



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“DIVERSIDAD BIOLÓGICA DE LA
MICROBIOTA INTESTINAL COMO
BIOMARCADOR DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL CON
INFLIXIMAB Y VEDOLIZUMAB”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

MANUEL EDUARDO CHUMACERO

SANCHEZ

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Dr. ALDO MARUY SAITO

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

IVÁN BEST

PRESIDENTE

JOSÉ LUIS ROJAS

VOCAL

MARCO CABELLO

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS.

A todos quienes ayudaron en el proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Trabajo de investigación autofinanciado.

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	23	NOVIEMBRE	2024
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	MANUEL CHUMACERO SANCHEZ		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2023		
TITULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	DIVERSIDAD BIOLÓGICA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO BIOMARCADOR DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CON INFILIXIMAB Y VEDOLIZUMAB.		
MODALIDAD DE TRABAJO DE GRADO	Trabajo de Investigación		
Declaración del Autor El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	963337523		
E-mail	manuel.chumacero@upch.pe		



Firma del Egresado

DNI: 45639265

Tabla de contenidos

INTRODUCCIÓN:	1
I. OBJETIVOS:	3
Objetivo general:	3
Objetivos específicos:	3
II. DESARROLLO DEL ESTUDIO:	3
Estrategia de investigación:	3
Estrategia de búsqueda:	3
Criterios de inclusión:	4
Criterios de exclusión:	5
Búsqueda de información:	5
III. RESULTADOS:	6
IV. DISCUSIÓN:	15
Diversidad biológica:	15
Taxones bacterianos específicos:	16
V. CONCLUSIONES:	20
BIBLIOGRAFÍA:	21

RESUMEN:

Esta revisión busca determinar si la variación en la microbiota intestinal puede servir como biomarcador para evaluar la eficacia del tratamiento con Infliximab (IFX) y Vedolizumab (VDZ) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Utilizando una revisión con la metodología PRISMA, se analizaron estudios que registraron los cambios en la microbiota intestinal antes y después del tratamiento con IFX o VDZ. Los hallazgos muestran que la diversidad biológica y la composición de la microbiota intestinal son modificadas significativamente tras el tratamiento con IFX o VDZ. Además, fueron identificadas variaciones de taxones bacterianos específicos, que podrían predecir la eficacia del tratamiento y podrían personalizar el tratamiento de la EII.

PALABRAS CLAVE: microbiota intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

ABSTRACT:

This review aims to determine whether variations in the gut microbiota can serve as a biomarker for assessing the efficacy of treatment with Infliximab (IFX) and Vedolizumab (VDZ) in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

Using the PRISMA methodology, studies that recorded changes in the gut microbiota before and after treatment with IFX or VDZ were analyzed. The findings show that the biological diversity and composition of the gut microbiota are significantly altered following treatment with IFX or VDZ. Additionally, specific bacterial taxon variations were identified that could predict treatment efficacy and potentially personalize treatment in IBD patients.

KEY WORDS: intestinal microbiota, inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad inflamatoria intestinal EII incluye a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis ulcerosa (CU). Estos dos espectros clínicos difieren en la fisiopatología, en la zona afectada del tracto gastrointestinal, en los síntomas, las complicaciones y en el curso de la enfermedad (1).

En la fisiopatología de la EII están involucrados factores como la susceptibilidad genética, defectos en la barrera del epitelio intestinal, desregulación de la respuesta inmune y la disbiosis de la microbiota intestinal (2). De estos, la microbiota intestinal es un factor central en la patogénesis de la EC y la CU (3).

El tratamiento médico usado para tratar la EII, como los tratamientos antiinflamatorios, corticoides e inmunosupresores influyen significativamente en la composición y la función de la microbiota intestinal (4) (5).

El tratamiento actual de la EII también incluye el uso de anticuerpos monoclonales como el IFX o el VDZ (6). Ambos medicamentos pueden ser utilizados para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la EII moderada o grave (7). La disponibilidad de terapias han mejorado la capacidad de lograr la remisión clínica y la curación endoscópica, pero aún pocos pacientes logran una remisión sostenida (8).

El tratamiento con anticuerpos monoclonales pueden modificar la microbiota intestinal (8). Existe por lo tanto, una microbiota previa al tratamiento con anticuerpos monoclonales y una microbiota diferente luego del tratamiento que

puede ser identificada y medida mediante índices de diversidad biológica alfa y beta (9).

La diversidad biológica alfa tiene múltiples instrumentos de medición que incluyen al índice de Shannon, el índice de Simpson, el índice de Chao1, las unidades taxonómicas operativas (OTUs) observadas y la diversidad filogenética de Faith; en contraste, la diversidad biológica beta utiliza instrumentos como el índice de disimilitud de Bray-Curtis, las distancias de Jaccard y las distancias UniFrac (10). Estos índices de diversidad biológica pueden ser usados para analizar el comportamiento de la microbiota intestinal en enfermedades autoinmunes (11) y en enfermedades no autoinmunes (12).

Adicionalmente, en la microbiota intestinal pueden identificarse taxones bacterianos específicos mediante el análisis del secuenciamiento del gen ARNr 16S (13) o mediante uso del análisis qPCR (quantitative Polymerase Chain Reaction) (14).

Por lo tanto, la variación de la microbiota intestinal luego del tratamiento con anticuerpos monoclonales está relacionada con la respuesta al tratamiento y podría ser útil como un marcador biológico de esta respuesta (4) (15) (16) .

El objetivo de esta revisión es definir si la variación de la microbiota intestinal puede ser útil como biomarcador de la respuesta clínica al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con IFX o VDZ.

La posibilidad del médico tratante para predecir y seguir la respuesta clínica mediante patrones únicos en la variación y composición de la microbiota intestinal, permitiría un tratamiento dirigido y personalizado con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con EII.

I. OBJETIVOS:

Objetivo general:

- Describir la variación de la microbiota intestinal en el tratamiento de la EII con IFX y VDZ.

Objetivos específicos:

- Describir la variación de la diversidad biológica de la microbiota intestinal en el tratamiento de la EII con IFX y VDZ.
- Describir la variación de taxones específicos de la microbiota intestinal en el tratamiento de la EII con IFX y VDZ.
- Describir la variación de la microbiota intestinal es un como potencial biomarcador de respuesta al tratamiento con IFX o VDZ en pacientes con EII.

II. DESARROLLO DEL ESTUDIO:

Estrategia de investigación:

Se realizó una revisión utilizando la metodología PRISMA para Scoping Review (PRISM-ScR) mediante una búsqueda bibliográfica que describa la diversidad biológica de la microbiota intestinal en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con IFX o VDZ.

Estrategia de búsqueda:

Se realizó la búsqueda bibliográfica en:

- Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

- ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>)

Se usó la siguiente terminología MeSH y los operadores booleanos para la búsqueda bibliográfica:

Dysbiosis OR Microbiota OR Gastrointestinal Microbiome OR Host Microbiota Interactions OR Biodiversity

AND

Inflammatory bowel disease OR Crohn Disease OR Colitis, Ulcerative

AND

Biological Therapy OR Tumour necrosis factor antibody OR Integrin alpha4beta7 OR Immunomodulation OR Immunologic Factors OR Vedolizumab OR Infliximab

Criterios de inclusión:

- Estudios clínicos prospectivos de cohortes de los últimos 10 años en pacientes con EII tratados con IFX o VDZ.
- Estudios con registro las características clínicas de pacientes con EII tratados con IFX o VDZ.
- Estudios con registro de la diversidad biológica y de taxones microbianos de pacientes con EII tratados con IFX o VDZ.
- Estudios con registro de un seguimiento de la terapia de inducción completa con IFX o VDZ.
- Estudio que usaron análisis de la secuencia de ARNr 16S o PCR para determinar la variación de los taxones bacterianos en muestras de heces o biopsias de mucosa de colon de pacientes con EII tratados con IFX o VDZ.

Criterios de exclusión:

- Estudios que incluyeron el tratamiento con un anticuerpo monoclonal diferente a IFX o VDZ.
- Estudios sin acceso al documento completo, incluyendo el material suplementario.
- Estudios en animales.

Búsqueda de información:

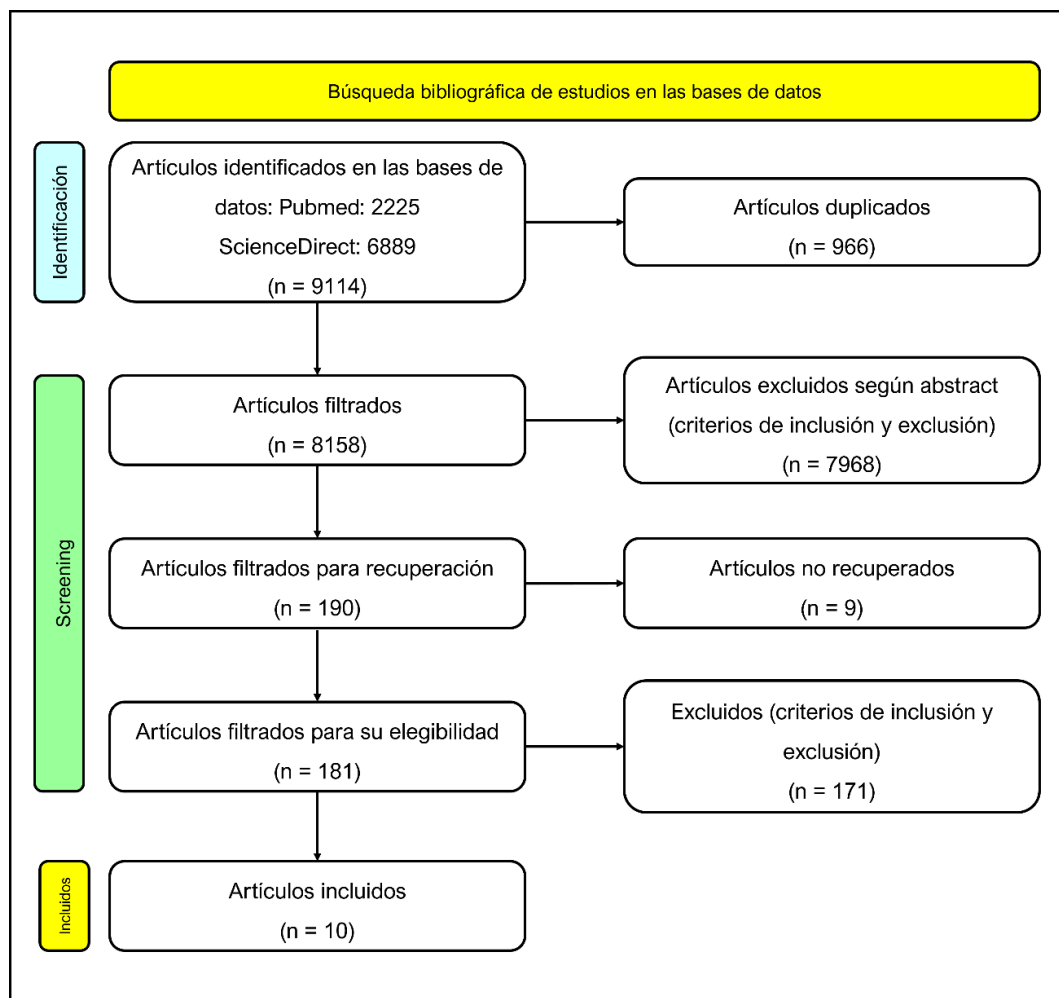


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA para identificación y selección final de artículos.

III. RESULTADOS:

Tabla 1: Características de los estudios seleccionados:

Autor y año de publicación	Tipo de estudio	Población de estudio (país)	Grupo etario	Grupos de pacientes	Tratamiento Infliximab (IFX) o Vedolizumab (VDZ)	Análisis de composición de la microbiota	Evaluación clínica	Diversidad biológica		Composición de la microbiota bacteriana intestinal
Wang (2021) (17)	Estudio observacional prospectivo de cohortes	China (Unicéntrico)	Pediátrico	CS (n=20) EC (n=29)	Medicamento: IFX (n = 18); 5mg/kg EV Administración: - S0: IFX-1 - S2: IFX-2 - S6: IFX-3 - S14: IFX-4 - S22: IFX-5 - S30: IFX-6 - S38: IFX-7 - S46: IFX-8 - S54: IFX-9 Muestras: - T0: pre-IFX - T1: pos-IFX-3 o pos-IFX-6. Tipo de muestra: heces	Análisis de secuenciación de ARNr 16S.	PCDAI: Respuesta sostenida (RS): ≤10 puntos en T1 o reducción ≥10 puntos en T1 con respecto de T0. Respuesta sostenida (RS): n=11 Respuesta no sostenida (RNS): n=7 T0 (n=29): 32.5 vs. T1 (n=18): 33.8, p = 0.475. T1-RS (n=11) vs. T1-SRS (n= 7), p < 0.05 SES-CD: NE CPT: NE	Índices de Shannon.	T0: EC (n=29) vs CS (n=20), p = ns RS (n=11) vs. SRS (n=7), p = ns T1: EC-RS (n=11) vs. EC-SRS (n=7): p = ns	Abundancia relativa (log2 [CSS, Cumulative Sum Scaling]) T0: Mayor abundancia en EC: Clostridium XI, Enterococcus, Escherichia / Shigella, Peptostreptococcus y Eggerthella. EC (n=29) vs. Controles (n=20), p < 0.001 Menor abundancia en EC: Acidaminococcus, Bifidobacterium, Blautia, Clostridium IV, Clostridium XIVb, Coprococcus, Faecalibacterium, Fusicatenibacter, Gemmiger, Parasuterella, Romboutsia, Roseburia, Ruminococcus, Ruminococcus 2 y Tuticibacter. EC (n=29) vs. Controles (n=20), p < 0.001 Mayor abundancia en EC-T0-RS: Methylobacterium, Sphingomonas, Staphylococcus y Streptococcus EC-T0-RS (n=8) vs. EC-T0-SRS (n=4), p < 0.05 Menor abundancia en EC-T0-RS: Clostridium XI, Clostridium XVIII, Eggerthella, Lachnospiraceae incertae sedis, Parabacteroides y Peptococcus. EC-T0-RS (n=8) vs. EC-T0-SRS (n=4): p < 0.05 T0 vs. T1: Mayor abundancia en EC-T1: Blautia, Clostridium IV, Collinsella, Eubacterium y Ruminococcus. EC-T1 (n=18) vs. EC-T0 (n=18), p < 0.05 Menor abundancia en EC-T1: Abiotrophia y Lactococcus. EC-T1 (n=18) vs. EC-T0 (n=18), p < 0.05
								Índice de Simpson.	T0 EC (n=29) vs CS (n=20), p = ns RS (n=11) vs. SRS (n=7), p = ns T1: RS (n=11) vs. SRS (n=7), p = ns	
								Índice de Simpson inverso.	T0: EC (n=29) vs CS (n=20), p = ns RS (n=11) vs. SRS (n=7), p = ns T1: RS (n=11) vs. SRS (n=7), p = ns	
								Índice de Chaol.	T0: EC (n=29) vs CS (n=20), p < 0.05 RS (n=11) vs. SRS (n=7), p = ns T1: RS (n=11) vs. SRS (n=7), p = ns	

								Índice de disimilitud de Bray-Curtis, basado en OTUs (Unidades Taxonómicas Operativas).	EC-T0 (n=29) vs CS (n=20), p = 0.0003 EC-T0 (n=29) vs. EC-T1 (n=22), p = 0.42	T1: Mayor abundancia en EC-T1-RS: Actinomyces, Atopobium y Parabacteroides. EC-T1-RS (n=15) vs. EC-T1-SRS (n=10), p < 0.05 Mayor abundancia en EC-T1-SRS: Dorea y Holdemania. EC-T1-RS (n=15) vs. EC-T1-SRS (n=10), p < 0.05
Kowalska (2020) (18)	Estudio prospectivo de cohortes	Polonia (NM)	Pediátrico	CS (n=18) EC (n=18)	Medicamento: IFX (n=18): 5mg/kg EV Administración: • S0: IFX-1 • S2: IFX-2 • S6: IFX-3 Muestras: • T0: pre-IFX • T1: pos-IFX-3. Tipo de muestra: heces.	Análisis de secuencia de ARNr 16S.	PCDAI: Remisión clínica (RC): PCDAI ≤10 puntos en T1 (n=16) Actividad Leve: PCDAI 10 a 30 puntos en T1 (n=2) PCDAI-T0 (n=18) 44.75 ±19.44 vs. PCDAI-T1 (n=18) 4.86 ±4.49, p < 0.05 Escala Endoscópica Simplificada para la Enfermedad de Crohn (EES-EC) Actividad leve o nula (n=13): EES-EC < 7 puntos. Actividad moderada (n=4): EES-EC: 7 a 15 puntos. Actividad severa (n=1): EES-EC: > 15 puntos. EES-EC-T0 (n=18): 17.22 ±9.99 vs. EES-EC-T1 (n=18): 8.41 ±7.73, p < 0.01 CPT fecal (µg/g): Remisión (n=12): CPT <100 µg/g en T1.	Diversidad alfa: índice de Shannon y OTUs observadas. Diversidad alfa: índice de Evenness de Pielou y diversidad Filogenética de Faith Diversidad beta: distancias de Bray-Curtis, distancias de Jaccard y distancias UniFrac No Ponderado. Distancias UniFrac Ponderado Índice de disbiosis microbiana	CS (n=18) > T0 (n=18): p < 0.05 T0 (n=18) < T1 (n=18): p < 0.05 T1 (n=18) vs. CS (n=18): p > 0.05 CS (n=18) vs. T0 (n=18): p > 0.05 T0 (n=18) vs. T1 (n=18): p > 0.05 T1 (n=18) vs. CS (n=18): p > 0.05 CS (n=18) vs. T0 (n=18): p < 0.05 T0 (n=18) vs. T1 (n=18): p < 0.05 T1 (n=18) vs. CS (n=18): p < 0.05 CS(n=18) < T0 (n=18): p = 0.003 CS (n=18) < T1 (n=18): p = 0.005 T0 (n=18) vs. T1 (n=18): p = 0.121 CS (n=12) > T0 (n=18): p = 0.003 CS (n=12) > T1 (n=18): p = 0.008 T0 (n=18) vs. T1 (n=18): p=0.167	Fold Change (FC) de taxones bacterianos: CS vs. CD-T1: • Familia Enterococcaceae: FC = -7.79, p=0.032 • Género Enterococcus: FC = -8.45, p=0.026 • Género Clostridium: FC = -7.51, p=0.002 • Especie Enterococcus: FC = -8.29, p=0.03 • Especie Blautia producta: FC = -6.76, p=0.03 • Especie Clostridium ramosum: FC = -6.01, p=0.036 • Género Gemminger: FC =10.23, p=0.022 • Especies no clasificadas de Enterococcus: FC = 5.98, p=0.0296 • Especie Dorea formicigenerans: FC = 5.98, p=0.04 • Especie Gemmiger formicilis: FC = 10.44, p=0.023 CD-T0 vs. CD-T1: • Orden Actinomycetales: FC = -2.84, p=0.0388

							Respuesta parcial o sin respuesta (n=6): CPT >100 µg/g en T1. CPT-T0 (1920.44 ± 1326.73) vs. CPT-T1 (629.17 ± 685.92): p < 0.05			
Zhuang (2020) (19)	Estudio longitudinal, prospectivo de cohortes.	China (Unicéntrico)	Adulto	EC: n= 49 CS: n= NM	Medicamento: IFX (n=49): 5 mg/kg EV. Administración: - S0 - S2 - S6 - S14 - S22 - S30 Muestras: - T0 (S0) - T1 (S6) - T2 (S30) Tipo de muestra: heces	Análisis de secuencia de ARNr 16S	T1: PCDAI-RC (n= 36): 145 pts vs. PCDAI-SRC (n=13): 210 pts, p = 0.001 AE-RC (n=21): 2.4 pts vs. AE-SRC (n= 28): 4.6 pts, p = 0.005 CPT-RC (n=24): 220.5 vs. CPT-SRC (n= 25): 310.8, p = 0.02 T2: PCDAI-RC (n= 40): 80 pts vs. PCDAI-SRC (n=9): 150, p = 0.003 AE-RC (n=18): 1.2 pts vs. AE-SRC (n= 31): 3.2 pts, p = 0.008 CPT-RC (n=40): 150.0 vs. CPT-SRC (n= 9): 210.7, p = 0.001	OTUs observadas	T0 (n=49): 113.0 vs. T1 (n=49): 145.0, p = 0.0003 T0 (n=49): 113.0 vs. T2 (n=32): 166.5, p = 0.0003 T1 (n=49): 145.0 vs. T2 (n=32): 166.5, p = 0.0003	Abundancias relativas (OTUs): T0 vs T1: Fusobacterium: T0 (n=49): 0.55% vs. T1 (n=49): 0.25%, p = 0.001 T0 vs. T2: Enterobacter: T0 (n=49): 0.49% a T2 (n=32): 0.08%, p = 0.002 Escherichia-Shigella: T0 (n=49): 0.38% vs. T2 (n=32): 0.05%, p = 0.003 T1: Lachnospiraceae: RC (n=36): 5.95% vs. SRC (n=13): 3.10%, p = 0.008 RE (n=21): 5.95% vs. SER (n=28): 3.10%, p = 0.001 Blautia: RC (n=36): 4.10% vs. SRC (n=13): 2.05%, p = 0.027 RE (n=21): 4.10% vs. SER (n=28): 2.05%, p = 0.004 T2: Lachnospiraceae: CR (n=40): 15.85% vs. NCR (n=9): 9.4%, p = 0.008 RE (n=18): 15.85% vs. SER (n=31): 9.4%, p = 0.001 Blautia: CR (n=40): 12.55% vs. NCR (n=9): 7.15%, p = 0.027
							Índice Shannon.	T0 (n= 49): 2.43 vs. T1 (n = 49): 2.61, p = 0.025. T0 (n= 49): 2.43 vs. T2 (n = 32): 2.82, p = 0.025. T1 (n = 49): 2.61 vs. T2 (n = 32): 2.82, p = 0.025.		
							Índice Chao1	T0 (n=49): 148.1 vs. T1 (n=49): 183.1, p = 0.0088 T0 (n=49): 148.1 vs. T2 (n=32): 209.7, p = 0.0088 T1 (n=49): 183.1 vs. T2 (n=32): 209.7, p = 0.0088		
							Distancia de Bray-Curtis	T0 (n=49) vs. T1 (n=49), p = ns T0 (n=49) vs. T2 (n=32), p = ns T1 (n=49) vs. T2 (n=32), p = ns		

										RE (n=18): 12.55% vs. SER (n=31): 7.15%, p = 0.004
Salamon (2020) (20)	Estudio prospectivo de cohortes	Polonia (Unicéntrico)	Pediátrico	EC: 61 CS: 17	Medicamento: IFX (n=13): 5 mg/kg EV. Administración: - S0: IFX-1 - S2: IFX-2 - S6: IFX-3 - Luego cada 8 semanas (duración NM). Muestras: - T0: pre-IFX. - T1: post-IFX-3 Tipo de muestra: heces.	PCR cuantitativa	PCDAI (puntos): PCDAI-T0 (n=13): 47.5 (±16.43) vs. PCDAI-T1 (n=13): 9.04 (±6.50), p<0.001 CPT (μg/g): CPT-T0 (n=13): 349.0 (± 673.0) vs. CPT-T1 (n=13): 168.0 (± 318.0), p= 0.382 RE: NE	NM	NM	Unidades formadoras de colonias (UFC)/g: Lactobacillus fermentum T0 (n=13) vs. Controles (n=17): - Controles: 3.31×10^8 (± 4.95×10^8) - T0: 4.55×10^9 (± 1.24×10^{10}) - Valor p = 0.001 T1 (n=13) vs. Controles (n=17): - Controles: 3.31×10^8 (± 4.95×10^8) - T1: 4.76×10^9 (± 6.31×10^9) - Valor p = 0.012 T1 (n=13) vs. T0 (n=13): - T0: 4.55×10^9 (± 1.24×10^{10}) - T1: 4.76×10^9 (± 6.31×10^9) - Valor p = 0.013
Wang (2018) (21)	Estudio prospectivo de cohortes	China (Multicéntrico)	Pediátrico	EC: 18 CS: 12	Medicamento: IFX (n=11): 5 mg/kg EV. Administración: - S0: IFX-1 - S2: IFX-2 - S6: IFX-3 - S14: IFX-4 - S22: IFX-5 - S30: IFX-6 - S38 - S46 - S54 Muestras:	Análisis de secuencia de ARNr 16S	PCDAI (puntos) RS (n=4): 5 vs. SRS (n=7): 25, p < 0.01 RS-T0 (n=4): 20 vs. RS-T4 (n=4): 5, p < 0.01 SRS-T0 (n=7): 30 vs. SRS-T4 (n=7): 15, p < 0.05 CPT: NM RE: NM	OTUs observados T0 (n=11): 260 vs. CS (n=16): 400, p < 0.001 T0 (n=11): 260 vs. T1 (n=11): 320, p < 0.05 T1 (n=11): 320 vs T2 (n=11): 350, p < 0.05 T2 (n=11): 350 vs T3 (n=11): 370, p < 0.05 T3 (n=11): 370 vs T4 (n=11): 380, p > 0.05 T4 (n=11): 380 vs. CS (n=16): 400, p > 0.05	Índice de Shannon T0 (n=11): 2.5 vs. CS (n=16): 4.0, p < 0.001 T0 (n=11): 2.5 vs. T1 (n=11): 3.0, p < 0.05	Abundancia relativa (log2 de las OTUs): RS (n = 4) vs. SRS (n = 7): aumento de Blautia , Faecalibacterium , Lachnospira , y Roseburia en RS, p < 0.05 EC (n=11) vs. Controles (n=16): aumento de Actinomyces , Streptococcus , Alistipes , Enterococcus , Veillonella , Bifidobacterium y Klebsiella en EC, p < 0.05 EC (n=11) vs. Controles (n=16): disminución de Blautia , Lachnospira , Coprococcus , Odoribacter , Sutterella , Anaerostipes , Roseburia , Turicibacter , Bifidobacterium , Faecalibacterium , Ruminococcus y SMB53 en EC, p < 0.05

					- T0: pre-IFX. - T1: post-IFX-3 - T2: post-IFX-4 - T3: post-IFX-5 - T4. post-IFX-6 Tipo de muestra: heces.			T1 (n=11): 3.0 vs. T2 (n=11): 3.2, p > 0.05 T2 (n=11): 3.2 vs. T3 (n=11): 3.4, p > 0.05 T3 (n=11): 3.4 vs. T4 (n=11): 3.5, p > 0.05 T4 (n=11): 3.5 vs. CS (n=16): 4.0, p < 0.05 Índice de Simpson T0 (n=11): 0.75 vs. CS (n=16): 0.85, p < 0.01 T0 (n=11): 0.75 vs. T1 (n=11): 0.80, p < 0.05 T1 (n=11): 0.80 vs. T2 (n=11): 0.82, p > 0.05 T2 (n=11): 0.82 vs. T3 (n=11): 0.84, p > 0.05 T3 (n=11): 0.84 vs. T4: 0.85 (n=11), p > 0.05 T4 (n=11): 0.85 vs. CS (n=16): 0.85, p > 0.05 Distancia de Bray-Curtis para la diversidad beta T0 (n=11) vs. CS (n=16): p < 0.001 T4 (n=11) vs. CS (n=16): p < 0.05	
Ananthakrishnan (2017) (22)	Estudio prospectivo de cohortes	Estados Unidos (Unicéntrico)	Adulto	CU: 43 EC: 42 CS: NM	Medicamento: VDZ: 300 mg EV. Administración: - S0: VDZ-1 - S2: VDZ-2 - S6: VDZ-3 - S14: VDZ-4 - S22: VDZ-5 - S30: VDZ-6 - S38: VDZ-7 - S46: VDZ-8	Secuenciamiento metagenómico	Harvey-Bradshaw Index (HBI): EC-RC-T1 (n=10): 2.5 vs. EC-SRC-T1 (n = 14): 7.3, p < 0.05 Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI): CU-RC-T1 (n=11): 1.8 vs. CU-SRC-T1 (n = 17): 5.2, p < 0.05 CPT (ug/g): EC-RC-T1 (n=10): 180 vs. EC-SRC-T1	Índice de Fisher EC: RC en T1 (n = 10): 10.5 vs. SRC en T1 (n=14): 6.5, p = 0.031 CU: RC en T1 (n = 14): 5.3 vs. SRC en T1 (n=29): 4.7, p = 0.031 EC y CU: RC en T1 (n = 31): 7.5 vs. SRC en T1 (n=54): 4.7, p = 0.031 Diversidad beta (Bray-Curtis dissimilarity) T0: Abundancia relativa (log2 de fold change de taxones bacterianos [log2 FC]): Disminución de <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Eggerthella</i>, <i>Ruminococcus gnavus</i>, <i>Roseburia inulinivorans</i> y <i>Veillonella parvula</i> en EC-RC-T1. EC-RC (n = 10) vs. EC-SRC (n = 14), p < 0.05 Aumento de <i>Streptococcus salivarius</i> en CU-SRC-T1. CU-RC (n= 11) vs. CU-SRC (n = 17), p < 0.05 Índice “P” de persistencia: RC-T1 (n=8; 3 EC, 5 CU) vs. RC-T2 (n=8; 3 EC, 5 CU), p = 0.00039	

					- S54: VDZ-9 Muestras: - T0: pre-VDZ. - T1: post-VDZ-4 - T2: post-VDZ-6 - T3: post-VDZ-9 Tipo de muestra: heces.		(n = 14): 480, p < 0.05 CU-RC-T1 (n=11): 150 vs. CU-SRC-T1 (n = 17): 450, p < 0.05 RE: NM		EC con RC en T1 (n=10) vs. EC sin RC en T1 (n=14), p < 0.05	RC-T1 (n=8; 3 EC, 5 CU) vs. RC-T3 (n=8; 3 EC, 5 CU), p = 0.019
Ventin-Holmberg (2022) (23)	Estudio prospectivo de cohortes	Finlandia (Unicéntrico)	Pediátrico	EC (n=30) CS (n= NM)	Medicamento: IFX (n=30): dosis NM. Administración: - S0: IFX-1 - S2: IFX-2 - S6: IFX-3 Muestras: - T0: pre-IFX - T1: pos-IFX-2 - T3: pos-IFX-3 Tipo de muestra: heces	Análisis de secuencia de ARNr 16S	CPT (ug/g): EC-RC (n=12): 41 vs. EC-SRC (n=18): 399, p < 0.05 Índices de actividad clínica: NM Índices de actividad endoscópica: NM	Índice de Simpson inverso	EC-RC (n=12) vs. EC-SRC (n=18), p > 0.05	Fold Change (FC) de taxones bacterianos: Fold Change NR/R en T0: Anaerostipes: 2.26, p FDR < 0.001 Faecalibacterium: 0.72, p FDR < 0.001 Faecalibacterium Ruminococcaceae: 0.77, p FDR < 0.001 Subdoligranulum: 0.58, p FDR < 0.001 Dialister: 1.28, p FDR < 0.001 Dialister Veillonellaceae: 0.72, p FDR < 0.001 Fold Change NR/R en T1 Saccharomycetales: 1.03, p FDR < 0.001 Fold Change NR/R en T2 Bifidobacterium: 0.49 Bifidobacterium_Bifidobacteriaceae: 0.30 Blautia: 5.58 Coprococcus: 4.97 Ruminococcus: 2.85 Faecalibacterium: 1.19 Dialister: 10.63
								OTUs observadas	EC-RC (n=12) vs. EC-SRC (n=18), p > 0.05	
								Diversidad beta	NM	

Kolho (2015) (24)	Estudio prospectivo de cohortes	Finlandia (Unicéntrico)	Pediatríco	CU (n = 26) EC (n = 36) EII-ND (n = 6) CS (n = 26)	Medicamento: IFX (n=30): dosis NM. ADA (n=01): dosis NM Administración: - S0: IFX-1 - S2: IFX-2 - S6: IFX-3 Muestras: - T0: pre-IFX - T1: pos-IFX-1 y pre-IFX-2 - T2: pos-IFX-2 y pre-IFX-3 - T3: pos-IFX-3 Tipo de muestras: heces	Análisis de microarrays filogenéticos y qPCR.	Physician Global Assessment (PGA): CU- RC-PGA-T2 (n=5): 1.0 vs. CU-SRC-PGA-T2 (n=6): 2.0, p < 0.01 EC- RC-PGA-T2 (n=6): 1.0 vs. EC-SRC-PGA-T2 (n=5): 2.0, p < 0.01 Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI): EC- RC-PCDAI-T2 (n=30): NM vs. EC-SRC-PCDAI-T2 (n=6): NM, p < 0.05 Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): CU- RC-T2 (n=17): NM vs. CU-SRC-T2 (n=15): NM, p < 0.05 CPT: CU-RC-T2 (n=6): <100 vs. CU-SRC-T2 (n=5) : >200, p < 0.01 EC-RC-T2 (n=6): <200 vs. EC-SRC-T2 (n=5) : >200, p < 0.01 Índice de actividad endoscópica: NM	Índice de Simpson inverso	T1: EC-RC-PGA (n=6): 4.5 vs EC-SRC-PGA (n=5): 3.2, p <0.05	Abundancias relativas de intensidades de señal derivadas de un microarreglo filogenético: T0: Disminución de Faecalibacterium prausnitzii en EC EC (n=36) vs. CS (n=26), p < 0.05 Aumento de bacterias relacionadas con Bacteroides fragilis en EC EC (n=36) vs. CS (n=26), p < 0.05. Reducción de Clostridium leptum y Clostridium ramosum en el grupo de EC. EC (n=36) vs. CS (n=26), p < 0.05 Aumento de bacterias relacionadas con Sutterella wadsworthia en CU CU (n=26) vs. CS (n=26), p < 0.05 T2: EC-SRC (n=6) vs. CS (n=26), p <0.05 EC-RC (n=6) vs. CS (n=26), p > 0.05 T3: Disminución en ciertos clústeres de Clostridium y un aumento en Proteobacteria en C CU-RC-CPT (n=6) vs. CU-SRC-CPT (n=5), p < 0.05.
Zhou (2018) (25)	Estudio prospectivo de cohortes	China (Unicéntrico)	Adultos	CU (n = 51) EC (n = 72) CS (n = 73)	Medicamento: IFX (n=16): 5 mg/kg EV. Administración: S0: IFX-1	Análisis de secuencia de ARNr 16S	PCDAI: Respuesta clínica: reducción de 70 puntos en PCDAI luego de IFX (T1). Remisión clínica: < 150 puntos en	Índice de Shannon	T0: EC (n=72): NM vs. CS (n=73): NM, p < 0.05 CU (n=51): NM vs. CS (n=73): NM, p < 0.05	Abundancia relativa (LDA score [log 10]) T0: Aumento en CS: Clostridia, Clostridiales, Bacteroidales, Bacteroidetes, Prevotellaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Ruminococcus, Phascolarctobacterium,

					- S2: IFX-2 - S6: IFX-3 - S14: IFX-4 - S22: IFX-5 - S30: IFX-6 Muestras: - T0: pre-IFX - T1: pos-IFX-6 Tipo de muestra: heces		PCDAI luego de IFX (T1). Recaída clínica: empeoramiento clínico, PCDAI > 150 y aumento de 70 puntos en PCDAI luego de IFX. CPT: Inflamación intestinal: ≥ 100 ug/g Respuesta clínica: < 100 ug/g luego de IFX (T1) RC-PCDAI-T0 (n=9) > RC-PCDAI-T1 (n=9), $p < 0.05$		CU (n=51): NM vs. EC (n=72): NM, $p > 0.05$ T1: EC-RC-PCDAI (n=9) > EC-RC-PCDAI (n=7), $p < 0.05$ EC-RC-PCDAI (n=9) vs. CS (n=73), $p > 0.05$	Roseburia, Butyricimonas, Turbicibacter, Coprococcus, Faecalibacterium y Turbicibacteraceae. EII (n=123) vs. CS (n=73), $p < 0.05$ Aumento en EII: Actinomycetales, Rothia, Lachnospirilla, Granulicatella, Lactobacillus, Lactobacillaceae, Mogibacteriaceae, Veillonella, Actinobacteria, Coriobacteriaceae, Enterobacteriaceae, Pseudomonadales, Enterococcaceae, Enterococcus, Streptococcaceae, Streptococcus, Pasteurellaceae, Haemophilus, Neisseriaceae, Neisseria, Gammaproteobacteria y Proteobacteria. EII (n=123) vs. CS (n=73), $p < 0.05$ Abundancia relativa (OTUs) T0: Aumento en EII: Ruminococcaceae, Faecalibacterium prausnitzii y Roseburia faecis. EII (n=123) vs. Controles (n=73), (prueba no paramétrica [Kruskal-Wallis test], $p < 0.05$) Aumento en Controles: Lachnospiraceae y Lachnospira. EII (n=123) vs. Controles (n=73), (prueba no paramétrica [Kruskal-Wallis test], $p < 0.05$)
Dovrolis (2020) (26)	Estudio prospectivo de cohortes	Grecia (Unicéntrico)	Adultos	CU (n = 6) EC (n = 14) CS (n = 9)	Medicamento: IFX (n=14): 5 mg/kg EV. Administración: - S0: IFX-1 - S2: IFX-2 - S6: IFX-3 - S14: IFX-4 Muestras: - T0: pre-IFX - T1: S12	Cuantificación de la expresión génica mediante qPCR. Caracterización del microbioma a través de la secuenciación del gen 16S rRNA.	Sistema de Puntuación de Mayo. Índice de Harvey-Bradshaw (HBI): en CU y EC. Proteína C Reactiva (CRP). Curación mucosa endoscópica.	Species Evenness	T1: CU-RC-CM (n=NM) < CU-SRC-CM (n=NM), $p < 0.01$	Abundancias relativas (OTUs): T1: Aumento en CU-RC: Veillonella, Tyzerella, Ruminococcus torques, Parabacteroides, Erysipelatoclostridium, y Bilophila. CU-RC vs CU-SRC, $p < 0.05$ Aumento en CU-SRC: Porphyromonas, Granulicatella, y Corynebacterium CU-RC vs CU-SRC, $p < 0.05$ Disminución en EC: Anaerostipes EC-RC vs EC-SRC, $p < 0.05$

					T2: S 20 Tipo de muestra: biopsia intestinal.			principales OTUs (Unidades Taxonómicas Operativas).	análisis de abundancia diferencial [ANOVA], $p < 0.05$ T1: Enterotipos en CU: RC-CM (n=NM) vs. SRC-CM (n=NM), análisis de abundancia diferencial [ANOVA], $p < 0.05$	T1 vs T0: Aumento en EC-T1: Ruminococcus, Eubacterium hallii, Eubacterium eligens, Escherichia y Shigella EC-RC-T1 vs EC-SRC-T0, $p < 0.05$ Aumento e EC-T0: Parvimonas y Hungatella. EC-T0 vs. EC-RC-T1, $p < 0.05$ Disminución en EC: Anaerostipes EC-SRC-T1 vs. EC-T0, $p < 0.05$
--	--	--	--	--	---	--	--	---	---	---

Tabla: Resumen de estudios que describen la variación de la microbiota intestinal en el tratamiento de la EII con IFX y VDZ. **Abreviaturas:** IFX: Infliximab, VDZ: Vedolizumab, CU: Colitis Ulcerosa, EC: Enfermedad de Crohn, CS: Controles Sanos, CPT: Calprotectina, PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, OTU: Operational Taxonomic Unit (Unidad Taxonómica Operativa), qPCR: Quantitative Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa Cuantitativa), SES-CD: Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (Escala Endoscópica Simplificada para la Enfermedad de Crohn), HBI: Harvey-Bradshaw Index, PGA: Physician Global Assessment, SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index, CRP: C-Reactive Protein (Proteína C Reactiva), EV: Endovenoso, NM: No Mencionado, RS: Respuesta Sostenida, SRS: Respuesta No Sostenida, AE: Actividad Endoscópica, RC: Remisión Clínica, SRC: Sin Remisión Clínica, ANOVA: Analysis of Variance (Análisis de Varianza), LDA: Linear Discriminant Analysis (Análisis Discriminante Lineal), sPLS-DA: Sparse Partial Least Squares Discriminant Analysis, OTUs: Operational Taxonomic Units (Unidades Taxonómicas Operativas), UFC/g: Unidades Formadoras de Colonias por gramo, ANOSIM: Analysis of Similarity (Análisis de Similitud), FC: Fold Change (Cambio Relativo).

IV. DISCUSIÓN:

Diversidad biológica:

La importancia de evaluar la variación de la diversidad biológica, parte de la observación que los pacientes con EII tienen una microbiota intestinal con una diversidad biológica diferente a la de la población sin EII. Así pues, luego del tratamiento con IFX o VDZ, la diversidad biológica es modificada de tal manera que esta tiende a parecerse a la de la población sana conforme progresa el tratamiento. Este patrón de comportamiento de la diversidad biológica puede observarse en los resultados de 4 de los estudios revisados (18) (21) (24) (25), pero estos resultados son heterogéneos y dependen del índice de medición de diversidad biológica utilizado en cada caso. Por ejemplo en el estudio de Kowalska (18), la diversidad biológica alcanzó la de los controles sanos al ser medida mediante el índice de Shannon y las OTUs observadas, pero no alcanzó esa similitud al ser evaluada con el índice de disimilitud de Bray-Curtis.

En contraste, hay estudios en los que no se observa diferencia de la diversidad biológica entre pacientes con EII antes del tratamiento y los controles sanos en al menos una de las comparaciones en la mayoría de los estudios. Solo en 2 estudios se encontró una diversidad claramente diferente entre pacientes con EII antes del tratamiento y los controles sanos (21) (25).

Los estudios revisados muestran resultados variados en cuanto a la influencia del tratamiento con IFX y VDZ sobre la diversidad biológica alfa o beta. Mientras que algunos estudios reportan un incremento en la diversidad (18) (19), lo cual es

generalmente asociado con una mejor salud intestinal; sin embargo, otros no encuentran cambios significativos (17) (23). Estos hallazgos sugieren que la respuesta del microbioma intestinal a estos tratamientos es compleja y podría depender de factores individuales del paciente, incluyendo su microbiota basal y otros factores clínicos.

Taxones bacterianos específicos:

Los taxones bacterianos que son potenciales predictores de la respuesta clínica deberían ser detectados en el estado basal previo al tratamiento y seguidos en su variación, luego de obtener o no una respuesta clínica. Es decir, si un taxon aumenta en el contexto de la respuesta clínica favorable, podría considerarse un taxon beneficioso para el objetivo del tratamiento; pero si el taxon aumenta en el contexto de una respuesta desfavorable, podría considerarse como no beneficioso e incluso predictor de mala respuesta clínica.

En contraposición, si un taxon detectado en el estado basal disminuye en el contexto de una respuesta clínica favorable, esa disminución podría ser considerada como predictor de buena respuesta clínica. Pero si el taxon disminuye en el contexto de una respuesta clínica desfavorable, podemos inferir que la disminución no es beneficiosa para el paciente.

De esta manera quedan definidos dos escenarios claros en los que se pueden observar taxones bacterianos específicos beneficiosos: el aumento y/o la disminución de taxones específicos en el contexto de la respuesta clínica favorable.

Los taxones que aumentan en el contexto de la respuesta clínica favorable incluyen: Lachnospiraceae (19), Methylobacterium, Sphingomonas, Staphylococcus , Streptococcus (17), Blautia (19) (21) , Faecalibacterium, Lachnospira, Roseburia (21), Faecalibacterium, Faecalibacterium Ruminococcaceae, Subdoligranulum, Dialister Veillonellaceae, Bifidobacterium (23), Clostridium sphenoides, Haemophilus (24), Ruminococcus, Eubacterium hallii, Eubacterium eligens, Escherichia y Shigella (26).

Los taxones que disminuyen en el contexto de la respuesta clínica favorable incluyen: Clostridium XI, Clostridium XVIII, Eggerthella, Lachnospiraceae incertae sedis, Parabacteroides, Peptococcus (17), Bifidobacterium longum, Eggerthella, Ruminococcus gnavus, Roseburia inulinivorans, Veillonella parvula (22), Parvimonas , Hungatella y Anaerostipes (26).

En general una microbiota intestinal más diversa está asociado a una respuesta favorable al tratamiento con tratamientos biológicos (16). Y los hallazgos en las variaciones de las especies o géneros bacterianos no deben apartar la idea de una modificación de la diversidad biológica; ya que diversidad biológica y variación de taxones específicos son mediciones diferentes y complementarias.

El aumento de bacterias del género Faecalibacterium es congruente con hallazgos previos que menciona a este género como asociado a desenlaces clínicos favorables por tener propiedades antiinflamatorias (4) (27) (28).

La disminución de Clostridium (17) y Roseburia (21) encontrada en la revisión podrían ser contradictoria a las observaciones reportadas, en las que ciertos géneros de la orden Clostridiales como Faecalibacterium, Roseburia y Clostridium

aumentan en el contexto de una respuesta clínica favorable a la terapia biológica (16). Es importante recordar que estos géneros son conocidos por producir ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen efectos antiinflamatorios y están por lo tanto, relacionados con respuestas clínicas favorables (29). Pero esta diferencia en los hallazgos podría explicarse por la presencia de subespecies bacterianas, la variación en el grupo etario de estudio, el método de estimación de los taxones, el tiempo de seguimiento del paciente o el tipo de terapia biológica. Esto último debido a que se ha encontrado que en pacientes en remisión tras el tratamiento con anticuerpos contra integrinas hay una disminución en la abundancia de *Roseburia* (16).

Los hallazgos en el tratamiento con IFX y VDZ difieren de los hallazgos obtenidos luego de tratamiento no biológico como corticoides, en donde algunos pacientes con enfermedad más severa mostraron una reducción considerable de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta como *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* (3). En otros pacientes tratados con corticoides se han reportado disminuciones de *Faecalibacterium prausnitzii* (5), *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (4).

El contraste de la variación de taxones específicos es aún mayor si hacemos la comparación con tratamientos como Tacrolimus, en donde aumenta la abundancia de bacterias como *Lactobacillus* y *Bacteroides* (4).

Los estudios revisados sugieren que el tratamiento con IFX restaura parcialmente algunas bacterias beneficiosas y reduce algunas bacterias proinflamatorias, aunque no se restableció completamente la composición microbiana normal en algunos

casos, al ser medida mediante índices de diversidad biológica. Este hallazgo es compatible con reportes previos (28) .

Cuando comparamos los resultados con otros tratamientos biológicos usados como el Ustekinumab, los resultados son similares. Ya que en estos pacientes se ha encontrado el aumento de *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcaceae*, *Clostridium XIV* y *Bacteroides* en relación con una respuesta clínica favorable (15). De estos géneros, solo el aumento de *Bacteroides* difiere de los hallazgos en esta revisión.

En contraste, en un estudio con Adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn se encontró una disminución significativa en la proporción del phylum *Proteobacteria* y un aumento de la familia *Lachnospiraceae* en pacientes con buena respuesta clínica (30). el aumento de esta familia tiene similitud con lo encontrado en el tratamiento con IFX (19).

Los estudios revisados incluyen tratamientos con esquemas de administración endovenosa en la terapia de inducción y mantenimiento; sin embargo hay investigaciones con esquemas de administración subcutánea en la terapia de mantenimiento, con buenos resultados clínicos (30) y con un gran potencial de investigación en la modificación de la microbiota intestinal con ese contexto.

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal no termina como los anticuerpos monoclonales como el IFX o VDZ. Hay tratamientos emergentes como los inhibidores de JAK, anticuerpos anti-IL-23 y moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (31), que pueden mejorar las opciones terapéuticas en una enfermedad sin cura definitiva en la actualidad.

V. CONCLUSIONES:

Los estudios revisados muestran una tendencia general hacia un aumento en la abundancia de géneros bacterianos beneficiosos, y una disminución en taxones patogénicos, tras el tratamiento con IFX y VDZ.

No se puede identificar un patrón único de variación biológica ni de variación de taxones específicos. Probablemente porque en los pacientes analizados intervienen otros factores como que pueden modificar la respuesta de la microbiota como: otros tratamientos médicos administrados durante la terapia con IFX o VDZ, el tiempo de seguimiento, el grupo etario, la nutrición enteral, el estado nutricional, etc. En casi todos los estudios estos factores no fueron considerados.

La identificación de patrones específicos en la variación de la microbiota puede ayudar a personalizar los tratamientos para los pacientes con EII, pero deberían considerarse instrumentos de medición estandarizados tanto en la diversidad biológica como en la determinación de taxones específicos.

Los múltiples instrumentos para analizar la diversidad biológica y para cuantificar los géneros y especies bacterianas, genera resultados heterogéneos con grandes variaciones entre los grupos estudiados.

La presente revisión tiene como principal limitación, el ser una observación y recopilación de datos que hasta la actualidad no son concluyentes. Pero puede ayudar a tener un mejor entendimiento de los procesos y análisis que están detrás de la búsqueda de un tratamiento personalizado.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2 de abril de 2020;6(1):22.
2. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *The Lancet*. agosto de 2023;402(10401):571-84.
3. Schirmer M, Franzosa EA, Lloyd-Price J, McIver LJ, Schwager R, Poon TW, et al. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol*. 8 de enero de 2018;3(3):337-46.
4. O'Reilly C, Mills S, Rea MC, Lavelle A, Ghosh S, Hill C, et al. Interplay between inflammatory bowel disease therapeutics and the gut microbiome reveals opportunities for novel treatment approaches. *Microbiome Res Rep* [Internet]. 26 de septiembre de 2023 [citado 15 de agosto de 2024];2(4). Disponible en: <https://www.oaepublish.com/articles/mrr.2023.41>
5. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 13 de febrero de 2017;2(5):17004.
6. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA*. 12 de septiembre de 2023;330(10):951.
7. Eltantawy N, El-Zayyadi IAEH, Elberry AA, Salah LM, Abdelrahim MEA, Kassem AB. A review article of inflammatory bowel disease treatment and pharmacogenomics. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*. 30 de marzo de 2023;12(1):35.

8. Lee JWJ, Plichta D, Hogstrom L, Borren NZ, Lau H, Gregory SM, et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Cell Host & Microbe*. agosto de 2021;29(8):1294-1304.e4.
9. Mah C, Jayawardana T, Leong G, Koentgen S, Lemberg D, Connor SJ, et al. Assessing the Relationship between the Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Disease Therapeutics: A Systematic Review. *Pathogens*. 6 de febrero de 2023;12(2):262.
10. Kers JG, Saccenti E. The Power of Microbiome Studies: Some Considerations on Which Alpha and Beta Metrics to Use and How to Report Results. *Front Microbiol*. 3 de marzo de 2022;12:796025.
11. He Z, Shao T, Li H, Xie Z, Wen C. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Gut Pathog*. diciembre de 2016;8(1):64.
12. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 de diciembre de 2021;78(12):1343.
13. Durazzi F, Sala C, Castellani G, Manfreda G, Remondini D, De Cesare A. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. *Sci Rep*. 4 de febrero de 2021;11(1):3030.

14. Hermann-Bank ML, Skovgaard K, Stockmarr A, Larsen N, Mølbak L. The Gut Microbiotassay: a high-throughput qPCR approach combinable with next generation sequencing to study gut microbial diversity. *BMC Genomics*. diciembre de 2013;14(1):788.
15. Doherty MK, Ding T, Koumpouras C, Telesco SE, Monast C, Das A, et al. Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients. Fraser CM, editor. *mBio*. 2 de mayo de 2018;9(2):e02120-17.
16. Estevinho MM, Rocha C, Correia L, Lago P, Ministro P, Portela F, et al. Features of Fecal and Colon Microbiomes Associate With Responses to Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. mayo de 2020;18(5):1054-69.
17. Wang Y, Gao X, Zhang X, Xiao F, Hu H, Li X, et al. Microbial and metabolic features associated with outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn's disease. *Gut Microbes*. 1 de enero de 2021;13(1):1865708.
18. Kowalska-Duplaga K, Kapusta P, Gosiewski T, Sroka-Oleksiak A, Ludwig-Słomczyńska AH, Wołkow PP, et al. Changes in the Intestinal Microbiota Are Seen Following Treatment with Infliximab in Children with Crohn's Disease. *JCM*. 4 de marzo de 2020;9(3):687.
19. Zhuang X, Tian Z, Feng R, Li M, Li T, Zhou G, et al. Fecal Microbiota Alterations Associated With Clinical and Endoscopic Response to Infliximab

- Therapy in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 23 de octubre de 2020;26(11):1636-47.
20. Salamon D, Gosiewski T, Krawczyk A, Sroka-Oleksiak A, Duplaga M, Fyderek K, et al. Quantitative changes in selected bacteria in the stool during the treatment of Crohn's disease. *Advances in Medical Sciences*. septiembre de 2020;65(2):348-53.
 21. Wang Y, Gao X, Ghazlane A, Hu H, Li X, Xiao Y, et al. Characteristics of Faecal Microbiota in Paediatric Crohn's Disease and Their Dynamic Changes During Infliximab Therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*. 28 de febrero de 2018;12(3):337-46.
 22. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, et al. Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host & Microbe*. mayo de 2017;21(5):603-610.e3.
 23. Ventin-Holmberg R, Höyhty M, Saqib S, Korpela K, Nikkonen A, Salonen A, et al. The gut fungal and bacterial microbiota in pediatric patients with inflammatory bowel disease introduced to treatment with anti-tumor necrosis factor- α . *Scientific Reports*. 22 de abril de 2022;12(1):6654.
 24. Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MVA, Zoetendal EG, Salonen A, et al. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *American Journal of Gastroenterology*. junio de 2015;110(6):921-30.

25. Zhou Y, Xu ZZ, He Y, Yang Y, Liu L, Lin Q, et al. Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction. Ercolini D, editor. *mSystems*. 27 de febrero de 2018;3(1):10.1128/msystems.00188-17.
26. Dovrolis N, Michalopoulos G, Theodoropoulos GE, Arvanitidis K, Kolios G, Sechi LA, et al. The Interplay between Mucosal Microbiota Composition and Host Gene-Expression is Linked with Infliximab Response in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms*. 20 de marzo de 2020;8(3):438.
27. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota: Inflammatory Bowel Diseases. agosto de 2009;15(8):1183-9.
28. Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *IJMS*. 14 de febrero de 2023;24(4):3817.
29. Zhang Z, Zhang H, Chen T, Shi L, Wang D, Tang D. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell Commun Signal*. diciembre de 2022;20(1):64.
30. Ribaldone DG, Caviglia GP, Abdulle A, Pellicano R, Ditto MC, Morino M, et al. Adalimumab Therapy Improves Intestinal Dysbiosis in Crohn's Disease. *JCM*. 9 de octubre de 2019;8(10):1646.

31. Bretto E, Ribaldone DG, Caviglia GP, Saracco GM, Bugianesi E, Frara S.
Inflammatory Bowel Disease: Emerging Therapies and Future Treatment
Strategies. *Biomedicines*. 11 de agosto de 2023;11(8):2249.