necesidad de ahondar los trabajos para lograr una mejor comprensión de las inmunopatogénesis de estas enfermedades inflamatorias y la identificación de biomarcadores que permitan predecir la respuesta terapéutica en un paciente. Esto permitirá evitar terapias inefectivas y la aparición de reacciones adversas.

Para considerar la evolución de los pacientes y la eficacia terapéutica, se define la respuesta como la mejoría clínica y endoscópica, de acuerdo al índice de actividad utilizado. La recaída se define como la exacerbación de los síntomas (sangrado rectal e incremento en la frecuencia de las deposiciones junto a una mucosa anormal en la sigmoidoscopia) en un paciente que se encuentra en remisión clínica. Se considera una recaída clínica temprana cuando transcurren menos de 3 meses luego de lograr la remisión con la terapia previa. Esto permite clasificar a los pacientes según respondan o no a corticoides e inmunomoduladores:

- ✎ Pacientes corticorrefractarios: pacientes que tienen enfermedad activa a pesar de recibir dosis de prednisolona de hasta 0.75 mg/kg/día en un periodo de 4 semanas.
- ✎ Pacientes corticodependientes: pacientes que:
 - i) son incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo del equivalente de prednisolona de 10 mg/día dentro de los primeros 3 meses con tratamiento, sin enfermedad activa recurrente;
 - ii) tienen una recaída en los primeros 3 meses después de haber suspendido los esteroides.
- ✎ Pacientes refractarios a inmunomoduladores: pacientes con enfermedad activa o recaída a pesar de recibir una terapia con tiopurinas en una dosis adecuada (azatioprina 2-2.5 mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1-1.5 mg/kg/día en ausencia de leucopenia) durante al menos 3 meses.

TRATAMIENTOS CON AGENTES BIOLÓGICOS

1. Anticuerpos anti-citoquinas

Anticuerpos anti-TNF- α

El TNF- α es una de las citoquinas proinflamatorias más potentes y como mencionamos anteriormente desempeña un papel central en la patogénesis de las EII, dado que interviene en la atracción y activación de numerosas células del sistema inmune, y en el mantenimiento del foco inflamatorio (induce la secreción de IFN- γ por linfocitos T) (26); además TNF- α e IFN- γ son importantes para la inducción de apoptosis de los enterocitos con la consiguiente alteración de la barrera epitelial (27,28). Se ha encontrado que TNF- α se encuentra aumentado en sangre y en los tejidos

de los pacientes por lo cual se planteó inicialmente que el bloqueo de la forma soluble controlaría el proceso inflamatorio. Los primeros ensayos clínicos se realizaron en 1998 y rápidamente se demostró su eficacia clínica lo que derivó en el desarrollo de distintos anticuerpos monoclonales anti-TNF y receptores solubles de TNF ya incorporados a los algoritmos actuales de tratamiento de esta patología: infliximab (Ac quimérico), adalimumab (Ac humano), certolizumab pegol (fracción Fab anti-TNF unido a 2 moléculas de polietilenglicol) y golimumab (Ac humano) (23). A pesar que estos biológicos tienen una vida media de 9.5 días se pueden observar efectos clínicos hasta 1 año luego de una única dosis de administración. Esto ha llevado a pensar que no sólo tiene un efecto inmediato de neutralización de TNF- α soluble, sino que tiene un efecto celular a mayor plazo (hasta 1 año). Se ha demostrado que además se une al TNF anclado a membrana en linfocitos T activados e induce la apoptosis de los mismos; asimismo se une a TNF de membrana de miofibroblastos y modula su activación. Esto se ve reflejado en un efecto clínico notable que induce una remisión en aproximadamente el 70 % de los pacientes; también es importante para mantener la remisión clínica, y revertir procesos de fistulización.

Por lo tanto actualmente los biológicos anti-TNF se indican en:

- ✍ Tratamiento de EII activa (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) de moderada a severa en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos esteroides e inmunomoduladores, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a los mismos.
- ✍ Pacientes con enfermedad de Crohn con patrón fistulizante abdominal y perianal (Montreal B3 y/o p).
- ✍ Pacientes con remisión inducida por anti-TNF- α se mantienen bajo tratamiento para sostener la remisión prolongada.
- ✍ Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn en pacientes de alto riesgo.
- ✍ Pacientes con manifestaciones extraintestinales graves, como el pioderma gangrenoso o la espondilitis anquilosante.
- ✍ Pacientes con enfermedad de Crohn del pouch y pouchitis crónica refractaria a tratamientos convencionales.

Aunque la introducción de estos biológicos ha significado un gran avance en el control de la EII, aproximadamente un tercio de los pacientes no mejoran después de la terapia de inducción (no respuesta primaria). Además, se puede observar una pérdida de respuesta con el tiempo (no respuesta secundaria) a tasas considerables, hasta en un 20 % por año. Dado el alto porcentaje de pacientes no respondedores, se están realizando intensos esfuerzos (29) para identificar nuevos blancos terapéuticos en otras vías involucradas en el proceso inflamatorio (Tabla 1).

Tabla 1. Drogas inhibitorias y anticuerpos monoclonales empleados como biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Biológicos	Molécula blanco	Nombre
Anticitoquinas	TNF- α	Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab
		Ustekinumab, Briakinumab
	IL-23/IL-12 (subunidad p40)	Brazikumab, Risankizumab
Antimoléculas de adhesión	IL-23 (subunidad p19)	Vedolizumab
	$\alpha 4\beta 7$	Etrolizumab
	Integrinas con $\beta 7$	Natalizumab
	$\alpha 4\beta 1$	PF-00547659
Pequeñas moléculas inhibitorias	MAdCAM-1	Tofacitinib Filgotinib Upadacitinib
	JAK	Ozanimod
	Esfingosina 1 fosfato o S1P	Amiselimod

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la subunidad p40 común presente en IL12 e IL-23 (30). Se emplea sólo en pacientes con enfermedad de Crohn moderada y severa no respondedores primarios y secundarios, o con efectos adversos graves o contraindicaciones para anti-TNF y en pacientes refractarios al tratamiento convencional con corticoides e inmunomoduladores.

Briakinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano específico de la subunidad p40 de IL12 e IL-23 (30).

Brazikumab (MEDI2070)

Es un anticuerpo monoclonal humano específico de la subunidad p19, exclusiva de IL-23. Se lo ha empleado principalmente en enfermedad de Crohn.

Risankizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico de la subunidad p19 de IL-23. Se lo utiliza para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderado a severo (31).

2. Anticuerpos antiintegrinas

Se trata de anticuerpos que bloquean la migración celular al intestino y se emplean en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (32).

Vedolizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado anti- $\alpha 4\beta 7$ que bloquea el tráfico de células al intestino (33).

Abrilumab (AMG181/MEDI7183)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti- $\alpha 4\beta 7$. Se lo utilizó en pacientes no respondedores o con pérdida de respuesta a anti-TNF o inmunomoduladores.

Etolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado antiintegrinas que contienen $\beta 7$, como $\alpha 4\beta 7$ o $\alpha E\beta 7$. Esta última interviene en la migración de linfocitos CD8 al compartimento epitelial donde se encuentra la integrina complementaria E caderina.

PF-00547659

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une a la adhesina de células epiteliales MAdCAM, y bloquea la trasvasación de linfocitos de sangre a la mucosa.

3. Antifactores de transcripción

Sólo se han estudiado en modelos animales y mostraron ser eficaces para bloquear GATA-3 y ROR γ T y la consiguiente activación de linfocitos Th2 y Th17, respectivamente.

4. Pequeñas moléculas inhibitorias

Janus kinasa o JAK

Son intermediarios citosólicos que participan en la activación de linfocitos T. Se emplean en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn: Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib, etc. (34)

Esfingosina-1-fosfato

Es un intermediario del metabolismo de los esfingolípidos con diversas funciones en distintos sistemas. En el sistema inmune interacciona con el receptor específico y media la trasvasación de los linfocitos T de los ganglios a sangre. Ozanimod es un agonista de los receptores de S1P por lo cual evita la salida de células activadas de los ganglios a circulación; Amiselimod también es un agonista oral selectivo de los receptores de S1P.

CONCLUSIÓN

Dado que en estos tratamientos con biológicos se bloquean funciones de la inmunidad innata y/o adaptativa, una de las complicaciones más frecuentes es la aparición de procesos infecciosos con abscesos abdominal, anal y rectal, neumonía, osteomielitis, etc. Por lo tanto, la terapéutica para los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, continúa siendo hoy un gran desafío y objeto de estudio constante. Asimismo, comprender y adquirir nuevos y mayores conocimientos sobre el rol de cada componente del SIM involucrado en la patogénesis de estas enfermedades es de suma importancia para el abordaje de nuevas terapias.

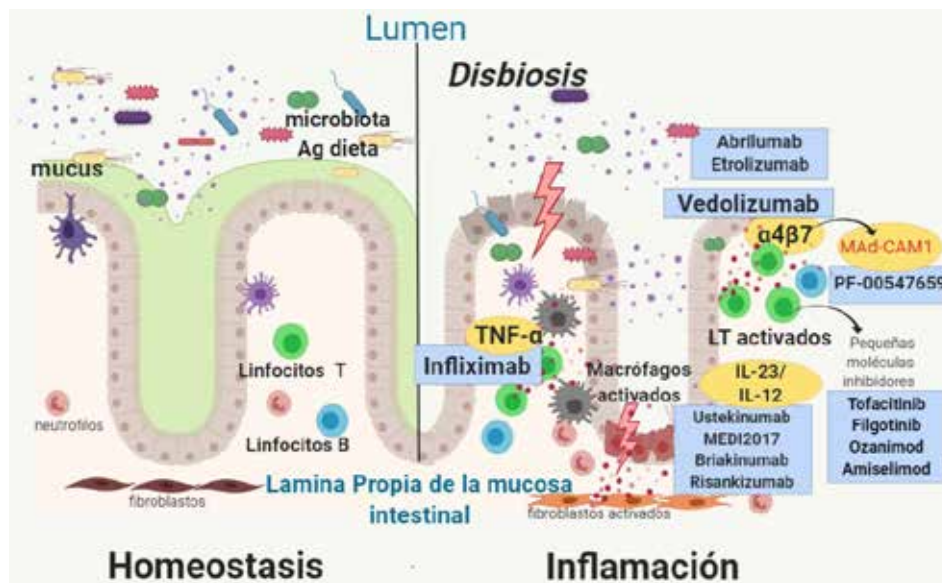


Figura 1. Componentes del sistema inmune de la mucosa intestinal y de la microbiota en situaciones de homeostasis e inflamación. Principales blancos terapéuticos, drogas inhibitorias y biológicos empleados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* 2017 Sep;279(1):70–89.
2. Ribet D, Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect.* 2015 Mar;17(3):173–83.
3. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012 May 8;5(3):232–9.
4. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018 Feb;38(1):27–37.
5. Scharschmidt TC. Establishing Tolerance to Commensal Skin Bacteria. *Dermatol Clin.* 2017 Jan;35(1):1–9.
6. Faria AMC, Mucida D, McCafferty D-M, Tsuji NM, Verhasselt V. Tolerance and inflammation at the gut mucosa. *Clin Dev Immunol.* 2012;738475.
7. Stagg AJ. Intestinal Dendritic Cells in Health and Gut Inflammation. *Front Immunol.* 2018 Dec 6;9.
8. Li N, Shi R-H. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 7;24(1):15–22.
9. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr 3;12(4):205–17.
10. Mowat AM. To respond or not to respond - a personal perspective of intestinal tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2018 Jun 28;18(6):405–15.
11. Faria AMC, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev.* 2005 Aug ;206(1):232–59.
12. Strober W. Impact of the gut microbiome on mucosal inflammation. *Trends Immunol.* 2013 Sep;34(9):423–30.
13. Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 2019 Apr 26;37(1):599–624.
14. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci.* 2010 Jul 6;107(27):12204–9.
15. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013 Aug 10; 500(7461):232–6.
16. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006 Feb 1;55(2):205–11.
17. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 May; 9(5):313–23.
18. Saxena A, Lopes F, Poon KKH, McKay DM. Absence of the NOD2 protein renders epithelia more susceptible to barrier dysfunction due to mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2017 Jul 1;313(1):G26–38.
19. Al Nabhani Z, Dietrich G, Hugot J-P, Barreau F. Nod2: The intestinal gate keeper. Bliska JB, editor. *PLOS Pathog.* 2017 Mar 2; 13(3):e1006177.
20. Verstockt B, Smith KG, Lee JC. Genome-wide association studies in Crohn's disease: Past, present and future. *Clin Transl Immunol.* 2018;7(1):e1001.
21. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2007 Mar;117(3):514–21.
22. Biancheri P, Di Sabatino A, Ammoscato F, Facciotti F, Caprioli F, Curciarello R, et al. Absence of a role for interleukin-13 in inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol.* 2014 Feb 8;44(2):370–85.
23. Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel J-F. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* 2018 Nov 15;11(6):1558–70.
24. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1756–70.
25. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
26. Harashima S, Horiuchi T, Hatta N, Morita C, Higuchi M, Sawabe T, et al. Outside-to-Inside Signal Through the Membrane TNF- α Induces E-Selectin (CD62E) Expression on Activated Human CD4 + T Cells. *J Immunol.* 2001 Jan 1;166(1):130–6.
27. Yang H, Fan Y, Teitelbaum DH. Intraepithelial lymphocyte-derived interferon- γ evokes enterocyte apoptosis with parenteral nutrition in mice. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2003 Apr 1;284(4):G629–37.
28. Jung H, Leal-Ekman JS, Lu Q, Stappenbeck TS. Atg14 protects the intestinal epithelium from TNF-triggered villus atrophy. *Autophagy.* 2019 Nov 2;15(11):1990–2001.
29. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014 Aug;63(8):1258–64.
30. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1946–60.
31. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. 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.* 2017 Apr 29;389(10080):1699–709.
32. Biswas S, Bryant R V., Travis S. Interfering with leukocyte trafficking in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Feb;38–39:101617.
33. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017 May;66(5):839–51.
34. Ma C, Jairath V, Vande Castele N. Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Feb;38–39:101606.