



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL REGIONAL ISSSTE MORELIA**

**Evaluación del índice neutrófilos/linfocitos como  
biomarcador no invasivo de actividad de la  
enfermedad inflamatoria intestinal**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:

GRADO DE ESPECIALISTA

EN:

**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**ESPERANZA EDITH RODHE BERNAL HERNÁNDEZ**

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O  
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES):  
**VICENTE ROJAS LÓPEZ**  
**JOSE ANTONIO GÓMEZ GARIBAY**

Morelia, Michoacán 2023



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**ISSSTE**

INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



**HOSPITAL REGIONAL MORELIA  
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

Asunto: Proyecto de investigación  
Morelia, Michoacán. A 25 de mayo del 2023

**C. DRA. ESPERANZA EDITH RODHE BERNAL HERNANDEZ  
INVESTIGADORA PRINCIPAL  
PRESENTE:**

**ATT'N DR. VICENTE ROJAS LÓPEZ  
ASESOR TITULAR DE TESIS**

En relación a su proyecto de investigación titulado "Evaluación del índice neutrófilos/linfocitos como biomarcador no invasivo de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal" posterior a la revisión por nuestros evaluadores consideramos que desde la perspectiva del Comité de Ética en Investigación, cumple con los requisitos de tener valor social y científico para ser llevado a cabo.

Consideramos que la capacidad del equipo de investigación y la selección de los sujetos participantes es justa y equitativa y responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación, sin que represente riesgo para los participantes y beneficia el conocimiento científico de los resultados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es adecuado y cumple con el requisito de confidencialidad de los datos y derecho a la privacidad.

Dado lo anterior, este comité que el proyecto se ejecute en los términos mencionados.

COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION	AREA	No. DE REGISTRO
HOSPITAL REGIONAL ISSSTE MORELIA	MEDICINA INTERNA	No. 2.11.15.4.2/CEI/008/2023

Se recuerda al investigador que al llevar a cabo este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo).

ATENTAMENTE

  
DR. ERNESTO CAMILO LUNA ROMAN  
VOCAL

  
DRA. EUGENIA MORELOS FIGAREDO  
VOCAL

  
MACH SUSANA YURITZI ANGUIANO HUERTA  
VOCAL

Recibi original  
VICENTE ROJAS LÓPEZ

Recibi original  
Esperanza Edith Rodhe  
Bernal Hernández  
Rodhe Edith



**2023  
Francisco  
VILLA**



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**ISSSTE**

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO DE MICHOACÁN

**HOSPITAL REGIONAL MORELIA  
DIRECCIÓN  
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL REGIONAL MORELIA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**  
Morelia, Michoacán, 08 de junio del 2023

**DRA. ESPERANZA EDITH RODHE BERNAL HERNÁNDEZ  
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**ASUNTO: Dictamen del Comité de Investigación  
APROBACIÓN**

**Título del proyecto:** *"Evaluación del índice neutrófilos/linfocitos como biomarcador no invasivo de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal"*

Código asignado por el Comité de Investigación: **No.2.11.15.4.2/CI/22/2023**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité de Investigación y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	N° y/o Fecha Versión	Decisión
PROTOCOLO	Mayo-2023, Versión: CI-22-02-2023	Aprobado
CONSENTIMIENTO INFORMADO	No aplica	Aprobado

Este protocolo tiene vigencia de mayo del 2023 a mayo del 2024

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité de Investigación un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia. El Comité dispone de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las obligaciones del Investigador las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

**ATENTAMENTE**

**I. S. S. S. T. E.**  
Hospital Regional Morelia  
Morelia, Michoacán.  
**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

**Dr. Fabián Gutiérrez Hernández  
Presidente del Comité de Investigación**

C.c.p. Dirección. Para su conocimiento  
Coordinación de Enseñanza e Investigación. Para su conocimiento





GOBIERNO DE  
**MÉXICO**



ISSSTE  
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

HOSPITAL REGIONAL MORELIA

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Morelia, Michoacán a 4 de agosto del 2023  
ASUNTO: DICTAMEN

**DRA. ESPERANZA EDITH RODHE BERNAL HERNÁNDEZ**  
**MÉDICO RESIDENTE ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA**  
**PRESENTE**

AT'N: DR. VICENTE LÓPEZ ROJAS  
ASESOR TITULAR DE TESIS

Por este conducto hago de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado **"Evaluación del índice neutrófilos/linfocitos como biomarcador no invasivo de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal"**; con número de registro **No. 2.11.15.4.2/CI/22/2023** ha sido **APROBADO** como **estudio de investigación terminado**; por los integrantes del Comité de Investigación e invitados expertos en la línea de investigación, integrada por: Dr. Ramón Eduardo Hernández Cadena, Dr. Carlos Ernesto García Mejía y la Dra. Lindsay Zarahí Plata López, una vez que se realizó la revisión del informe final, por lo que se autoriza para su impresión y continuar con trámites de titulación, ya que cumple con los requisitos para ser considerada un instrumento de evaluación para el examen recepcional para obtener el grado académico de médico especialista en Medicina Interna y/o para fines de publicación.

Sin más por el momento, quedo al pendiente para cualquier aclaración.

ATENTAMENTE

**DR. FABIÁN GUTIERREZ HERNÁNDEZ**  
**PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**

C.c.p. Dra. Martha Sánchez Pérez  
Coordinadora de Enseñanza e Investigación

I. S. S. S. T. E.  
Hospital Regional Morelia  
Morelia, Michoacán.  
ISSSTE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN ISSSTE





GOBIERNO DE  
**MÉXICO**



NUEVO  
**ISSSTE**  
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

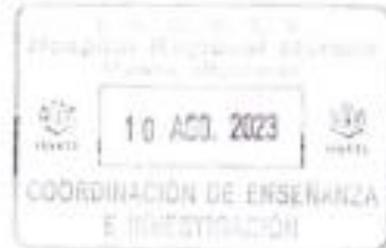
**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**TITULO DE LA TESIS**

EVALUACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO  
BIOMARCADOR NO INVASIVO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL

**No. Registro**

NO. 2.11.15.4.2CI-22-02-2023



Dra. Martha Sánchez Pérez

Coordinadora de Enseñanza del Hospital Regional de Morelia ISSSTE

Dr. José Antonio Gómez Garibay

Asesor de Tesis



2023  
**Francisco  
VILLA**

## DEDICATORIA

A mi familia

A todos los doctores que fueron parte de mi formación

A mis Amigos

A mis pacientes que me hicieron crecer como persona y médico

*"Nuestra recompensa se encuentra  
en el esfuerzo y no el resultado  
un esfuerzo total  
es una victoria completa"*

Mahatma Gandhi

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres y hermanas, que son mi pilar y motivación para cumplir todas mis metas.

A Pavel, que siempre me motivo a continuar y no desistir en este camino.

A la Dra. Laura Ramírez que siempre fue un ejemplo a seguir y parte fundamental de mi formación, gracias por todo su apoyo.

Al Dr. Vicente Rojas, que fue un pilar en mi formación como médico residente, que motivo mi ímpetu por este tema de investigación y fue parte fundamental para el desarrollo de este trabajo, infinitas gracias.

Al Dr. José Antonio Gómez, titular de la especialidad, por forjar nuestro crecimiento intelectual y personal.

A la Dra. Plata, por su orientación e incondicional apoyo, infinitas gracias.

A las doctoras Alejandra Galván, Laura García, Donaji Vargas, Consuelo Ramírez, Ángeles Corona, Sandra Escutia, Eugenia Morelos y Rosalva García, por ser parte fundamental en mi formación, por su inmenso apoyo y enseñanza.

A los doctores Heriberto Martínez, Cuauhtémoc Ramírez, Alfredo Arroyo, Armando López, Armando Benítez, Juan Manuel Grajeda, Rubén Toriche, Carlos Rodríguez, Juan Carlos Medina, Luis Medina, Carlos Domínguez, porque siempre mostraron interés en mi formación como médico residente, infinitas gracias.

A la Dra. Gloria Cornejo, que fue un gran apoyo durante mi primer año de residencia.

A mis amigos Gisell, Daniel, Oscar, Lorena, Karina, Arabela, Doralice. Que hicieron este camino más fácil

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	5
2. MARCO TEÓRICO .....	7
2.1 Enfermedad inflamatoria intestinal .....	7
2.1.1 Epidemiología.....	7
2.1.2 Historia natural de la enfermedad .....	9
2.1.3 Calidad de vida .....	10
2.1.4 Factores de riesgo.....	11
2.1.4.1 Genéticos. ....	11
2.1.4.2 Epigenéticos.....	13
2.1.4.3 Microbiota .....	13
2.1.4.4 Ambientales.....	14
2.1.5 Patogénesis.....	15
2.1.5.1 Alteraciones genéticas.....	15
2.1.5.2 Anomalías inmunológicas .....	16
2.1.6 Cuadro clínico .....	27
2.1.7 Características histopatológicas.....	29
2.1.8 Actividad clínica y endoscópica de la enfermedad .....	29
2.1.9 Papel de los biomarcadores en la enfermedad inflamatoria intestinal .....	31
2.1.9.1 Biomarcadores serológicos.....	32
2.1.9.2 Biomarcadores fecales .....	34
2.1.9.3 Otros biomarcadores.....	36
2.1.10 Tratamiento .....	37
2.1.10.1 Convencional .....	37
2.1.10.2 Tratamiento biológico .....	40
2.1.10.3 Tratamiento quirúrgico.....	42
2.2 Índice neutrófilos linfocitos.....	43
2.2.1 Fisiología y fisiopatología del cociente neutrófilo-linfocito. ....	45
2.2.2 Rango normal de valores fisiológicos de INL en adultos .....	47
2.2.3 INL en sepsis, inflamación sistémica y SIRS.....	48
2.2.4 Perspectivas del cociente neutrófilo-linfocito .....	51

2.2.5 Índice neutrófilos linfocitos como biomarcador de enfermedad inflamatoria intestinal .....	53
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	65
4. JUSTIFICACIÓN .....	66
5. HIPÓTESIS .....	68
6. OBJETIVOS.....	69
6.1 Objetivo general .....	69
6.2 Objetivos específicos.....	69
7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....	70
7.1 Diseño y tipo de estudio.....	70
7.2 Población de estudio .....	70
7.3 Universo de trabajo.....	70
7.4 Tiempo de ejecución .....	70
7.5 Definición de grupo a intervenir .....	71
7.6 Criterios de inclusión .....	71
7.7 Criterios de exclusión .....	71
7.8 Criterios de eliminación .....	71
7.9 Tipo de muestro .....	72
7.10 Descripción operacional de las variables .....	72
7.11 Técnica para la recolección de los datos .....	73
7.12 Procesamiento y análisis estadístico .....	73
7.13 Cronograma de actividades .....	74
7.14 Aspectos éticos .....	74
8. RESULTADOS .....	76
9. DISCUSIÓN .....	83
10. CONCLUSIÓN .....	87
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
12. ANEXOS .....	97
Anexo1. Hoja de recolección de datos .....	97
Anexo 2. Formato de confidencialidad de datos .....	98

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### Figuras

Figura 1. Curva ROC que muestra el rendimiento diagnóstico del índice neutrófilos/linfocitos .....	82
--	----

### Tablas

Tabla 1. Distribución por enfermedad, edad y biomarcadores.....	77
Tabla 2 Concentración de VSG en pacientes con CUCI y Crohn .....	78
Tabla 3 Concentración de PCR en pacientes con CUCI y Crohn .....	78
Tabla 4 Reporte de colonoscopia por actividad en pacientes con CUCI y Crohn .....	79
Tabla 5 Asociación del INL y colonoscopia para valorar actividad .....	79
Tabla 6 Reporte de Biopsia por actividad en pacientes con CUCI y Crohn .....	80
Tabla 7 Registro de actividad por clínica en pacientes con CUCI y Crohn .....	80
Tabla 8 Correlación de VSG e índice N/L para actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal .....	81
Tabla 9 Correlación de PCR e índice N/L para actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal .....	81
Tabla 10 Pacientes de acuerdo a la presencia de actividad de acuerdo a la clínica y al índice neutrófilo .....	82

## ABREVIATURAS

**5-ASA** 5-aminosalicilatos

**AAF** anticuerpos antifármaco

**APACHE** clasificación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas

**ARNm** ácido ribonucleico mensajero

**AUC** área bajo las curva

**CAR** cociente proteína C reactiva-albúmina

**CD** células dendríticas

**CF** calprotectina fecal

**CLR** cociente proteína C reactiva-linfocito

**CPA** células presentadores de antígeno

**CU** colitis ulcerosa

**DSS** dextrano sulfato de sodio

**EC** enfermedad de Crohn

**EII** Enfermedad inflamatoria intestinal

**ELISA** ensayo inmunoenzimático

**Fc** fragmento cristalizabile

**GALT** tejido linfoide asociado al intestino

**GB** glóbulos blancos

**GLM** ganglios linfáticos mesentéricos

**GP** glucoproteína

**GWAS** estudios de asociación del genoma completo

**ICAM** molécula unida a la membrana celular

**IFN- $\gamma$**  Interferón  $\gamma$

**IFX** infliximab

**Ig A** inmunoglobulina A

**Ig G** inmunoglobulina G

**IL** interleucina

**IQR** rango intercuartílico

**IV** intravenoso

**LMR** cociente linfocito-monocito

**LPMC** células mononucleares de la lámina propia

**MDSC** células supresoras derivadas de origen mieloide

**MPC-1** proteína quimiotáctica de monocitos 1

**NAR** cociente neutrófilos/albúmina

**NLR** cociente neutrófilo-linfocito

**NOD2** oligomerización de unión a nucleótidos 2

**NTK** linfocitos citolíticos naturales

**PAR** cociente plaqueta-albúmina

**PCR** proteína C reactiva

**PLR** cociente plaqueta-linfocito

**PU1** factor de transcripción

**RAG** gen activador der recombinación

**RCT** receptor celular linfocitos T

**RDW** amplitud de distribución eritrocitaria

**RRPs** receptores de reconocimiento de patrones

**SCID** complejo receptor de linfocitos T

**SII** índice de inmuninflamación sistémica

**SNP** polimorfismo de nucleótido simple

**SOFA** evaluación del fallo multiorganico relacionado con la sepsis

**SRIS** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**TGF- $\beta$**  Factor de crecimiento  $\beta$

**Th17** linfocitos T helper 17

**Th2** linfocitos T helper 2

**TNBS** ácido trinitrobencenosulfónico

**TNF** Factor de necrosis tumoral

**Treg** linfocitos T reguladoras

**UCI** unidad de cuidados intensivos

**VSG** velocidad de sedimentación globular

**WFDC2** molécula antiproteasa

## RESUMEN

**Introducción** La enfermedad inflamatoria intestinal es resultado de la interacción de factores ambientales, genéticos e inmunológicos, con aumento en la incidencia y prevalencia a nivel mundial, que repercute en la calidad de vida. En las últimas décadas se han estudiado nuevos marcadores que determinen actividad, uno de ellos es el índice neutrófilos/linfocitos siendo accesible, de bajo costo, este índice no se ha estudiado en nuestra población por lo que se desarrolló la siguiente línea de investigación.

**Metodología** se realizó un estudio descriptivo transversal observacional retrospectivo, el objetivo del estudio es evaluar el índice neutrófilo-linfocitos como biomarcador de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal. Población a estudiar son los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de gastroenterología del Hospital Regional ISSSTE Morelia en el periodo del 01/01/2021 al 31/12/2022.

**Resultados.** Se revisaron los expedientes de 75 pacientes de los cuales CUCI representó el 70.7% y enfermedad de Crohn el 29.3%. El índice neutrófilos linfocitos presento una sensibilidad del 76%, especificidad 100%, valor predictivo negativo de 91% y valor predictivo positivo 100%. Reportamos un valor de corte  $>2$  del índice neutrófilos/linfocitos para determinar actividad.

**Conclusiones** El índice neutrófilos/linfocitos es útil para evaluar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que, es un reflejo de la desregulación del sistema inmunitario innato y adaptativo, además de ser un biomarcador de bajo costo y accesible, que permitirá realizar ajustes al tratamiento y con esto evitar el riesgo de brote.

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un padecimiento multifactorial, que involucra factores genéticos, ambientales e inmunitarios, afecta a 6.8 millones de personas a nivel mundial, con una incidencia de CUCI 8.8 a 23.1 por 100,000 personas/año, enfermedad de Crohn 10.6 a 29.3 por 100,000 personas/año y la colitis indeterminada se encuentra en un 10-15% de la población, la edad más frecuente de presentación es de los 20 a 40 años con afectación principal al sexo masculino, en México desafortunadamente no existe un registro del número total de pacientes con este diagnóstico. En 2015 Yamamoto *et al.* realizaron un análisis retrospectivo para conocer la carga de esta enfermedad donde se encontró un aumento en el número promedio anual de casos nuevos que fue de 28.8 a 76.1%, lo que significó un aumento en la incidencia promedio anual de 2.6 veces, en el Hospital Regional ISSSTE Morelia se tienen registrados 105 pacientes con diagnóstico de EII. La historia natural es variada con formas de presentación leve con síntomas poco frecuentes hasta síntomas graves, tiene un curso fluctuante de recaídas y remisiones. Una recaída se caracteriza por síntomas y signos objetivos de inflamación, esto aumenta el riesgo de infecciones, desnutrición, lesiones perforantes, abscesos, fístula, neoplasias, que tiene como consecuencia hospitalizaciones, refractariedad a tratamientos establecidos, incapacidad, riesgo de tratamientos quirúrgicos y en casos catastróficos hasta la muerte. Con el tiempo se han estudiado múltiples marcadores que pueden determinar actividad de la enfermedad siendo los más específicos y sensibles la colonoscopia, biopsia, calprotectina fecal y reactantes de fase aguda (VSG, PCR), en los últimos años se ha estudiado el índice neutrófilos linfocitos como biomarcador de inflamación de múltiples enfermedades, especialmente en la enfermedad inflamatoria intestinal, donde se ha relacionado con otros marcadores de actividad para corroborar su utilidad, en los cuales se ha comprobado su beneficio como biomarcador, en nuestro país no se cuenta con estudios que verifiquen su utilidad y desafortunadamente los estudios bioquímicos y de gabinete con los que contamos en esta unidad hospitalaria

para determinar actividad son de difícil acceso o tiempo de espera de los resultados es tardado, lo que aumenta el riesgo de recaídas, hospitalizaciones, incapacidad y aumento de costos hospitalarios, en el que la población principalmente afectada es el grupo etario económicamente activo. Por lo que se realizó un estudio descriptivo, transversal, observacional retrospectivo, con los pacientes que acuden a la consulta externa de gastroenterología y tengan diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en el periodo del 01/01/2021 al 31/12/22, en el que se evaluó el índice neutrófilos linfocitos con otros marcadores de inflamación clínicos, bioquímicos y de gabinete, con el fin de demostrar su utilidad y beneficio como biomarcador de inflamación en la enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI, EC, colitis indeterminada) en nuestra población, al ser de fácil acceso, no invasivo, rápido, reproducible y bajo costo; y que este se pueda utilizar de rutina en la consulta externa de gastroenterología para detectar de manera oportuna la actividad y realizar las intervenciones oportunas, así disminuir el riesgo recaídas, hospitalizaciones, incapacidad y costos hospitalarios.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica del tracto gastrointestinal, resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales que influyen en las respuestas inmunitarias, clínicamente engloba la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y colitis indeterminada.<sup>1</sup>

La enfermedad de Crohn se caracteriza por afectar íleon terminal, ciego, la zona perianal y colon, pero puede afectar a cualquier región del tubo digestivo de forma discontinua. Por otra parte, la colitis ulcerosa afecta recto, parte del colon o a todo el colon en un patrón continuo.<sup>2</sup> Se define con EII no clasificada a los pacientes que por endoscopia e histología no se puede distinguir entre enfermedad de Crohn y CU y si las características siguen siendo indeterminadas tras la evaluación histológica de la colectomía, se describen como colitis indeterminada.<sup>3</sup>

#### 2.1.1 Epidemiología

Acerca de la epidemiología de esta enfermedad, se ha visto afectada desde la segunda mitad del siglo XX e inicios del siglo XXI, con un aumento de prevalencia e incidencia de forma acelerada en los países industrializados, se considera una de las enfermedades gastrointestinales más prevalentes.<sup>1,4</sup>

En cuanto a la distribución por sexo CUCI es ligeramente más frecuente en hombres en un 60%, mientras que la enfermedad de Crohn se encuentra entre un 20 a 30% más frecuente en mujeres.<sup>4</sup> En Europa Occidental, Norteamérica y Oceanía la edad media de aparición es de los 31 a los 34 años.<sup>5</sup>

En Europa se registró la mayor prevalencia de colitis ulcerosa con 505 por 100.000 personas en el sureste de Noruega; enfermedad de Crohn 322 por 100.000 personas en Hesse, Alemania; y en Norteamérica se reportó una prevalencia de colitis ulcerosa de 286,3 por 100.000 personas en EE.UU.; enfermedad de Crohn 318,5 por 100.000 personas en Canadá.<sup>2</sup>

En general la tasa de incidencia oscila entre 0.1 a 58 casos por 100,000 personas/año, en los países recientemente industrializados de Asia, África y Sudamérica ha ido en aumento<sup>2, 6</sup>

La incidencia anual de la CUCI varía entre el 8.8. y 23.1 por 100,000 personas/años en Norteamérica, entre 0.6 y 24.3 por 100,000 personas/años en Europa y entre 7.3 y 17.4 en Oceanía, tiene una distribución bimodal la incidencia con un segundo pico pequeño en la sexta a séptima década de la vida, con un 10 a 15% de los nuevos diagnósticos después de los 60 años de edad.<sup>7</sup>

En relación a la incidencia de la enfermedad de Crohn es de 20.2 casos por 100,000 personas/año en Norteamérica y de 0.3 a 12.7 casos por 100,000 personas-año en Europa.<sup>6</sup>

Durante el primer año del diagnóstico tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn se observan tasas de hospitalización más elevadas, pero descienden en los años subsecuentes. Las tasas de cirugía han disminuido, con un riesgo a 5 años del 33% y el 12% para la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, respectivamente.<sup>8</sup>

En México se realizó un análisis retrospectivo de fuentes de información local del sistema nacional de salud para estimar la carga de enfermedad inflamatoria intestinal en 2015, donde se encontraron los siguientes hallazgos: prevalencia de enfermedad de Crohn del 8.1 al 8.4 por 100,000 habitantes y de colitis ulcerosa crónica

inespecífica del 26.9 al 27.7 por 100,000 habitantes, promedio de tasa de hospitalización por caso de paciente de entrada fue de 1.74 pacientes/año para enfermedad de Crohn y 2.48 pacientes/año para colitis ulcerativa crónica inespecífica. Se reportaron 68 muertes por enfermedad de Crohn y 453 por colitis ulcerativa crónica inespecífica. Por grupo etario ambas enfermedades tienen su pico en el grupo de 20-40 años. La distribución de pacientes por severidad y actividad de acuerdo con las escalas de medición de uso más extendido fue: en casos de enfermedad de Crohn el 50.4% de los pacientes fueron clasificados como moderados a severos (índice de actividad de enfermedad de Crohn y el 66.2% como moderadamente activos a marcadamente activos (índice Harvey Bradshaw. En los casos de CUCI, el 48.0% de los pacientes fueron clasificados como moderados a severos y el 69.3% en grados 2-3 de la escala de Mayo.<sup>9</sup> Desafortunadamente no existe actualización de esta base de datos.

### **2.1.2 Historia natural de la enfermedad**

Hablando de la historia natural de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, se sabe que, es variable, desde formas leves con síntomas infrecuentes hasta enfermedades debilitantes que pueden provocar hospitalización, cirugía y discapacidad. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad inflamatoria intestinal sigue un curso de recaídas y remisiones. Una recaída se caracteriza por síntomas y signos de inflamación aguda. Actualmente se conoce que, durante los periodos de remisión, la inflamación subclínica suele persistir, sobre todo en la enfermedad de Crohn, lo que aumenta el riesgo de progresión a complicaciones estenosantes o penetrantes, estas lesiones intestinales estructurales suelen requerir cirugía.<sup>8</sup>

Ahora bien se sabe que los pacientes con CUCI presentan de síntomas leves a moderados en el momento del diagnóstico, en un intervalo de al menos 2 años desde el diagnóstico hasta el primer brote y la presencia de fiebre o pérdida de peso en el momento del diagnóstico son factores que pueden aumentar el riesgo de recaída

subsecuente. La extensión de la inflamación de la mucosa se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. A pesar de que la mayor parte del tratamiento es médico, aproximadamente entre el 20 y 30% de los pacientes requieren tratamiento quirúrgico.<sup>10</sup>

Por otro lado la enfermedad de Crohn suele ser progresiva y requiere tratamiento quirúrgico, aproximadamente el 50% de los pacientes a los 10 años del diagnóstico requiere cirugía y la recurrencia postoperatoria es muy frecuente, solo 5% de los pacientes tienen resultados normales en la colonoscopia 10 años después de la cirugía. Tienen una tasa de mortalidad de aproximadamente 1.3 a 1.5 veces superior a la de la población general, se encuentra relacionada a complicaciones de la enfermedad como cáncer colorrectal, hipovolemia, malnutrición proteico-calórica y anemia.<sup>4,10</sup>

### **2.1.3 Calidad de vida**

La calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se ve afectada en muchos aspectos, de los cuales destacan: la pérdida de energía como resultado del proceso inflamatorio, anemia y medicación, falta de control a causa de la variabilidad en la naturaleza y curso de la enfermedad, cambios en la imagen corporal ya sea por la medicación o tratamiento quirúrgico, miedo a padecer cáncer y sentimientos de soledad como resultado de las implicaciones físicas y psicológicas de la enfermedad, sentimientos de culpa al no poder llevar una vida normal y las consecuencias que tiene en las personas de su entorno, dificultad en el desarrollo de la actividad laboral, etcétera.<sup>11</sup>

En general las mujeres, clase social baja y nivel educativo bajo muestran peor calidad de vida, los brotes de la enfermedad suponen cambios en la vida laboral y repercuten en la economía del paciente. La depresión, estrés y ansiedad son factores de peor pronóstico de la calidad de vida, con una prevalencia de la

depresión del 12 al 21% y de la ansiedad se encuentra entre el 19 al 35 %. Los brotes de la enfermedad son el factor que mejor predice una peor calidad de vida en la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>12</sup>

#### **2.1.4 Factores de riesgo**

La causa de la EII sigue siendo desconocida, los estudios han aportado pruebas de que la patogenia está asociada a la susceptibilidad genética del huésped, la microbiota intestinal, otros factores ambientales y anomalías inmunológicas, a continuación son comentados.<sup>2</sup>

##### **2.1.4.1 Genéticos.**

La enfermedad inflamatoria intestinal, es quizás, de las enfermedades de las que se tiene mejor estudiada, por su arquitectura genética compleja, el análisis de los genes y loci identificados indica que varias vías desempeñan papeles importantes en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, como lo son la función de barrera epitelial, la defensa innata de la mucosa, la regulación inmunitaria, la migración celular, la autofagia, la inmunidad adaptativa y las vías metabólicas asociadas a la homeostasis celular. La permeabilidad de la barrera epitelial permite la incursión microbiana, que es reconocida por el sistema inmunitario innato, que a continuación lanza respuestas tolerogénicas, inflamatorias y restituidas apropiadas, en parte mediante la secreción de mediadores extracelulares que reclutan a otras células, incluidas las células inmunitarias adaptativas. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han tenido gran éxito en la identificación de factores genéticos y revelación de las vías patogénicas<sup>2,11</sup>

Se han identificado más de 240 loci de riesgo genético no solapados de los cuales aproximadamente 30 loci son compartidos entre la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.<sup>2,6,7</sup>

El dominio de oligomerización de unión a nucleótidos 2 (NOD2) es el primer gen que se encontró asociado a la enfermedad de Crohn, el cual se encuentra frecuentemente mutado en pacientes con enfermedad de Crohn, ocurriendo en alrededor de un tercio de los pacientes. Los pacientes con enfermedad de Crohn asociados con la mutación 1007fs en el gen NOD2 muestran un fenotipo de la enfermedad mucho más grave que otros pacientes que tienen esta enfermedad, mientras que las mutaciones R702W y G908R conducen a un aumento de las respuestas inflamatorias de citoquinas. Se cree que NOD2 es importante como sensor intracelular de componentes bacterianos e inicio de autofagia.<sup>2, 11</sup>

El gen ATG16L1 es esencial para todas las formas de autofagia. Los polimorfismos de este también están relacionados con la enfermedad de Crohn como NOD2. Se ha observado que en ratones la detección selectiva de ATG16L1 produce respuestas deficientes de las células T contribuyen a la alteración de la barrera mucosa al romper la tolerancia a los antígenos intestinales y promover la secreción de IgG e IgA contra la microbiota comensal.<sup>11</sup>

El gen Arg381Gln es un alelo poco común en un polimorfismo de aminoácidos altamente conservado, confiere un efecto protector en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa a través de la modulación del reciclaje del IL-23R y la producción de citoquinas por los macrófagos.<sup>4</sup>

La mayoría de los loci asociados al riesgo se comparten entre poblaciones, pero algunos loci muestran heterogenicidad entre poblaciones; por ejemplo, las variantes de NOD2 e IL23R están presentes en la mayoría de los pacientes europeos, pero no en los pacientes de ascendencia asiática oriental.<sup>2</sup>

#### 2.1.4.2 Epigenéticos

Los cambios epigenéticos se describen en la literatura como la modificación de la estructura del gen que no se explica por anomalías en las secuencias del ADN, los mecanismos más estudiados en la EII son la metilación del ADN y ARN no codificantes. Estas alteraciones pueden ser inducidas por factores ambientales como el tabaquismo y la dieta. El aumento de la metilación del ADN puede cambiar notablemente la actividad transcripcional y el nivel de expresión de los genes en la mucosa intestinal, que repercute en el riesgo y progresión de la enfermedad. Los microARN son un grupo de ARN no codificantes, en la enfermedad inflamatoria intestinal pueden intervenir en la diferenciación de las células T, en la autofagia y a señalización de Th 17. Tienen evidencia significativa para demostrar su participación en el inicio y la progresión de la enfermedad.<sup>13</sup>

#### 2.1.4.3 Microbiota

Se tiene conocimiento actualmente que el intestino humano alberga aproximadamente 100 billones de organismos microbianos diferentes, aproximadamente el 99% son Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria, que constituyen la microbiota. Esta es necesaria para la homeostasis y la función intestinal, proporciona beneficios relacionados con protección frente a patógenos, nutrición, metabolismo y sistema inmunitario.<sup>2</sup>

Es importante mencionar que estos microorganismos contienen alrededor de 100 veces más genes que el genoma humano. La microbiota intestinal puede verse influida por la dieta, los probióticos, los prebióticos, los antibióticos, las enzimas exógenas, el trasplante de microbiota fecal y otros factores ambientales, es necesaria para la homeostasis y la función intestinal. La tolerancia a la microbiota intestinal debe mantenerse para beneficiarse de su coexistencia; por el contrario, la

colonización con microbios patógenos específicos podría ser perjudicial para el huésped, provocando enfermedades.<sup>14</sup>

La literatura menciona que enfermedad inflamatoria intestinal parece ser el resultado de respuestas inmunitarias anormales del huésped a la microbiota intestinal. El desequilibrio de los patrones de reconocimiento molecular asociado a patógenos y la inmunidad innata frente a microorganismos patógenos y comensales es crítico para la protección frente a lesiones intestinales y la mortalidad asociada, lo que contribuye al desarrollo de la inflamación intestinal. Se ha descrito que la composición de la microbiota intestinal en la EII está alterada en comparación con la de personas sanas, existe una disminución de bacterias con capacidades antiinflamatorias y el aumento de bacterias con capacidades inflamatorias, los cambios más evidentes son la reducción de la diversidad de la microbiota y menor abundancia de Firmicutes.<sup>13</sup>

En el caso de la enfermedad de Crohn se ha demostrado disminución de *F. pausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus torques* y *Clostridium lavalense*. En pacientes con CUCI se observó defecto de la colonización de *F. prausnitzii* durante la remisión y recuperación de la población tras la recaída, se asocia con el mantenimiento de la remisión clínica.<sup>6</sup>

#### **2.1.4.4 Ambientales**

Se ha demostrado que la ingesta de fruta y verdura se ha asociado a un menor riesgo de enfermedad de Crohn; la ingesta de comidas rápidas que contienen muchos alimentos ricos en grasa y azúcar puede exacerbar el desarrollo de la enfermedad de Crohn. Los ácidos grasos de cadena media son más eficaces para acelerar la inflamación intestinal. En la mayoría de los países occidentales desarrollados, los alimentos ricos en azúcar han sido reconocidos como uno de los factores de riesgo de la enfermedad de Crohn, y los aditivos alimentarios artificiales

prevalentes en las dietas occidentales pueden promover la inflamación intestinal al interferir con la función de barrera en el intestino.<sup>2, 6, 15</sup>

Respecto al tabaquismo es un factor de riesgo bien definido, modificador específico de la enfermedad, que empeorara la enfermedad de Crohn al tiempo que protege contra la colitis ulcerosa.<sup>15</sup> Se ha demostrado que fumar afecta a las respuestas inmunitarias celulares y humorales y favorece la producción de moco colónico. La nicotina, un contenido esencial de los cigarrillos, tiene un efecto inhibitor sobre la función de las células Th2, pero no tiene ningún efecto sobre la función de las células Th1. Fumar perjudica la autofagia, proceso implicado en la enfermedad de Crohn.<sup>2, 6</sup>

Por otro lado existe registro de que la apendicetomía demuestra un efecto divergente en la EII, ya que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad de Crohn, mientras que es protector para la colitis ulcerosa.<sup>6, 7, 16</sup>

### **2.1.5 Patogénesis**

Para empezar la patogenia de la EII aún no se comprende por completo y está compuesta por varios factores como lo son la inmunidad, genéticos, ambientales y microbiota intestinal, la disfunción inmune a tomado importancia en las últimas décadas.<sup>17</sup> A continuación se desarrollan cada uno de estos factores.

#### **2.1.5.1 Alteraciones genéticas**

El estudio del genoma completo (GWAS) identificó tres loci de susceptibilidad relacionados con la función de barrera epitelial en pacientes con colitis ulcerosa: el HNF4A, que regula la expresión de las uniones celulares; CDH1, que codifica la cadherina E, un componente principal de las uniones adherentes; y LAMB1, que codifica la subunidad beta 1 de la laminina, expresada en la membrana basal intestinal.<sup>2</sup>

Muchos de los genes identificados están implicados en diferentes aspectos de la inmunidad intestinal, como la función de barrera de la mucosa intestinal, autofagia, restitución epitelial, defensa microbiana y regulación de la inmunidad adaptativa. Estos genes pueden intervenir en el desarrollo, evolución e historia natural de la enfermedad.<sup>7</sup>

### **2.1.5.2 Anomalías inmunológicas**

Se caracterizan por daño epitelial, expansión de la inflamación impulsada por la microbiota intestinal y un gran número de células que se infiltran en la lámina propia, incluidas las células T, células B, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos; asociado a un fallo de la regulación inmunitaria para controlar la respuesta inflamatoria. Las células activadas de la lámina propia producen altos niveles de citocinas proinflamatorias en el tejido local, como TNF, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  y citocinas de la vía IL-23/Th17.<sup>17</sup>

En la enfermedad de Crohn, las células linfoides innatas se han implicado en la patogénesis, las tipo 1 intraepiteliales y de la lámina propia se encuentran expandidas en íleon, muestran mayor expresión de citocinas IL 17 e IL 22, factores de transcripción y receptores de citocinas.<sup>18</sup>

#### **2.1.5.2.1 Desregulación de inmunidad innata**

Con respecto a la inmunidad innata, está formada por la función de barrera de la mucosa intestinal, proteínas antibacterianas, valor de pH ácido del estómago para limitar el crecimiento microbiano, células inmunitarias innatas, citocinas y moléculas innatas. El inicio de la respuesta inmunitaria a la microbiota intestinal está estrechamente regulado, y esta regulación determina la aparición de tolerancia

inmunitaria o de una respuesta inflamatoria defensiva. La alteración del equilibrio de estas respuestas puede causar enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>19</sup>

Es importante comentar que las células linfoides innatas tienen un papel importante en la homeostasis de la mucosa intestinal y la EII, ya que proporcionan defensa antimicrobiana y regula el mantenimiento reparación de la mucosa. Se subdividen en 3 grupos, según sus vías de desarrollo, factor de transcripción y expresión de citocinas.<sup>20</sup>

Se ha demostrado que las citoquinas proinflamatorias, secretadas durante la inflamación intestinal, como el TNF o el IFN- $\gamma$ , pueden aumentar la permeabilidad epitelial regulando las uniones estrechas y promoviendo la apoptosis. El IFN- $\gamma$  aumenta la permeabilidad paracelular e induce la endocitosis de las proteínas transmembrana de las uniones estrechas. La elevada tasa apoptótica de las células epiteliales también conduce a la disminución de la función de barrera epitelial observada en la enfermedad inflamatoria intestinal. La apoptosis permite la pérdida de iones y agua y la entrada de pequeños antígenos. La IL-13, una citocina Th2 efector clave en la colitis ulcerosa, también muestra la capacidad de deteriorar la función de barrera epitelial al afectar a la apoptosis epitelial, las uniones estrechas y la velocidad de restitución.<sup>21</sup>

Dentro de este marco deberá considerarse que los factores de crecimiento y las citoquinas pueden mejorar, proteger y reparar el epitelio intestinal. Las deficiencias del transporte de electrolitos incluyen la hiporrespuesta de la secreción electrogénica de aniones, la reducción de la síntesis de canales de sodio epiteliales, la reducción de la absorción de cloruro de sodio y la alteración del gradiente electroquímico.<sup>22</sup>

Un ejemplo claro de esto es lo que sucede en la CUCI, donde el daño a la barrera epitelial se da por una alteración en la síntesis de la sulfatación de la mucina

colónica, con lo que se produce un aumento de la permeabilidad y esto permite mayor captación de antígenos lumbinales.<sup>23, 24</sup>

#### 2.1.5.2.2 Células dendríticas.

Son atraídas por quimiocinas, como CCL20, o por direccioninas, como la molécula-1 de adhesión celular a la direccionina vascular de la mucosa y se acumulan en los focos inflamatorios. En correlación con la acumulación de grandes cantidades de células dendríticas en el intestino, las plasmocitoides y mieloides están regulados a la baja en la sangre periférica de pacientes con enfermedad activa.<sup>2</sup>

En las lesiones de la enfermedad de Crohn se encuentra el número de poblaciones de células dendríticas CD83<sup>+</sup> y ICAM-3 específica que capta la no integrina (DC-SIGN<sup>+</sup>) aumentadas significativamente, mientras que la IL-12 y la IL-18 sólo se detectan en células dendríticas SIGN<sup>+</sup> y no en CD83<sup>+</sup>. Las células dendríticas procedentes de los ganglios linfáticos mesentéricos de pacientes con enfermedad de Crohn inducen la respuesta Th1.<sup>2, 6, 21, 22</sup>

Se han identificado tres tipos de células dendríticas en los ganglios linfáticos mesentéricos: maduras, mieloides y plasmocitoides. Las mieloides de pacientes con enfermedad de Crohn producen altos niveles de IL-23 y bajos niveles de IL-10. Las células plasmocitoides infiltran la mucosa intestinal, se demuestró que estas células son prescindibles en la patogénesis de la inflamación intestinal durante la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>6</sup>

Referente a las células epiteliales intestinales aisladas de aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn que no expresan ARNm de linfopoyetina del estroma tímico, no pueden controlar la respuesta proinflamatoria mediada por las células dendríticas, lo que conduce a una producción elevada de IL-12, que polariza las respuestas Th1. La expresión de NOD2 en las células dendríticas también puede

desempeñar un papel crítico en su respuesta a los microorganismos, ya que las células dendríticas derivadas de pacientes con enfermedad de Crohn deficientes en NOD-2 tienen una menor capacidad para inducir la producción de IL-17.<sup>2, 6, 21</sup>

En conclusión, estos datos indican que las células dendríticas desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal al influir en la tolerancia a la microbiota comensal y antígenos alimentarios, lo que puede afectar a las respuestas inmunitarias.<sup>2</sup>

#### 2.1.5.3 Células mieloides supresoras.

Se ha observado que cuando aumentan las células supresoras derivadas de mieloides monocíticas CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>/lo tienen la capacidad de suprimir la proliferación de células T, mientras que las células supresoras derivadas de mieloides granulocíticas CD33<sup>+</sup> CD15<sup>+</sup> no suprimen la respuesta de las células T, sino que potencian su proliferación.<sup>21</sup>

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, ya que, se ha demostrado que la acumulación de MDSC (células mieloides supresoras) aumenta en las lesiones durante la progresión de la colitis al cáncer colorrectal. Se ha reportado que la depleción de estas células mediada por anticuerpos en ratones durante la colitis reduce la formación de tumores de colon. En conclusión, las células supresoras derivadas de mieloides pueden desempeñar un papel en la progresión de la colitis al cáncer de colon.<sup>2</sup>

#### 2.1.5.2.4 Macrófagos y células T asesinas naturales.

Ahora bien los macrófagos intestinales desempeñan funciones críticas en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y también son impulsores de la patología

asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. Los macrófagos de la lámina propia capturan y eliminan inmediatamente las bacterias que penetran en la capa epitelial sin iniciar una respuesta inflamatoria, son vitales para mantener la homeostasis. Tienen un patrón de expresión de marcadores de superficie único: alta expresión de CX3CR1 y baja expresión de moléculas coestimuladoras, receptores Fc para IgA e IgG, receptores del complemento e integrina  $\alpha 2\beta 1$ . Expresan muchos receptores inhibidores, como los receptores CD172a, CD200R1, IL-10R y TGF- $\beta$ .<sup>17</sup>

La función de los macrófagos intestinales se ve influenciada por los correspondientes factores solubles, como la IL-10 y el TGF- $\beta$ , secretados por una amplia gama de tipos celulares, como las células epiteliales, los fibroblastos, los miofibroblastos subepiteliales y los linfocitos.<sup>2</sup>

Enfatizando que los macrófagos también desempeñan un papel en la tolerancia mediante la inducción de células T anérgicas o Treg y pueden influir en la diferenciación de células T ingenuas en tipos celulares Th1, Th2 o Th17.<sup>25</sup>

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el número de macrófagos aumenta en la mucosa inflamada con los principales macrófagos CD14<sup>hi</sup>HLA-DR<sup>dim</sup> que pueden iniciar una respuesta rápida a los antígenos microbianos lumbinales, a diferencia de los macrófagos residentes. Expresan altos niveles de moléculas coestimuladoras, como CD40, CD86 y CD80.<sup>2</sup>

En conclusión los macrófagos favorecen el desarrollo y mantenimiento de la inflamación intestinal.

#### 2.1.5.2.5 Células T NK.

En pacientes con CUCI que tienen la lámina propia inflamada se encuentra un mayor número de células T que expresan el marcador NK CD161, pero no en la

enfermedad de Crohn. Estas células pueden responder a CD1d con una mayor producción de IL-13.<sup>23</sup>

#### 2.1.5.2.6 Citocinas.

En la enfermedad inflamatoria intestinal, existe un marcado aumento en la producción local de diversos mediadores inflamatorios inespecíficos, como radicales libres, leucotrienos, quimiocinas y citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral y citocinas relacionadas con el TNF y la familia de citocinas IL-6: IL-12, IL-23, IL-17, IL-18 y TGF- $\beta$ , que siguen la afluencia de células inflamatorias al tejido intestinal.<sup>20</sup>

La IL-1 tiene un papel clave en la patogénesis de la EII, en la CUCI la fracción  $\beta$ , promueve la inflamación y se expresa en la mucosa colónica. En relación a la enfermedad de Crohn se encuentra IL-18 aumentada en la mucosa. IL-18 aumenta la respuesta de Th1.<sup>21, 22, 23</sup>

#### 2.1.5.2.7 Factor de necrosis tumoral.

Se ha demostrado que los niveles de TNF aumentan en la mucosa intestinal, las heces y las muestras de sangre. Además, los niveles están correlacionados con la actividad clínica de la enfermedad de Crohn.<sup>6, 22</sup>

El bloqueo anti-TNF no sólo puede promover la apoptosis de las células T activadas, sino que también puede proteger a las células epiteliales de la apoptosis y del compromiso de la unión estrecha en el epitelio gastrointestinal.<sup>2</sup>

Se ha reportado que el ligando 1A similar al TNF (TL1A) es un importante mediador de la inflamación intestinal. La secreción de TL1A se induce en CPA por ligandos

TLR y reticulación FcR, en fagocitos mononucleares CX<sub>3</sub>CR1<sup>+</sup> por microbiota adherente asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y en células T por estimulación RCT. Los niveles de TL1A están aumentados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>22</sup>

Los macrófagos CD14<sup>+</sup> de la lámina propia de los pacientes con enfermedad de Crohn producen un mayor nivel de TL1A, y TL1A promueve la producción de IL-17 e IFN- $\gamma$  inducida por aloantígenos a partir de células T. Además, se ha demostrado que los polimorfismos en el gen TL1A (TNFSF15) están asociados a un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal. La reducción de la expresión de TL1A/TNFSF15 en monocitos y macrófagos se asocia con la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>17</sup>

En conclusión, TL1A está implicado en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal, modulando la gravedad de la inflamación y la fibrosis intestinales.<sup>2</sup>

#### 2.1.5.2.8 Interleucina-6.

Actualmente se ha demostrado que los niveles de IL-6 están aumentados en el suero y la mucosa intestinal de pacientes con enfermedad de Crohn activa. Además, el nivel de IL-6 se correlaciona positivamente con la actividad clínica de la enfermedad, la frecuencia de las recaídas y la gravedad de los signos endoscópicos e histopatológicos de inflamación en la enfermedad de Crohn. Es probable que los macrófagos y las células T de la lámina propia sean los principales productores de IL-6.<sup>25</sup>

Por lo que es importante comentar que en la inflamación intestinal, la IL-6 ejerce su efecto a través de la unión a la forma soluble de su correspondiente receptor sIL-6R. Los niveles de sIL-6R y del complejo IL-6/sIL-6R aumentan en el suero de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. A continuación, el complejo IL-

6/sIL-6R activa las células T gp130-positivas que carecen de IL-6R, lo que conduce a la translocación de STAT-3 y la subsiguiente activación de la transcripción de los genes antiapoptóticos Bcl-2 y Bcl-xl. Por lo tanto, esta vía confiere resistencia contra la apoptosis de las células T intestinales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>2</sup>

#### 2.1.5.2.9 Desregulación del sistema inmunitario adaptativo.

Como se ha comentado previamente la desregulación del sistema inmunitario innato provoca anomalías funcionales del sistema inmunitario adaptativo, esto es de vital importancia ya que revela las características de los procesos inflamatorios crónicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. El sistema inmunitario adaptativo juega un papel central en la progresión de los eventos inflamatorios crónicos observados en la EII.<sup>26</sup>

Es importante mencionar que las células CD4<sup>+</sup> Th desempeñan un papel fundamental en la orquestación de las respuestas inmunitarias adaptativas frente a diversos microorganismos infecciosos. Tras su activación por el complejo receptor de células T, las células T CD4<sup>+</sup> naïve pueden diferenciarse en diferentes tipos de células Th en presencia de diferentes citoquinas, incluyendo Th1, Th2, Th17 y Th9, y células T reguladoras inducibles (iTreg).<sup>17</sup>

Cabe destacar que en la enfermedad de Crohn está causada por una respuesta inmunitaria Th1 demasiado agresiva y recientemente se ha descrito una activación excesiva de la vía IL-23/Th17 ante antígenos bacterianos en individuos genéticamente predispuestos. La infiltración resultante del intestino por granulocitos y macrófagos conduce a una liberación de enzimas, intermediarios reactivos del oxígeno y citoquinas proinflamatorias, todo lo cual causa ulceración discontinua e inflamación de todo el grosor de la pared intestinal que a menudo incluye

granulomas. Por el contrario, en la CUCI se considerarse una enfermedad "tipo Th2" caracterizada por un aumento de las cantidades de IL-5 e IL-13.<sup>6, 7, 26</sup>

Finalmente las células Th17 y Treg están implicadas tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, mientras que las células Th9 participan predominantemente en la patogénesis de la colitis ulcerosa.<sup>25</sup>

#### 2.1.5.2.10 Células Th1.

Se sabe que las células T de la lámina propia del colon de pacientes con enfermedad de Crohn producen grandes cantidades de IFN- $\gamma$  y aumentan la expresión de IL-12R $\beta$ 2, T-bet y STAT4. Se ha demostrado que los linfocitos de la lámina propia productores de IFN- $\gamma$  se acumulan en la mucosa y que los macrófagos de los pacientes con enfermedad de Crohn producen altos niveles de IL-12. En la fase inicial de la enfermedad de Crohn, las células T de la mucosa montan una respuesta Th1 típica que se asemeja a un proceso infeccioso agudo y desaparece gradualmente con la progresión a la enfermedad de Crohn tardía. Con todo esto se puede concluir que Th1 desempeña un papel en la patogénesis de la enfermedad de Crohn.<sup>27</sup>

#### 2.5.2.11 Células Th9.

Recientemente se tiene conocimiento de que las células Th9, se encuentran aumentadas en la mucosa intestinal de pacientes con CUCI, están caracterizadas por la producción de IL-9, son inducidas por IL-4 y TNF- $\beta$ . Se ha demostrado que Th9 altera la función de la barrera intestinal, bloqueando la proliferación de las células epiteliales intestinales y regulando la baja expresión de proteínas de unión estrecha. Los niveles de IL-9 en la mucosa pueden reflejar grado de actividad de la enfermedad. Finalmente la literatura sugiere un papel proinflamatorio de la vía

Th9/IL-9 en la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en la colitis ulcerosa.<sup>26</sup>

#### 2.1.5.2.12 Células Th17.

Se describe que las células Th17 se encuentran predominantemente en la luz intestinal y su principal función es defender al huésped de la invasión de microorganismos patógenos. En la EII se encuentran elevadas en sangre periférica y mucosa intestinal en etapa activa.<sup>25</sup>

La ubicación de estas células en la CUCI es en la lámina propia de y en la submucosa y la muscularis propia de los pacientes con enfermedad de Crohn. Y las IL-21, IL-22 y IL-23 se encuentran aumentadas en el tejido inflamado de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>2</sup>

Es importante destacar que las células Th17 tienen un receptor de quimiocinas 6 (CCR6) en la superficie y migran a sitios específicos del tejido intestinal bajo la acción del ligando CCR6, CCL20 y secretan IL-17, IL-21, IL-22 y TNF- $\alpha$ . Sin embargo, la proliferación anormal de células Th17 en presencia de desregulación inmunitaria puede inducir respuestas inmunitarias anormales y mediar el desarrollo de la EII.<sup>17</sup>

Los GWAS sugieren que al menos más de 20 SNP (polimorfismo de nucleótido simple) están vinculados a loci asociados con redes intracelulares reguladoras de Th17 y transducción de señales, lo que indica un papel importante de Th17 en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria, incluyendo IL-23R, IL-12B, JAK2, STAT3 y CCR6.<sup>2,17,25</sup>

### 2.1.5.2.13 Células Treg.

En la literatura está descrito que las células Treg protegen principalmente frente a la autoinmunidad *in situ*, pero las iTreg inhiben principalmente las respuestas inmunitarias frente a antígenos ambientales y alimentarios en el intestino. La disfunción de las Treg en la EII se debe a un número defectuoso de Treg o a su función supresora, que no puede controlar la inflamación intestinal. Un ejemplo de esto, los pacientes con una mutación del gen FOXP3 tienen Treg defectuosas y siempre sufren inflamación intestinal. En comparación con los controles sanos, el número de Treg disminuye en la sangre periférica pero aumenta en el colon inflamado de los pacientes con EII.<sup>26</sup>

Es importante considerar que el equilibrio entre las Treg y Th17 a nivel intestinal es importante y necesario para prevenir respuestas inmunitarias desreguladas.<sup>26</sup>

Se ha documentado que las Treg de memoria pueden convertirse en células Th17 en condiciones inflamatorias, en las que la IL-1 es la molécula clave para promover la conversión. Se ha encontrado una subpoblación híbrida de Treg de memoria que coexpresan Foxp3 y ROR $\gamma$ t y que ejercen funciones supresoras pero secretan concomitantemente IL-17. En presencia de IL-1, IL-2, IL-23 y TGF- $\beta$ , las células Th17 humanas se diferencian preferentemente a partir de células reguladoras naïve naturales, en lugar de a partir de células T naïve CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> convencionales. En conjunto, estos hallazgos ilustran que la deficiencia de Treg puede estar asociada con la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>2, 26</sup>

En conclusión las alteraciones genéticas, del microbiota y la desregulación del sistema inmunitario innato y adaptativo, pueden desencadenar una serie de reacciones que llevarán al desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

### 2.1.6 Cuadro clínico

A continuación se describen las características más importantes en relación a la presentación clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal.

En la literatura actual se describe que la CUCI puede clasificarse a su vez en tres tipos en función del grado de afectación colónica: proctitis, colitis del lado izquierdo y colitis extensa. La proctitis afecta al 30-60% de los pacientes y sus síntomas incluyen hemorragia rectal, tenesmo y tenesmo vesical. La colitis del lado izquierdo afecta al 16-45% de los pacientes y éstos presentan síntomas de proctitis además de diarrea y cólicos abdominales. La forma más agresiva de la CUCI es la colitis extensa, que afecta al 15-35% de los pacientes. Esta forma puede presentar todos los síntomas de la colitis izquierda además de síntomas constitucionales, fatiga y fiebre.<sup>29</sup>

En relación a la EC puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. La EC no es continua y puede afectar a todas las capas de la pared intestinal. Los pacientes con EC presentan síntomas que incluyen dolor abdominal, fiebre y signos clínicos de obstrucción intestinal o diarrea con paso de sangre o moco.<sup>30</sup>

Además de los síntomas gastrointestinales, entre el 25 y el 40% de los pacientes con EI pueden presentar manifestaciones extraintestinales, que afectan principalmente a las articulaciones, la piel, el hígado y los ojos.<sup>28</sup>

Entre las manifestaciones que afectan a las articulaciones se encuentra la artritis periférica, que afecta principalmente a las grandes articulaciones de brazos y piernas, artritis periférica en 5-20%, la artropatía axial en un 20-50%, que produce principalmente dolor en la zona lumbar, las caderas y las nalgas; y la espondilitis anquilosante, que puede provocar la fusión de vértebras con el tiempo.<sup>28, 31</sup>

En piel las manifestaciones que se pueden presentar son: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, psoriasis y úlceras aftosas. La afección del hígado se puede presentar con colangitis esclerosante primaria, que se caracteriza por la inflamación y cicatrización de los conductos biliares. En los ojos se incluyen la epiescleritis, que puede causar hiperemia e inflamación ocular, así como uveítis.<sup>31</sup>

Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en EC son sobre todo de piel y cálculos biliares y en la CUCI se asocia más a osteoporosis y cáncer de colon.<sup>1</sup>

Los síntomas son de leves a graves y pueden poner en peligro la vida. La desnutrición es muy frecuente en la EC porque el intestino delgado es el responsable de la absorción de nutrientes y en esta enfermedad es el sitio de afección más frecuente.<sup>6</sup>

Es importante mencionar que más del 50% de las personas con EC sufren deficiencia de folato y vitamina D, mientras que más del 50% de las personas con CU sufren deficiencia de hierro.<sup>6,7</sup>

En resumen la EC suele afectar al íleon y a una parte del intestino grueso, sin embargo puede, afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, incluidos la boca, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el recto y el ano, se asocia sobre todo con dolor abdominal y problemas como fístulas y lesiones rectales. En cambio, las personas con CUCI suelen padecer dolores intermitentes que coinciden con las deposiciones. En la EC, el intestino delgado suele inflamarse, mientras que la CUCI se limita al colon y se encuentra sobre todo en algunas partes del intestino grueso, incluidos el colon y el recto. En la CUCI, el intestino grueso se inflama y el delgado funciona de forma normal.<sup>6, 7, 30</sup>

### 2.1.7 Características histopatológicas

No existe una característica histológica que sea diagnóstica de CUCI, pero se ha descrito que la combinación de plasmocitosis basal, atrofia y distorsión difusa de las criptas, irregularidad de la superficie de las vellosidades y depleción del moco sugieren el diagnóstico de CU en el contexto clínico correcto. La distribución desigual de la inflamación en el colon o en las biopsias puede ocurrir en pacientes con enfermedad de larga evolución o después del tratamiento.<sup>7, 32</sup>

Respecto a la enfermedad de Crohn presenta histológicamente una submucosa engrosada, inflamación transmural, ulceración fisurada y granulomas, mientras que la inflamación en la colitis ulcerosa se limita a la mucosa y la submucosa con criptitis y abscesos de las criptas.<sup>6, 32</sup>

Se tiene registro de que del 5-15% de los pacientes con EII, las evaluaciones endoscópicas e histológicas no pueden distinguir entre colitis de Crohn y CUCI, y estos pacientes se etiquetan como EII no clasificada (EII-U), o si las características siguen siendo indeterminadas tras la evaluación histológica de la colectomía, se describen como colitis indeterminada. La EII-U es más frecuente en niños que en adultos. En una pequeña proporción de pacientes con CU su diagnóstico se cambia posteriormente a EII-U o enfermedad de Crohn.<sup>3, 32</sup>

### 2.1.8 Actividad clínica y endoscópica de la enfermedad

A continuación se explicaran las diferentes clasificaciones o índices para evaluar la actividad de la EII, ya sea, por clínica o endoscopia.

La puntuación de Mayo para la colitis ulcerosa se utiliza como herramienta clínica y endoscópica compuesta. La puntuación de 0-12 incluye una medida de la frecuencia de las deposiciones, la hemorragia rectal, una evaluación global del médico y una medida de la inflamación de la mucosa en la endoscopia, clasifica la enfermedad en

remisión  $<2$  y enfermedad grave  $>9$ . La puntuación parcial de Mayo utiliza los componentes no invasivos de la puntuación completa y se correlaciona bien con las percepciones de los pacientes sobre la respuesta al tratamiento.<sup>22,34</sup>

Se ha utilizado la clasificación de Montreal para la evaluar la actividad de la CUCI, que consta de variables clínicas y bioquímicas (evacuaciones, frecuencia cardiaca, temperatura, hemoglobina enfermedad sistémica y marcadores inflamatorios), que clasifica la enfermedad en S0 remisión, S2 moderada y S3 severa.<sup>34</sup>

Para determinar la actividad clínica de la EC, se utiliza el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI), consta de 8 variables, 7 clínicas (número de heces blandas y líquidas, dolor abdominal, estado general, número de manifestaciones clínicas, toma de antidiarréico, masa abdominal, peso) y 1 parámetro bioquímico (hematocrito), clasifica la enfermedad en remisión  $<150$  puntos, brote leve 150-220 puntos, brote moderado 220-450 puntos y brote grave  $>450$  puntos, desafortunadamente en la práctica clínica, el CAI es engorroso de calcular, requiere datos diarios de los pacientes, está ponderado por la diarrea (que a menudo está causada por factores distintos de la inflamación), no se puede utilizar en pacientes con estomas y no está validado para su uso después de la cirugía.<sup>3, 34</sup>

Sin embargo, el índice de Harvey Bradshaw (HBI) es sencillo de calcular y medir, es menos susceptible a factores de confusión, ya que se basa únicamente en parámetros clínicos, consta de 5 variables clínicas (bienestar general, dolor abdominal, masa abdominal, número de deposiciones líquidas/día y complicaciones) es sencillo de calcular y medir, clasifica la enfermedad en remisión  $<5$  puntos, enfermedad leve 5-7 puntos, enfermedad moderada 8-16 puntos y grave  $>16$  puntos.<sup>6, 34</sup>

Para calcular la actividad clínica de la CUCI, existe el índice de severidad de Truelove-Witts, formado por una combinación de hallazgos clínicos y parámetros de

laboratorio (número de evacuaciones por día, cantidad de sangrado rectal, frecuencia cardíaca, temperatura corporal, hemoglobina y VSG), generando tres estadios de actividad de la enfermedad que son leve, moderado y severo.<sup>6, 34</sup>

Índice Endoscópico de Gravedad de la Colitis Ulcerosa (UCEIS) evalúa el patrón vascular, hemorragia y erosiones o úlceras, clasifica la enfermedad en leve, activa moderada y severa.<sup>34</sup>

La puntuación endoscópica Mayo es otra medida sencilla de la actividad endoscópica que se correlaciona bien con la actividad clínica y biológica, evalúa en cuatro aéreas el colon en: recto, sigmoides, colon descendente y transversal, incluye los siguientes criterios erosiones, ulceraciones, exudados, friabilidad y sangrado.<sup>1, 3</sup>

Para la medición de actividad por endoscopia en la EC, se utiliza el índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn (CDEIS) y la puntuación de actividad endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn (SES-CD). Mientras que el CDEIS es complejo de calcular, la SES-CD es una puntuación endoscópica sencilla, reproducible y fiable. Ambas se utilizan para evaluar la cicatrización completa de la mucosa como criterio de valoración en los ensayos clínicos.<sup>6, 34</sup>

### **2.1.9 Papel de los biomarcadores en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Es importante definir que es un biomarcador, la literatura determina que es una observación biológica que predice un criterio de valoración clínicamente relevante o un resultado intermedio en lugar de un resultado más difícil de observar.<sup>35</sup> Otra definición de biomarcador es una sustancia que puede medirse o evaluarse objetivamente a partir de un tejido o biofluido presente en las muestras objetivo.<sup>28</sup>

Especialmente en el área de la EII, se utiliza para diferenciar la EII de la enfermedad intestinal funcional, monitorizar la actividad de la enfermedad, predecir el efecto terapéutico, predecir la recurrencia, predecir el pronóstico, etc. El biomarcador ideal

es sencillo, no invasivo, rápido, rentable y reproducible. Se ha intentado evaluar con precisión el estado del tracto intestinal de los pacientes con EII mediante análisis de sangre y heces.<sup>35</sup>

Estos métodos no invasivos o mínimamente invasivos son ideales, ya que disminuyen los ingresos hospitalarios.<sup>28</sup> Dado que la endoscopia y otros métodos comentados en la sección anterior requieren procedimientos invasivos e incómodos, se han evaluado otros métodos para diagnosticar y monitorizar la inflamación.

### **2.1.9.1 Biomarcadores serológicos**

En este apartado se mencionaran los biomarcadores serológicos más importantes para determinar actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal.

#### **2.1.9.1.1 Proteína C reactiva**

Iniciando con la proteína C reactiva, se considera una de las más importantes en la inflamación aguda, sintetizada por los hepatocitos y se produce rápidamente tras la liberación de citocinas proinflamatorias, como la IL-6, por los macrófagos y las células T. La semivida de la PCR plasmática se mantiene constante en 19 h en todas las condiciones, por lo que la velocidad de síntesis es el factor determinante de la concentración; por lo tanto, los niveles de PCR representan directamente la fuerza de la estimulación patológica en el organismo. En adultos sanos, la concentración media de PCR es de ~1 mg/L. Sin embargo, tras una estimulación aguda, los niveles de PCR pueden aumentar de forma sustancial, oscilando entre 50 y 500 mg/L.<sup>28, 36</sup>

En condiciones intestinales normales, la concentración de PCR sérica detectada es de 1 a 3 mg/L. En pacientes con inflamación de leve a moderada, los niveles de PCR pueden aumentar hasta 50-100 mg/L en 4-6 h.<sup>28</sup>

En conclusión la PCR es una herramienta eficaz para monitorizar los brotes de inflamación y la eficacia del tratamiento en la EII.

#### 2.1.9.1.2 Velocidad de eritrosedimentación (VSG)

En relación a la determinación de la VSG es una prueba que puede indicar inflamación aguda en pacientes de forma sencilla y económica. Los dos factores principales que la determinan son el grado de agregación de los eritrocitos y el hematocrito, también conocido como volumen celular empaquetado. Esta correlación positiva permite utilizar esta prueba para medir la actividad inflamatoria causada por la EII. Tiene una sensibilidad y especificidad del 66% y el 84%, respectivamente. Sin embargo, la VSG es menos precisa que la PCR para el diagnóstico de la EII.<sup>36</sup>

#### 2.1.9.1.3. ASCA, p-ANCA y otros marcadores de anticuerpos

De acuerdo con los anticuerpos antisaccharomyces cerevisiae (ASCA) y los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA) se han caracterizado como marcadores serológicos de inflamación. Los ASCA se detectaron en el suero del 50-60% de los pacientes con EC y tenían valores diagnósticos de sensibilidad y especificidad del 67% y 92%, respectivamente. Los p-ANCA se detectaron en el suero del 60-70% de los pacientes con CU, y el 15% de los pacientes con EC presentaban anticuerpos. La mayoría de los estudios utilizaron ELISA para detectar ASCA y p-ANCA; una muestra se consideraba positiva cuando se detectaba una concentración de >15 U/ml.<sup>23, 24, 36</sup>

Los anticuerpos anti-porina C de membrana externa (OmpC) y anti-Cbir1, se han detectado positivamente en alrededor del 50-55% de los pacientes con EC, el 5-10% de los pacientes con CU y el 5-8% de los sujetos sanos. Es mejor combinar varios anticuerpos en una sola prueba, ya que disminuye los falsos positivos y negativos.<sup>28</sup>

#### 2.1.9.1.4 Citocinas

Como se mencionó previamente, las citocinas forman parte fundamental de la fisiopatología de la EII, por lo tanto su medición puede ayudar a identificar los casos de brote o remisión.

De estos el más estudiado ha sido el TNF- $\alpha$ , que puede encontrarse en niveles elevados en el tracto gastrointestinal de los pacientes con colitis y desempeña un papel importante en la inflamación de la mucosa. El TNF- $\alpha$  en la mucosa inflamada de los pacientes con EII; debe considerarse un biomarcador potencial por su fuerte correlación con la inflamación en el organismo.<sup>36</sup>

Hay otras citocinas que indican la inflamación en la EII, como la IL-6, la IL-8, la IL-10, la IL-17 y la IL-22. La IL-10 presenta diferencias de concentración significativas en los pacientes con EII, esta aumentaba en pacientes con CU y EC activas, lo que indica que la IL-10 es un biomarcador adecuado para la EII.<sup>28, 36</sup>

#### **2.1.9.2 Biomarcadores fecales**

A continuación se mencionaran los marcadores fecales más importantes para valorar la actividad en la EII.

#### 2.1.9.2.1 Calprotectina

Es importante saber que durante la inflamación, la calprotectina puede detectarse en niveles elevados en el plasma sanguíneo, el líquido cefalorraquídeo, el líquido sinovial, la orina y las heces.<sup>28</sup>

Los niveles de concentración de calprotectina presentes en las heces de los sujetos son unas seis veces superiores a los encontrados en el plasma. La concentración de calprotectina en sujetos sanos se encuentra en torno a ~34 µg/g en heces. En los pacientes con EC, la concentración aumenta significativamente hasta ~3200 µg/g, y en los pacientes con CU se sitúa en torno a ~1900 µg/g.<sup>36</sup>

Dado que la toma de muestras fecales no es invasiva, la detección de calprotectina es un método muy valioso para recoger, almacenar y correlacionar las concentraciones con inflamación. En conjunto, la calprotectina fecal es un biomarcador muy útil para el diagnóstico y el seguimiento de la inflamación en pacientes con EII.

#### 2.1.9.2.3 S100A12

La S100A12, también conocida como Calgranulina C, es una proteína proinflamatoria que se une al calcio y que pertenece a la familia de proteínas S100I. El estudio de laboratorio ELISA reveló que la concentración fecal media de S100A12 era de ~95 µg/g (6-350 µg/g) en los pacientes con EII, en comparación con ~0,7 µg/g (0,4-18 µg/g) en los controles sanos. Con un valor de corte de 10 µg/g de S100A12 fecal, la sensibilidad y especificidad para diagnosticar EII a partir de controles sanos fueron del 96% y 92%, respectivamente. Este biomarcador podría utilizarse potencialmente como un método de autodiagnóstico no invasivo eficaz.<sup>28, 36</sup>

#### 2.1.9.2.4 Lactoferrina (LTF)

Por último la lactoferrina es una glicoproteína fijadora de hierro cuya función es transportar hierro en el suero sanguíneo, tiene una fuerte correlación positiva con los focos de inflamación y se distribuye en tantos fluidos biológicos, incluidas las células mucosas y epiteliales. Con un punto de corte de 10 µg/g de LTF fecal, la sensibilidad y especificidad detectadas fueron del 66% y el 92%, respectivamente. En conclusión, las concentraciones fecales de LTF también pueden utilizarse para monitorizar la gravedad de la inflamación en pacientes con EC.<sup>6, 22, 36</sup>

#### **2.1.9.3 Otros biomarcadores**

Existen 8 nuevos biomarcadores para CUCI que se han estudiado en los últimos años, a continuación mencionare los más importantes.

##### 2.1.9.3.1 Factor trefoil 3 (TFF3)

Este marcador forma parte de la familia de tres péptidos asociados a la mucina secretados por las células caliciformes de la mucosa intestinal, se ha reportado que mediante el estudio ELISA puede predecir actividad de la enfermedad. Este marcador se relaciona bien con los niveles de PCR.<sup>37</sup>

##### 2.1.9.3.2 Glicoproteína A-2 rica en leucina LRG

Se sabe que es producida por neutrófilos, macrófagos, hepatocitos y células epiteliales intestinales, sus concentraciones se pueden medir fácilmente mediante ELISA, esta se eleva rápidamente cuando la enfermedad está activa y disminuye rápidamente cuando la actividad de la enfermedad remite.<sup>36</sup>

### 2.1.9.3.3 ST2 soluble

Pertenece a la familia de la IL-1, se ha demostrado que los valores se encuentran más elevados en pacientes con EII activa que inactiva. Los valores séricos de ST2 se correlacionaron significativamente con las puntuaciones endoscópicas e histopatológicas.<sup>37</sup>

## **2.1.10 Tratamiento**

El tratamiento en general se divide en convencional, biológico y quirúrgico, se dará una introducción breve de en qué consiste cada uno, ya que no es el tema principal de este estudio, pero es importante conocerlo.

### **2.1.10.1 Convencional**

En las guías más recientes se ha indicado el uso de aminosalicilatos tópicos en dosis de un 1 g/día se recomienda como primera elección para inducir remisión en pacientes con proctitis activa leve a moderada. El 5-ASA tópico es más efectivo que 5-ASA por vía oral para la proctitis ulcerosa.<sup>9</sup>

Un consenso reciente indica que es preferible utilizar 5-ASA en supositorios para pacientes con proctitis ulcerosa en dosis no excedentes de 1 g/día. Para pacientes con proctosigmoiditis ulcerosa y colitis izquierda activa, es preferible utilizar 5-ASA en enemas o espuma.<sup>8</sup>

También se puede utilizar el tratamiento vía oral en dosis entre 3.0 y 4.8 g por día o sulfasalazina 4.5 g por día se recomienda para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada, con cualquier extensión más allá del recto.<sup>3</sup>

Se ha visto que el 15% de los pacientes no toleran estos medicamentos. Los efectos adversos incluyen flatulencia, dolor abdominal, náuseas, diarrea, cefalea, deterioro clínico de la CUCI, irritación de la piel y trombocitopenia. La insuficiencia renal idiosincrática ha sido descrita, entonces se recomienda la evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento con estos medicamentos.<sup>3, 9</sup>

Por otro lado, el tratamiento concomitante con aminosalicilatos orales y tópicos es superior a los aminosalicilatos orales, como tratamiento de primera línea para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada, con cualquier extensión más allá del recto. Por dichas razones una dosis diaria de aminosalicilatos orales puede ser utilizada para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con CUCI y así mejorar la adherencia al tratamiento.<sup>3, 8, 9,</sup>

Se recomienda continuar con la misma terapia para el mantenimiento de la remisión completa en los pacientes con CUCI leve a moderada que logran una remisión clínica con aminosalicilatos orales o tópicos, la dosis recomendada de 5-ASA oral debe ser individualizada para cada caso y la dosis recomendada es al menos 2 g/día.<sup>9</sup>

Se hace hincapié en que los pacientes con CUCI moderada a severa de cualquier extensión, se indica el uso de esteroides sistémicos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión clínica. Y se recomienda su uso como terapia de segunda línea para la inducción de remisión de pacientes con CUCI activa leve a moderada que son resistentes a los aminosalicilatos. No se recomienda el uso de estos por más de 12 semanas. Los esteroides no son de utilidad en la terapia de mantenimiento de remisión en la CUCI.<sup>3</sup>

También, se recomiendan los esteroides rectales se indican como terapia de segunda línea para la inducción de remisión completa en pacientes con proctitis ulcerosa leve a moderada que no responden a 5-ASA tópico. Uso de esteroides

sistémicos IV, como hidrocortisona 100 mg cada 6 a 8 h o metilprednisolona 60 mg por día, se recomienda para la inducción de remisión en pacientes con CUCI severa aguda que requieren hospitalización.<sup>23</sup>

Otros fármacos que también se pueden utilizar son los inmunomoduladores de tiopurina, no son recomendados para la inducción de remisión en pacientes con CUCI corticorresistente activa leve a moderada. Su uso está recomendado para el mantenimiento de remisión en pacientes con CUCI corticodependiente.<sup>24</sup>

También se puede utilizar ciclosporina, que es un inhibidor de calcineurina y tradicionalmente se ha utilizado como un agente de segunda línea IV en pacientes con CUCI aguda a severa que son refractarios a esteroides IV. Se recomienda una dosis de 2 mg/kg para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa severa refractaria a los esteroides sistémicos IV.<sup>39</sup>

Hablando del tratamiento de la EC, en la localizada en la región ileo-cecal localizada leve, se recomienda de primera elección el uso de budesonida de liberación ileal a una dosis de 9 mg/día. Un porcentaje significativo de pacientes con EC tiene un patrón de comportamiento leve de la enfermedad.<sup>3, 6</sup>

Las guías mencionan que la budesonida a una dosis de 9 mg/día es la terapia de elección para la inducción de remisión en pacientes con EC con actividad leve y localización íleo-colónica. La tasa de remisión con budesonida es del 51 a 60% en 8 a 10 semanas.<sup>3, 9</sup>

También se menciona que el uso de corticoides sistémicos orales es recomendado para la inducción de remisión en pacientes con EC activa, ileocecal o colónica, moderada a severa. La prednisolona es una opción apropiada para la EC leve a severa. Están recomendados para la inducción de remisión en pacientes con EC del

intestino delgado extensa. Se indica asociar el uso de tiopurinas o metotrexato para el mantenimiento de remisión.<sup>6</sup>

### **2.1.10.2 Tratamiento biológico**

Se recomienda la terapia biológica contra el FNT alfa (anti-FNT-), como infliximab, adalimumab, y certolizumab pegol, es indicada en pacientes con EC moderada a severa que han sido refractarios o intolerantes al tratamiento con esteroides e inmunomoduladores.<sup>6, 22, 38</sup>

Se ha reportado que la terapia anti-FNT basada en infliximab y adalimumab es efectiva en el cierre de fístulas y en el mantenimiento de ese cierre en pacientes con EC. Tratamiento por antibióticos y quirúrgico puede ser requerido. La terapia con adalimumab se ha mostrado efectiva en la inducción y el mantenimiento del cierre de fístulas perianales por un periodo mayor a 2 años.<sup>38</sup>

Estas terapias se han asociado a curación de la mucosa en pacientes con EC y son asociadas con la remisión libre de esteroides, menores procedimientos quirúrgicos y hospitalizaciones, y mejoramiento en la calidad de vida.<sup>9</sup>

La curación de la mucosa ha sido propuesta como una meta en el tratamiento de la EII y se ha asociado con un control más efectivo de la enfermedad, una remisión libre de esteroides, menor cantidad de procedimientos quirúrgicos, menos hospitalizaciones, mejor calidad de vida y uso reducido de esteroides.<sup>3</sup>

Se recomienda la terapia combinada de un agente anti-FNT con un inmunomodulador (tiopurina o metotrexato), ya que, es superior a la monoterapia con un agente anti-FNT o azatioprina en pacientes con EII, en cuanto a la respuesta y remisión clínica, curación de la mucosa y remisión libre de esteroides. Varios estudios indican que el tratamiento combinado de agentes anti-FNT con

inmunomoduladores es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de estos fármacos. Sin embargo, existen dudas respecto a la eficacia a largo plazo de esta estrategia terapéutica y de la seguridad de combinar 2 inmunosupresores por un periodo indefinido, especialmente en hombres jóvenes.<sup>9, 38</sup>

En pacientes con EC con predictores de pronóstico pobre, se recomienda comenzar terapia intensiva (Top-Down), la cual consiste de iniciar la terapia anti-FNT asociada con inmunomoduladores.<sup>22</sup>

Aún no está bien descrito la duración de la terapia anti-FNT en pacientes con EII aún no se define y la recomendación es tratarlos caso por caso. Se indica mantener una terapia anti-FNT de largo plazo, ya que la discontinuación se asocia con recaída de la enfermedad. Los factores asociados con el tiempo de recaída son niveles de PCR  $\geq 5\text{mg/l}$  y niveles de calprotectina fecal  $\geq 300\text{ g/g}$ , mostraron estar asociados con un riesgo mayor de recaída.<sup>3</sup>

Las guías mencionan que para CUCI la terapia biológica anti-FNT (infliximab, adalimumab y golimumab) es indicada en pacientes con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento con aminosalicilatos, esteroides o inmunomoduladores y actividad moderada a severa. Se recomiendan dosis de adalimumab de 160/80 mg fue efectiva en la inducción de remisión clínica en pacientes con CUCI moderada a severa que no respondieron o toleraron terapias convencionales.<sup>23, 24, 38</sup>

Se menciona que la optimización del tratamiento con anti-FNT está basada empíricamente en doblar la dosis o disminuir los intervalos de administración. Sin embargo, sería ideal medir los niveles séricos de anti-FNT y formación de anticuerpos anti-FNT. El manejo inicial de un paciente con recaída durante terapia anti-FNT es determinar los niveles de anticuerpos antifármaco y fármacos biológicos, y deducir el mecanismo de fracaso de tratamiento. Una vez que se ha establecido que los síntomas son debidos a recaída, a pesar de la adherencia al tratamiento, hay

varias opciones terapéuticas, de las cuales la más común es la intensificación de la dosis y la reducción de intervalos de administración. La segunda opción más comúnmente utilizada es la de cambiar a otro agente anti-FNT. Un cambio en el tipo de fármaco o cirugía es recomendado cuando hay una pérdida de respuesta con niveles óptimos de anti-FNT y anticuerpos negativos.<sup>3</sup>

También existen otros biológicos que se pueden administrar en caso de fallo a los anteriores, como el vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico que tiene por objetivo la integrina alfa 4 $\beta$ 7, es una alternativa para pacientes con EC refractaria o aquellos que no toleran el tratamiento con corticoides, tiopurinas (azatioprina o 6 mercaptopurina). El tratamiento con vedolizumab es efectivo para la inducción y mantenimiento de remisión en pacientes con EC que nunca han recibido terapia biológica con anti-FNT.<sup>38</sup>

Por último este biológico también se puede utilizar para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa que han fracasado con terapia convencional. Puede ser utilizada como tratamiento biológico de primera línea en este tipo de pacientes antes del uso de terapia anti-TFN.<sup>9</sup>

### **2.1.10.3 Tratamiento quirúrgico**

Las guías mencionan que se obtienen mejores resultados, cuando el manejo se realiza en conjunto del gastroenterólogo y el cirujano colorrectal, que llevan a cabo el tratamiento y la monitorización de pacientes con CUCI severa a partir de su ingreso al hospital. En el caso de cualquier deterioro clínico, debe considerarse una colectomía de urgencia.<sup>3</sup>

Debe monitorizarse la respuesta al tratamiento en pacientes con CUCI severa al tercer día con esteroides IV. En casos refractarios, terapia de rescate o terapia de

segunda línea, como infliximab o ciclosporina IV. Si no hay mejoría después de 5-7 días de terapia farmacológica de segunda línea, se recomienda la colectomía. El retraso en cirugía se asocia a un riesgo incrementado de complicaciones postoperatorias y mortalidad.<sup>9, 24</sup>

Se menciona que el procedimiento de elección para la cirugía de urgencia en CUCI refractaria a esteroides IV, sangrado severo, dilatación o megacolon tóxico es la colectomía abdominal subtotal con ileostomía terminal y muñón rectal o fístula mucosa, dependiendo de la decisión del cirujano.<sup>3, 9</sup>

Así mismo se ha visto que la proctocolectomía restauradora con reservorio íleo-anal se ha vuelto el procedimiento quirúrgico de elección realizado con más frecuencia para pacientes con CUCI.<sup>3</sup>

En cuanto a la EC, el tratamiento quirúrgico está indicado cuando la enfermedad es refractaria, tiene complicaciones como abscesos o desarrolla cáncer o no toleran el tratamiento médico. Para finalizar existe evidencia que el tratamiento quirúrgico puede ser una buena alternativa, en términos de costos, calidad de vida y efectividad combinada con terapia biológica.<sup>40</sup>

## 2.2 Índice neutrófilos linfocitos

A continuación se describirán los estudios pioneros que llevaron al uso del índice neutrófilos linfocitos en diferentes patologías pero principalmente en las que involucran respuestas inflamatorias, la clasificación del índice dependiendo de la determinación, y su uso en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Es importante señalar que hace veinte años, se estableció un nuevo parámetro de reacción inmune-inflamatoria y estrés neuroendocrino, que actualmente se denomina índice neutrófilo-linfocito.<sup>41</sup> Este es un parámetro sencillo para evaluar fácilmente el

estado inflamatorio de un sujeto. Ha demostrado su utilidad en la estratificación de la mortalidad en eventos cardíacos mayores, como factor pronóstico fuerte en varios tipos de cáncer, o como predictor y marcador de patologías inflamatorias o infecciosas y complicaciones postoperatorias.<sup>42</sup>

Se menciona en la literatura que en 1990 se realizó el primer estudio que demostró una asociación entre la gravedad de la linfopenia y el curso clínico de los pacientes con apendicitis reflejado en los hallazgos histopatológicos, donde se vio que la linfopenia más profunda se asociaba a apendicitis gangrenosa. Posteriormente en 1999 se realizó un estudio observacional con pacientes en terapia intensiva donde se vio un patrón dinámico en la elevación del recuento de neutrófilos y descenso del recuento de linfocitos, la elevación más grave y marcada del recuento de neutrófilos y el descenso muy profundo del recuento de linfocitos se observaron en asociación con las enfermedades críticas más graves, como el shock séptico, el shock hemorrágico, los traumatismos múltiples y la pancreatitis aguda.<sup>41</sup>

Los resultados de este ensayo clínico unicéntrico, junto con observaciones previas de que tanto la neutrofilia como la linfocitopenia reflejan la respuesta fisiológica natural de los leucocitos circulantes al estrés, las lesiones, los traumatismos, la cirugía mayor, la bacteriemia, la inflamación sistémica, el SIRS y la sepsis, plantean la cuestión de cómo expresar este fenómeno. Se descubrió que la expresión óptima de la relación entre los cambios dinámicos de neutrófilos y linfocitos sería su proporción.<sup>41</sup>

En noviembre de 2000, el profesor Lamy realizaron un estudio experimental donde reportó que la endotoxemia experimental aguda se asoció con una neutrofilia significativa (recuento elevado de neutrófilos de más de 8.000 / $\mu$ l) y una linfocitopenia profunda (< 600-500/ $\mu$ l). Estos resultados constituyeron una fuerte motivación (primer paso) para seguir investigando con el fin de comprender mejor este fenómeno: los

cambios dinámicos agudos en las poblaciones circulantes de neutrófilos y linfocitos durante el curso de la endotoxemia, el SRIS y/o la sepsis.<sup>41</sup>

Por lo que se propuso el índice neutrófilo/linfocito como el parámetro más adecuado, sencillo y fiable para evaluar el estrés neuroendocrino y la respuesta inmunitaria-inflamatoria, denominado factor de estrés neutrófilo/linfocito. Se sabe que este cociente es la mejor expresión de la estrecha relación funcional entre dos poblaciones leucocitarias inmunocompetentes fundamentales, a saber, los granulocitos neutrófilos (sistema inmunitario innato) y los linfocitos (sistema inmunitario adaptativo).<sup>41</sup>

Así mismo, el cociente neutrófilo-lymfocito se obtiene fácilmente dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por el recuento absoluto de linfocitos a partir de los hemogramas periféricos completos. En un inicio el cociente neutrófilo-lymfocito se sugirió como un índice sencillo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y del estrés en pacientes críticos, para evaluar la gravedad de la sepsis y la infección sistémica, incluida la bacteriemia, pero actualmente tiene utilidad para medir actividad de enfermedades que involucran estados proinflamatorios.<sup>41</sup>

### **2.2.1 Fisiología y fisiopatología del cociente neutrófilo-lymfocito.**

Es importante resaltar que la neutrofilia y la linfocitopenia propiamente dichas se observaron tras traumatismos y cirugía mayor y se estudiaron por separado a finales del siglo XX. La cirugía mayor evoca una respuesta endocrina de estrés, caracterizada por un aumento del cortisol sérico, la prolactina, la adrenalina plasmática y la noradrenalina. Además, el estrés quirúrgico se acompañó de linfopenia y granulocitosis en sangre periférica. Los cambios en los leucocitos periféricos se han demostrado tras la cirugía, los resultados indican que la cirugía mayor induce una redistribución de linfocitos de la sangre periférica al tejido linfático.

La marginación y la redistribución son las principales responsables de la linfopenia en la sangre venosa periférica.<sup>41</sup>

Se ha descrito que la reacción fisiológica general y natural del sistema inmunitario a los insultos suprafisiológicos regidos por el sistema nervioso vegetativos (interacción de los modos de regulación nerviosa autónoma simpática y parasimpática) y el sistema endocrino (el papel de las hormonas del estrés, incluidas las catecolaminas, el cortisol y la prolactina) se conserva gracias a la evolución. Y que los neutrófilos desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria innata, incluida la fagocitosis y la liberación de diversas citoquinas y moléculas mediadoras. La linfocitopenia es un sello distintivo del estrés, mientras que la inflamación se debe a la desmarginación, la redistribución y la apoptosis acelerada.<sup>41</sup>

Es importante señalar que el índice neutrófilos-linfocitos indica el equilibrio entre las respuestas inmunitarias innata y adaptativa y es un excelente indicador de la inflamación y el estrés conjuntamente. Los cambios opuestos en los recuentos de neutrófilos y linfocitos son un proceso dinámico multifactorial que depende del ajuste y la regulación de diversos procesos inmunológicos, neuroendocrinos, humorales y biológicos, como la marginación/desmarginación, la movilización/redistribución, la apoptosis acelerada/retrasada, la influencia de las hormonas del estrés y el desequilibrio simpático/parasimpático del sistema nervioso vegetativo.<sup>41</sup>

El INL refleja la relación dinámica en línea entre el sistema inmunitario celular innato (neutrófilos) y adaptativo. En el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis afectan significativamente a la fisiología de la hematopoyesis, la eritropoyesis y la diferenciación de las células progenitoras promieloides bajo el ajuste fino y la regulación neuro-immuno-humoral de la médula ósea, definida como una hematopoyesis de estrés. Valores elevados de INL, alta actividad de neutrófilos y menor actividad de linfocitos (inmunosupresión) y eosinófilos se asocian con mayor volumen y anchos de distribución del tamaño de las células sanguíneas.<sup>41</sup>

En conclusión el INL se ve influido por muchas condiciones, como la edad, la raza, los medicamentos (corticoides) y las enfermedades crónicas como la cardiopatía isquémica, la cardiopatía crónica, la anemia, la diabetes, la obesidad, los trastornos depresivos y el cáncer, es decir, las que afectan a la función, la actividad, el comportamiento y los cambios dinámicos del recuento de neutrófilos y linfocitos.<sup>41</sup>

### 2.2.2 Rango normal de valores fisiológicos de INL en adultos

En la literatura está bien descrito que los valores elevados de INL se asocian a inflamación grave, estrés, lesiones, traumatismos o cirugía mayor, o cáncer, y marcan el empeoramiento del pronóstico en cuanto a morbilidad o mortalidad. Varios estudios han explorado los valores "normales" del INL en una población adulta sana. A continuación se describen los más importantes<sup>41</sup>

En el 2014 el estudio de Azab *et. al.* realizado en una población de 9,427 personas, se observó que el valor medio de los recuentos de neutrófilos y linfocitos fue de 4.300/ $\mu$ l y 2.100/ $\mu$ l, respectivamente, mientras que el valor medio de INL fue de 2,15 (rango de referencia 1,71-2,28). El valor medio más bajo de INL se observó entre los individuos afroamericanos (INL = 1,76), el valor medio de INL entre los individuos hispanos fue de 2,08, mientras que el INL entre los individuos caucásicos fue de 2,24. Los factores de riesgo que se asociaron a una elevación leve del INL fueron el tabaquismo, la obesidad y la diabetes mellitus (2,21, 2,34, 2,44).<sup>44</sup>

Otro estudio importante fue el de Forget *et.al.* en el 2015 donde analizaron los hemogramas de 413 adultos sanos adultos belgas y determinaron que el valor medio de INL era de 1,65, en un intervalo de 0,77-3,53.<sup>45</sup>

Cabe señalar que en los individuos africanos, el INL es típicamente muy bajo, concretamente en el rango de 1,0 -1,2, lo que se debe a una neutropenia relativa o benigna en el rango de 2,1-2,4 \*10<sup>3</sup>/μl.<sup>41</sup>

Para finalizar en los años 2014-2016 se realizó el estudio epidemiológico más grande, a cargo de Lee *et.al.* en una cohorte de 12.160 ciudadanos coreanos sanos (6.268 hombres; mediana de edad 47 años y 5.892 mujeres; mediana de edad 46 años). Analizaron 12.160 muestras de sangre que habían sido sometidas a un examen rutinario de recuento sanguíneo completo y calcularon los cocientes del hemograma, como INL, IPL (cociente plaqueta-linfocito), ILM (cociente linfocito-monocito) y VPM (volumen plaquetario medio, unidad fl). Los valores medios de estos parámetros fueron los siguientes: INL = 1,65, PLR = 132, LMR = 5,31 y MPV = 10,0 fl.<sup>46</sup>

Finalmente este estudio contribuyó con el cálculo de diferentes ratios hematológicos (valores medios y rangos de referencia) en una población adulta sana, lo que proporciona una información importante y valiosa para futuras investigaciones y el diseño de ensayos clínicos.

### **2.2.3 INL en sepsis, inflamación sistémica y SIRS**

Es importante destacar que la sensibilidad de INL en el diagnóstico de bacteriemia, infección y sepsis fue validada en numerosos estudios (de Jager, 2010, Saliccioli et al, 2015, Riché et al, 2015, Liu et al, 2016, Hwang et al, 2017, Ljungstrom et al, 2017, Farkas, 2020, Marik et al, 2020, Ham et al, 2020). El NLR se ha utilizado como una valiosa herramienta pronóstica en pacientes sépticos.<sup>41</sup>

En primer lugar Akilli *et.al.* en el 2014 realizaron un estudio prospectivo de pacientes en estado crítico que ingresaron en el servicio de urgencias y posteriormente requirieron cuidados en la UCI. Los pacientes con INL alto medido en urgencias

presentaron tasas de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses significativamente mayores.<sup>47</sup>

En segundo lugar Saliccioli *et.al.* en el 2015 realizaron un estudio retrospectivo sobre una gran cohorte de pacientes en estado crítico, evaluaron, mediante regresión multivariable, la relación entre el INL inicial y los resultados en cohortes de pacientes con y sin sepsis. El INL inicial se registró el día del ingreso en la UCI. Una cohorte de 5.056 pacientes adultos ingresados en la UCI se dividió en cuatro subgrupos según los cuartiles de INL: < 4,99, 5-8,9, 8,9-16,2 y  $\text{INL} \geq 16,21$ . Se observó una asociación significativa entre el aumento del INL y la mortalidad bruta a 28 días, que fue del 13 % en el primer cuartil, del 20 % en el tercer cuartil y del 28 % en el cuarto cuartil;  $p < 0,001$ . Sin embargo, no hubo asociación entre INL y mortalidad en el subgrupo de sepsis (1.832 pacientes).<sup>48</sup>

Después Riché *et.al.* en el 2015 analizaron una asociación entre INL y riesgo de muerte en una cohorte de 130 pacientes con shock séptico. Las medianas de INL en supervivientes y no supervivientes fueron 12,5 y 6,2, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La muerte precoz de los pacientes con shock séptico se asoció a una respuesta inmunitaria insuficiente o anormal, concretamente a la neutropenia. La muerte tardía después de 5 días depende de la evolución del INL, aumento del INL durante los días siguientes al ingreso en la UCI, que se asociaron significativamente con la muerte. Este estudio concluyó que no sólo el valor inicial de INL es crucial, sino también los cambios dinámicos en INL son un índice objetivo de la gravedad de la enfermedad.<sup>49</sup>

Por último Hwang *et.al.* en el 2017 exploraron el valor pronóstico del INL inicial en una cohorte de 1395 pacientes sépticos. Realizaron un seguimiento de la mortalidad hospitalaria a 28 días en función del valor inicial del INL. Sus resultados de las medianas de INL fueron los siguientes: 0,2 (IQR 0,1-0,7) en el quintil 1, INL 8,6 (IQR 7,1-9,9) en el quintil 3 y 31 (24,6-46,8) en el quintil 5. La mayor mortalidad se registró

en los quintiles 1 y 5 (24,4 % y 16,6 %, respectivamente). La comparación del INL inicial entre quintiles confirmó que la sepsis es un síndrome clínico heterogéneo con una alta variabilidad del recuento total de leucocitos (leucopenia frente a leucocitosis), mientras que el curso altamente dinámico del recuento de neutrófilos y linfocitos da lugar a cambios en el INL. Señalaron que no sólo los valores altos de INL, sino incluso los valores muy bajos por debajo de 0,7 se asocian a una morbilidad y mortalidad significativas.<sup>50</sup>

También muchos ensayos han explorado la posición del INL como biomarcador de inflamación en asociación con la bacteriemia, la infección bacteriana y la sepsis, en comparación con la procalcitonina, la proteína C reactiva, la interleucina-6 y el lactato.<sup>41</sup>

C. de Jager *et.al.* en el 2010 demostraron la prioridad del INL y el recuento de linfocitos sobre la PCR y el recuento total de leucocitos para el diagnóstico de bacteriemia e infección sistémica en una cohorte de 184 pacientes en el ámbito de urgencias, 92 pacientes con hemocultivos positivos y 92 pacientes con hemocultivos negativos. Este estudio concluyó que en el contexto de la atención de emergencia, tanto el INL como la linfocitopenia significativa fueron mejores predictores de bacteriemia que los parámetros de rutina como el nivel de PCR y el recuento total de glóbulos blancos.<sup>52</sup>

En comparación con lo reportado por Ljungstrom *et.al.* en el 2017, realizaron un estudio prospectivo en 1.572 adultos ingresados en urgencias con sospecha de síndrome de sepsis. El INL fue superior a la proteína C reactiva pero inferior a la procalcitonina en términos de valores de corte. Se concluyó que el INL fue un parámetro fiable y válido para monitorizar la respuesta a la terapia antibiótica e intensiva.<sup>52</sup>

Cabe descartar que el INL puede predecir la mortalidad y la capacidad de respuesta terapéutica en pacientes de la UCI con sepsis y shock séptico. Los cambios dinámicos del INL en los primeros 3-5 días son cruciales para el pronóstico y la evolución de los pacientes ingresados en la UCI.<sup>41</sup>

En conclusión los biomarcadores fiables y válidos utilizados para el diagnóstico, la monitorización y la estratificación de la sepsis, la infección sistémica y el SIRS incluyen IL-6, INL, procalcitonina, proteína C reactiva y lactato. El nivel de estrés, lesión importante y/o inflamación y gravedad del estado clínico se derivan fácilmente de los valores crecientes de INL. La mejora del curso de la sepsis y el SRIS, la mejora del pronóstico y la disminución del riesgo de morbilidad/mortalidad se asocian con el descenso del INL. El INL es útil para diferenciar una enfermedad más grave de una más leve.<sup>41</sup>

Finalmente el INL es un marcador inmunológico muy rápido y válido de inflamación en curso, infección, lesión tisular, respuesta de estrés a una enfermedad y disfunción orgánica, además de reflejar la gravedad de la enfermedad per se.

#### **2.2.4 Perspectivas del cociente neutrófilo-linfocito**

Actualmente el concepto de INL ha aportado una visión nueva y profunda del curso dinámico de la respuesta inmunitaria-inflamatoria como reacción entre los sistemas inmunitarios celular innato y adaptativo durante diversos estados patológicos y enfermedades.<sup>41</sup>

Así mismo, la posición única del INL como parámetro sencillo, barato y fácilmente disponible es que refleja las complejas relaciones y la cooperación fisiológica entre tres suprasistemas: el sistema nervioso vegetativo, el neuroendocrino y el inmunitario.<sup>41</sup>

La interpretación clínica debe ser muy cuidadosa, sólo en el contexto clínico, teniendo en cuenta la influencia del estrés neuroendocrino, y muchos otros factores como la anemia, la edad y las comorbilidades.<sup>41</sup>

Se ha establecido como rango normal de INL está en el intervalo de 1-2 (0,8-2,0). Los valores superiores a 2,0 e inferiores a 0,7 en adultos son patológicos. El INL en la zona gris del rango de 2,3-3,0 puede servir como advertencia de que hay un proceso patológico presente en el organismo, como cáncer, aterosclerosis o cardiopatía isquémica, trastornos psiquiátricos, infección subclínica y/o inflamación.

41

La literatura enfatiza que el INL pueden ayudar a los clínicos en el proceso de establecer el diagnóstico correcto o decidir la monitorización en línea de la respuesta inmune-inflamatoria o la reacción a diversos insultos. La experiencia de veinte años en el uso de INL como marcador pronóstico proporciona abundantes pruebas para su uso clínico rutinario. El parámetro INL puede utilizarse para el cribado, la alerta precoz, la estratificación según la gravedad de la enfermedad, la predicción y el pronóstico. Sin embargo, su empleo correcto en la práctica clínica requiere tener en cuenta algunas cuestiones importantes, a saber, mayor tiempo de lectura, comprensión e interpretación correcta. El cambio en el NLR ( $\Delta$ NLR) puede utilizarse para la predicción y el pronóstico.<sup>41</sup>

Sin embargo, la heterogeneidad de muchas enfermedades (cáncer, cardiopatía isquémica) y síndromes (incluidos el SRIS y la sepsis) se ve afectada por la fuerte influencia del genotipo y el fenotipo (epigenética). Debido a este hecho, el INL debe utilizarse como parte de un panel de otros biomarcadores.<sup>41</sup>

En conclusión el INL es un parámetro novedoso que mejora la comprensión de la biología de la inflamación, la fisiopatología de la respuesta inmunitaria celular, el

acoplamiento y el antagonismo entre la inmunidad innata y la adaptativa y sus consecuencias clínicas para la salud y la enfermedad.<sup>41</sup>

Es un nuevo marcador de la activación inmunitaria celular, un índice válido del estrés y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de diversos orígenes. Puede utilizarse para la estratificación y evaluación de la gravedad de la enfermedad en muchas disciplinas clínicas.<sup>41</sup>

También es un parámetro barato, sencillo y fácilmente disponible, con una sensibilidad elevada y una especificidad menor. Es un parámetro dinámico con una respuesta rápida a los insultos, refleja la mejora o el deterioro del estado clínico. Puede utilizarse como parte de un panel con biomarcadores válidos de infección/inflamación. El INL por sí solo o junto con otros marcadores puede ser útil en el proceso de toma de decisiones y gestión de diversas enfermedades agudas y/o crónicas.<sup>41</sup>

### **2.2.5 Índice neutrófilos linfocitos como biomarcador de enfermedad inflamatoria intestinal**

Se han realizado múltiples estudios con el objetivo de determinar, analizar la importancia, sensibilidad y especificidad del índice neutrófilos-linfocitos como marcador de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, donde se ha comparado con otros biomarcadores más específicos determinado la importancia de este, a continuación se mencionarán los estudios más importantes que han realizado en relación al índice neutrófilos linfocitos y la EII.

De los primero estudios publicados fue el de Torun *et.al.* en el 2012, donde evaluaron si el índice neutrófilo-linfocito (INL) sería útil para predecir la gravedad de la enfermedad en pacientes con CUCI que no habían recibido corticosteroides ni fármacos inmunosupresores en un periodo de tiempo definido. Además, también se

investigó la posible relación del INL con otros marcadores inflamatorios en pacientes con CU. En total fueron 119 pacientes con CU activa y 77 pacientes con CU inactiva se inscribieron en el grupo de estudio, y 59 sujetos sanos emparejados por edad y sexo se incluyeron como grupo control. La actividad de la enfermedad se evaluó utilizando los criterios de Truelove y Witts. Se observó que en el grupo de CUCI activa, los valores de INL resultaron elevados en comparación con los pacientes de CU inactiva y los controles ( $3,22 \pm 1,29$ ,  $1,84 \pm 0,69$  y  $2,01 \pm 0,64$ , respectivamente). Utilizando la estadística ROC, un valor de corte de 2,16 indicaba la presencia de enfermedad activa con una sensibilidad del 81,8% y una especificidad del 80,5% (valor predictivo positivo [VPP] 86,8%, valor predictivo negativo [VPN] 73,8%). Se observó que los valores de INL estaban correlacionados con los niveles de PCR y VSG. Este estudio reveló que el INL está aumentado en la CUCI activa. En conclusión este estudio reportó que el INL en sangre periférica puede reflejar la actividad de la enfermedad y utilizarse como marcador adicional para estimar la inflamación intestinal.<sup>53</sup>

Un año después Celikbilek *et.al.* en el 2013 investigaron la utilidad del INL como predictor sencillo y fácilmente disponible de la actividad clínica de la enfermedad en la CUCI. Se estudiaron 26 pacientes y 28 controles sanos. La extensión de la enfermedad se clasificó según la clasificación de Montreal, la actividad clínica de la enfermedad se evaluó mediante un índice de gravedad de Truelove-Witts modificado. Se encontró que los INL séricos de los pacientes activos fueron significativamente superiores a los de la CUCI inactiva y los controles ( $p < 0,001$ ). El punto de corte óptimo del INL para la CUCI activa fue de 2,47. No hubo diferencias significativas entre los parámetros de inflamación, extensión de la enfermedad y actividad de la enfermedad. Estos resultados demuestran que el cociente N/L es mayor en los pacientes con CU activa en comparación con los controles y los pacientes con CU en remisión, y se puede utilizar un valor de corte de 2,47 para identificar a los pacientes con colitis ulcerosa activa.<sup>54</sup>

Posteriormente Gao *et.al.* en el 2015 publicaron un estudio investigaron y compararon la capacidad de los INL y otros marcadores inflamatorios para detectar la actividad de la enfermedad de Crohn y diferenciar a los pacientes con EC de los controles sanos. Estos pacientes con EC no habían recibido corticosteroides ni fármacos inmunosupresores en un periodo de tiempo definido. Se midieron el índice neutrófilo-linfocito (INL), la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), los glóbulos blancos (GB), el recuento de plaquetas y la albúmina en 44 pacientes con EC activa, 66 pacientes con EC inactiva y 55 donantes de sangre sanos. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el índice de actividad de la enfermedad de Crohn. En el grupo de EC activa, los valores de NLR resultaron elevados en comparación con los pacientes con EC inactiva y los controles ( $6,00 \pm 7,38$ ,  $5,53 \pm 6,18$  y  $1,84 \pm 0,85$ , respectivamente), pero no se hallaron diferencias estadísticas entre los grupos de EC activa e inactiva. La precisión global de los valores de INL (valor de corte: 2,13 fl), PCR (valor de corte: 10,5 mg/dl), VSG (valor de corte: 19,5 mm/hora) y GB (valor de corte:  $9,2 \times 10^9/l$ ) para diferenciar a los pacientes con EC de los controles sanos fue del 80,9%, 67,3%, 71% y 60%, respectivamente. Los valores de INL se correlacionaron con los niveles de WBC y CRP. En conclusión este estudio reportó que los valores de INL aumentaron en los pacientes con EC en comparación con los sujetos sano, que el INL presentó la mayor exactitud en la determinación de pacientes con EC y controles sanos, pero no mostró un valor discriminativo en la actividad de la enfermedad.<sup>55</sup>

En ese mismo año, Posul *et.al.* examinaron el INL en pacientes recurrentes que padecían CUCI. Se analizaron las relaciones INL en muestras de suero de pacientes con CUCI en remisión y en fase activa. Se anotó la edad de los pacientes, la extensión de la enfermedad, la duración de la enfermedad, la actividad de la enfermedad, los fármacos y otros antecedentes médicos de los pacientes. Se determinó la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y el hemograma completo de los pacientes. Se observó que de los cuarenta y nueve pacientes con CU fueron admitidos en el presente estudio. Los cocientes N/L en

sangre aumentaron significativamente en los pacientes con CU en fase activa en comparación con los inactivos ( $p < 0,05$ ). El valor de corte de la relación N/L para la detección de pacientes con CU activa se calculó como  $\geq 2,3$  mediante un análisis de características operativas del receptor [sensibilidad: 61,2 %, especificidad: 66,7 %, AUC: 0.650 (0.540-0.760),  $p = 0.01$ ]. Este estudio muestra que, en pacientes con CUCI, el índice N/L en sangre se asocia con la enfermedad activa y que puede utilizarse como parámetro de actividad en la CU.<sup>56</sup>

Kevser *et.al.* en el 2015 estudiaron el índice NL como indicador útil y sencillo de la actividad clínica en la CUCI tras ajustar los demás marcadores inflamatorios. Se diseñó un estudio retrospectivo para evaluar el papel del INL en la estimación de la gravedad de la enfermedad en pacientes con CU. El estudio consistió en 71 pacientes con CUCI y 140 individuos sanos emparejados por edad y sexo (grupo de control). Se midieron el INL, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y el recuento de leucocitos. Los valores de INL del grupo con CUCI activa eran elevados en comparación con los de los pacientes con CUCI inactiva y los controles (2,59 1,47, 2,03 1,07 y 1,98 0,85, respectivamente;  $p \leq 0,005$ ). La característica operativa del receptor reveló que el punto de corte óptimo de INL para la CUCI activa era 2,39. Un análisis logístico multivariable mostró que, de los parámetros estudiados, la proteína C reactiva era el único capaz de discriminar significativamente la CUCI activa de la inactiva (B: 0,222;  $p \leq 0,017$ ; odds ratio: 1,248; intervalo de confianza del 95%: 1,041e1, 497). Los resultados demostraron que el INL era mayor en los pacientes con CU activa en comparación con los controles y los pacientes con CU inactiva, y que un valor de corte de 2,39 indicaba la presencia de enfermedad activa, con una sensibilidad del 48,6% y una especificidad del 77,5%. Sin embargo, no existió una correlación significativa entre el INL y los demás marcadores inflamatorios, excepto el recuento de glóbulos blancos, con la CUCI activa.<sup>57</sup>

Después Acarturk *et.al.* en el 2015 publicaron un estudio retrospectivo donde evaluó el valor diagnóstico del INL, para la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal se incluyeron en el estudio 66 pacientes (22 EC, 44 CU) y 41 controles sanos. Se midieron la velocidad de eritrosedimentación, los niveles de proteína C reactiva y el hemograma completo. Los pacientes con CUCI y EC activa o inactiva se clasificaron según la gravedad de la enfermedad. Los resultados reportaron valores séricos de INL de los pacientes con EC activa fueron significativamente superiores a los de los inactivos y los controles ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ , respectivamente). Los valores de INL de los pacientes con CUCI activa fueron significativamente superiores a los de los inactivos y los controles ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ , respectivamente). El punto de corte óptimo del INL para EC y CUCI activas fue de 3,2 y 3,1. Este estudio demostró que el INL en sujetos con EII está fuertemente asociado con la enfermedad activa y correlacionado con índices clínicos y de laboratorio.<sup>58</sup>

Años después Langley *et.al.* en el 2019 realizaron una revisión sistemática donde examinaron la literatura sobre INL y la enfermedad inflamatoria intestinal. Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, CINAHL, ClinicalTrials.gov, Registro Especializado Cochrane, DOAJ, PDQT, Biosis Citation Index, Scopus y Web of Science. Se sintetizaron un total de 2.621 citas con 62 estudios primarios en cuatro categorías: distinción entre pacientes con EII y controles, diferenciación de la actividad de la enfermedad, predicción de resultados clínicos y asociación de INL con otros biomarcadores de EII. Treinta y ocho estudios emplearon el análisis de ROC para generar puntos de corte de INL óptimos para aplicaciones que incluían la diferenciación de la actividad de la enfermedad y la predicción de la respuesta al tratamiento. Entre los hallazgos más importantes fueron que el INL puede tener utilidad para la diferenciación clínica y endoscópica de la actividad de la enfermedad y la predicción de la pérdida de respuesta al infliximab (IFX). Los resultados generales sugieren que el INL puede ser un biomarcador prometedor de la EII. La evaluación de INL no es invasiva, es de bajo costo y

ampliamente accesible, dado que se calcula fácilmente a partir de datos de recuento sanguíneo monitorizados de forma rutinaria y seriada en pacientes con EII.<sup>59</sup>

Después Okba *et.al.* en el 2019 publico un estudio donde se evaluó el cociente leucocítico diferencial, principalmente el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el cociente linfocito-monocito (LMR) como indicadores sencillos disponibles de la actividad de la enfermedad en pacientes con colitis ulcerosa, se realizó un estudio de casos y controles realizado en 80 pacientes con CUCI que se clasificaron en dos grupos de 40 cada uno según la puntuación de Mayo y los hallazgos colonoscópicos. Se midieron y registraron el recuento de leucocitos, el INL, el LMR, la proteína C reactiva y la velocidad de eritrosedimentación. Se observó una elevación significativa del INL en el grupo de CUCI activa en comparación con la CUCI inactiva y los controles ( $2,63 \pm 0,43$ ,  $1,64 \pm 0,25$ ,  $1,44 \pm 0,19$  respectivamente;  $p < 0,0001$ ). El valor de corte de INL óptimo para la CUCI activa fue  $> 1,91$ , con una sensibilidad y una especificidad del 90% y el 90% respectivamente. El LMR medio de la CUCI activa fue significativamente inferior en comparación con el de los pacientes con CUCI inactiva y los controles ( $2,25 \pm 0,51$ ,  $3,58 \pm 0,76$ ,  $3,64 \pm 0,49$  respectivamente;  $p < 0,0001$ ). El valor de corte de LMR para determinar la actividad de la enfermedad fue  $\leq 2,88$  con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 90%. Se observó que INL, LMR y PCR eran marcadores independientes significativos para discriminar la actividad de la enfermedad ( $p = 0,000$ ). Además, el INL fue significativamente mayor en los pacientes con pancolitis y se correlacionó positivamente con la enfermedad endoscópicamente grave. Se concluyó que los INL y LMR son marcadores independientes simples no invasivos y accesibles de la actividad de la enfermedad en la CUCI.<sup>60</sup>

Un año después Jeong *et.al.* en el 2021 publicaron un estudio que relaciona el índice neutrófilo-linfocito y el índice plaqueta-linfocito (IPL) para diagnosticar y evaluar la actividad de la enfermedad en la colitis ulcerosa. Se realizó un estudio retrospectivo donde se analizaron 48 pacientes con CU que se sometieron a medición de

calprotectina fecal (CF) y endoscopia y 96 controles sanos emparejados por edad y sexo. Se compararon INL y IPL entre los pacientes y los controles sanos. La actividad endoscópica se dividió en 2 grupos: grupo 1 (inflamación leve a moderada) y grupo 2 (inflamación grave) según la subpuntuación endoscópica de Mayo en la CUCI. Los resultados reportados para diagnosticar la CUCI, el punto de corte óptimo de INL y IPL fue 2,26 (sensibilidad 54,2%; especificidad 90,6%; razón de verosimilitud positiva 5,778; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,944-11,339; área bajo la curva [AUC] 0,774, IC 95%, 0,690-0,859) y 179,8 (sensibilidad 35,4%; especificidad 90,6%; razón de verosimilitud positiva 3,778, IC 95% 1,821-7,838; AUC 0,654, IC 95% 0,556-0,753), respectivamente. El punto de corte óptimo para diferenciar el grupo 1 del grupo 2 fue de 3,44, 175,9 y 453  $\mu\text{g/g}$  para INL, IPL y FC, respectivamente (sensibilidad, 63,6% frente a 90,9% frente a 81,8%; especificidad, 81,1% frente a 78,4% frente a 73,0%; cociente de probabilidad positiva, 3,364 frente a 4,205 frente a 3,027; AUC, 0,714 frente a 0,897 frente a 0,813). IPL presentó el AUC y el cociente de probabilidad positivo más elevados. Este estudio concluye que tanto INL como IPL ayudan a diferenciar a los pacientes con CUCI de los controles sanos. INL, IPL y FC indican actividad endoscópica y pueden reflejar las condiciones de la mucosa intestinal.<sup>61</sup>

Otro estudio realizado en 2021 fue el de Katsuya et.al, en el que el objetivo de ese estudio era investigar si el índice neutrófilo-linfocito (ILR) y/o el cociente plaqueta-linfocito (IPL) como biomarcadores predictivos de los resultados terapéuticos del tratamiento con corticosteroides sistémicos en la CUCI. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo unicéntrico. En total, se incluyeron 48 pacientes con CU que recibieron tratamiento de inducción con corticosteroides sistémicos. En función de la remisión clínica alcanzada tras 8 semanas de tratamiento, los pacientes se dividieron en grupo de remisión ( $n = 28$ ) y grupo de no remisión ( $n = 20$ ). Mediante un análisis univariante se compararon las características clínicas, el INL y el IPL al inicio del estudio entre el grupo de remisión y el de no remisión. Se reportaron los siguientes resultados: la puntuación basal de Mayo, el recuento de plaquetas, el recuento de

linfocitos, los niveles de proteína C reactiva (PCR), el NLR y el PLR entre los 2 grupos diferían significativamente. El grupo de no remisión tenía unos INL y IPL más altos que el grupo de remisión (4,70 [3,04-11,3] frente a 3,10 [1,36-16,42];  $p < 0,05$ , y 353,6 [220,3-499,8] frente a 207,2 [174,4-243,6];  $p < 0,001$ , respectivamente). Un análisis multivariante reveló que una puntuación Mayo de  $\geq 9$ , un nivel de PCR de  $\geq 1,26$  mg/dL y una IPL de  $\geq 262$  (hazard ratio: 23,1; intervalo de confianza del 95%: 1,29-413,7;  $p = 0,033$ ) se consideraron factores de riesgo independientes para la no remisión. Se puede concluir que este informe identificó por primera vez la eficacia de INL y ILR como biomarcadores candidatos para predecir los resultados terapéuticos de la terapia con corticosteroides sistémicos en la CUCI.<sup>62</sup>

Posteriormente Zhang *et.al.* en 2021 realizaron un estudio para evaluar los índices hematológicos para valorar la actividad de la colitis ulcerosa. Se realizó un estudio de casos y controles se incluyeron 172 pacientes con CUCI y participantes sanos. Se realizaron comparaciones entre grupos de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, monocitos, índice de inmuninflamación sistémica (SII), cociente neutrófilo-linfocito (ILR) y cociente plaqueta-linfocito (IPL). Los valores de SII, NLR y PLR fueron superiores en los pacientes con CUCI que en los controles ( $p < 0,001$ ) y se correlacionaron positivamente con la puntuación endoscópica de Mayo, la extensión, la puntuación del grado de carga de inflamación luminal de la colitis ulcerosa (DUBLIN) y el índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS). El valor ILR de corte de 562,22 predijo la CUCI con una sensibilidad del 79,65% y una especificidad del 76,16%. El análisis de regresión logística reveló que los pacientes con niveles de SII e INL superiores a la mediana tenían un riesgo significativamente mayor de CUCI ( $p < 0,05$ ). Los factores de riesgo asociados de forma independiente con DUBLIN  $\geq 3$  incluyeron SII  $\geq 1776,80$  [odds ratio (OR) = 11,53,  $p = 0,027$ ] y valor de INL de 2,67-4,23 (OR = 2,96,  $p = 0,047$ ) en el análisis multivariante. En comparación con el primer cuartil, SII  $\geq 1776,80$  fue un predictor independiente de UCEIS  $\geq 5$  (OR = 18,46;  $P = 0,012$ ). El índice de inmuninflamación sistémica tiene cierto valor para confirmar la CUCI e identificar su actividad.<sup>63</sup>

Lushun *et.al.* en el 2021 realizaron un metaanálisis para estudiar la relación entre el índice neutrófilo-linfocitos y la actividad de la enfermedad en pacientes con colitis ulcerativa. Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Pubmed, Embase, Cochrane, Wanfang y CNKI para recopilar artículos cualificados. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios o fijos para calcular la diferencia de medias estándar (DME) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Un total de 11 artículos (incluyendo 1741 participantes) se incluyeron en este metaanálisis. Los resultados mostraron que el nivel de INL en sangre periférica de los pacientes con CUCI era significativamente superior al del grupo de control (DME = 1,04; IC del 95% = 0,71-1,36). El valor de INL de los pacientes activos fue significativamente superior al de los inactivos (DME = 1,35; IC del 95%: 0,87-1,83). En conclusión el INL puede ser un índice útil para determinar la gravedad y la actividad de la CUCI.<sup>64</sup>

En el 2021 Fu *et.al.* publicaron un estudio que tenía como objetivo determinar si el cociente neutrófilo-linfocito (INL) en sangre periférica era un valioso predictor de la actividad clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal. Fue un metaanálisis para evaluar la importancia clínica del INL en sangre periférica en pacientes con EII. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva mediante búsquedas en PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library y bases de datos chinas desde el inicio hasta el 10 de mayo de 2021. Dieciséis estudios que incluían 2185 pacientes con EII y 993 controles sanos (CS) se inscribieron en este estudio. Los valores de INL en sangre periférica fueron significativamente superiores en 1.092 pacientes con EII que en 933 HC (DME = 1,54; IC del 95% = 1,05-2,02;  $p < 0,001$ ) y en 1.269 pacientes con EII activa que en 1.056 pacientes con EII remisiva (DME = 1,55; IC del 95% = 1,06-2,05;  $p < 0,001$ ). Tanto los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) como los pacientes con EC activa presentaron valores de INL en sangre periférica significativamente más elevados que los controles sanos, con una DME de 0,52 y 3,53 ( $p < 0,001$ ). Se concluyó que el INL en sangre periférica podría servir como un biomarcador valioso para predecir la gravedad de la enfermedad en pacientes con EII.<sup>65</sup>

Recientemente Lin *et al* en 2022 evaluaron varios índices inflamatorios integrados que son potencialmente útiles para evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes con enfermedades agudas o críticas, pero no se han estudiado lo suficiente en pacientes con CUCI, desarrollaron un estudio retrospectivo transversal de un solo centro, se agruparon retrospectivamente según la actividad y gravedad de la CUCI y la respuesta a 5-ASA. Se calcularon el cociente neutrófilo-linfocito (INL), el cociente plaqueta-linfocito (PLR), el índice de inmuninflamación sistémica (SII), el cociente neutrófilo-plaqueta (NPR), el cociente plaqueta-albúmina (PAR), el cociente proteína C reactiva-albúmina (CAR) y el cociente proteína C reactiva-linfocito (CLR). Se calcularon las áreas bajo las curvas de características operativas del receptor (AUC). En total, se incluyeron 187 pacientes con CUCI, de los cuales 151 eran activos, 55 eran graves y 14 no respondían a 5-ASA. El grupo de CUCI activa presentaba niveles significativamente superiores de INL, PLR, SII y PAR. El SII tuvo la mayor exactitud predictiva para la CUCI activa, seguido del PLR, PAR y NLR (AUC = 0,647, 0,641, 0,634 y 0,626). El grupo de CU grave presentó niveles significativamente más altos de INL, PLR, SII, PAR, CAR y CLR. El CLR tuvo la mayor precisión predictiva para la CU grave, seguido del CAR, PLR, SII, INL y PAR (AUC = 0,732, 0,714, 0,693, 0,669, 0,646 y 0,63). El grupo que no respondió al 5-ASA presentó niveles significativamente más altos de CAR y CLR. El CAR tuvo una mayor exactitud predictiva de la falta de respuesta al 5-ASA que el CLR (AUC = 0,781 y 0,759). Se concluyó que el SII, el CLR y el CAR pueden ser útiles para evaluar la gravedad y la progresión de la CUCI, pero siguen sin ser óptimos.<sup>66</sup>

Después Zhou *et.al*. en el 2022 publicaron un estudio evaluaron el valor de aplicación de un nuevo índice basado en neutrófilos (el cociente neutrófilos/albúmina, NAR) como nuevo biomarcador diagnóstico en pacientes con CUCI y como marcador predictivo de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento con infliximab (IFX). Se realizó un estudio prospectivo. Los niveles séricos de citocinas y calprotectina fecal se midieron mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA). Los niveles de expresión de agentes inflamatorios en la mucosa se midieron mediante

RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR). Se observó que el NAR, que aún no se había explorado en la CUCI, estaba significativamente aumentado en los pacientes con CU (n = 146) en comparación con el de los controles (n = 133) ( $1,95 \pm 0,41$  frente a  $1,41 \pm 0,23$ ,  $p < 0,0001$ ). El NAR mostró una asociación positiva con la actividad de la enfermedad y la carga inflamatoria en pacientes con CU. El NAR previo al tratamiento fue significativamente inferior en los pacientes que respondieron a IFX que en los que no respondieron ( $2,18 \pm 0,29$  frente a  $2,44 \pm 0,21$ ;  $p = 0,0118$ ), lo que demostró una capacidad significativa para distinguir entre los pacientes que respondieron inicialmente y los que no respondieron al tratamiento de inducción con IFX (AUC = 0,7866;  $p = 0,0076$ ). Además, el NAR previo al tratamiento predijo el nivel mínimo de IFX en suero tras la inducción. Este estudio proporciona evidencias para utilizar NAR en el diagnóstico, monitorización de actividad y predicción de respuesta a IFX en pacientes con CUCI.<sup>67</sup>

Finalmente Feng *et.al.* en el 2022 realizó una publicación donde se exploró la posible relación entre el cociente plaquetas-linfocitos (PLR) y el cociente neutrófilos-linfocitos (NLR) con la actividad de la enfermedad en la CUCI. Además, se evaluó la correlación de PLR o INL con otros indicadores clínicos. Se realizó un estudio retrospectivo. Se incluyeron en el estudio un total de 306 pacientes con CUCI. Se recogieron características clínicas, INL, PLR, proteína C reactiva (CRP), velocidad de sedimentación globular (VSG), calprotectina fecal (FC) y otros datos. Se observó que el PLR y la ILR fueron más elevadas en los pacientes con CUCI activa que en los que estaban en remisión. El análisis receiver-operating characteristic (ROC) reveló que el punto de corte óptimo de INL para la CU activa era 2,19, con una sensibilidad y especificidad del 78,8 y el 65%, respectivamente. Para PLR, el mejor valor de corte fue 147,96, con una sensibilidad y especificidad del 58,3 y el 75%, respectivamente. Tanto el INL como el PLR se correlacionaron positivamente con la PCR, la VSG y la FC. Se concluyó que el PLR y el INL estaban elevados en pacientes con CUCI activa en comparación con pacientes en remisión. El INL y el PLR podrían utilizarse en

pacientes con CUCI como marcadores no invasivos de la actividad de la enfermedad.<sup>68</sup>

Con todo esto podemos concluir que el índice neutrófilos linfocitos es un biomarcador que se puede utilizar para valorar la actividad inflamatoria de las enfermedades inmunomediadas o procesos infecciosos, que cumple los requisitos para ser un biomarcador ideal, pero aún hay una variedad de aspectos que revisar, de aquí la importancia de investigar si en nuestra comunidad también es válido este índice.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital Regional ISSSTE Morelia existe un censo de 105 enfermos con enfermedad inflamatoria intestinal (CUCI, EC y colitis indeterminada) en vigilancia y tratamiento en la consulta externa de gastroenterología, la vigilancia de la actividad inflamatoria intestinal en estos enfermos se ve retrasada por el tiempo prolongado de espera en el procesamiento de los marcadores de inflamación tradicionalmente utilizados, como lo es la calprotectina fecal, colonoscopia y biopsia. Las consecuencias que tiene el no llevar el monitoreo correcto de esta, son el aumento de las hospitalizaciones, incapacidad, repercusión en la calidad de vida y gastos hospitalarios, por lo que se requiere de un biomarcador accesible, rentable, no invasivo y de bajo costo que pueda identificar el aumento de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal en estos enfermos, por lo que se propone el uso del índice neutrófilos/linfocitos, ya que se puede obtener de una biometría hemática, es barato y accesible, el beneficio práctico para la institución es tener una prueba que sirva para optimizar la vigilancia y el tratamiento al disminuir las recaídas, hospitalizaciones y modificación del tratamiento, mejorando la calidad de vida y disminuyendo los costos a la institución.

Por lo que surge la siguiente pregunta ¿El índice neutrófilos linfocitos es útil para evaluar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal?

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal afecta a 6.8 millones de personas a nivel mundial, en México se cuenta con un estudio epidemiológico del 2015 donde se registraron 9,953 casos de EC y 33.060 casos de CUCI, con un aumento de la incidencia promedio anual de 2.6 veces, es una patología cada vez más prevalente en nuestra población afectando principalmente al grupo de la población económicamente activa, en el Hospital Regional ISSSTE Morelia existe un censo de 105 pacientes con este diagnóstico.

Teniendo como complicación de la actividad inflamatoria mayor riesgo infecciones, lesiones perforantes en cualquier sitio del tubo digestivo, neoplasias, hospitalizaciones, tratamiento quirúrgico, refractariedad al tratamiento, incapacidad y esto impactando en un aumento de los costos a la institución.

Con este estudio se planeó la utilización del índice neutrófilos linfocitos como biomarcador de actividad, para comprobar su utilidad en nuestra población, y con esto mejorar el monitoreo de la actividad con un biomarcador accesible, de bajo costo y eficaz, que permitirá la toma de decisiones terapéuticas y así disminuirá el número de hospitalizaciones, mejorará la calidad de vida y costos hospitalarios, ya que con este índice también podemos determinar quién se beneficia de una colonoscopia y disminuir la sobrecarga de trabajo de este servicio.

Debido a la importancia que tiene esta patología, este proyecto busca incorporar al servicio de gastroenterología, el índice neutrófilos linfocitos como un biomarcador de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, confiable, accesible y de bajo costo.

Este estudio es factible ya que se cuenta con una base de datos de los pacientes que tienen diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, gastroenterólogos capacitados para valorar la actividad clínica en todas consultas, la mayoría de los pacientes cuenta con una biometría hemática ya que es un estudio de rutina.

## 5. HIPÓTESIS

El índice neutrófilos-linfocitos es útil para evaluar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo general

Evaluar el índice neutrófilo-linfocitos como biomarcador de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal

### 6.2 Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y sociodemográficas de nuestra población
2. Correlacionar el índice neutrófilos linfocitos con los marcadores bioquímicos y de gabinete de actividad inflamatoria
3. Asociar el índice neutrófilos linfocitos con los marcadores de actividad clínica (Truelove-Witts y CDAI)

## **7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **7.1 Diseño y tipo de estudio**

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal observacional retrospectivo, por medio de revisión de expedientes clínicos de los pacientes que tengan diagnóstico de enfermedad inflamatoria confirmado por clínica, colonoscopia y biopsia en el hospital Regional de Morelia del ISSSTE, en el periodo comprendido del 01/01/2021 al 31/12/2022.

### **7.2 Población de estudio**

Todos los pacientes mayores de 18 años adscritos al servicio de gastroenterología del hospital regional de Morelia con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en el periodo del 01/01/2021 al 31/12/2022.

### **7.3 Universo de trabajo**

Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal

### **7.4 Tiempo de ejecución**

Enero a julio del 2023

## **7.5 Definición de grupo a intervenir**

Todos los pacientes mayores de 18 años adscritos al servicio de gastroenterología del hospital regional de Morelia con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en el periodo del 01/01/2021 al 31/12/2022.

## **7.6 Criterios de inclusión**

Mayor de 18 años

Ambos sexos

Paciente con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal

Que tenga los estudios de:

- Colonoscopia o calprotectina fecal o reactantes de fase aguda (VSG y PCR) y/o biopsia

## **7.7 Criterios de exclusión**

Paciente que tenga diagnóstico insuficiencia cardiaca

Paciente que tenga diagnóstico de enfermedades hematológicas neoplásicas

Paciente que tenga diagnóstico de neoplasia

Paciente que tenga infección por COVID-19

Expediente incompleto que no cuenten con ninguno de los estudios necesarios para este protocolo

## **7.8 Criterios de eliminación**

Extravió de expediente

## 7.9 Tipo de muestro

Muestreo de tipo censo

## 7.10 Descripción operacional de las variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa, discreta, de razón independiente	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa, nominal, discreta, independiente	Mujer Hombre
Colonoscopia	Exploración del interior del colon mediante colonoscopia	Cualitativa ordinal dependiente	Clasificación de Montreal
Biopsia de colon	Toma de muestra de colon	Cualitativa dicotómica dependiente	Con actividad Sin actividad
Índice neutrófilos linfocitos	División de número total de neutrófilos entre número total de neutrófilos	Cualitativa dicotómica dependiente	Normal 1-2 Leve 2-3 Moderado 3-11 Severo 11-17
Velocidad de sedimentación globular	Reactante de fase aguda	Cualitativa dicotómica dependiente	Elevada Normal
Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda	Cualitativa dicotómica dependiente	Elevada Normal
Índice Truelove-Witts	Índice de actividad de CUCI	Cualitativa ordinal dependiente	Leve Moderada Severa
Índice CDAI	Índice de actividad de EC	Cualitativa ordinal dependiente	Leve Moderada Severa
Calprotectina	Marcador de inflamación del intestino	Cualitativa dicotómica dependiente	Elevada Normal

CUCI	Diagnóstico por colonoscopia y biopsia	Cualitativa dicotómica dependiente	Si No
Enfermedad de Crohn	Diagnóstico por colonoscopia y biopsia	Cualitativa dicotómica dependiente	Si No
Colitis indeterminada	Diagnóstico por colonoscopia y biopsia	Cualitativa dicotómica dependiente	Si No

### 7.11 Técnica para la recolección de los datos

Para la recolección de datos se revisó el censo del servicio de gastroenterología de los pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, se corroboró en cada uno de los expedientes los criterios de inclusión y exclusión. Se solicitaron los expedientes de los pacientes que acudieron a consulta del periodo del 01/01/2021 a 31/12/2022, de los cuales se obtendrán las variables clínicas (Índice de CDAI y Truelove-Witts), sociodemográficos (edad y sexo), bioquímicas (VSG, PCR, calprotectina fecal), gabinete (colonoscopia) e histológicas (biopsia), se utilizó una hoja de recolección de datos para información obtenida (Anexo 1) y los datos fueron recolectados por la investigadora principal, esta información se vació a una base de datos de Excel hecha exprofeso para este estudio.

### 7.12 Procesamiento y análisis estadístico

Se utilizó el Software Statistical Package for Social Sciences 28.0.1 (SPSS) para el análisis de los datos. Las variables continuas fueron evaluadas para normalidad de distribución por el test de Kolmogorov-Smirnov. Se presentaron los valores numéricos como media o desviación estándar en caso de presentarse distribuciones normales y las no normales se presentaron como media y rangos. Toda la información con distribución normal se analizó usando el test de t de Student y la

información con distribuciones no normales se analizó usando el test de U Mann-Whitney para subgrupos independientes. Se realizaron curvas de ROC para identificar los valores de corte óptimos para el índice neutrófilos/linfocitos, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, y un análisis de correlación de Spearman se realizó entre el índice neutrófilo linfocitos y otros marcadores de actividad. Las variables cualitativas se analizaron a través de la prueba chi cuadrada o de Fisher de acuerdo a como mejor corresponda. Se evaluó el índice neutrófilos linfocitos como prueba pronostica a través del cálculo de la sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Un valor de p menor a 0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

### 7.13 Cronograma de actividades

CRONOGRAMA	Meses	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO			
	Semanas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
MARCO TEÓRICO E INVESTITIGATIVO		■	■	■	■																												
MARCO TEÓRICO E INVESTIGATIVO						■	■	■	■																								
MARCO TEÓRICO E INVESTIGATIVO										■	■	■	■	■																			
MARCO TEÓRICO E INVESTIGATIVO														■	■																		
REVISION DE TESIS 1															■																		
REALIZACION DE CORRECCIONES																■	■																
REVISION DE TESIS 2																	■																
RECOLECCIÓN DE DATOS																		■	■														
REVISION DE TESIS 3																			■														
ANALISIS DE DATOS																				■	■												
REVISION DE TESIS 4																					■												
PREPARACION DE INFORME FINAL																					■	■	■										
REVISION TESIS 5																						■	■										
PRESENTACION DE INFOME FINAL																								■									

### 7.14 Aspectos éticos

Los principios bioéticos en este protocolo de investigación se aplican de la siguiente manera respetando su derecho de autonomía, al ser un estudio retrospectivo no se entregará consentimiento informado pero se realizará una solicitud de confidencialidad de datos personales. Beneficencia a ser un estudio que ayudara a

valorar con rapidez y confianza la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y por ende mejorar la calidad de vida y el riesgo de hospitalizaciones. Durante el estudio no se tomaran muestras, realizaran estudios o administraran medicamentos que puedan poner en riesgo la vida teniendo en cuenta en principio de no maleficencia. Nos apegaremos a las siguientes normativas: NOM-012-SSA-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, normas establecidas en el código de Nuremberg, principios éticos de la declaración de Helsinki de la AMM (Asociación Médica Mundial) para las investigaciones médicos en seres humanos y pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, para cumplir con el principio de justicia.

Este protocolo fue evaluado por el comité de ética en investigación del Hospital Regional de Morelia, el cual cumple los requisitos de valor social y científico para llevarse a cabo, otorgó el número de registro: 2.11.15,4,2/CEI/008/2023, se anexa carta del comité de ética.

Este protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de investigación con número de registro: 2.11.15.4.2/CI-22-02-2023.

## 8. RESULTADOS

### Características demográficas

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2020 al 31 diciembre del 2022, se recolectaron 105 pacientes, de los cuales 75 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 30 pacientes tuvieron que ser eliminados debido a que cumplían criterios de exclusión. Por lo tanto se analizaron los datos de 75 pacientes, de estos la mayoría fue del sexo femenino con el 57.3% (43 pacientes), con una edad media de 55.79 DE  $\pm$  16.11 años, con una edad mínima de 25 y máxima de 85 años. El principal diagnóstico fue la CUCI con el 70.7% (53 pacientes) de pacientes y el 29.3% (22 pacientes) correspondieron a enfermedad de Crohn, no hubo registro de colitis indeterminada.

### Características por laboratorio y clínica

Se obtuvo la VSG en 34 pacientes, de los que 20 (58.8%) son considerados sin actividad y 14 (41.2%) con actividad, con una media de 24.81 DE  $\pm$  13.17 mm/h.

Se contó con la PCR en 33 pacientes de los cuales, 31 (93.9%) son considerados sin actividad, y 2 (2.7%) con actividad; con una media de 0.78mg/L DE  $\pm$  1.71mg/dl.

Existió en el expediente la medición de calprotectina fecal de 6 pacientes, con una media de 495.17 DE  $\pm$  307.82 $\mu$ g/g.

El índice N/L fue de 1.92 DE  $\pm$  1.03 de los cuales se consideró como; sin actividad en 59 (78.7%) casos, 10 (13.3%) como leve, 5 (6.7%) como leve-moderado y por último, 1 (1.3%) paciente como severa.

De acuerdo a los índices de actividad clínica (Truelove-Witts y CDAI) 54 (72%) pacientes estaban sin actividad, 14 (18.7%) actividad leve y 7 (9.3%) con actividad moderada.

### Características por gabinete

Se contó con la colonoscopia de 42 pacientes, de los cuales, 20 (47.6%) sin actividad, 19 (45.2%) con actividad leve, 3 (7.1%) con actividad moderada.

Se obtuvieron 28 biopsias de las cuales, 15 (53.6%) sin actividad, 12 (42.9%) actividad leve, y 1 (3.6%) actividad moderada.

#### Características por enfermedad

La edad promedio de los pacientes con CUCI fue de 54.11 DE  $\pm$  16.62 años, de estos pacientes los valores de VSG se encontraron entre 18.47 DE  $\pm$  11.73 mm/h, los de PCR entre 0.73 DE  $\pm$  1.60 mg/L y el índice neutrófilos/linfocitos se encontró en 1.84 DE  $\pm$  0.99. Mientras que en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn la edad promedio fue de 59.82 DE  $\pm$  14.38 años, los valores de VSG se encontraron en 27.45 DE  $\pm$  16.07 mm/H, los de PCR en 0.85 DE  $\pm$  0.15 mg/L y el índice neutrófilos/linfocitos en 2.10 DE  $\pm$  1.12, como se resume en la tabla 1.

**Tabla 1. Distribución por enfermedad, edad y biomarcadores**

	CUCI (n=53)	Crohn (n=22)
<b>Edad (años)</b>	54.11 $\pm$ 16.62	59.82 $\pm$ 14.381
<b>VSG (mm/h)</b>	18.47 $\pm$ 11.73	27.45 $\pm$ 16.07
<b>PCR (mg/L)</b>	0.73 $\pm$ 1.60	0.85 $\pm$ 0.15
<b>Índice N/L total</b>	1.84 $\pm$ 0.99	2.10 $\pm$ 1.12

#### **Datos expresados en media y desviación estándar**

La mayoría de pacientes con CUCI contaban con una VSG, que lo marcaba como sin actividad con el 65.2% a comparación con el de Crohn donde fue de 45.5%, el resto se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2 Concentración de VSG en pacientes con CUCI y Crohn**

	CUCI n=23	Crohn n=11
Sin actividad	15 (65.2)	5 (45.5)
Con actividad	8 (34.8)	6 (54.5)

Datos expresados en frecuencia y porcentaje

En cuanto a la proteína C reactiva, se encontró sin actividad en un 95% en CUCI y 91.7% en Crohn, el resto se puede observar en la tabla 3.

**Tabla 3 Concentración de PCR en pacientes con CUCI y Crohn**

	CUCI n=21	Crohn n=12
Sin actividad	20 (95.2)	11 (91.7)
Con actividad	1 (4.8)	1 (8.3)

Datos expresados en frecuencia y porcentaje

Respecto a la colonoscopia, 42 pacientes contaron colonoscopia de estos se encontraron con actividad el 54.5% en CUCI y 50% en enfermedad de Crohn, lo demás se observa en la tabla 4.

**Tabla 4 Reporte de colonoscopia por actividad en pacientes con CUCI y Crohn**

	CUCI n=33	Crohn n=9
Sin actividad	18 (54.5)	2 (22.2)
Actividad leve	13 (39.4)	6 (66.7)
Actividad moderada	2 (6.1)	1 (11.1)

Datos expresados en frecuencia y porcentaje

Se observó una asociación moderada de la actividad por el índice N/L y colonoscopia, presentando 13 casos (31%) casos con actividad tanto por colonoscopia como por el índice ( $c = 0.538$ ,  $p = 0.000$ ), como se observa en la tabla 5.

**Tabla 5 Asociación del INL y colonoscopia para valorar actividad**

	Actividad Índice N/L		Total		
	Si	No			
Actividad por colonoscopia	Si	13 (31)	9 (21.4)	22 (52.4)	Coeficiente de contingencia: 0.538  p = 0.000
	No	0	20 (47.6)	20 (47.6)	
Total	13 (31)	29 (69)	42 (100)		

Datos expresados en frecuencia y porcentaje

En relación con los resultados de biopsia, se encontró reporte en 28 pacientes, en los que el reporte sin actividad representó el 54.2% en pacientes con diagnóstico de CUCI y 50% en la enfermedad de Crohn. Resto con actividad leve y moderada que se pueden observar en la tabla 6.

**Tabla 6 Reporte de Biopsia por actividad en pacientes con CUCI y Crohn**

	CUCI n=24	Crohn n=4
Sin actividad	13 (54.2)	2 (50)
Actividad leve	10 (41.7)	2 (50)
Actividad moderada	1 (4.2)	0 (0)

Datos expresados en frecuencia y porcentaje

La actividad clínica en su mayoría se reportó sin actividad en un 71.1% en CUCI y 72.7% en enfermedad de Crohn, el resto de resultado se puede ver en la tabla 7.

**Tabla 7 Registro de actividad por clínica en pacientes con CUCI y Crohn**

	CUCI n=53	Crohn n=22
Sin actividad	38 (71.7)	16 (72.7)
Actividad leve	11 (20.8)	3 (13.6)
Actividad moderada	4 (7.5)	3 (13.6)

Datos expresados en frecuencia y porcentaje

Se realizaron correlaciones para las variables numéricas con el índice N/L donde se observó que no existe correlación entre la VSG y el índice ( $p=0.220$ ) como se

observa en la tabla 8, sin embargo, se observó una correlación positiva y fuerte entre la PCR y el índice ( $p=0.000$ ), como se muestra en la tabla 9.

**Tabla 8 Correlación de VSG e índice N/L para actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal**

		Índice N/L
<b>VSG</b>	Correlación de Pearson	0.216
	Significancia	0.220
	n	34

**Tabla 9 Correlación de PCR e índice N/L para actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal**

		índice N/L
<b>PCR</b>	Correlación de Pearson	0.722
	Significancia	0.000
	n	33

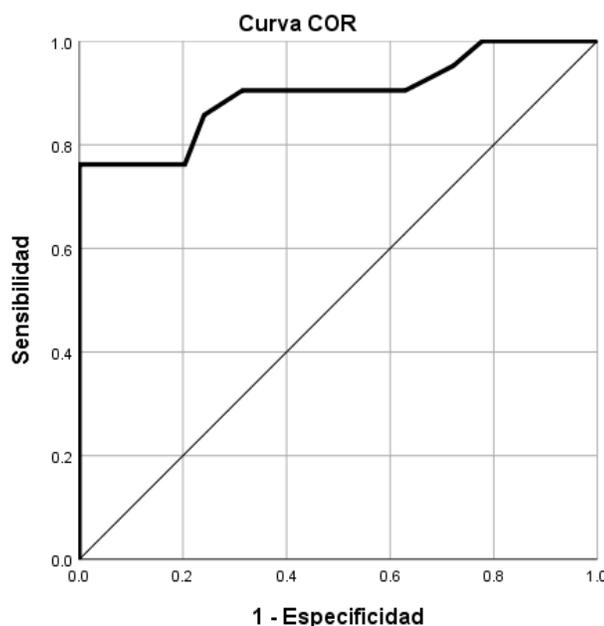
Al evaluar la sensibilidad y especificidad de la actividad clínica en comparación con la actividad del índice neutrófilo linfocito (tabla 10), se observó que el índice presentó una sensibilidad del 76% (IC 95% 0.54-0.89), una especificidad del 100% (IC 95% 0.93 – 1), un valor predictivo positivo del 100% (IC 95% 0.80 – 1.0) y un valor predictivo negativo de 91% (IC 95% 0.81-0.96), figura 1.

**Tabla 10 Pacientes de acuerdo a la presencia de actividad de acuerdo a la clínica y al índice neutrófilo**

		Actividad clínica	
		Si	No
Índice con actividad	Si	16 (21.3)	0
	No	5 (6.6)	54 (72)

Datos expresados en frecuencia y porcentaje

A través del valor de Youden se determinó el valor de corte de > 2 del índice N/L, con un área bajo la curva de 0.898 (IC 95% 0.802 - 0.993).



**Figura 1.** Curva ROC que muestra el rendimiento diagnóstico del índice neutrófilos/linfocitos

## 9. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que las características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal el predominio de sexo fue el femenino. En comparación con otros estudios en los que se observó que es más frecuente en el sexo masculino.<sup>4</sup> La edad el rango promedio en general fue de 55 años  $\pm$  11 años. Se observó que, en esta población, la CUCI fue más frecuente que la enfermedad de Crohn. En comparación con el estudio de Yamamoto *et al.*, publicado en el 2016 que reportó una prevalencia de la enfermedad de Crohn 8.1 a 8.4 por 100,000 habitantes y de CUCI del 26.9 al 27.7 por 100,00 habitantes, por grupo etario ambas enfermedades presentaron un pico entre los 20 y 40 años.<sup>9</sup> En relación al estudio de esta tesis se obtuvieron resultados similares al comentado, observando como única diferencia el rango de edad.

Respecto a la distribución por enfermedad, se observó que en CUCI la edad promedio fue de 54  $\pm$  16 años y de enfermedad de Crohn la edad promedio fue de 59  $\pm$  14 años. En comparación con los resultados publicados por Acarturk *et al.*, donde se encontró una edad promedio de la enfermedad de Crohn de 34  $\pm$  12 años y en CUCI de 39  $\pm$  11 años.<sup>58</sup> Esto demuestra una diferencia en el grupo etario en comparación con nuestros resultados, sin embargo, afecta a una población económicamente activa y aquí la importancia de identificarlos.

Referente a la relación del índice neutrófilos con los marcadores de actividad por laboratorio, únicamente se realizó con la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, ya que solo se contó con el resultado de calprotectina en 6 pacientes, dado que este estudio se subroga y en la mayoría de las ocasiones por el tiempo de espera de resultado no se solicita en la consulta externa.

No se observó correlación entre VSG y el índice neutrófilos/linfocitos ( $p=0.220$ ). Sin embargo, si se encontró una correlación positiva y fuerte con PCR y el índice N/L

( $p=0.000$ ). En el estudio de Acarturk *et al.*, en el que cuantificaron la PCR, VSG e índice N/L, no encontraron correlación alguna entre la VSG y PCR con el índice N/L, a pesar de que, concluyeron que los valores de PCR, VSG y índice N/L se encontraron elevados en pacientes con EC y CUCI activa en comparación con contrales sanos y que estos valores también disminuían con la remisión de la enfermedad.<sup>58</sup> En comparación con nuestro estudio donde la PCR tuvo una correlación positiva con dicho índice, nos sirve para determinar actividad en caso de no contar con otros estudios.

En relación con la actividad clínica detectamos que el 72% de los pacientes se encontraba sin actividad, 6.7% con actividad moderada y 1.3% con actividad severa. En contraste con el estudio de Feng *et al.*, en el que se evaluó la relación índice N/L y el índice plaquetas/linfocitos con la actividad de la enfermedad en CUCI, reportaron actividad clínica en 51% y remisión en 44.8% de los pacientes, la mediana del índice N/L en pacientes con actividad fue de 3 y en remisión de 1.83<sup>68</sup>, como tal, este estudio no reporta que porcentaje se encontraba con actividad en relación al índice N/L, sin embargo, en los resultados que obtuvimos se observa una fuerte relación entre la actividad clínica y el índice N/L, que más adelante se comentará.

Referente a la relación del índice neutrófilos con los marcadores de actividad por biopsia, no se pudo realizar la comparación necesaria ya que en su gran mayoría no contaban con estos estudios.

En total se reportaron 42 colonoscopias, las cuales se relacionaron con el INL, encontrando una asociación moderada de la actividad entre la colonoscopia y el índice ( $c=0.538$ ,  $p=0.000$ ). Un estudio similar publicado por Celikbilek en 2013 investigó la utilidad del índice N/L como predictor de actividad clínica en CUCI, la extensión de la enfermedad se determinó por la clasificación de Montreal, los resultados demostraron que el índice N/L es mayor en los pacientes con CUCI activa en comparación con los controles y CUCI en remisión.<sup>54</sup> En comparación con el

estudio publicado con Zhang *et al.*, en el 2021 evaluaron los índices hematológicos para valorar la actividad de la CUCI, en relación con la actividad endoscópica, se reportó que los niveles de índice N/L pueden predecir actividad de la CUCI y lesión endoscópica.<sup>63</sup> Feng *et al.*, en el 2022 reportó que la extensión de la enfermedad estaba relacionada con el índice N/L e índice plaquetas/linfocitos, mostró que la pancolitis tenía un valor elevado índice N/L 2.54 en comparación con la colitis izquierda 2.47 y la proctitis de 1.75.<sup>68</sup> Comparando los resultados del estudio realizado con los antes comentados se puede concluir que existe una correlación entre la actividad endoscópica y el índice neutrófilos/linfocitos.

En este estudio se detectó que el índice N/L presentó una sensibilidad del 76%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo de 91%. Se estableció el valor de corte mayor 2 del índice N/L para determinar actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Comparado con el estudio publicado en el 2012 por Torun *et al.*, en el que se evaluó el índice N/L como predictor de gravedad en pacientes con CUCI, reportó un valor de corte de 2.16 que indicaba presencia de enfermedad activa, sensibilidad del 81.8% y especificidad del 80.5%, valor predictivo positivo 86.8%, valor predictivo negativo de 73.8%, este estudio determinó que el índice N/L puede reflejar actividad de la enfermedad y utilizarse como marcador adicional para estimar la inflamación.<sup>53</sup> En 2015 Posul *et al.*, realizaron un estudio en el que examinaron el índice N/L en pacientes con CUCI, donde se reportó un valor de corte del índice N/L >2.3 en pacientes con CUCI activa, con una sensibilidad del 61.2%, especificidad 66.7%.<sup>56</sup> En contraste a estos resultados, el estudio realizado por Okba *et al.*, en el 2019 evaluaron el índice N/L y el índice linfocito/monocito como indicador de actividad de la CUCI, reportó un valor de corte del índice N/L para CUCI activa >1.91, con una sensibilidad y especificidad del 90%. El índice N/L se correlacionó con la enfermedad endoscópicamente grave.<sup>60</sup> Otro estudio realizado por Feng *et al.*, en el 2022 investigaron la relación entre el índice N/L y el índice plaquetas/linfocitos con la enfermedad activa en CUCI, recabaron VSG, calprotectina fecal, PCR, biometría hemática, donde el punto corte

óptimo de INL para CUCI activa fue de 2.19, con una sensibilidad de 78.8% y especificidad 65%.<sup>68</sup>

La revisión de tema del 2021 publicada por Zahorec *et al.*, determinan que un rango normal de índice N/L es 1-2 y valores superiores se asocian a inflamación<sup>41</sup>, teniendo relación con los resultados que se presentaron en este estudio.

Se observó una fuerte relación entre la actividad clínica y el índice neutrófilos/linfocitos como marcador de actividad de la enfermedad. Langley *et al.*, en el 2021 publicaron una revisión sistemática donde examinaron el índice N/L y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre los hallazgos más importantes reportaron que el índice N/L puede tener utilidad para la diferenciación clínica y endoscópica de la actividad de la enfermedad.<sup>59</sup>

El valor de corte en nuestro estudio fue de  $> 2$  para determinar actividad de la enfermedad comparado con los estudios de Posul, Feng, el metaanálisis de Langley y los resultados reportados en el metaanálisis de Fu en el 2021, coinciden en un valor de corte del índice N/L  $>2-3$  para determinar actividad de la enfermedad<sup>65</sup>. Esto demuestra que índice neutrófilos/linfocitos refleja la desregulación del sistema inmunitario adaptativo e innato de la enfermedad y que ayuda a detectar cuando esta muestra actividad.

Las limitaciones que se presentaron durante la realización de este estudio fueron la falta de estudios como la colonoscopia, biopsias, calprotectina, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva que dificultó la comparación de dichos estudios con el índice neutrófilos/linfocitos.

Se demostró que el índice neutrófilos/linfocitos es un biomarcador que sirve para evaluar la actividad clínica de la enfermedad inflamatoria intestinal.

## 10. CONCLUSIÓN

El índice neutrófilos/linfocitos es un biomarcador de fácil acceso y bajo costo, que sirve para evaluar la actividad clínica y endoscópica de la enfermedad inflamatoria intestinal de forma rápida y práctica.

El uso de este índice en la práctica diaria puede ayudar a detectar a los pacientes que se presenten sin otro estudio que tenga mayor especificidad o sensibilidad, con el cual se podrán realizar los cambios pertinentes al tratamiento o establecer que pacientes requieren una colonoscopia. De tal manera esto mejorará la calidad de vida de los pacientes, disminuirá en el número de ingresos hospitalarios, las incapacidades y los costos hospitalarios principalmente.

De cara a futuros estudios, sería conveniente realizar este estudio de forma prospectiva, con el fin de tener el mayor número posibles de reportes de laboratorio y gabinete, con lo cual aumentar la validez y confiabilidad del índice neutrófilos/linfocitos como biomarcador de la actividad inflamatoria intestinal

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019 Apr-Jun;12(2):113-122. doi: 10.25122/jml-2018-0075.
2. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019 Dec 1;2019:7247238. doi: 10.1155/2019/7247238
3. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group; Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
5. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;35(3):380-389. doi: 10.1111/jgh.14872.
6. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, Kaser A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Apr 2;6(1):22. doi: 10.1038/s41572-020-0156-2. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Apr 6;6(1):26. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2020 May 20;6(1):42. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jun 19;6(1):51.
7. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):643-654. doi: 10.1016/j.gtc.2020.07.005.
8. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *Med J Aust*. 2018 Sep 1;209(7):318-323. doi: 10.5694/mja17.01001.

9. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez A, Ledesma-Osorio Y. Inflammatory bowel disease in Mexico: Epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020 Jul-Sep;85(3):246-256. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgm.2019.07.008. Epub 2020 Mar 3.
10. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. 2017 Dec;44(4):673-692. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.010.
11. Gili M, Bauzà N. Calidad de vida y personalidad en la enfermedad inflamatoria intestinal [Quality of life and personality in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;32 Suppl 2:3-8. Spanish. doi: 10.1016/S0210-5705(09)72598-1.
12. Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, Ananthakrishnan AN, Jess T. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;19(11):717-726. doi: 10.1038/s41575-022-00634-6. Epub 2022 Jun 22.
13. Annese V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol Res*. 2020 Sep;159:104892. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104892.
14. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Feb;11(1):1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5.
15. Turpin W, Goethel A, Bedrani L, Croitoru M, Dmochowski K. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 May 18;24(6):1133-1148. doi: 10.1093/ibd/izy085.
16. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):69-80. doi: 10.1001/jama.2020.18936.
17. Jiang P, Zheng C, Xiang Y, Malik S, Su D, Xu G, Zhang M. The involvement of TH17 cells in the pathogenesis of IBD. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023 Feb;69:28-42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.005. Epub 2022 Jul 19.
18. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):205-17. doi: 10.1038/nrgastro.2015.34.

19. Saez A, Gomez-Bris R, Herrero-Fernandez B, Mingorance C, Rius C, Gonzalez-Granado JM. Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 16;22(14):7618. doi: 10.3390/ijms22147618.
20. Li J, Glover SC. Innate Lymphoid Cells in Inflammatory Bowel Disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2018 Dec;66(6):415-421. doi: 10.1007/s00005-018-0519-5. Epub 2018 Aug 29.
21. Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2018 Jan;16(1):26-42. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26. Epub 2018 Jan 18.
22. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
23. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012 Nov 3;380(9853):1606-19. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0. Epub 2012 Aug 20.
24. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, Bernstein CN, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Hibi T. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Sep 10;6(1):74. doi: 10.1038/s41572-020-0205-x.
25. Chen L, Ruan G, Cheng Y, Yi A, Chen D, Wei Y. The role of Th17 cells in inflammatory bowel disease and the research progress. *Front Immunol.* 2023 Jan 9;13:1055914. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055914.
26. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Apr;53(4):379-389. doi: 10.1080/00365521.2018.1447597.
27. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;13(1):13-27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186.
28. Liu D, Saikam V, Skrada KA, Merlin D, Iyer SS. Inflammatory bowel disease biomarkers. *Med Res Rev.* 2022 Sep;42(5):1856-1887. doi: 10.1002/med.21893. Epub 2022 May 23.

29. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):655-669. doi: 10.1016/j.gtc.2020.07.001. Epub 2020 Sep 23..
30. Atreya R, Siegmund B. Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug;18(8):544-558. doi: 10.1038/s41575-021-00424-6.
31. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, Pleyer U, Navarini A, van der Meulen-de Jong AE, Maul J, Katsanos K, Kagramanova A, Greuter T, González-Lama Y, van Gaalen F, Ellul P, Burisch J, Bettenworth D, Becker MD, Bamias G, Rieder F. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis.* 2019 Apr 26;13(5):541-554. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy191.
32. Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology.* 2014 Feb;64(3):317-35. doi: 10.1111/his.12263.
33. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, Zou GY, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 16;1(1):CD011450. doi: 10.1002/14651858.CD011450.pub2.
34. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol.* 2022 Apr;57(4):246-266. doi: 10.1007/s00535-022-01862-y.
35. Wagatsuma K, Yokoyama Y, Nakase H. Role of Biomarkers in the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel).* 2021 Dec 10;11(12):1375. doi: 10.3390/life11121375.
36. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Dig Dis.* 2021;39(3):190-203. doi: 10.1159/000511641. Epub 2020 Sep 17.

37. Nakov R. New markers in ulcerative colitis. *Clin Chim Acta*. 2019 Oct;497:141-146. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.033.
38. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Nov 14;25(12):1896-1905. doi: 10.1093/ibd/izz059.
39. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
40. Meima-van Praag EM, Buskens CJ, Hompes R, Bemelman WA. Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Jun;36(6):1133-1145. doi: 10.1007/s00384-021-03857-2. Epub 2021 Feb 2.
41. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL\_2021\_078.
42. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
43. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):181-4. doi: 10.1002/jso.20329.
44. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014 Nov 6;9(11):e112361. doi: 10.1371/journal.pone.0112361.

45. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
46. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(26):e11138. doi: 10.1097/MD.00000000000011138.
47. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, Akinci E, Dunder ZD, Cander B. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014 Dec;32(12):1476-80. doi: 10.1016/j.ajem.2014.09.001. Epub 2014 Sep 6.
48. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, Shalhoub J. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015 Jan 19;19(1):13. doi: 10.1186/s13054-014-0731-6. PMID: 25598149; PMCID: PMC4344736.
49. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care*. 2015 Dec 16;19:439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x. PMID: 26671018; PMCID: PMC4699332.
50. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, Yoon H, Cha WC, Sim MS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med*. 2017 Feb;35(2):234-239. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.055. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27806894.
51. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192. doi: 10.1186/cc9309. Epub 2010 Oct 29. PMID: 21034463; PMCID: PMC3219299.

52. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017 Jul 20;12(7):e0181704. doi: 10.1371/journal.pone.0181704. PMID: 28727802; PMCID: PMC5519182.
53. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, Ozderin YO, Beyazit Y, Kayacetin E. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Oct;36(5):491-7. doi: 10.1016/j.clinre.2012.06.004.
54. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, Yurci A, Güven K, Yücesoy M. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013 Jan;27(1):72-6. doi: 10.1002/jcla.21564. Epub 2013 Jan 4.
55. Gao SQ, Huang LD, Dai RJ, Chen DD, Hu WJ, Shan YF. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Nov 1;8(11):14779-85.
56. Posul E, Yilmaz B, Aktas G, Kurt M. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Apr;127(7-8):262-5. doi: 10.1007/s00508-014-0683-5.
57. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, Sahin S, Tasliyurt T, Yilmaz A. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015 Nov;31(11):585-90. doi: 10.1016/j.kjms.2015.10.001.
58. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of disease severity. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(4):213-7. doi: 10.4149/bll\_2015\_041.
59. Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, Hanes DA, Beardsley JA, Ryan JJ. Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 17;10(18):4219. doi: 10.3390/jcm10184219.

60. Okba AM, Amin MM, Abdelmoaty AS, Ebada HE, Kamel AH, Allam AS, Sobhy OM. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. *Auto Immun Highlights*. 2019 May 15;10(1):4. doi: 10.1186/s13317-019-0114-8.
61. Jeong Y, Jeon SR, Kim HG, Moon JR, Lee TH, Jang JY, Cho JH, Park JS, Park H, Lee KH, Kim JO, Lee JS, Ko BM, Park S. The role of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in ulcerative colitis. *Intest Res*. 2021 Jan;19(1):62-70. doi: 10.5217/ir.2019.09156. Epub 2020 May 8.
62. Endo K, Satoh T, Yoshino Y, Kondo S, Kawakami Y, Katayama T, Sasaki Y, Takasu A, Kogure T, Hirota M, Meguro T, Satoh K. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Noninvasive Predictors of the Therapeutic Outcomes of Systemic Corticosteroid Therapy in Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis*. 2021 Nov 16;6(4):218-224. doi: 10.1159/000520523.
63. Zhang MH, Wang H, Wang HG, Wen X, Yang XZ. Effective immune-inflammation index for ulcerative colitis and activity assessments. *World J Clin Cases*. 2021 Jan 16;9(2):334-343. doi: 10.12998/wjcc.v9.i2.334.
64. Ma L, Pang X, Ji G, Ma X, Li J, Chang Y, Ma C. Application of the neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis and activity determination of ulcerative colitis: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 22;100(42):e27551. doi: 10.1097/MD.00000000000027551.
65. Fu W, Fu H, Ye W, Han Y, Liu X, Zhu S, Li H, Tang R, Wang Q. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021 Dec;101(Pt B):108235. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108235.
66. Lin H, Bai Z, Wu Q, Chu G, Zhang Y, Guo X, Qi X. Inflammatory Indexes for Assessing the Severity and Disease Progression of Ulcerative Colitis: A Single-Center Retrospective Study. *Front Public Health*. 2022 Mar 10;10:851295. doi: 10.3389/fpubh.2022.851295.
67. Zhou Z, Zhang Y, Pan Y, Yang X, Li L, Gao C, He C. A Novel Neutrophil-Based Biomarker to Monitor Disease Activity and Predict Response to Infliximab Therapy

in Patients With Ulcerative Colitis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 27;9:872831. doi: 10.3389/fmed.2022.872831.

68. Feng W, Liu Y, Zhu L, Xu L, Shen H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential markers for ulcerative colitis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2022 Nov 24;22(1):485. doi: 10.1186/s12876-022-02571-9.

## 12. ANEXOS

### Anexo1. Hoja de recolección de datos

#### Hoja de recolección de datos

Cedula:                      Fecha:                      Investigador:

#### **Datos generales**

Sexo:    F ( )            M( )            Edad:

Diagnóstico:    CUCI ( )            Enfermedad de Cronh ( )

Colitis indeterminada ( )

#### **Clínica:**

Índice Truelove-Witts puntaje: ( )

CDAI puntaje: ( )

#### **Reactantes de fase aguda:**

VSG sérica:                      PCR:

#### **Biometría hemática:**

Neutrófilos totales:                      Linfocitos totales:

#### **Marcadores fecales:**

Calprotectina:

#### **Gabinete:**

Colonoscopia resultado:

Biopsia resultado:

## Anexo 2. Formato de confidencialidad de datos

### Carta compromiso de confidencialidad, no divulgación, reserva y resguardo de información y datos personales

Morelia, a\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_.

*Dra. Elisea Torres Vázquez*

*Directora del Hospital Regional de Morelia*

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

P r e s e n t e

El que suscribe C. Esperanza Edith Rodhe Bernal Hernández, residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna, acepta las condiciones de resguardo, reserva, custodia y protección de la seguridad y confidencialidad de la información, datos personales y de todo tipo de documentos propiedad del Hospital Regional de Morelia ISSSTE, de los pacientes que acuden a la consulta externa de gastroenterología con el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, con motivo del protocolo de investigación titulado "**Evaluación del índice neutrófilos/linfocitos como biomarcador no invasivo de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal**".

El presente compromiso me responsabiliza respecto de la información que me sea proporcionada por el Hospital Regional de Morelia, ya sea de forma oral, escrita, impresa, electrónica e informática, contenida en cualquier tipo de documento, que puede consistir en: expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, notas, memorandos, estadísticas.

La información que me sea proporcionada podría ser considerada, según el caso, como reservada, privilegiada y confidencial, en los términos de las leyes aplicables, por lo que me obligo a protegerla, reservarla, resguardarla y no divulgar su identidad, utilizándola única y exclusivamente para llevar a cabo mi protocolo de investigación.

Es mi responsabilidad no reproducir, hacer pública o divulgar a terceros la información objeto de la presente Carta, y de cumplir con las medidas de seguridad adecuadas al tipo de documento con el que se trabaje.

Mi obligación de confidencialidad no es aplicable en los siguientes casos:

- a) Cuando la información se encontrará en el dominio público en el momento en que me sea suministrada o, una vez suministrada, ésta acceda al dominio público.
- b) Cuando la legislación vigente o un mandato judicial exija su divulgación.
- c) Cuando la información fuera desarrollada o recibida legítimamente de terceros, de forma totalmente independiente a su relación con el instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado.

Me obligo a devolver cualquier documentación, antecedentes facilitados en cualquier tipo de soporte y, en su caso, las copias obtenidas de los mismos, que constituyan información amparada por el deber de confidencialidad objeto de la presente en el supuesto de que cese la relación o prestación del servicio con el instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado por cualquier motivo. Dicha obligación extiende su vigencia hasta un plazo de 5 años después de finalizada dicha relación.

A t e n t a m e n t e

Nombre completo: Esperanza Edith Rodhe Bernal Hernández

Firma: \_\_\_\_\_

Puesto o Cargo: Residente de cuarto año Medicina Interna