



ARTÍCULO ORIGINAL

Alternativa de tratamiento con células madre en pacientes con colitis ulcerosa

Alternative stem cell therapy in patients with ulcerative colitis

Yantiel Francés-Acosta¹  , Medardo Rodríguez-López¹ , Adisnubia Martín-Ruiz¹ , Abel Pimienta-Lorenzo¹ , Aymee Mayor-Porras¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba

Recibido: 16 de noviembre de 2021

Aceptado: 18 de noviembre de 2021

Publicado: 21 de diciembre de 2021

Citar como: Francés-Acosta Y, Rodríguez-López M, Martín-Ruiz A, Pimienta-Lorenzo A, Mayor-Porras A. Alternativa de tratamiento con células madre en pacientes con colitis ulcerosa. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(6): e5347. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5347>

RESUMEN

Introducción: la colitis ulcerosa es una enfermedad crónica, inflamatoria, ulcerosa y recidivante del tracto gastrointestinal, que evoluciona por recaídas.

Objetivo: determinar la efectividad del tratamiento alternativo con células madre en los paciente con diagnóstico de colitis ulcerosa, en el Hospital "Abel Santamaría Cuadrado" de Pinar del Río en período del 2018-2020.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo. El universo estuvo constituido por 425 pacientes y la muestra quedó conformada por 135 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa que cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron las historias clínicas individuales.

Resultados: predominó el grupo de edades de 45-54 años (44 %) y el sexo femenino (59,25 %). Predominaron los malos hábitos dietéticos (65,1 %); la ingestión de medicamentos (40 %) y el tabaquismo (32,5 %); además de los antecedentes patológicos familiares de colitis ulcerosa (48,1 %). Predominaron las deposiciones mucosanguinolentas (65,1 %), la rectorragia (48,1 %) y el dolor abdominal (23,7 %); así como el método endoscópico (69,6 %). Se constató una evolución satisfactoria (93,5 %) con la aplicación de la terapia celular.

Conclusiones: el sexo femenino y el grupo de edades entre 45 - 54 años fueron los predominantes. Los factores de riesgo predominantes fueron, los malos hábitos dietéticos y la ingestión de medicamentos. Preponderó la colitis ulcerosa como antecedente patológico familiar. Las deposiciones mucosanguinolentas, la rectorragia, y el dolor abdominal, fueron los síntomas más relevantes. El procedimiento endoscópico constituyó el método más importante y quedó demostrada la efectividad del método alternativo con células madre autólogas.

Palabras clave: Células Madre; Colitis Ulcerosa; Terapia Celular.

ABSTRACT

Introduction: ulcerative colitis is a chronic, inflammatory, ulcerative and relapsing disease of the gastrointestinal tract, which evolves by relapses.

Objective: to determine the effectiveness of alternative treatment with stem cells in patients diagnosed with ulcerative colitis at Abel Santamaria Cuadrado General Teaching Hospital, Pinar del Rio province in the period of 2018-2020.

Methods: a descriptive, longitudinal and prospective study was conducted. The target group consisted of 425 patients and the sample comprised 135 patients with a diagnosis of ulcerative colitis who met the inclusion criteria. Individual medical records were reviewed.

Results: the age group 45-54 years (44 %) and female sex (59,25 %) predominated. Poor dietary habits (65,1 %), medication intake (40 %) and smoking (32,5 %) predominated, as well as a family history of ulcerative colitis (48.1 %). Mucous bloody stools (65,1 %), rectorrhagia (48,1 %) and abdominal pain (23,7 %) predominated, as well as the endoscopic method (69,6 %). A satisfactory evolution (93,5 %) was observed with the application of stem cell therapy.

Conclusions: female sex and the age group 45-54 years were predominant. The main risk factors were poor dietary habits and medication intake. Ulcerative colitis predominated as a family pathological history. Mucous bloody stools, rectorrhagia and abdominal pain were the most relevant symptoms. The endoscopic procedure was the most important method and the effectiveness of the alternative method with autologous stem cells was demonstrated.

Keywords: Stem Cells; Colitis, Ulcerative; Immunotherapy, Adoptive.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba principalmente dos entidades clínicas, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). A pesar de los notables progresos realizados en las últimas décadas en el conocimiento de las causas y los mecanismos implicados en el desarrollo de la EII, la etiología de esta sigue sin estar aclarada. Se postula que, para su desarrollo se requiere de la interacción de varios factores genéticos, ambientales (se incluyen la microflora endógena) e inmunológicos, que darían lugar a una respuesta inmune exagerada.⁽¹⁾

La colitis ulcerosa (CU), enfermedad crónica, inflamatoria, ulcerosa y recidivante del tracto gastrointestinal, que evoluciona por recaídas; se origina en la mucosa y submucosa del colon, lo que daña el revestimiento interno del tejido intestinal y se caracteriza por la presencia de moco y sangre en las evacuaciones, acompañada por dolor abdominal; la localización del dolor depende de la extensión de la enfermedad.⁽¹⁾

Hasta hace unos años, el objetivo del tratamiento de la CU consistía en inducir y mantener la remisión clínica de los pacientes a largo plazo libre de corticoides. Actualmente, los objetivos del tratamiento son más ambiciosos e incluyen, entre otros, la cicatrización de las lesiones mucosas con la finalidad de disminuir la tasa de complicaciones y la necesidad de cirugía, incluye el uso de agentes antiinflamatorios no específicos, como los aminosalicilatos, los corticoides, los inmunosupresores y los fármacos anti-TNF.⁽²⁾

A pesar de la creciente utilización y optimización de tratamientos inmunosupresores y biológicos, la necesidad de resección intestinal en la CU se ha mantenido estable en las últimas décadas, con la existencia de una proporción de pacientes que no responden a los tratamientos aprobados en la actualidad o que van a perder la respuesta a estos a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad, por lo que son necesarios nuevos enfoques terapéuticos que, en condiciones ideales, deberían alterar el curso natural de la enfermedad, basados en mejorar la calidad en el diagnóstico clínico, endoscópico e histológico de la misma, lo que permita una detección temprana, así como un adecuado seguimiento y posterior tratamiento.⁽²⁾

La terapia celular, en un intento de «restablecer el sistema inmunológico» revoluciona la perspectiva de tratamiento para aquellos pacientes con CU en los que la terapia convencional no ha sido eficaz y a los cuales no se les puede ofrecer una alternativa válida de tratamiento quirúrgico. Las células madre son células indiferenciadas que, a través de la replicación, tienen la capacidad tanto de autorrenovación como de diferenciación en células maduras especializadas.⁽²⁾

Las propiedades biológicas de las células madre y su capacidad de autorrenovación y regeneración de tejidos, junto con su capacidad inmunomoduladora, han suscitado un enorme interés para el tratamiento de enfermedades graves inmunológicamente mediadas, dentro de ella la CU. La terapia celular se puede dividir en dos áreas diferentes: la terapia con células madre y las terapias con células inmunes tolerogénicas como, por ejemplo, las células dendríticas.⁽³⁾

El tratamiento con células madre en pacientes con CU, es avalado en todo el mundo, debido al aumento en su incidencia en la mayoría de los reportes en la última década. En Cuba, en los últimos 10 años transcurridos hay informes con relación a este aspecto, donde se plantea una incidencia de 7 a 10 casos por 100 000 habitantes por año y una prevalencia de 50-80 casos por 100 000 habitantes por año. Pinar del Río no está lejos de esta realidad, aunque se comienzan a dar los primeros pasos en el empleo de las células madres para el tratamiento de dicha enfermedad.⁽³⁾

La valoración de los resultados de la aplicación de dicho tratamiento, en Pinar del río aún no está documentada. El disponer de una evaluación permitiría incrementar evidencias útiles para la práctica profesional y los servicios y de esta forma demostrar que es un tratamiento efectivo, de mayor aceptación por los pacientes que genera menor número y gravedad de complicaciones. Se aportarían elementos adicionales como parte de la experiencia, al conocimiento que ya se tiene de sus ventajas y en relación a las características demográficas de los pacientes.⁽³⁾

Por todo lo expuesto, la actual investigación tiene como objetivo determinar la efectividad del tratamiento alternativo con células madre en los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa, en el Hospital "Abel Santamaría Cuadrado" de Pinar del Río en período del 2018-2020.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo con el objetivo de evaluar la efectividad de la aplicación de células madres como tratamiento alternativo en la colitis ulcerosa, en el Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", en el período de 2018 - 2020.

El universo estuvo constituido por 425 pacientes con elementos clínicos y resultado de investigaciones de laboratorio, sugestivos de colitis ulcerosa a los que se les realizó endoscopia digestiva baja con toma de biopsia, de los cuales se seleccionó una muestra de forma intencional y quedó conformada por 135 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa que cumplieron con los criterios de inclusión.

Entre los criterios de inclusión se tuvo en cuenta pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico, endoscópico e histológico de colitis ulcerosa y que desearon participar en la investigación.

Se revisaron las historias clínicas individuales de los pacientes, lo que permitió la elaboración de una base de datos que facilitó la obtención de los resultados.

Al grupo seleccionado, antes de comenzar la terapia celular, se le realizó una estimulación con factores estimuladores de colonias de granulocitos de producción nacional: específicamente el **Leukocin**, medicamento que se presenta en bulbos de 300 mg, se utilizaron 40 mg/kg de peso, distribuidos en cuatro subdosis de 10 mg/kg de peso, cada 12 horas, una vez realizada la estimulación, si no se presentaron reacciones adversas, ni efectos secundarios, se procedió a la recolección de las células madre, mediante aféresis. En esta técnica, se separaron los componentes de la sangre, donde estaban incluidas las células madre que se utilizaron posteriormente en el trasplante por vía endovenosa.

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Predominó el grupo de edades de 45-54 años (44 %) y el sexo femenino (59,25 %) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la muestra de estudio según edad y sexo. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". 2018-2020.

Edad	Femenino		Masculino		Total	
	No	%	No	%	No	%
18 -24	4	5	1	1,8	5	3,7
25-34	6	7,5	4	7,2	10	7,4
35-44	12	15	7	12,8	19	14,9
45-54	26	32,5	18	32,7	44	32,5
55-64	20	25	15	27,3	35	25,6
65-75	10	12,5	8	14,6	18	13,3
+ 75	2	2,5	2	3,6	4	2,6
Total	80	100	55	100	135	100

Fuente: Base de datos primarios

Predominaron los malos hábitos dietéticos (65,1 %); seguido de la ingestión de medicamentos (40 %) y el tabaquismo (32,5 %) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de la muestra de estudio, según factores de riesgo asociados.

Factores de riesgo asociados	No	%
Antecedentes familiares	12	8,8
Malos Hábitos dietéticos	88	65,1
Tabaquismo	44	32,5
Apendicetomía	7	5,1
Ingestión de medicamentos	54	40,0
Total de pacientes	135	100

Fuente: Base de datos primarios

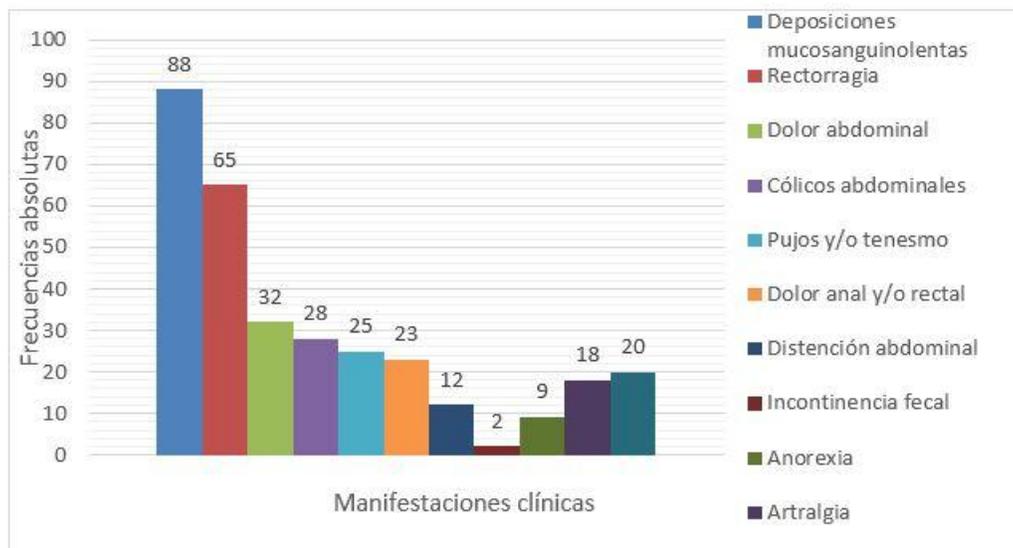
Predominó entre los antecedentes patológicos familiares la colitis ulcerosa (48,1 %) y la colitis crónica inespecífica (33,3 %) (Tabla 3).

Tabla 3. Antecedentes patológicos familiares en la muestra estudiada.

Antecedentes Patológicos Familiares	No	%
Colitis Ulcerosa	65	48,1
Enfermedad de Crohn	2	1,4
Colitis crónica inespecífica	45	33,3
Sin antecedentes	23	17,0
Total de pacientes	135	100

Fuente: Base de datos primarios

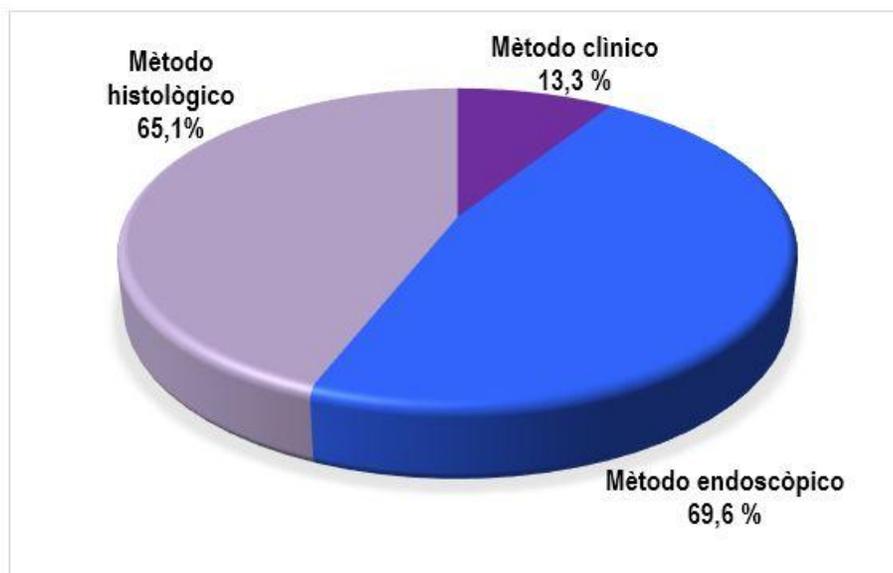
Predominaron las deposiciones mucosanguinolentas (65,1 %), seguido de la rectorragia (48,1 %) y el dolor abdominal (23,7 %). (Fig. 1)



Fuente: Base de datos primarios

Fig 1. Manifestaciones clínicas presentes en la muestra estudiada.

Predominó el método endoscópico (69,6 %); seguido del método histológico (65,1 %). (Fig. 2)



Fuente: Base de datos primarios

Fig 2. Distribución de la muestra de estudio según exámenes diagnósticos realizados.

Se constató un predominio de una evolución no satisfactoria (65,9 %), seguido de la satisfactoria con el tratamiento convencional (34,1 %).

Se constató un predominio de una evolución satisfactoria (93,5 %), seguido de la no satisfactoria con la aplicación de la terapia celular como tratamiento alternativo con células madre (6,5 %).

DISCUSIÓN

La colitis ulcerosa causa una continua inflamación de la mucosa del colon, usualmente sin presentar granulomas en la biopsia. Afecta al recto y en diferente medida y continuamente el colon, se caracteriza por un curso de remisiones y exacerbaciones, con características clínicas, bioquímicas e histológicas heterogéneas.

Resultados similares a la presente investigación mostraron estudios realizados por Taxonera Carlos,⁽⁴⁾ *Specialist care in the management of inflammatory bowel disease*. y por López Cortés R.,⁽⁵⁾ en estudios realizados sobre calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales.

De la misma forma Paredes Méndez,⁽⁶⁾ evidenció que uno de los datos más relevantes obtenidos en su estudio fue la influencia del sexo, donde existe una diferencia significativa en las mujeres sobre los hombres, resultados similares a los de la presente investigación.

En relación con la edad, Hano García OM y col.,⁽⁷⁾ en un estudio de caracterización de pacientes con colitis ulcerosa atendidos en centro de nivel terciario, encontraron una preponderancia en el grupo de 30 y 40 años, esto coincide en alguna medida con la investigación actual.

Bufadel G. ME.,⁽⁸⁾ reporta una mayor frecuencia para la colitis ulcerosa entre los 20-40 años, y un segundo ascenso menor luego de los 60 años.

Otros estudios, sin embargo, encontraron como resultado que la edad de presentación de la enfermedad es más frecuente entre la tercera y la quinta década de la vida. Afecta a ambos sexos por igual, aunque algunos autores refieren que es ligeramente más frecuente en mujeres. Por lo que se puede plantear como criterio del autor que el contexto pudiera influir de alguna manera en el sexo y los grupos de edades, si se parte de la diversidad de criterios de diferentes autores.⁽⁹⁾

Meligrana Noelia E .y col.,⁽¹⁰⁾ en un estudio realizado sobre factores ambientales en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, encontraron que la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal aumenta paralelamente con el sobrepeso y la obesidad. En su estudio constataron que entre el 20 y 35 % de los casos tenían sobrepeso, de ahí que se reconozca a la obesidad como un estado perpetuo de inflamación crónica y en relación directa con hábitos alimentarios de ingestión de grasa animal.

También plantea que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), alteran la composición del moco al inhibir la secreción de bicarbonato y prostaglandinas e inhiben la secreción de fosfolípidos, lo que altera la permeabilidad intestinal, aspecto a tener en cuenta si se considera que el 40 % de la muestra estudiada consumía estos medicamentos de forma permanente y a la vez difiere de la presente investigación, no se registró el uso de paracetamol como medicamento que predispone en la aparición de la colitis.⁽¹⁰⁾

Por otro lado, estudios han demostrado que el tabaquismo se asocia a mayor riesgo de crisis, cirugía y falta de respuesta a tratamiento, presente, en el actual estudio, en el 32,5 % de los pacientes. Se ha descrito que el hábito de fumar exacerba el grado de discapacidad en pacientes con enfermedad colónica, no así en el grupo con colitis ulcerosa, lo que se podría explicar por su asociación a un curso más severo, mayor frecuencia de recaídas y recurrencia postquirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn.⁽⁸⁾

Durante la etapa de revisión y búsqueda bibliográfica se pudo constatar que la incidencia de estas enfermedades ha aumentado, tanto en los países desarrollados, como los que se encuentran en vías de desarrollo. Se plantea que este cambio epidemiológico, sea producto de la interacción entre los factores genéticos y ambientales con la microbiota, estos últimos han sido definidos bajo el término de exposomas, que incluye todos los factores ambientales que se pueden presentar desde el nacimiento del individuo hasta la muerte del mismo, lo que afecta la evolución de diferentes enfermedades.⁽⁸⁾

De la misma forma, Spekhorst LM, y col.,⁽¹¹⁾ en estudios realizados sobre enfermedades inflamatorias intestinales, afirman que se han identificado factores genéticos, inmunes, vasculares y ambientales que participan en el proceso inflamatorio crónico del intestino. Este se caracteriza por la aparición de una lesión inmunoinflamatoria relacionada con una disfunción de la respuesta inmunitaria intestinal por la que se pierde la tolerancia a ciertos antígenos intraluminales o la capacidad de limitar la inflamación intestinal. De ahí la importancia que se le debe dar a esta dimensión de la variable antecedentes familiares, en relación a la colitis ulcerosa.

Bufadel G. ME,⁽⁸⁾ en un estudio titulado: Enfermedades inflamatorias intestinales, declara que en la colitis ulcerosa los síntomas inicialmente son graduales e intermitentes. La diarrea con sangre y/o mucus y la rectorragia son los síntomas más frecuentes, asociada a pujo, tenesmo rectal y urgencia defecatoria. Según la extensión de la enfermedad se puede acompañar de compromiso del estado general, pérdida de peso, fiebre o dolor abdominal tipo cólico que cede al obrar, estas manifestaciones clínicas y su incidencia coinciden con las identificadas en el presente estudio.

Medina B Enrique y col.,⁽¹³⁾ en un estudio realizado sobre enfermedad inflamatoria intestinal en el año 2010, encontraron que el cuadro clínico depende de la extensión de la enfermedad y del grado de actividad. Por lo general, el paciente consulta cuando ya han pasado varias semanas desde el comienzo de los síntomas, que incluyen la diarrea con sangre, síntoma que más casos aportó a su estudio.

Si se parte de que los síntomas más frecuentes de la colitis ulcerosa son, la diarrea líquida y frecuentemente sanguinolenta o con moco asociada a urgencia defecatoria, tenesmo, dolor abdominal cólico, fiebre y pérdida de peso, se puede decir que los resultados del presente estudio coinciden casi en la totalidad con otros estudios realizados y revisados.

La colitis ulcerosa al ser una enfermedad crónica, se caracteriza por períodos de activación y remisión de la enfermedad, recrudescimiento de los síntomas de forma espontánea o provocada por factores como enfermedades intercurrentes, uso de antibióticos o falta de adherencia a terapia específica de colitis ulcerosa. Se asocia a manifestaciones extraintestinales como la artritis, a pesar de encontrarse presente solo en 18 casos de la muestra de estudio para un 13,3 % de la misma.

Yamamoto-Furusho JK y col.,⁽¹⁴⁾ exponen resultados similares al presente estudio, a pesar de realizarse en países desarrollados con una alta tecnología, el mismo argumenta que independientemente de los medios con que se cuente para un diagnóstico certero, el método clínico es aun de gran utilidad por su innegable aplicabilidad en la medicina.

Existe una gran cantidad de pacientes que acuden de forma tardía a las consultas de gastroenterología y a la consulta de colitis, ya que son tratados con otros diagnósticos y no por enfermedades inflamatorias y más específicos la colitis ulcerosa, por lo que constituye uno de los problemas actuales. En estos casos, se hace el diagnóstico endoscópico a través de la colonoscopia o la rectosigmoidoscopia (examen de elección), el que permite visualizar la mucosa del colon en toda su extensión, y a su vez, tomar una o varias muestras de la mucosa del mismo a fin de obtener un resultado histológico, en caso de no realizarse en la fase aguda, puede no coincidir el resultado histológico con el endoscópico.

Estudios similares al presente encontraron en una muestra aleatoria de pacientes, que el abandono al tratamiento convencional, fue uno de los problemas que conspiraron con los resultados satisfactorios en la evolución de la enfermedad estudiada, similares resultados a los del actual estudio, que demuestra la disminución de la calidad de vida de los pacientes con colitis ulcerosa.^(15,16)

Las células madre producen células hijas comprometidas con diferentes linajes celulares que se diferencian en diversos tipos de células especializadas, no solo morfológicamente, sino también funcionalmente y pueden ser embrionarias o somáticas o adultas.⁽⁴⁾

La terapia celular ha revolucionado la medicina moderna con su aplicación en múltiples enfermedades, en casi todos los órganos y sistemas del cuerpo humano, el hecho de sustituir las células de un tejido dañado por otras células del mismo paciente, ya es una realidad, constituyendo la base de la terapia celular y la medicina regeneradora y pasando a ser un gran avance de la biomedicina.⁽⁶⁾

La terapia celular se utiliza en diferentes enfermedades, cardiovasculares, neurológicas, metabólicas, óseas, oftalmológicas y gastrointestinales.⁽⁴⁾

Ante las potencialidades que ofrece la capacidad regenerativa de las células madre adultas, son muchos los investigadores motivados en su aplicación y uso. Existe, varios países, un trabajo sólido en este sentido, ejemplo de ellos son: Japón, España, EEUU, Italia y México, con resultados satisfactorios en la enfermedad de Crohn. Los estudios demuestran la remisión de la enfermedad en el 80 % de los casos y una mejoría considerable en la calidad de vida de estos pacientes.⁽¹⁷⁾

Según plantea Gonzalez-Pujana A y col.,⁽³⁾ se han identificado dos poblaciones de células humanas que migran al intestino, una involucrada en la formación de vasos sanguíneos y la otra que pueden reponer las células intestinales y modelar la inflamación. El mismo plantea que una mezcla de estas células puede ser utilizada como tratamiento inyectable en la enfermedad inflamatoria intestinal. El revestimiento del intestino tiene una de las mayores tasas de renovación celular en el cuerpo, todos los tipos de células se renuevan semanalmente a partir de este conjunto de células que se encuentran en un área del intestino conocida como la cripta.

El estudio realizado García Olmo,⁽¹²⁾ en un grupo de pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias demostró, que las células madre migran y sobreviven en un intestino inflamado, lo que coincide en alguna medida, con el presente estudio donde los resultados, clínicos, endoscópicos e histológicos en los pacientes que recibieron el tratamiento lo confirmaron.

Se concluye que predominó el sexo femenino sobre el masculino y el grupo de edades entre 45 - 54 años y 55 - 64, respectivamente. Los factores de riesgo más representativos fueron, los malos hábitos dietéticos y la ingestión de medicamentos. Preponderó de la colitis ulcerosa como antecedente patológico familiar y la colitis crónica inespecífica. Las deposiciones mucosanguinolentas, seguido de la rectorragia, y el dolor abdominal, fueron los síntomas más relevantes. El procedimiento endoscópico, unido al histológico constituyeron los métodos de gran importancia para el diagnóstico definitivo y quedó demostrada la efectividad del método alternativo con células madre autólogas, en relación al método convencional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

YFA: se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

MRL y AMR: se encargó de la conceptualización, investigación, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

APL y AMP: participó en la conceptualización, investigación, redacción - borrador original. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5347

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016[Citado: 25/01/2021]; 14(3): 348-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.001>
2. R.K. Burt, Y. Loh, W. Pearce, N. Beohar, W.G. Barr, R. Craig, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. JAMA [Internet]. 2008 [Citado: 25/01/2021]; 299(8): 925-936. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.8.925>
3. Gonzalez-Pujana A, Vining KH, Zhang DKY, Santos-Vizcaino E, Igartua M, Hernandez RM, et al. Multifunctional biomimetic hydrogel systems to boost the immunomodulatory potential of mesenchymal stromal cells. Biomaterials [Internet]. 2020 [Citado: 25/01/2021]; 257: 120266. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763614/>
4. Taxonera C. Specialist care in the management of inflammatory bowel disease. Rev. esp. enferm. Dig. [Internet]. 2016 [Citado: 25/01/2021]; 108(10): 607-608. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082016001000001&lng=es.
5. López Cortés R, Marín Fernández B, Hueso Montoro C, Escalada Hernández P, Sanz Aznarez AC, Rodríguez Gutiérrez C. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2016 [Citado: 25/01/2021]; 39(1): 123-131. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000100014&lng=es.
6. Paredes-Méndez J, Otoyá-Moreno G, Mestanza-Rivas-Plata AL, Lazo-Molina L, Acuña-Ordoñez K, Arenas-Gamio JL et al. Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima-Perú. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2016 [Citado: 25/01/2021]; 36(3): 209-218. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000300004&lng=es
7. Hano García OM, Andrade Gomes S, Villa Jiménez OM, González Fabian L, Wood Rodríguez L. Caracterización de pacientes con colitis ulcerosa atendidos en centro de nivel terciario. Rev cubana med [Internet]. 2016 Mar [citado 20/12/2021]; 55(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000100005&lng=es
8. Bufadel ME. Enfermedades inflamatorias intestinales [Tesis]. Universidad de Chile; 2019. [Citado: 25/01/2021]. Disponible en: <file:///C:/Users/MEDICOS/Desktop/HACER/Tesis%20CU%20Leidy/Bibliografía%20tesis%20CU/1>

9. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut [Internet]. 2011 [Citado: 25/01/2021]; 60(6): 780-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21209123/>
10. Meligrana NE, Quera R, Figueroa C, Ibáñez P, Lubascher J, Kronberg U, et al. Factores ambientales en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev. méd. Chile [Internet]. 2019 [Citado: 25/01/2021]; 147(2): 212-220. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000200212&lng=es.
11. Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. [Internet]. 2014 [Citado: 25/01/2021]; 20(41): 15374-15381. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223272/>
12. García O. Enfermedad inflamatoria intestinal y células madres. [Internet]. 2018 [Citado: 25/01/2021]; 10(7): Disponible: <https://isanidad.com/158570/dr-garcia-olmo-propiedades-antiinflamatorias-celulas-madres>
13. Medina B E. Enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP [Internet]. Madrid; 2019 [Citado: 25/01/2021]. P151-160. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/eii.pdf>
14. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2017 [Citado 25/01/2021]; 82(1): 46-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979414/>
15. Sánchez A, Caballo-Escribano C. Funcionamiento y calidad de vida en personas con enfermedades crónicas: poder predictivo de distintas variables psicológicas. Enferm. glob [Internet]. 2017 [Citado: 25/01/2021]; 16(46): 281-294. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-
16. Fernández Martín C, Martín Maroto C, Salazar Fernández L. Evaluación mediante las redes sociales de la información con la que cuentan los pacientes con EII. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2018 [Citado: 25/01/2021]; 110(5): 274-284. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000500002
17. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, Lemmens B, Sagaert X, Bessissow T, et al. A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis [Internet]. 2017 [Citado: 25/01/2021]; 11(3):305-313. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27571771/>