

Clínicas de Gastroenterología de México

Dr. Juan Miguel Abdo Francis
Dr. Federico Roesch Dietlen
Dr. Antonio de la Torre Bravo
Dr. Francisco Javier Bosques Padilla
Editores

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla
Dra. Ana Villaseñor Todd
Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho
Editores invitados

Volumen 2 Número 2

Actualización de la enfermedad inflamatoria intestinal



Editorial Alfil

ACTUALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Clínicas de Gastroenterología de México
Volumen 2 No. 2

Actualización de la enfermedad inflamatoria intestinal

Editores:

Dr. Juan Miguel Abdo Francis

Dr. Federico Roesch Dietlen

Dr. Antonio de la Torre Bravo

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla

Editores Invitados:

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla

Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José E. González”, U. A. N. L. Monterrey, Nuevo León.

Dra. Ana Villaseñor Todd

Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José E. González”, U. A. N. L. Monterrey, Nuevo León.

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.



**Editorial
Alfil**

Actualización de la enfermedad inflamatoria intestinal

Todos los derechos reservados por:
© 2011 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e–mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978–607–8045–33–4

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:
Irene Paiz, Berenice Flores

Revisión técnica:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Junio de 2011

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Colaboradores

Dra. María Teresa Abreu

Professor and Chief Division of Gastroenterology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, EUA.

Capítulo 18

Dr. Guillermo Bastida Paz

Médico Adjunto. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario La Fe. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Valencia, España.

Capítulo 5

Dr. Francisco Javier Bosques Padilla

Facultad de Medicina y Centro Regional para el Estudio de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

Capítulos 1, 3, 16, 18

Dr. Aarón Brzezinski

Pouchitis Clinic. Digestive Disease Institute. Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, EUA.

Capítulo 14

Dra. Martha Cárdenas Sandoval

Facultad de Medicina y Centro Regional para el Estudio de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

Capítulo 1

Dr. Luis Charúa Guindic

Jefe de la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México, Secretaría de Salud. México, D. F.

Capítulo 17

Dr. Tomás Cortés Espinosa

Profesor Adjunto, Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. Director, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Capítulo 10

Dra. Isabel Ferrer Bradley

Servicio de Digestivo. Hospital de Manises. Valencia, España.

Capítulo 6

Dr. José Ignacio Fortea Ormaechea

Médico Adjunto, Sección de Aparato Digestivo, Hospital “Infanta Leonor”, Madrid, España.

Capítulo 7

Dra. Elvira Garza González

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

Capítulo 1

Dr. Javier P. Gisbert

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid, España.

Capítulo 9

Dr. Fernando Gomollón García

Gastroenterology Unit, Clinical University Hospital Lozano Blesa. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CI-BEREHD). Zaragoza, España.

Capítulo 9

Dra. Claudia Herrera de Guise

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 11

Dr. Joaquín Hinojosa Del Val

Servicio de Digestivo. Hospital de Manises. Valencia, España.

Capítulo 6

Dr. Joel Omar Jaquez Quintana

Facultad de Medicina y Centro Regional para el Estudio de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

Capítulo 8

Dr. Ignacio Marín Jiménez

Médico Adjunto, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital “Gregorio Marañón”, Madrid, España.

Capítulo 7

Dr. Javier Martín de Carpi

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica, Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital “Sant Joan de Déu”, Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

Capítulo 15

Dr. Juan Antonio Martínez Segura

Facultad de Medicina y Centro Regional para el Estudio de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

Capítulo 8

Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez

Facultad de Medicina y Centro Regional para el Estudio de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

Capítulo 16

Dra. Teresita Navarrete Cruces

Clínica de Coloproctología, Departamento de Cirugía General del Hospital General de México. México, D. F.

Capítulo 17

Dra. Pilar Nos Mateu

Jefe de Sección de Gastroenterología, Hospital Universitario La Fe. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CI-BEREHD). Valencia, España.

Capítulo 5

Dr. Julián Panés Díaz

Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Barcelona, España.

Capítulo 4

Dr. Amado Salvador Peña

Professor of Gastrointestinal Immunology in the “VU” University Medical Center. Amsterdam, The Netherlands.

Capítulo 2

Dr. Daniel K. Podolsky

President of the University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas. Dallas, Texas, EUA.

Capítulo 12

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez

Jefa del Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. Miembro de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Capítulo 10

Dr. Jordi Rimola Gibert

Unidad de Radiología Abdominal. Centro de Diagnóstico por la Imagen Clínica. Hospital Clínic, Barcelona, España.

Capítulo 4

Dr. José Luis Rocha Ramírez

Jefe del Servicio de Cirugía de Colon y Recto del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. Profesor Titular del Curso de Coloproctología y Miembro del Comité Académico de Coloproctología de la UNAM. Ex-presidente del Consejo Mexicano de Especialistas en Enfermedades del Colon y del Recto, A. C.

Capítulo 13

Dra. Sonia Rodríguez Gómez

Unidad de Radiología Abdominal. Centro de Diagnóstico por la Imagen Clínica. Hospital Clínic, Barcelona, España.

Capítulo 4

Dra. Xochiquetzal Sánchez Chávez

3th grade Training, Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. Miembro de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Capítulo 10

Dr. Edder Sandoval García

Facultad de Medicina y Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Monterrey, Nuevo León, México.

Capítulo 3

Dr. Carlos Humberto Sandoval Jiménez

Cirujano de Colon y Recto. Adscrito al Servicio de Cirugía de Colon y Recto del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Capítulo 13

Dr. Genaro Vázquez Elizondo

Facultad de Medicina y Centro Regional para el Estudio de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL. Monterrey, Nuevo León, México.

Capítulo 18

Dr. Juan Antonio Villanueva Herrero

Unidad de Coloproctología del Hospital General de México, Secretaría de Salud, México, D. F.

Capítulo 17

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. México, D. F.

Capítulos 1, 11, 12

Contenido

Prólogo	XIII
<i>Francisco Martín Huerta Iga, Francisco Javier Bosques Padilla</i>	
1. Generalidades acerca de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal: de la ciencia básica a la aplicación en la cama del paciente	1
<i>Francisco Javier Bosques Padilla, Martha Cárdenas Sandoval, Elvira Garza González, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho,</i>	
2. Los avances en la genética contribuyen a esclarecer la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal	19
<i>Amado Salvador Peña</i>	
3. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal	35
<i>Edder Sandoval García, Francisco Javier Bosques Padilla</i>	
4. Evaluación de la enfermedad inflamatoria intestinal por estudios de imagen	45
<i>Sonia Rodríguez Gómez, Julián Panés Díaz, Jordi Rimola Gibert</i>	
5. Datos clínicos, hallazgos de laboratorio y curso evolutivo en la colitis ulcerativa	63
<i>Pilar Nos Mateu, Guillermo Bastida Paz</i>	
6. Manifestaciones clínicas, curso evolutivo y hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Crohn	77
<i>Isabel Ferrer Bradley, Joaquín Hinojosa Del Val</i>	

7. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal	93
<i>José Ignacio Fortea Ormaechea, Ignacio Marín Jiménez</i>	
8. Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal	121
<i>Juan Antonio Martínez Segura, Joel Omar Jaquez Quintana</i>	
9. Anemia y enfermedad inflamatoria intestinal	135
<i>Fernando Gomollón García, Javier P. Gisbert</i>	
10. Metabolismo óseo y enfermedad inflamatoria intestinal	153
<i>Tomás Cortés Espinoza, Xochiquetzal Sánchez Chávez, Mayra Virginia Ramos Gómez</i>	
11. Fertilidad y embarazo en la enfermedad inflamatoria intestinal	167
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, Claudia Herrera de Guise</i>	
12. Tratamientos biológicos y otros potenciales en la enfermedad inflamatoria intestinal	183
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, Daniel K. Podolsky</i>	
13. Indicaciones y tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn	203
<i>José Luis Rocha Ramírez, Carlos Humberto Sandoval Jiménez</i>	
14. Características clínicas y manejo de reservoritis	221
<i>Aarón Brzezinski</i>	
15. Consideraciones especiales de la enfermedad inflamatoria intestinal del niño y el adolescente	233
<i>Javier Martín de Carpi</i>	
16. Tratamiento médico de la colitis ulcerativa	249
<i>Francisco Javier Bosques Padilla, Manuel Alejandro Martínez Vázquez</i>	
17. Tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerativa crónica idiopática	267
<i>Luis Charúa Guindic, Teresita Navarrete Cruces, Juan Antonio Villanueva Herrero</i>	
18. Riesgos y beneficios del tratamiento con inmunomoduladores y biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal	289
<i>Genaro Vázquez Elizondo, Francisco Javier Bosques Padilla, María Teresa Abreu</i>	
Índice alfabético	323

Prólogo

Francisco Martín Huerta Iga, Francisco Javier Bosques Padilla

El interés despertado en los últimos años por el grupo de entidades clínicas que se incluyen bajo el término “enfermedad inflamatoria intestinal” (EII) debe considerarse como fuera de lo común si tomamos en cuenta sólo la incidencia y la prevalencia de las mismas, que son bajas en comparación con otras patologías gastrointestinales. Este interés no se centra tan sólo en los especialistas médicos y del área quirúrgica que deben tratar a estos enfermos, sino que ha atraído la atención de muy distintas disciplinas de la biomedicina. Ello se refleja en la cantidad creciente de trabajos de índole clínica o básica dedicados a estas enfermedades, publicados en las revistas especializadas de mayor prestigio.

En nuestro país el interés por la EII no es la excepción, debido a una mayor frecuencia de la misma, que refleja en parte una mayor actitud de sospecha clínica y también un incremento real de la misma. De un deseo de poder atender esta necesidad en el área de la EII es donde se gesta este libro, a propuesta de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, que se ha distinguido por impulsar nuevos proyectos impartiendo conferencias por reconocidos especialistas extranjeros; también se han realizado reuniones de consenso y se han publicado guías terapéuticas. Sin embargo, quizá una de sus actividades más importantes ha sido la de unificar los criterios de “manejo” en los pacientes que la sufren, así como la promoción del conocimiento de la EII entre los gastroenterólogos y los especialistas en formación. Fruto de estas iniciativas es que ha surgido la realización de cursos intensivos para residentes de la especialidad de último año que se imparten desde hace tres años en el mes de enero. En congruencia con su tarea de educación continua es como se publica esta *Clínica de Gastroenterología de México*, dedicada

a la EII, la cual fue escrita por un distinguido grupo de especialistas tanto nacionales como extranjeros.

El libro que hoy presentamos, titulado *Actualización de la enfermedad inflamatoria intestinal*, tardó 12 meses en su elaboración; debemos señalar que los autores convocados a colaborar tienen en común una amplia experiencia en el tratamiento de estos pacientes, gran profundidad de sus conocimientos en el área, claridad de sus ideas y una gran capacidad de síntesis. Con ello se ha conseguido un libro práctico en el que se contemplan desde los criterios diagnósticos, como el tratamiento tanto médico como quirúrgico, hasta el manejo de las complicaciones y la actuación en situaciones especiales, sin pasar por alto temas que versan sobre el tratamiento de la EII en la infancia, la prevención y el manejo de las infecciones asociadas con el tratamiento inmunomodulador y los medicamentos llamados biológicos; todo ello es discutido de una manera clara, concisa y lógica.

En nuestra modesta opinión, esta obra va a ser un libro muy útil para todos los que tratan pacientes con EII, y muy especialmente para todos los médicos que, por la estructura de los centros donde trabajan, no pueden tratar un gran número de pacientes, pero que en razón de su especialidad y urgidos por la demanda de los pacientes que sufren de estas enfermedades deben hacerlo. En el libro se da respuesta a las situaciones más comunes; las definiciones y los diagramas de decisión van a ser de gran ayuda ante las dudas que se plantean en el amplio número de presentaciones clínicas, formas de evolución y peculiaridades que muestran estos pacientes.

No podemos menos que felicitar a todos los autores por darnos muestras de la amplitud y claridad de sus conocimientos y de su capacidad de docencia. Sólo el conocimiento profundo, logrado tras una información contrastada y una profunda reflexión, puede resumirse de forma tan clara.

Generalidades acerca de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal: de la ciencia básica a la aplicación en la cama del paciente

Francisco Javier Bosques Padilla, Martha Cárdenas Sandoval, Elvira Garza González, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho,

A pesar de que la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se desconoce, la patogenia está siendo gradualmente entendida. En la actualidad se considera que la EII es el resultado de la combinación de factores ambientales, genéticos e inmunitarios que en su conjunto determinan una respuesta inmunitaria descontrolada, produciendo la inflamación intestinal en un individuo genéticamente predispuesto. Se considera además que puede estar involucrado un defecto en la respuesta inmunitaria innata a un agente microbiano. El presente capítulo resume las ideas actuales acerca de la patogenia de la EII en relación con las alteraciones de la barrera mucosa, la desregulación del sistema inmunitario y los factores genéticos involucrados, así como las implicaciones que tienen en el tratamiento actual y futuro de la EII.

CONCEPTOS GENERALES

La mucosa intestinal constituye un sistema inmunitario en el que se desarrolla tanto una respuesta de defensa como de tolerancia contra organismos patógenos.¹ El sistema inmunitario de la mucosa juega un papel fundamental en la defensa del hospedero y está expuesto de manera continua a gran cantidad de antígenos exógenos (dietarios) y endógenos (bacterias).² La activación de las células T de la lámina propia (LP) puede dar lugar a la producción excesiva de citocinas inflamatorias, con el consecuente daño tisular resultante de la inflamación de la mucosa.

sa.^{3,4} Se ha implicado la disfunción del sistema inmunitario intestinal y su reacción cruzada contra las células epiteliales del hospedero como uno de los mecanismos principales por los que ocurre la inflamación.⁵ Además de los factores inmunitarios, como leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, mastocitos, linfocitos B y T, se ha reconocido la participación de otros mediadores potenciales de inflamación en la enfermedad: eicosanoides, aminas biológicas, citocinas, metabolitos reactivos al nitrógeno y al oxígeno y el factor activador de las plaquetas, los cuales influyen de manera importante en el proceso inflamatorio.⁶ Entre los factores ambientales se reconoce el importante papel que juegan tanto los antígenos exógenos como las bacterias intestinales.

La pérdida de la tolerancia a las bacterias de la flora intestinal se manifiesta por una respuesta inmunitaria anormal.⁷ En consecuencia, la EII puede ser considerada como el resultado de un desbalance entre los mediadores proinflamatorios y los antiinflamatorios.³

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Hay evidencia convincente de que la desregulación del sistema inmunitario de la mucosa intestinal es un factor clave que explica la patogenia de la EII.⁸ Esta enfermedad se puede entender como el resultado de tres factores interactivos esenciales: la susceptibilidad del hospedero, la microflora entérica y la inmunidad de la mucosa.^{8,9} Se cree que la piedra angular de la EII subyace en alteraciones del sistema inmunitario de la mucosa, que reacciona de manera excesiva a la flora intestinal normal. Esta respuesta inmunitaria puede ser inducida por defectos en la barrera epitelial, con un aumento de la permeabilidad intestinal, la adherencia de bacterias y la disminución de expresión de pequeños péptidos catiónicos llamados defensinas, expresadas primariamente por las células de Paneth del intestino delgado.⁹ El sistema inmunitario de la mucosa censa e interpreta el microambiente local, reconoce y evita reacciones a la flora comensal (tolerancia), en tanto que conserva su capacidad para responder al reto ocasional de gérmenes patógenos.^{1,2}

En la EII existe un desarreglo en este sistema, con producción excesiva de factores proinflamatorios y defectos en la función de barrera del epitelio intestinal, dando como resultado la lesión tisular que se observa en los estudios de imagen y que explican el complejo síndrome de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). A continuación se explicarán el avance en el conocimiento de cada uno de estos aspectos y las implicaciones potenciales que tendrá en la atención de los pacientes.

DESREGULACIÓN INMUNITARIA

Citocinas

Se han descrito alteraciones en la producción de muchas citocinas en los pacientes con EII activa.¹⁰ El significado de estos hallazgos continúa comprendido en forma parcial y existe controversia acerca de si estos cambios representan un defecto primario en su regulación, una consecuencia o un efecto secundario de la activación del sistema inmunitario.⁶ Esta respuesta y el perfil de citocinas resultante están bajo control genético y determinan las características clínicas de la enfermedad. En la EII activa está alterado el balance de las células reguladoras y efectoras, predominando las células T efectoras (Th1, Th2) sobre las células reguladoras (Th3, Tr). La enfermedad de Crohn está relacionada con las citocinas vinculadas con las células T auxiliaadoras tipo 1, como el interferón γ , el TNF- α y la IL-12.^{24,25} En la CUCI el patrón de citocinas es menos claro, hay una respuesta modificada de linfocitos Th2 que se asocia con la producción de IL-15 e IL-10.^{12,13}

Entre las citocinas involucradas la interleucina IL-10 es una proteína reguladora clave que tiene un papel crucial en el balance del sistema inmunitario de la mucosa, promoviendo la activación controlada fisiológica normal y previniendo la inflamación patológica que caracteriza a la EII.¹⁴ Su actividad se basa en la capacidad para inhibir tanto la síntesis de citocinas como la presentación del antígeno, con el mantenimiento de la inmunorregulación y la tolerancia a los componentes de la flora intestinal, controlando la respuesta inflamatoria a los antígenos intestinales.¹⁴ Este marco conceptual que explica la EII actualmente está cambiando como resultado de los avances recientes al describir otro tipo de efector de la respuesta inmunitaria de la vía Th CD4+ denominado el eje de IL-23/IL-17 (figura 1-1). Una citocina clave de esta vía es la IL-23 que se produce por las células presentadoras de antígeno y promueve una población de linfocitos T que produce IL-17, IL-6 y el TNF- α (células Th17).^{13,15} Esta vía de células T CD4+ inducida por la IL-23 es altamente inflamatoria y despierta un fenómeno de autoinmunidad dependiente de IL-17, además de desencadenar una cascada de señalización del factor NF- κ B y la vía de la MAP quinasa, lo que da lugar a la proliferación de los linfocitos T y a una sobreexpresión de moléculas inflamatorias.¹⁶ Algunas publicaciones recientes han reportado que esta vía IL-23/IL-17 tiene un papel pivote en la inflamación intestinal.^{17,18}

Función de barrera de la mucosa intestinal

Las células del epitelio intestinal (CEI) proporcionan una función de barrera crucial, observando una muy elevada concentración de componentes dietarios y bac-

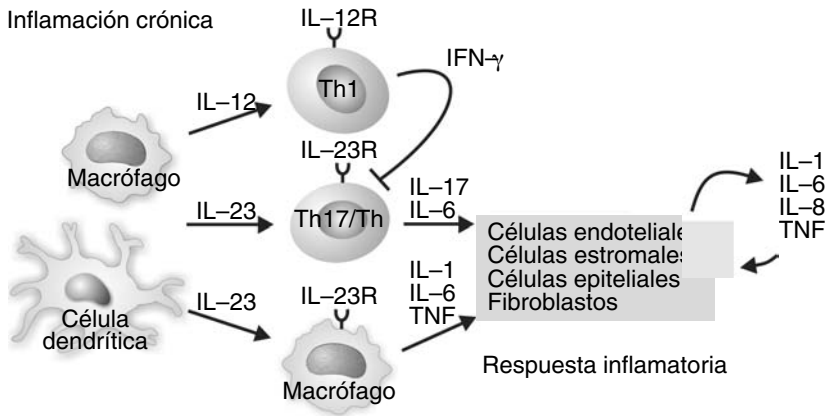


Figura 1–1. El eje IL–23/IL–17 tiene un importante papel en el desarrollo de inflamación intestinal y en la defensa del huésped ante la infección bacteriana. En la inflamación crónica, la células dendríticas activadas por el antígeno y los macrófagos producen IL–23, que estimula a su vez la producción de células Th17/Th_{IL–17}. Las células Th17/Th_{IL–17} producen IL–17, la cual activa a más células T potenciando la respuesta inflamatoria e induciendo además la producción de una gran variedad de mediadores inmunitarios. La IL–23 también activa a las células dendríticas y macrófagos de manera autocrina/paracrina con la finalidad de producir citocinas proinflamatorias como IL–1 IL–6, TNF–α. La IL–2 estimula las células Th1 produciendo IFN–γ y evita la diferenciación de las células Th17/Th_{IL–17}. La respuesta Th1 juega un papel inmunomodulador, no patogénico, en el desarrollo de inflamación crónica.

terianos en la superficie apical y una alta concentración de células linfoides en la superficie basolateral.¹⁹ El epitelio intestinal es considerado un componente constitutivo del sistema inmunitario de la mucosa. Las CEI están conectadas por uniones densas, las cuales están reguladas dinámicamente en respuesta a algunas citocinas y son reprimidas (*down-regulated*) en los complejos de unión E–cadherina y β–catenina en la EII del ser humano.²⁰ El epitelio está en comunicación constante con la flora luminal y con la red subyacente de células del sistema inmunitario innato y adaptativo. Las CEI expresan de manera constitutiva o bien son inducidas a expresar moléculas coestimuladoras,²¹ y a componentes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH),²² receptores tipo *toll* (TLRs),²³ proteínas NOD,²⁴ citocinas inflamatorias,²⁵ así como péptidos antimicrobianos.²⁶ Las CEI contribuyen a la iniciación y la regulación de los mecanismos de defensa innatos y adaptativos, interactuando con las células dendríticas (CD), los linfocitos de la lámina propia y los linfocitos intraepiteliales y mediadores del sistema inmunitario y nervioso entérico.²⁷ La barrera epitelial está “porosa” en la EII y tiene una menor resistencia con una mayor permeabilidad, lo que permite la proliferación de organismos no patológicos (microflora normal) en cercanía estrecha

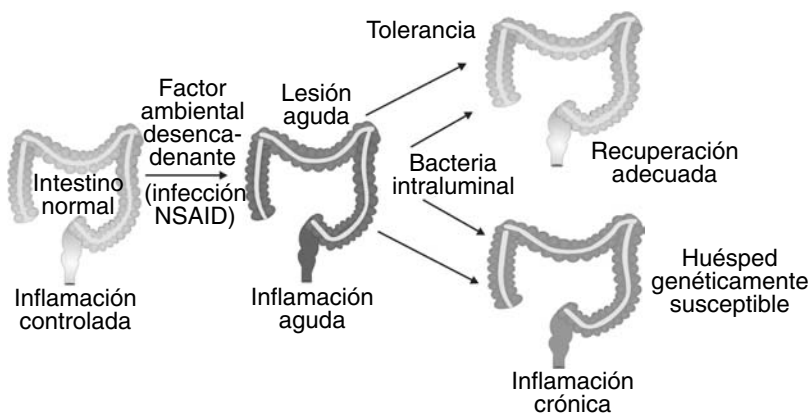


Figura 1–2. Diferentes respuestas ante la existencia de lesión intestinal en un huésped genéticamente susceptible frente a aquellos genéticamente resistentes. Posterior a una lesión inespecífica frente a un factor ambiental desencadenante, sea infección o la exposición a un AINE, el huésped sano genera una reparación normal en la mucosa intestinal afectada, además de que la respuesta inmunitaria mediada por células T está regulada, lo que produce que no haya lesión residual. En contraste con los pacientes inmunodeprimidos, cuya barrera epitelial y fagocitosis están alteradas, desarrollan inflamación crónica mediada por células T ante el antígeno que está presente. La inflamación crónica se perpetúa por la creciente fagocitosis de antígenos luminales.

con los elementos del sistema inmunitario de la mucosa. Además, en la EII existen alteraciones en la inmunidad innata con patrones de expresión diferente en los TLRs²⁸ y con sobreexpresión de proteínas NOD2 en las CEI, lo que distorsiona el proceso de reconocimiento y procesamiento de antígenos.²⁹ Por otro lado, las células de Paneth son responsables de secretar péptidos con acción antimicrobiana, incluyendo las alfa-defensinas, que juegan un papel importante en la defensa innata del intestino. Se sabe que una deficiencia en esta actividad aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn, y está descrito que un polimorfismo en el gen de las defensinas se asocia con este padecimiento.³⁰

Otro elemento importante en la EII es la respuesta inmunitaria adaptativa, en la que ocupan un lugar clave las células dendríticas, lo que explica en parte la pérdida de tolerancia en contra de bacterias comensales y se convierten en el subgrupo de células presentadoras de antígeno en la lámina propia del intestino.³¹ Estas células penetran sus dendritas entre las células epiteliales para muestrear los antígenos luminales sin alterar la barrera mucosa y poseen componentes de las bacterias comensales. Dependiendo de la naturaleza del antígeno y del estado de activación de las células dendríticas, el resultado final puede ser la activación inmunitaria o un estado de tolerancia,³² y también tienen un papel importante en el estado de inflamación de la mucosa mediante la producción de citocinas y la activación persistente de las células T efectoras.³³

Tolerancia oral

En un ambiente antigénico como el del intestino el sistema inmunitario de la mucosa debe mantener la tolerancia a las bacterias comensales, los alimentos y los autoantígenos, y debe ser capaz de iniciar una respuesta de defensa en contra de bacterias patógenas. Varios estudios han sugerido que la EII es la resultante de la pérdida de la tolerancia de la mucosa.³⁴ Este delicado balance es el resultado de la comunicación que hay entre las células dendríticas y los linfocitos T específicos. Así, la activación de células asesinas naturales T intestinales (células NKT) por los enterocitos que expresan las moléculas CD1-d, una familia de glucoproteínas localizadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas, puede contribuir a la inducción de la tolerancia oral.^{35,36} En la EII estas células se convierten en potentes inductores de las células T efectoras que adquieren un fenotipo activo, con un aumento en la expresión de moléculas de histocompatibilidad y de citocinas inflamatorias.³⁷

Disbiosis

También llamada disbacteriosis, se refiere a la situación en la que hay un desbalance de las bacterias sobre o dentro del cuerpo. El trastorno es más prominente en el tubo digestivo o en la piel, pero puede ocurrir en cualquier superficie expuesta o membrana mucosa como la vagina, los pulmones, la nariz, los oídos, etc. Este desbalance de las especies microbianas benéficas vs. agresivas puede dar lugar a un medio luminal proinflamatorio que induce un proceso inflamatorio crónico en un individuo susceptible. Numerosos estudios han implicado varios organismos comensales como la *Escherichia coli*, las *Bacteroides*, el *Enterococcus* y las especies de *Klebsiella* en la patogenia de modelos experimentales de inflamación intestinal y en seres humanos con EII. En contraste, varias especies de *Lactobacillus* y de *Bifidobacterium* tienen efectos fundamentalmente protectores y se han empleado en forma terapéutica como prebióticos.³⁸ Algunos grupos de investigadores han documentado alteraciones en la flora comensal en pacientes con enfermedad de Crohn, CUCI o pouchitis.^{38,39}

Los componentes de la dieta pueden alterar la composición y la virulencia de las bacterias comensales del intestino, lo que pudiera explicar el marcado aumento en la incidencia de la EII en los países occidentales en la segunda mitad del siglo XX, y en fecha más reciente en los países del Este que adoptaron las prácticas dietarias de Occidente.⁴⁰ Los carbohidratos no asimilables (prebióticos), tales como la inulina y los fructooligosacáridos, mejoran el crecimiento de especies como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y proveen el sustrato para la producción de ácidos grasos de cadena corta por estas especies bacterianas, especialmente

el butirato, que es el sustrato metabólico preferido de las células epiteliales del colon y puede estimular la función de barrera de la mucosa.⁴¹ La hipótesis de la higiene ofrece una explicación alternativa del aumento de la incidencia de la EII, el asma y los trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide y la diabetes tipo 1 en la sociedad occidental. Esta teoría sugiere que la exposición a los patógenos o a los parásitos, especialmente en la etapa temprana de la vida, estimula la inmunidad protectora que previene los procesos inmunitarios agresivos en una etapa tardía de la vida. Weinstock y col. han propuesto que la eliminación de los helmintos por las medidas de salud pública han provocado un aumento en la incidencia de la EII e incluso ha demostrado su efecto terapéutico usando la uncinaria del cerdo, el *Trichuris suis*, en modelos experimentales y en pacientes con CUCI y enfermedad de Crohn.^{42,43,44}

Susceptibilidad genética

Los factores genéticos juegan un papel importante en la susceptibilidad a la EII. Los datos epidemiológicos apoyan la contribución genética en la patogenia de la EII, los cuales incluyen la agregación familiar, los estudios en gemelos y las diferentes prevalencias de la enfermedad de acuerdo con las características raciales y étnicas. Los estudios de ligamiento han identificado numerosos genes de susceptibilidad que se ubican en diferentes regiones genómicas denominadas de la IBD 1 a la IBD9.

IBD 1

En esta región se identificó el gen CARD15 o NOD2 localizado en la región pericentromérica en el brazo largo del cromosoma 16 asociado con el desarrollo de EC. NOD2 es una proteína intracelular que se expresa en células del sistema inmunitario como macrófagos–monocitos y células epiteliales; sirve para la detección de productos bacterianos, regula la activación del factor nuclear kappa (NF- κ B)⁴⁵ y tiene actividad bactericida.⁴⁶ Se describieron tres mutaciones: Arg702Trp, Gly908Arg y una delección de los últimos 33 aminoácidos Leu1007finsC, las cuales se encuentran presentes en 43% de los pacientes con EC, y de ellos 10 a 30% son heterocigotos y de 2 a 15% son homocigotos para estas mutaciones.^{47–49} Las mutaciones en el gen del NOD2 se han asociado con ciertas características clínicas de la EC, como el diagnóstico a edades tempranas, la localización ileocecal y el desarrollo de estenosis.⁵⁰

IBD 2

Dicha región se ubica en el cromosoma 12, en el que potenciales genes como el STAT6, el interferón gamma, la metaloproteinasas 18 (MMP 18), el receptor de

la vitamina D (VDR) y la $\beta 7$ integrina podrían estar asociados con el desarrollo de EII. Están llevándose a cabo diversos estudios para investigar si existe alguna asociación con dichos genes.

IBD 3

En esta región se ubican los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Existen tres clases de genes MHC: clase I, clase II y clase III; los dos primeros son codificados por el sistema HLA (*Human leukocyte antigen*) y el último codifica para componentes del complemento y algunas linfoquinas como el TNF, entre otras. El producto de los genes del MHC tiene como función participar en el reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos T proveniente de las células presentadoras de antígeno profesionales; este proceso se lleva a cabo por medio del reconocimiento de determinantes antigénicos asociados con el producto de los genes del MHC.⁵¹

HLA clase I

Los genes clase I se localizan en un segmento de 2 000 Kb de DNA en el extremo telomérico del MHC del ser humano, los cuales incluyen el HLA-A, el HLA-B, el HLA-C, el HLA-E, el HLA-F, el HLA-G y el HLA-H. Los antígenos HLA-A, B y C son glucoproteínas de membrana que se expresan en todas las células nucleadas del organismo y además constituyen los principales antígenos de trasplante en humanos.

Existen otros genes no clásicos relacionados con los genes clase I, como son el MICA y el MICB, los cuales son expresados en las células basolaterales del epitelio gastrointestinal, así como en fibroblastos, células endoteliales y dendríticas. Su expresión aumenta en las infecciones virales y bacterianas.⁵² Diversos estudios genéticos en pacientes con EII han encontrado asociaciones con el gen MICA-A6 y el HLA-B52 en pacientes japoneses con CUCI,⁵³ y los genes MICA*010 y HLA-B*1501 con EC variedad fistulizante en la población inglesa.⁵⁴

HLA clase II

Los genes clase II se localizan en el extremo centromérico del brazo corto del cromosoma 6 e incluyen a los *loci* HLA-DR, DP y DQ; cada *locus* está constituido por una cadena alfa de 33 Kd y otra beta de 28 Kd que dan lugar a la expresión de una glucoproteína dimérica cuya expresión se restringe a los macrófagos, los linfocitos T activados, los linfocitos B, las células dendríticas, las epiteliales y las endoteliales.

La mayoría de los estudios se han enfocado a analizar a los genes clase II del MHC. Un metaanálisis realizado por Stokkers y col.⁵⁵ encontró que las asociacio-

nes positivas entre estos genes y la CUCI fueron: HLA-DR2 (RM = 2.0, IC: 1.5 a 2.63); HLA-DRB1*1502 (RM = 3.74, IC: 2.2 a 6.38); HLA-DR9 (RM = 1.54, IC: 1.06 a 2.24) y el HLA-DRB1*0103 (RM = 3.42, IC 1.52 a 3.69), y la asociación negativa fue con el HLA-DR4 (RM = 0.54, IC: 0.43 a 0.68).

En un estudio realizado en población mexicana se encontró que el alelo HLA-DRB1*0103 ($p = 0.003$, RM = 3.6, IC 95%: 1.46–8.9) estuvo asociado de manera significativa con la enfermedad y sus manifestaciones graves, tales como la necesidad de colectomía y pancolitis, mientras que el alelo HLA-DRB1*15 se asoció con pancolitis ($p = 0.001$, RM = 8.5) en mexicanos con CUCI.⁵⁶

HLA clase III

Están ubicados en un segmento de 1 100 Kb situados entre los genes clases I y II dentro del MHC, conteniendo aproximadamente 70 genes. El bloque de los genes del complemento se hereda como unidad genética conocida como “complotipo o haplotipo del complemento”. Cada complotipo codifica la síntesis de factores del complemento C2, C4A y C4B de la vía clásica y el factor B de la vía alterna, intercalados entre los genes C4A y C4B, y se localizan dos genes que codifican para la expresión de la enzima 21 hidroxilasa, la cual hidroxila el carbono 21 en la biosíntesis del cortisol.⁵⁷ Además contiene otros genes, como los que codifican para el factor de necrosis tumoral alfa, la linfotóxina alfa y beta, así como a las proteínas de choque térmico de 70 kDa (HSP-70).⁵⁸

Estudios relativos al polimorfismo del gen del TNF- α en la enfermedad inflamatoria intestinal

A continuación se describen algunos de ellos:

- Bouma G y col.⁵⁹ estudiaron 89 pacientes holandeses con CUCI, así como su relación con la presencia de anticuerpos antineutrófilo patrón perinuclear; estos autores encontraron una asociación entre el polimorfismo de la región promotora del gen TNF- α en la posición -308 y la CUCI, donde la frecuencia del alelo 2 estuvo disminuida con respecto a individuos normales ($p = 0.04$). No se demostró asociación entre los haplotipos del gen del TNF- α y la positividad de p-ANCA.
- Louis E y col.⁶⁰ estudiaron la frecuencia alélica de los polimorfismos del gen del TNF- α posición -308 en 129 pacientes con CUCI del norte de Europa. Demostraron que el polimorfismo del alelo 2 estuvo reducido en los pacientes con respecto a los controles, sin alcanzar significancia estadística.
- Bouma G y col.⁶¹ estudiaron los polimorfismos del gen del TNF- α en 98 pacientes con CUCI, encontrando que aquellos pacientes que tuvieron pancolitis presentaron un incremento en la frecuencia del haplotipo TNF-C, con significancia estadística ($p = 0.003$, RM = 20.4).

Además, demostraron que la asociación significativa entre los alelos del HLA-DRB1*0103 ($p < 0.002$, OR = 33.5) y HLA-DR15 ($p < 0.0001$, RM = 3.5) con la extensión de la enfermedad, así como también el HLA-DRB1*0103, estuvieron relacionados de manera significativa en los pacientes sometidos a colectomía ($p < 0.0002$, RM = 84).

- Hirv K y col.⁶² estudiaron 53 pacientes con CUCI en Estonia. Encontraron que un subgrupo de pacientes con positividad a los p-ANCA presentaron un incremento en la frecuencia del alelo TNF2 con respecto a aquellos con p-ANCA negativos ($p = 0.051$) y el alelo HLA-DRB1*1501 ($p = 0.004$).

Cabe mencionar que en un estudio realizado en pacientes mestizos mexicanos con CUCI se encontró una asociación estadística significativa entre la presencia del alelo TNF*2 con la enfermedad al compararse con los controles sanos (23.7 vs. 3%, $pC = 0.00002$; RM = 10.1; IC 95% = 2.69–26.8).⁶³

Otros genes codificados en la región clase III del MHC, como son las proteínas del complemento C2, factor b, C4A y C4B, parecen influir en la susceptibilidad. En un estudio realizado en mexicanos con CUCI se encontró una asociación con el complotipo SC30 (Bf*S-C2*C-C4A*3-C4B*0),⁶⁴ lo cual sugiere que también la activación del sistema del complemento podría influir en la fisiopatología de la enfermedad.

IBD 4

Se localiza en el cromosoma 14, y existen dos estudios que reportaron que el gen del receptor del linfocito T (TCR) parece ser un determinante importante para el desarrollo de enfermedad de Crohn en Bélgica y EUA.^{65,66}

IBD 5

Esta región incluye genes que se localizan en el cromosoma 5 que a continuación se describen:

- Genes transportadores de cationes orgánicos (OCTN). Existen dos subtipos, OCTN1 y OCTN2; se identificaron mutaciones en estos genes, denominadas SLC 22A41672C/T para OCTN1 y SLC22A5-207G/C para OCTN2, las cuales están asociadas con el desarrollo de EC. La combinación o presencia de estas dos mutaciones constituyen el haplotipo TC, el cual está asociado con la presencia de afectación ileal, colónica y perianal, así como con el inicio temprano y la necesidad de tratamiento quirúrgico de la EC.⁶⁷⁻⁶⁹
- Gen homólogo 5 del disco largo de la *Drosophila* (DLG5). La DLG5 parece jugar un papel en el mantenimiento de las células epiteliales del intestino,

y las mutaciones en este gen se han traducido en un incremento de la permeabilidad intestinal.⁷⁰ Se han identificado cuatro haplotipos (conjunto de alelos o variantes), pero sólo el haplotipo D se asoció de manera significativa con EC y CUCI en una cohorte europea.⁷¹ Otra variante en este gen (rs375462) fue encontrada en población japonesa con EC.⁷²

- Gen ABCB1 (*ATP-binding cassette*) o gen resistente a multidrogas (MDR1). Se han descrito dos polimorfismos o variantes de este gen, denominados C3435T y G2677T, asociados con EII en algunas poblaciones,^{73,74} y se han correlacionado con la expresión de la glucoproteína P-170. La variante C3435T estuvo asociada con la presencia de pancolitis en pacientes con CUCI en Escocia.⁷⁵

Existen otros *loci*, de los cuales se encuentran en estudio el IBD 6 (cromosoma 19), el IBD 7 (cromosoma 1), el IBD 8 (brazo corto del cromosoma 16) y el IBD 9 (cromosoma 3).⁷⁶

Terapia futura: modulación de la respuesta inmunitaria y terapia biológica

Los avances en la comprensión de la patogenia de la EII en el pasado reciente han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos, lo que en teoría hará posible un manejo más específico del padecimiento y con menos efectos colaterales. Un manejo ideal deberá permitir prevenir el inicio y la perpetuación de la inflamación antes de que se presente el daño irreversible de los tejidos, maniobras que incluyen la inducción de tolerancia, manipular la flora comensal, la generación de células T reguladoras y la transferencia de genes, por citar algunas. En la actualidad podemos ver que las alternativas de manejo han logrado un control parcial, ya sea suprimiendo la producción de citocinas proinflamatorias o por la activación de linfocitos T con fármacos, como los inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina), especialmente en el paciente con CUCI refractaria, y aplicado de manera tópica muestra eficacia en pacientes con manifestaciones extraintestinales del tipo del pioderma gangrenoso.⁷⁷ Entender el papel de algunas citocinas en la EII ha hecho posible que se desarrollen fármacos que inhiben sitios específicos, como es el caso del TNF- α , y medicamentos que lo bloquean, como el infliximab, el adalimumab y el certolizumab, que se unen de manera directa y específica a esta citocina, inhibiendo su actividad biológica y modulando además las células que lo producen.⁷⁸ Otro blanco terapéutico potencial es poder inducir la producción de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 o el factor TGF- β vía un proceso de señalización retrógrado, o mediante la inducción específica de células T regulatorias.⁷⁹

La vía IL-23 se ha convertido recientemente en un blanco terapéutico, usando anticuerpos dirigidos contra la subunidad p40, que comparten tanto la interleucina IL-12 como la IL-23, en el caso de pacientes con psoriasis, usando los productos ustekinumab (CNTO-1275, Stelara, Centocor, Horsham, PA) y el briakinumab (ABT-874, Abbott, Abbott Park, IL). El primero de ellos, el ustekinumab, fue aprobado recientemente en EUA por la FDA para pacientes con psoriasis, lo que lo hace el primer medicamento de uso clínico que trabaja en esta vía patogénica; sin embargo, los resultados observados en el caso de la EII son aún preliminares y se está en espera de más información antes de poder considerarlo una realidad en el manejo de estos pacientes.^{80,81}

El proceso mediante el cual ocurre la activación de las células T es una alternativa atractiva en el manejo del paciente con EII, buscando un incremento de las células T regulatorias y la inhibición de las células T efectoras. Existen varias poblaciones de células T que ejercen este efecto represor en la respuesta inmunitaria, como las células Tr1 (secreción de IL-10), las células Th3 (producción de TGF-β) y las células T regulatorias CD4(+)CD25(+), en donde la inhibición se realiza por medio de un contacto directo. Este último aspecto ha sido estudiado en fecha reciente en pacientes con EII que reciben terapia biológica con infliximab, y se apreció que la respuesta se correlacionó con la disminución en los niveles de proteína C reactiva y redistribución de subpoblaciones de linfocitos T, con aumento en suero de las células regulatorias T CD4 (+) CD25 (+) y una disminución de las mismas en la mucosa, hecho observado en el grupo de pacientes que respondieron de manera prolongada.⁸²

La importancia de la IL-10 se ha explorado de diferente manera. Un grupo ha observado que existen variaciones en los genes que determinan la síntesis de esta citocina, con presencia de un polimorfismo de nucleótido aislado que incrementa el riesgo de la enfermedad de Crohn y la CUCI.⁸³

Recientemente se ha constatado la importancia de este aspecto en la patogenia de la EII al demostrar que la presencia de una mutación del receptor de la IL-10 (IL-10RA o IL-10RB) se asoció con una forma de enterocolitis grave de inicio muy temprano, lo que se pudo remediar con un trasplante de médula ósea alogénico, observando un resultado espectacular al lograr inducir una remisión prolongada.⁸⁴

Finalmente, la interacción de las células endoteliales y los linfocitos es mediada por moléculas de adhesión, y es importante para la migración de los leucocitos y su reclutamiento en los sitios de inflamación de la EII, de manera que la inhibición selectiva de estas moléculas de adhesión ofrece un blanco terapéutico. Se han desarrollado nuevos agentes que están dirigidos contra moléculas llamadas integrinas, lo que limita el paso de los leucocitos; uno de ellos, que inhibe de manera no específica a las integrinas intestinales, es el natalizumab, que ha mostrado ser efectivo, pero el riesgo de efectos adversos serios ha limitado su uso generali-

zado, por lo que se están probando moléculas nuevas; una de ellas es el vedolizumab, que está siendo investigado actualmente en un ensayo clínico multicéntrico con un gran número de pacientes (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00783718). Esta estrategia promete ayudar al manejo de estos pacientes.⁸⁵

En los próximos años será posible el uso de fármacos anti-CD3 que inducen la apoptosis de las células T activadas con el empleo del visilizumab, o bien del trasplante de células madre hematopoyéticas, como se mencionó previamente, y que serán alternativas de manejo para algunos pacientes. Se cree que el tratamiento futuro de la EII deberá ser individualizado y dirigido a inducir la remisión por largos periodos de tiempo, buscando evitar los efectos colaterales graves y mantener una calidad de vida óptima para el paciente.

REFERENCIAS

1. **Wittig BM, Zeitz M:** The gut as an organ of immunology. *Int J Colorectal Dis* 2003;18: 181–187.
2. **Jump RL, Levine AD:** Mechanisms of natural tolerance in the intestine: implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:462–478.
3. **Podolsky DK:** Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417–429.
4. **Stallmach A, Strober W, MacDonald TT, Lochs H, Zeitz M:** Induction and modulation of gastrointestinal inflammation. *Immunol Today* 1998;19:438–441.
5. **Yu Y, Sitaraman S, Gewirtz AT:** Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. *Immunol Res* 2004;29:55–68.
6. **Podolsky DK, Fiocchi C:** Cytokines, chemokines, growth factors, eicosanoids, and other bioactive molecules in inflammatory bowel disease. En: Kirsner JB (ed.): *Inflammatory bowel disease*. 5ª ed. Filadelfia, W. B. Saunders, 2000:191–207.
7. **Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V et al.:** Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44–54.
8. **Xavier RJ, Podolsky DK:** Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427–434.
9. **Fiocchi C:** Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182–205.
10. **Rogler G, Andus T:** Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg* 1998;22:382–389.
11. **Papadakis KA, Targan SR:** Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Ann Rev Med* 2000;51:289–298.
12. **Brown SJ, Mayer L:** The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2058–2069.
13. **Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T et al.:** IL–23 is essential for T cell–mediated colitis and promotes inflammation via IL–17 and IL–6. *J Clin Invest* 2006; 116:1310–1316.
14. **Schreiber S, Heinig T, Thiele HG, Raedler A:** Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:1434–1444.
15. **Iwakura Y, Ishigame H:** The IL–23/IL–17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006;116: 1218–1222.
16. **Hata K, Andoh A, Shimada M, Fujino S, Bamba S et al.:** IL–17 stimulates inflammatory

- responses via NF- κ B and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblast. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G1035–G1044.
17. **Hue S, Ahern P, Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ et al.:** Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med* 2006;203:2473–2483.
 18. **Kullberg MC, Jankovic D, Feng CG, Hue S, Gorelick PL et al.:** IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. *J Exp Med* 2006;203:2485–2494.
 19. **Baumgart DC, Dignass AU:** Intestinal barrier function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:685–694.
 20. **Gassler N, Rohr C, Schneider A, Kartenbeck J, Bach A et al.:** Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G216–G228.
 21. **Toy LS, Yio XY, Lin A, Honig S, Mayer L:** Defective expression of gp180, a novel CD8 ligand on intestinal epithelial cells, in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1997;100:2062–2071.
 22. **Hershberg RM, Framson PE, Cho DH, Lee LY, Kovats S et al.:** Intestinal epithelial cells use two distinct pathways for HLA class II antigen processing. *J Clin Invest* 1997;100:204–215.
 23. **Hershberg RM:** The epithelial cell cytoskeleton and intracellular trafficking. V. Polarized compartmentalization of antigen processing and toll-like receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G833–G839.
 24. **Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N et al.:** Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307:731–734.
 25. **Yang SK, Eckmann L, Panja A, Kagnoff MF:** Differential and regulated expression of C-X-C, C-C, and C-chemokines by human colon epithelial cells. *Gastroenterology* 1997;113:1214–1223.
 26. **Canny G, Colgan SP:** Events at the host-microbial interface of the gastrointestinal tract. I. Adaptation to a microbial world: role of epithelial bactericidal/permeability-increasing protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G593–G597.
 27. **Neutra MR, Mantis NJ, Kraehenbuhl JP:** Collaboration of epithelial cells with organized mucosal lymphoid tissues. *Nat Immunol* 2001;2:1004–1009.
 28. **Cario E, Podolsky DK:** Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000;68:7010–7017.
 29. **Berrebi D, Maudinas R, Hugot JP, Chamaillard M, Chareyre F et al.:** Card15 gene over-expression in mononuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon. *Gut* 2003;52:840–846.
 30. **Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, Schmalzl H, Wehkamp J et al.:** A chromosome 8-genecluster polymorphism with low human beta-defensin 2-gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006;79:439–448.
 31. **Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV et al.:** Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005;129:50–65.
 32. **Viney JL, Mowat AM, O'Malley JM, Williamson E, Fanger NA:** Expanding dendritic cells *in vivo* enhances the induction of oral tolerance. *J Immunol* 1998;160:5815–5825.
 33. **Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G et al.:** Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2:361–367.

34. **Kraus TA, Mayer L:** Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:692–696.
35. **Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC:** Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003;21:685–711.
36. **Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, Scheffold A, Sturm A et al.:** Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. *Gut* 2005;54:228–236.
37. **Mayer L:** Epithelial cell antigen presentation. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:531–535.
38. **Sartor RB:** Microbial influences in inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and clinical implications. En: Sartor RB, Sandborn WJ (eds.): *Kirsner's inflammatory bowel diseases*. Filadelfia, Elsevier, 2004:138–162.
39. **Swidsinski A et al.:** Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44–54.
40. **Loftus EV:** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504–1517.
41. **Sartor RB:** Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics and prebiotics. *Gastroenterology* 2004;26:1620–1633.
42. **Summers RW et al.:** *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825–832.
43. **Summers RW et al.:** *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:87–90.
44. **Elliott DE et al.:** *Heligmosomoides polygyrus* inhibits established colitis in IL–10–deficient mice. *Eur J Immunol* 2004;34:2690–2698.
45. **Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S et al.:** Nod2, a Nod1/Apaf–1 family member that is restricted to monocytes and activates NF–kappaB. *J Biol Chem* 2001;276:4812–4818.
46. **Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA et al.:** CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003;124:993–1000.
47. **Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al.:** A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603–606.
48. **Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al.:** Association of NOD2 leucine–rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599–603.
49. **Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ et al.:** Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357:1925–1928.
50. **Torok HP, Glas J, Lohse P et al.:** Alterations of the CARD/NOD2 gene and the impact on management and treatment of Crohn's disease patients. *Dig Dis* 2003;21:339–345.
51. **Yamamoto Furusho JK:** Inmunogenética de la colitis ulcerosa crónica inespecífica. *Rev Invest Clin* 2003;55:705–710.
52. **Das H, Groh V, Kuijl C et al.:** MICA engagement by human Vgamma2Vdelta2 T cells enhances their antigen–dependent effector function. *Immunity* 2001;15:83–93.
53. **Seki SS, Sugimura K, Ota M et al.:** Stratification analysis of MICA triplet repeats polymorphisms and HLA antigens associated with ulcerative colitis in Japanese. *Tissue Antigens* 2001;58:71–76.
54. **Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M et al.:** The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854–866.
55. **Stokkers PC, Reitsma PH, van Tytgat GN, Deventer SJ:** HLA–DR and DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a metaanalysis. *Gut* 1999;45:395–401.