



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Asociación de polimorfismos en los genes IL-10, ATG16L, IL-23R, NOD-2/CARD15 y STAT-3 con la Enfermedad inflamatoria intestinal.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

Rodriguez Cardenas Jaquelin

ASESOR: Dr. Salvador Fonseca Coronado

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

Asociación de polimorfismos en los genes IL-10, ATG16L, IL-23R, NOD-2/CARD15 Y STAT3 con la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Que presenta la pasante: **Jaquelin Rodriguez Cardenas**
Con número de cuenta: **305261931** para obtener el título de: **Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de Febrero de 2024.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
VOCAL	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
SECRETARIO	Dra. Maritere Domínguez Rojas	
1er. SUPLENTE	M. en C. Paola Edith Briseño Lugo	
2do. SUPLENTE	Dra. María Eugenia Aranda Barradas	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga*

I.- ÍNDICE

I.- ÍNDICE.....	2
II.- ABREVIATURAS.....	4
III.- ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
IV.- ÍNDICE DE TABLAS.....	7
1.- OBJETIVOS.....	8
1.1.- Objetivo general.....	8
1.2.- Objetivos particulares.....	8
2.- JUSTIFICACIÓN.....	9
3.- INTRODUCCIÓN.....	10
3.1.- Enfermedad inflamatoria intestinal.....	10
4.- COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA.....	14
5.- ENFERMEDAD DE CROHN.....	17
6.- RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	19
6.1.- Inmunidad Constitutiva en la Enfermedad inflamatoria intestinal.....	19
6.2.- Inmunidad Innata en la Enfermedad inflamatoria intestinal.....	24
6.3.-Inmunidad Adaptativa en la Enfermedad inflamatoria intestinal.....	26
7.- MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	30
7.1.- Velocidad de sedimentación globular.....	30
7.2.- Proteína C reactiva.....	31
7.3.- Marcadores fecales.....	32
7.3.1.- Calprotectina.....	32
7.3.2.- Lactoferrina.....	33
7.4.- Anticuerpos.....	34

8.- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN LA POBLACIÓN MEXICANA.....	38
8.1.- Antecedentes.....	38
8.2.- Obesidad e inflamación crónica.....	39
8.3.- Costos en la Enfermedad inflamatoria intestinal.....	40
8.4.- Abandono laboral asociado a Enfermedad inflamatoria intestinal.....	41
8.5.- Depresión en la Enfermedad inflamatoria intestinal.....	42
8.6.- Sexualidad en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal.....	43
9.- POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO ÚNICO EN LOS GENES DE IL-10, ATG16, IL-23R, NOD-2/CARD1, STAT-3 Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	45
9.1.- NOD-2/CARD15.....	46
9.2.- IL-10.....	48
9.3.- IL-17.....	50
9.4.- IL-23R.....	51
9.5.-STAT-3.....	53
9.6.- ATG16L.....	55
9.7.- Tendencia de la Enfermedad inflamatoria intestinal en México.....	58
9.8.- Hallazgos en estudios de polimorfismos ligados a Enfermedad inflamatoria intestinal en población mexicana.....	61
10.- CONCLUSIÓN.....	64
11.- REFERENCIAS.....	65

II.- ABREVIATURAS

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AMP's	Péptidos antimicrobianos
ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos
APC	Célula presentadora de antígeno
ASCA	Anticuerpos anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ATG16L1	Del inglés Autophagy related 16 like 1
CD'S	Células dendríticas
CLR	Receptores de lectinas tipo C
CNTF	Factor neurotrófico ciliar
CSF	Factor estimulante de colonias
CT-1	Cardiotrofina-1
CUCI	Colitis ulcerosa crónica idiopática
dsRNA	RNA de doble cadena
EC	Enfermedad de Crohn
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg
IFN	Interferón
IL	Interleucina
IL-23R	Receptor de Interleucina 23
IRGM	Del inglés Immunity-related GTPase
JAMs	Moléculas de adhesión de unión
LIF	Factor inhibidor de la leucemia
MALTs	Tejido linfoide asociado a mucosa
MHC	Complejo principal de histocompatibilidad
NF-κB	Factor de transcripción nuclear Kappa B
NK	Células asesinas naturales
NLR	Receptores tipo NOD
NOD	Dominio de oligomerización por unión de nucleótidos

OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
p-ANCA	Anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo de patrón perinuclear
PCR	Proteína C reactiva
DAMPs	Patrones moleculares asociados a daño
MAMPs	Patrones moleculares asociados a microbios
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
PTPN2	Proteína Tirosina fosfatasa no-receptora tipo 2
RLR	Receptores tipo RIG-1
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
STAT-3	Transductor de señal y activador de la transcripción-3
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
TLR	Receptor tipo Toll
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
VSG	Velocidad de sedimentación globular

III.- ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Zonas comúnmente afectadas en la Colitis Ulcerosa crónica idiopática.....	15
Figura 2.- Zonas comúnmente afectadas en la Enfermedad de Crohn.....	17
Figura 3.- Factores asociados al desarrollo de la Enfermedad inflamatoria intestinal.....	19
Figura 4.- Componentes básicos del sistema inmunológico de la barrera intestinal.....	21
Figura 5.- Complejos de unión y desmosomas	22
Figura 6.- Permeabilidad de la barrera intestinal.....	23
Figura 7.- Ingreso de antígenos a través de la barrera intestinal.....	27
Figura 8.- Subpoblaciones de linfocitos.....	29
Figura 9.- Patrones ANCA mediante Inmunofluorescencia Indirecta.....	35
Figura 10.- Población de México de acuerdo a los datos del INEGI 2020.....	40
Figura 11.- Estructura del NOD2/CARD15 y sus mutaciones más frecuentes.....	47
Figura 12.- Citocinas de la familia de Interleucina-12.....	52
Figura 13.- Proceso de autofagia.....	56
Figura 14.- Casos de personas con Enfermedad inflamatoria intestinal en México en el año 2015.....	59
Figura 15.- Comparación de incidencia entre las dos formas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en población mexicana en el año 2015.....	59
Figura 16.- Incidencia por edad de la Enfermedad inflamatoria intestinal en población mexicana en el año 2015.....	60
Figura 17.- Prevalencia de formas clínicas de Enfermedad inflamatoria intestinal en diferentes grupos étnicos.....	60

IV.- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Diferencias entre los Síntomas iniciales de las formas clínicas de la Enfermedad inflamatoria intestinal.....	12
Tabla 2.- Relación entre elevación de PCR y severidad de la EII.....	32
Tabla 3.- Marcadores serológicos de Enfermedad inflamatoria intestinal.....	37

1.- OBJETIVOS

1.1.- Objetivo General

Elaborar un documento con información actualizada de la Enfermedad inflamatoria intestinal con énfasis en la asociación de los polimorfismos de un solo nucleótido presentes en los genes de IL-10, ATG16L, IL-23R, NOD-2/CARD15 y STAT-3 con el desarrollo, progresión y pronóstico de la misma.

1.2.- Objetivos Particulares

- ❖ Ofrecer un panorama actualizado de las características clínicas y epidemiológicas de la Enfermedad inflamatoria intestinal.
- ❖ Reunir la información más relevante sobre el papel que juega el sistema inmunológico en el desarrollo de la Enfermedad inflamatoria intestinal.
- ❖ Conocer la situación de la Enfermedad inflamatoria intestinal en población mexicana, con relación a los factores de riesgo, de susceptibilidad y de progresión.
- ❖ Brindar una actualización sobre la asociación de los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes IL-10, ATG16L, IL-23R, NOD-2/CARD15 y STAT-3 con la Enfermedad inflamatoria intestinal.

2.- JUSTIFICACIÓN

La realización de cada vez un mayor número de estudios de asociación entre diversos genes involucrados en la respuesta del sistema inmunológico y el desarrollo de la Enfermedad inflamatoria intestinal en diversas poblaciones (entre las que hay variaciones en la frecuencia de aparición de los alelos y genotipos asociados a dicha enfermedad), han sido significativos y de gran utilidad, contribuyendo de forma determinante en el seguimiento y manejo de los pacientes para mejorar su calidad de vida.

Enriquecer el acervo bibliográfico de la asociación de los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes de IL-10, ATG16L, IL-23R, NOD-2/CARD15 y STAT-3 con el desarrollo, progresión y pronóstico de la Enfermedad inflamatoria intestinal y su relación en población mexicana, contribuirá como una herramienta de apoyo y consulta para los profesionales de la salud interesados en este importante padecimiento que representa un problema de salud pública.

3.-INTRODUCCIÓN

3.1.-Enfermedad inflamatoria intestinal

La Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se define como el conjunto de trastornos caracterizados por inflamación crónica en distintas partes del sistema digestivo (Guarner, 2007). Se desconoce la causa precisa, pero diversos estudios identifican mecanismos que involucran a la microbiota como factor desencadenante de una respuesta inmunológica donde se ve exacerbada la liberación de mediadores inflamatorios producidos por diversas células, entre ellas neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Esta respuesta se presenta en personas con una predisposición genética y es de carácter multifactorial, participando, además, elementos ambientales y de la dieta; el resultado final es la alteración y destrucción de las células epiteliales de la mucosa intestinal (Lu et al, 2018).

La Colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la Enfermedad de Crohn (EC), son las dos entidades clínicas que comprende la EII, ambas se caracterizan por un estado inflamatorio crónico, que evoluciona en brotes (fases activas) y periodos de remisión (atenuación o desaparición completa de los signos y síntomas de la enfermedad). La EII se desarrolla a cualquier edad, pero comúnmente se manifiesta antes de los 30 años, con incidencia pico entre los 14 y 24 (Rogler, 2010).

Los síntomas de la EII pueden manifestarse de manera paulatina o aparecer de manera repentina en brotes puntuales, dependiendo de la extensión del daño en el revestimiento e inflamación intestinal (Hodson, 2016). Los síntomas más comunes son: deposiciones líquidas con sangre y/o mucosidad, dolor abdominal, fatiga, tenesmo, pérdida de peso, diarrea crónica, anemia, anorexia, vómito, inflamación del intestino, inflamación de articulaciones y fiebre (ACCU, 2019a).

Una de las principales características de la enfermedad es el déficit nutricional, provocado por diarreas frecuentes y mala absorción de nutrientes, por lo que los pacientes deben estar bajo estrecha vigilancia médica permanente y con una dieta especial de alimentos bajos en grasa con suplementos multivitamínicos e hidratación (Kakodkar & Mutlu, 2017).

El diagnóstico de la EII es complejo y depende del análisis de la historia clínica individual, de la historia clínica familiar y de diversos estudios radiológicos e histológicos, así como de otros estudios como química analítica de sangre, análisis de heces, endoscopia digestiva, colonoscopia, ecografía y ultrasonidos (M'Koma, 2022). El diagnóstico diferencial (sobre todo en etapas iniciales de la enfermedad) entre ambas formas clínicas es aún más complicado, pues comparten características que dificultan la evaluación, por lo que, en algunas ocasiones se establece el término de colitis indeterminada (Guindi & Riddell, 2004).

La EC y la CUCI, pueden distinguirse por algunas diferencias en su sintomatología (tabla1), siendo de gran importancia la anamnesis para distinguir con claridad en etapas tempranas, el diagnóstico es de gran utilidad para identificar, no solo las zonas del intestino que están inflamadas, sino también la gravedad de las lesiones, ya que esto permite iniciar el tratamiento más adecuado para cada persona (Yamamoto-Furusho et al, 2017).

La identificación de las zonas de afectación son uno de los elementos que mejor orientan el diagnóstico, pues la CUCI se caracteriza por lesiones inflamatorias crónicas principalmente en la pared del intestino grueso (colon), en tanto que la EC puede aparecer en cualquier zona del sistema digestivo, desde la boca del estómago (epigastrio), hasta el ano (Flynn & Eisenstein, 2019).

Tabla 1. Diferencias entre los Síntomas iniciales de las formas clínicas de la Enfermedad inflamatoria intestinal. Tomado de (Kernpharma, 2019)

Síntoma / Enfermedad	CUCI	EC
Dolor abdominal	Poco frecuente	Frecuente, está presente en al menos 80 % de los pacientes
Sangre en heces	Muy frecuente	Poco frecuente se manifiesta cuando afecta el colon o intestino grueso
Pérdida de peso	Se intensifica en los brotes graves, estrechamente ligada a la pérdida de apetito.	Especialmente importante cuando la EC afecta el intestino delgado
Tenesmo (sensación de evacuación incompleta)	frecuentemente	Se manifiesta cuando afecta el colon o intestino grueso
Lesiones anales	Poco frecuentes	Fistulas, úlceras, presentes en el 10 % de los pacientes
Manifestaciones extraintestinales	Presentes en un 10 % de los pacientes. Afecta principalmente a las articulaciones, piel, ojos e hígado	Presente entre un 20 % a un 40 % de los pacientes. Afecta articulaciones, piel y ojos.

No se cuenta con un tratamiento específico para la EII, por lo que la terapia está enfocada en disminuir la inflamación intestinal, evitar brotes, mantener a los pacientes en remisión y mejorar su calidad de vida (Shapiro et al, 2016)

El tratamiento farmacológico incluye el uso de corticoides, aminosalicilatos, inmunosupresores, así como el uso de terapias biológicas como anticuerpos monoclonales (Vedolizumab (anti-integrina $\alpha 4\beta 7$), Ustekinumab (anti-IL-12R $\beta 1$), Infliximab y Golimumab (ambos anti-TNF- α), y fármacos Inhibidores de JAK-Kinasa (Tofacitinib) (Yamamoto-Furusho, 2010).

Como terapia alternativa se suele implementar el reposo intestinal (periodo donde el paciente sólo puede beber ciertos líquidos, no comer, ni beber nada, por ejemplo: beber líquido que contiene nutrientes (que pueden ser suministrados a través de un tubo de alimentación insertado en el estómago o el intestino delgado), o administrar nutrientes de manera intravenosa (Pedersen et al, 2017).

Los hábitos alimenticios deben ser modificados evitando el consumo de bebidas gasificadas y azucaradas y de alimentos con alto contenido calórico e irritante y se debe dar preferencia al consumo de alimentos ricos en fibra en porciones pequeñas y con mayor frecuencia (Cusimano & Damas, 2022). Dependiendo de los síntomas y el tratamiento farmacológico elegido, se puede recomendar una dieta específica, por ejemplo: sin lactosa, baja en grasa, baja en fibra, baja en sal, suplementos nutricionales y vitaminas, la cual se modifica dependiendo de los periodos de remisión y actividad (Seyedian et al, 2019).

A pesar de todas las alternativas utilizadas en la actualidad para disminuir la evolución de la enfermedad, diversos estudios reportan que el 25 % de personas con CUCI necesitaran cirugía a largo plazo y el 70 % de las personas con EC necesitaran cirugía antes de los 20 años de iniciados los episodios (Peyrin-Biroulet, et. al., 2012).

4.- COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La CUCI es una enfermedad donde el intestino grueso (colon) se inflama de manera crónica y se ulcera (se agujera o erosiona) produciendo recidivas (brotes o crisis) de diarrea con sangre, retortijones abdominales y fiebre (Eisenstein, 2018). Las personas que padecen CUCI durante periodos de tiempo prolongados pueden desarrollar cáncer de colon (Adams & Bornemann, 2013).

En la CUCI se ve dañado el revestimiento interno del tejido intestinal, los pacientes suelen presentar incontinencia, anorexia e inflamación en la mucosa del intestino, así como manifestaciones extraintestinales que incluyen artralgias, colelitiasis, hiperpigmentación en la piel y uveítis (ACCU, 2019b).

Una complicación grave en la CUCI es el megacolon tóxico, que se presenta cuando el colon se dilata por encima de siete centímetros de diámetro, con lo que puede llegar incluso a producirse una perforación (Desai et al, 2020); esta complicación es poco frecuente ya que el tratamiento médico se intensifica de forma rápida en los casos graves que no responden al tratamiento convencional. Los signos que deben alertar de esta complicación son fiebre, taquicardia, distensión y dolor abdominal intenso (Feuerstein et al, 2019).

Generalmente la CUCI comienza en el recto, pudiendo confinarse a esa zona o con el tiempo extenderse y afectar a todo el colon (figura1). En personas con una mayor predisposición ocasiona que más zonas del colon se vean afectadas desde etapas tempranas de la enfermedad (Ordás et al, 2012).

En la CUCI el intestino delgado casi nunca se ve afectado y la lesión no suele afectar el grosor de la pared intestinal. Las partes afectadas del intestino presentan llagas (úlceras superficiales) y a diferencia de la EC no causa abscesos ni fístulas (Segal et al, 2021).

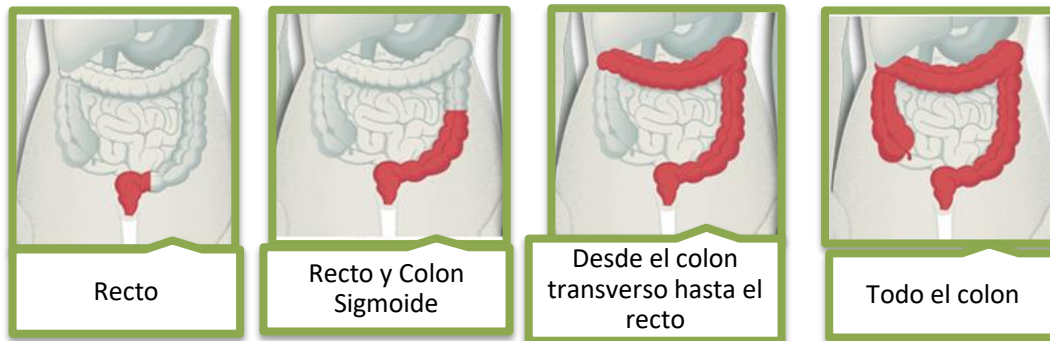


Figura 1. Las zonas comúnmente afectadas en la CUCI se denominan según el área afectada: inflamación limitada al recto (proctitis), inflamación del recto y colon sigmoide (proctosigmoiditis), inflamación que va del ángulo hepático hasta el recto (colitis izquierda o colitis ulcerosa distal) e inflamación de todo el colon (pancolitis). La CUCI casi en la totalidad de los casos afecta de manera exclusiva la mucosa del colon, la gravedad y la extensión de la inflamación varían de acuerdo con la susceptibilidad y la predisposición genética de cada paciente. Modificada de (Ordas & Gallego b, 2020).

Existen algunos factores externos asociados con el desarrollo de esta patología: se ha descrito que fumadores crónicos y de recién inicio se ven protegidos de contraer CUCI, por el contrario, el dejar de fumar aumenta significativamente, en el primer año de suspensión del tabaco, el riesgo de desarrollar esta enfermedad (Marín-Jiménez & Gomollón, 2020) Se ha propuesto que esto se debe a que la nicotina y su metabolito generan efectos en las funciones intestinales a nivel de la permeabilidad y en la regulación de la inflamación, actuando sobre el tono del musculo liso y la función endotelial de la microvasculatura intestinal a través de la producción de óxido nítrico (Georgiou et al, 2021).

También se ha descrito una asociación entre la ingesta de fibra y el desarrollo de EII; la fibra soluble (presente en frutas y verduras como la avena, chícharo, frijoles, manzanas, cítricos, zanahorias y cebada) es metabolizada por las bacterias intestinales a ácidos grasos de cadena corta que inhiben la transcripción de mediadores proinflamatorios, además, la fibra contribuye a mantener la integridad de la barrera epitelial, limitando la translocación de bacterias a través de las placas de Peyer. (Khoshbin & Camilleri, 2020)

Otra característica de la CUCI es que los pacientes generalmente muestran una disbiosis luminal, que consiste en una reducción en la diversidad microbiana comparada con individuos sanos, sin embargo, aún no se establece si el daño tisular observado es el resultado de una respuesta inmune atípica contra la microbiota normal o de una respuesta inmune normal contra una microbiota alterada (Ni et al, 2017). Los principales agentes que se ven alterados son una reducción de *Clostridium spp.* y un aumento de *Escherichia coli* (Weingarden & Vaughn, 2017).

En conclusión, el diagnóstico de la CUCI se establece actualmente en función de una combinación de criterios clínicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos, siendo necesario descartar otras formas de colitis agudas o crónicas, y se basa en una revisión minuciosa de la historia clínica (Sairenji et al, 2017), de la existencia de antecedentes familiares con EII y de la presencia o el antecedente de manifestaciones extraintestinales típicas como afectación articular; ocular; cutáneomucosa o hepática. También se debe tener en cuenta la posible asociación con otras enfermedades de origen inmune (enfermedad celiaca, vasculitis, etc.) (Yamamoto-Furusho et al, 2018).

5.-ENFERMEDAD DE CROHN

La EC es un trastorno inflamatorio crónico transmural (que engloba todo el grosor de la pared de un órgano), que puede involucrar cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. Comúnmente afecta el íleon, el ciego y el colon (figura 2). Los síntomas característicos son diarrea crónica, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y sangrado rectal (Torres et al, 2017).

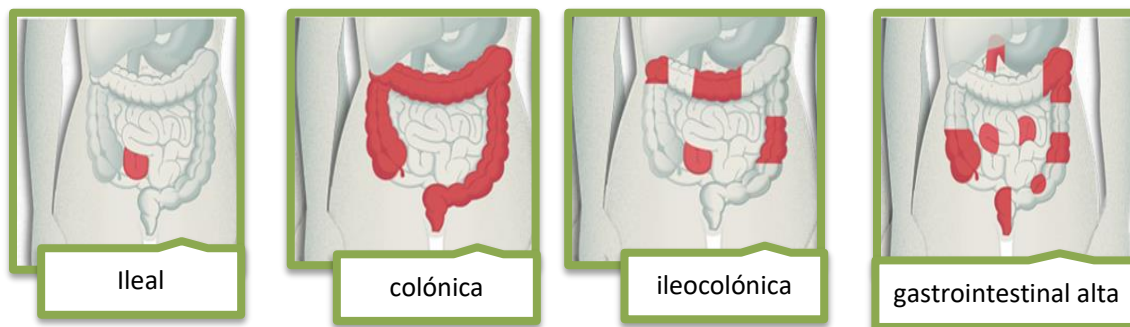


Figura 2.- La inflamación que se produce como resultado de la EC puede afectar a distintas zonas del tracto digestivo según la susceptibilidad y predisposición genética de cada persona, Las zonas más afectadas son: íleon distal (Ileal), cualquier segmento del colon (Colónica), íleon y colon (ileocolónica) y gastrointestinal alta (de boca a íleon proximal). El daño causado por la EC suele ampliarse a las capas más profundas del intestino. Modificada de (Ordas & Gallego b, 2020).

En la patogenia participan la interacción del medio ambiente, la susceptibilidad genética del hospedero, las alteraciones en la microbiota entérica y la respuesta inmune de la mucosa del tracto gastrointestinal contra la microbiota, en la cual se observa una activación exacerbada de las células T y la sobreexpresión de citocinas inflamatorias. Se desconocen las causas precisas del desarrollo de la EC, anteriormente se relacionaba a la dieta y al estrés, sin embargo, estos factores únicamente agravan los síntomas, pero no se ha descrito una asociación causal con la enfermedad. Entre los factores de riesgo para la EC se pueden incluir: la edad, el origen étnico, antecedentes familiares, tabaquismo, uso frecuente de AINE's y antibióticos (Baumgart & Sandborn, 2012).

La EC es un padecimiento debilitante y si no se controla adecuadamente puede poner en riesgo la vida, sin embargo, los síntomas de la enfermedad pueden remitir durante varios años (Ballester et al, 2018) y no se puede estimar con certeza su tiempo de reaparición; una persona con EC tiene más riesgo de padecer cáncer de colon y/o cáncer de intestino delgado así como otras complicaciones como obstrucción intestinal, fístulas, abscesos, fisuras anales, úlceras, desnutrición, inflamación en otras partes del cuerpo (conductos biliares y articulaciones comúnmente) y lesiones de tipo cutáneo, además, se debe hacer un diagnóstico diferencial con tuberculosis, ya que la EC puede presentar una sintomatología similar, por lo que el paciente debe ser sometido a diferentes pruebas de sangre, endoscopias y tomografías para descartar la presencia de dicha bacteria infecciosa (Guan, 2019).

Tanto en la EC como en la CUCI, el 100 % de los pacientes requiere tratamiento farmacológico, comúnmente se emplean dos grandes grupos: Los fármacos generales o sintomáticos (probióticos, antiácidos, suplementos, antibióticos, analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos) (Beaugerie et al, 2020) y los fármacos específicos: los corticoides, que actúan regulando la respuesta inmunológica (con el principal inconveniente de tener diversos efectos secundarios sistémicos), los aminosalicilatos (que disminuyen la inflamación a su paso por el intestino y se utilizan para el tratamiento de los brotes y para la prevención de recaídas, pero el 40 % de los pacientes presentan efectos secundarios) y los inmunosupresores (que al inhibir la actividad del sistema inmunológico disminuyen el proceso inflamatorio), entre los que se encuentran los anticuerpos monoclonales anti-TNF- α , anti-IL12 y anti-IL23, entre otros (Pithadia & Jain, 2011).

6.- RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En la EII interactúan tres factores fundamentales: el genético, el inmunológico y el ambiental (figura 3), que sugieren que ante determinados estímulos o condiciones, en los individuos genéticamente predispuestos, se genera una desregulación de la respuesta inmunológica a la microbiota intestinal la cual desencadena alteraciones de los mecanismos de la barrera a nivel del tubo digestivo y en consecuencia llevan a la inflamación crónica de ésta.

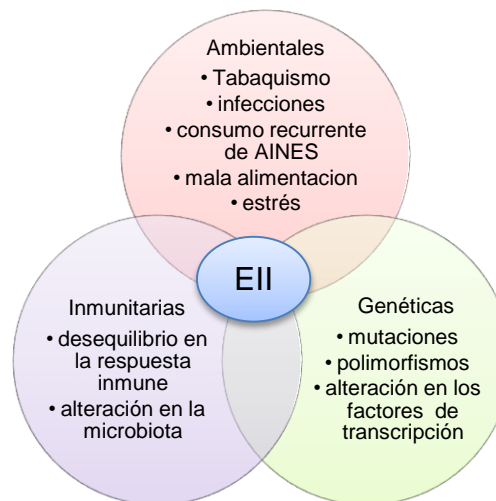


Figura 3.- Factores asociados al desarrollo de la Enfermedad inflamatoria intestinal: inmunológicos, susceptibilidad genética y ambientales (modificado de Quiroz-Cruz, 2014)

6.1.- Inmunidad constitutiva en la Enfermedad inflamatoria intestinal

Las superficies mucosas constituye la interfase entre los ambientes internos y externos del tracto gastrointestinal, esta superficie está expuesta a la colonización e invasión de microorganismos ya que abarca una superficie entre 200 y 300 m^2 (Zaldívar, 2002), por lo que se ha desarrollado un complejo sistema de defensa anatómica y funcional distintivo del resto del sistema inmunológico el cual está eficientemente estructurado para tolerar antígenos expresados por la microbiota y los presentes en los alimentos, a la vez que tiene capacidad de reconocimiento y activación de respuestas inmunitarias inflamatorias y protectoras contra microorganismos patógenos (Nishida et al, 2018).

La luz intestinal es la primera línea de defensa del tracto gastrointestinal, en el cual, los microorganismos y antígenos son degradados de manera inespecífica por acción del pH (Arenas, 2017), las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares, las enzimas digestivas (principalmente proteasas, lipasas, amilasas y nucleasas), que ejercen una acción tóxica sobre los microorganismos a través de la destrucción de la pared celular, consiguiendo eliminar en un primer paso una gran parte de los microorganismos procedentes de la dieta (Maloy & Powrie, 2011).

Normalmente el intestino es capaz de mantener un proceso de inflamación controlado mediante diferentes mecanismos moleculares y celulares, lo que permite que la barrera intestinal funcione de manera adecuada, siendo permeable a iones y nutrientes, e impermeable a los microorganismos que comúnmente colonizan el lumen (Sanmarco et al, 2022). Como se mencionó, la EII se caracteriza por presentar inflamación crónica y una activación desequilibrada de la respuesta inmunológica en la mucosa intestinal hacia la microbiota intestinal, provocando un proceso de hipersensibilidad (Takiishi et al, 2017).

Recubriendo el epitelio intestinal se encuentra un microclima consistente en una doble capa de moco, agua y glicocálix, secretado fundamentalmente por las células caliciformes o células de Goblet, con propiedades hidrófobas y tensoactivas, que previenen la adhesión de las bacterias entéricas al epitelio intestinal (Caricilli et al, 2014). La mucosa intestinal proporciona otra línea de defensa, complementada por defensinas, IgA, lisozima, macrófagos y células, que fagocitan y destruyen a los agentes potencialmente perjudiciales, al mismo tiempo, coordinan la liberación de mediadores y citocinas (Salvo et al, 2015), creando una serie de barreras físicas y químicas que mantienen a los agentes patógenos aislados, evitando el contacto con células inmunológicas reactivas de la lámina propia del intestino (Pelaseyed et al, 2014) (figura 4).

Una característica de la EII es que los pacientes presentan bajos niveles de células productoras de moco, generándose una capa más delgada de lo normal, lo que facilita la penetración y mayor adhesión de agentes patógenos a la mucosa intestinal (Di Vincenzo et al, 2022).

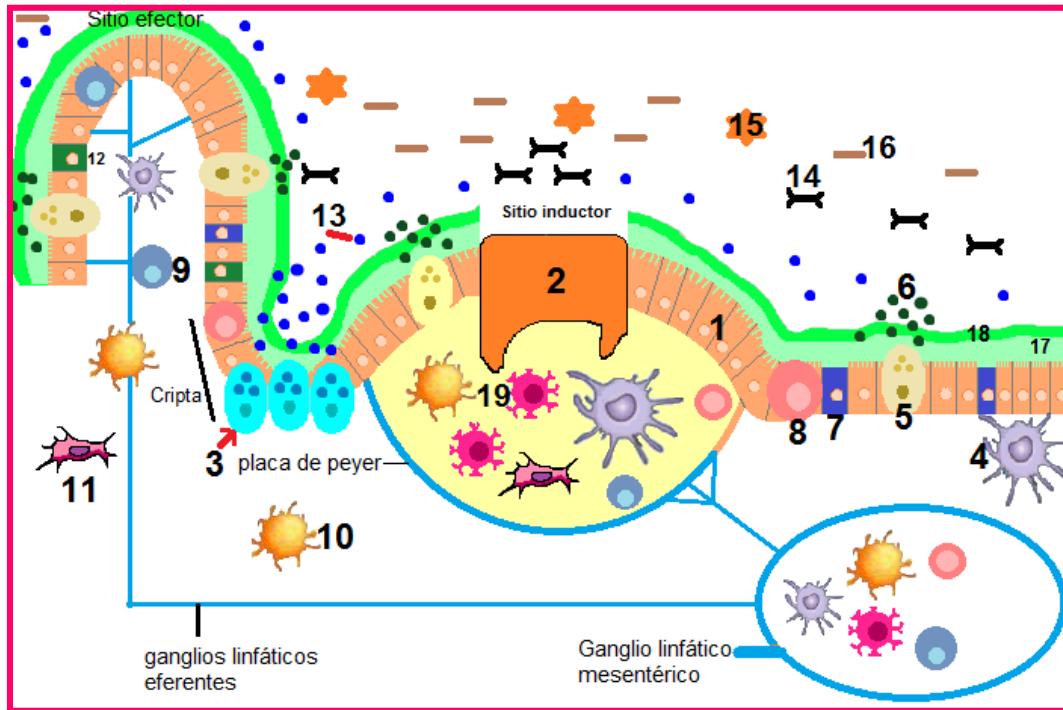


Figura 4: Representación esquemática de los componentes básicos del sistema inmunitario intestinal: 1) Enterocitos (las células más abundantes del epitelio intestinal, se encargan de la absorción de nutrientes y la secreción de agua y cloro al lumen intestinal), 2) células M (especializadas en la captación de antígenos luminales) 3) Células de Paneth (secreta lisozima, fosfolipasa A2 y defensinas) 4) Células Dendríticas (expresan constitutivamente moléculas presentadoras de antígeno MHC de clase I y II) 5) Células de Goblet (secretoras de mucus), 6) mucina, 7) Células entero endócrinas (segregan polipéptidos), 8) linfocitos T CD8⁺ (citotóxicos mediante inducción de apoptosis), 9) linfocitos T CD4⁺ (cooperadores mediante producción de citocinas), 10) células del sistema inmune innato (macrófagos, neutrófilos, NK, eosinófilos, basófilos) 11) fibroblastos (secretan colágeno) 12) Células enterocromafines (segregan serotonina, sustancia P y encefalinas), 13) defensinas y lisozimas, 14) IgA, 15) antígenos, 16) microbiota, 17) capa interna de moco, 18) capa externa de moco, 19) células B productoras de anticuerpos, (imagen de creación propia).

La interacción adecuada entre las diferentes células y componentes de las barreras intestinales permite una correcta homeostasia, la cual se ve alterada en la EII por una respuesta inmunológica contra la microbiota, que lleva a la pérdida del equilibrio (Camilleri et al, 2012). Cuando se produce daño en la mucosa intestinal, uno de los primeros procesos de reparación consiste en la migración de células hacia el borde de la región dañada, para volver a establecer la continuidad del epitelio (Bazzoni & Dejana, 2004).

El paso de moléculas pequeñas solubles en agua a través del epitelio intestinal se regula mediante los complejos de unión (figura 5), que sellan los espacios entre las células epiteliales creando una barrera paracelular selectiva fundamental para la homeostasis intestinal. Los complejos de unión se clasifican según su forma, las moléculas de adhesión que los componen, los elementos a los que se unen y sus interacciones con el citoesqueleto (Norden & Kume, 2021).

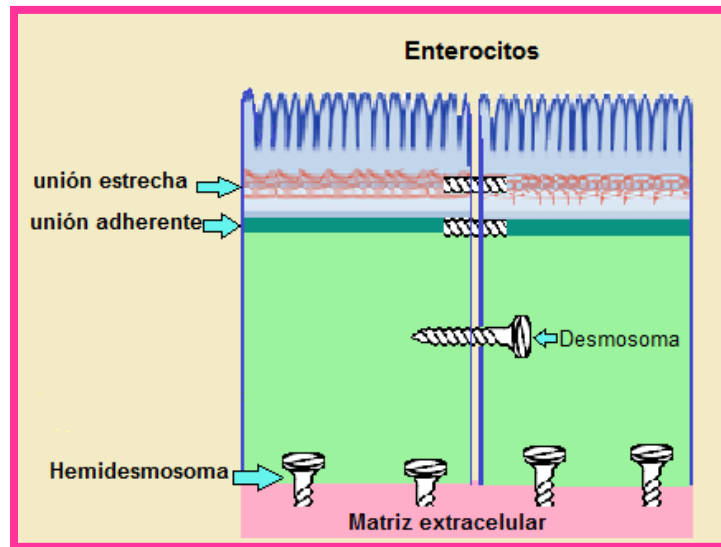


Figura 5.- Los complejos de unión son las uniones estrechas que rodean todo el perímetro celular, además de mantener cohesionadas fuertemente a las células, las uniones adherentes permiten la unión entre células adyacentes. Los desmosomas, establecen conexiones puntuales en forma de disco entre células vecinas. Los hemidesmosomas, establecen uniones fuertes entre las células y la matriz extracelular, dichas uniones se establecen por integrinas que unen las células epiteliales a la lámina basal gracias al dominio extracelular de la integrina, mientras que el dominio intracelular contacta con los filamentos intermedios citosólicos (imagen de creación propia).

Las uniones estrechas son uniones intercelulares en el dominio apical, su función es vital en el mantenimiento de la barrera intestinal y la polaridad epitelial, limitando la difusión de iones y la translocación de antígenos luminales desde la región apical hacia la región basolateral de las membranas que limitan (Zihni et al, 2016). Se conforman por complejos multiprotéicos, en los que participan las proteínas transmembranales: claudinas, ocludinas, JAMs (moléculas de adhesión de la unión) y tricelulina (figura 6).

Se expresan predominantemente en células epiteliales y endoteliales, aunque también se encuentra en astrocitos, neuronas, macrófagos, células dendríticas y leucocitos. Se ha documentado la alteración de la expresión de claudinas y ocludinas en modelos de EII, estando su función regulada por la expresión de citocinas inflamatorias y cambios en la microbiota (Suzuki, 2020).

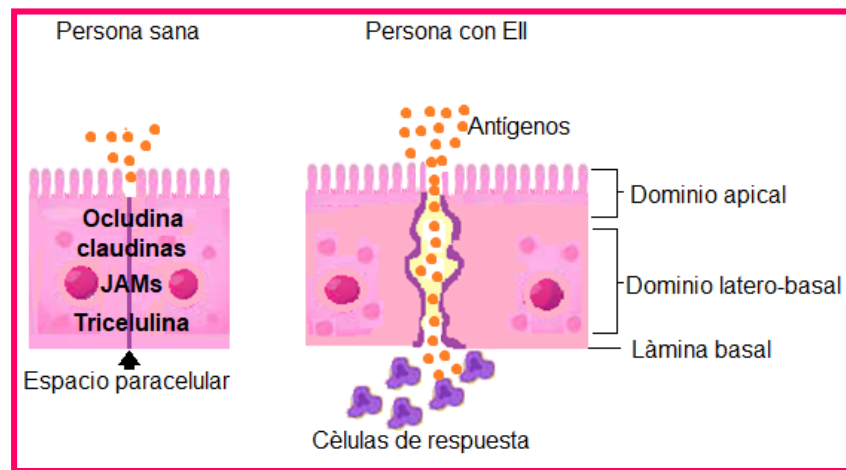


Figura 6.- La barrera intestinal tiene que ser permeable para los nutrientes y macromoléculas que son importantes para el crecimiento y desarrollo, y al mismo tiempo proveer una barrera efectiva contra macromoléculas dañinas y microorganismos, comensales que participan en la digestión y que influyen en el desarrollo y función del sistema inmune. Cuando esta barrera se ve comprometida o dañada, estas moléculas nocivas pueden inducir la activación excesiva de las células residentes en la lámina propia y el desarrollo de la inflamación (imagen de creación propia).

La alteración de las uniones estrechas está implicada en el desarrollo de enfermedades intestinales al provocar un desequilibrio en la permeabilidad intestinal, estas alteraciones exacerban la respuesta inmune por parte de las células fagocíticas e inflamatorias de la lámina propia que, una vez activadas, inducen un proceso inflamatorio (Heinemann & Schuetz, 2019).

En la EII se observa que estas alteraciones provocan la secreción excesiva de cloro (Cl^-), diarrea, un incremento en la permeabilidad transcelular y paracelular y apoptosis de las células epiteliales (Michielan & D'Incà, 2015).

Un factor predictivo para la susceptibilidad y recaída de la EII es la permeabilidad intestinal. Los pacientes con EII, presentan una pérdida de función en la barrera intestinal, asociada a las uniones estrechas.

En algunos estudios se ha descrito un aumento en la expresión de claudina 2 (proteína formadora de poros), en muestras de colon de pacientes con EII, el cual es más pronunciado en pacientes con CUCI en comparación con los de EC (Lameris et al, 2013).

6.2.- Inmunidad innata en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La mayoría de las bacterias en el intestino forman parte de la microbiota propia por lo que existe un mecanismo de tolerancia inducida y también de simbiosis con algunos procesos metabólicos que favorecen la digestión y previenen la colonización por especies patógenas por lo que, sistema inmune intestinal, separado del lumen por una única capa de células epiteliales, debe iniciar una respuesta apropiada de tolerancia o inmunidad protectora contra la microbiota (Divangahi et al, 2021).

La mucosa intestinal, a través de un conjunto de células, receptores y mediadores, es capaz de muestrear, procesar y generar una respuesta inmunológica. Para esto cuenta con diversos componentes celulares como las células dendríticas (DCs), los macrófagos, los enterocitos, las células troncales, las células de Paneth, las células M, los linfocitos T y los linfocitos B, que constantemente censan el medio mediante sus receptores, que cuando reconocen un agente patógeno, generan una respuesta inflamatoria, o si el microambiente no presenta alteración antigénica significativa, mantienen señales de inmunotolerancia (Puig et al, 2008).

Los receptores principales de las células de la inmunidad innata pertenecen a la familia de los Receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y su expresión puede ser constitutiva o inducible.

Los TLR (receptores del tipo toll, *del inglés Toll-like receptor*), los receptores citoplásmicos de tipo NOD (dominio de oligomerización de nucleótidos) o NLR (*del inglés Nod-like receptor*), CLR (receptores de lectinas tipo C), receptores tipo RIG-1 (RLR) forman parte de esta familia de receptores y son expresados por células epiteliales intestinales y por células fagocíticas que desencadenan la respuesta inmune innata efectora ante microorganismos patógenos (Kim Young et al, 2016).

La principal función de estos receptores es el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y de los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), dando lugar a vías de señalización intracelular que activan factores de transcripción implicados en la expresión y síntesis de moléculas proinflamatorias (Lebedev & Poniakina, 2006).

En el epitelio se encuentra de forma constitutiva el receptor TLR2 (que reconoce un amplio rango de PAMPs que incluyen lipoproteínas de bacterias Gram-negativas), TLR4, que reconoce lipopolisacárido (LPS) de la pared de bacterias Gram-negativas, TLR5 que reconoce un monómero de flagelina, proteína estructural de los flagelos de las bacterias y TLR3 y TLR 7 en vacuolas intracelulares, que reconocen RNA de doble cadena (dsRNA) sintetizado por la mayoría de los virus, lo que permite reconocer una amplia gama de factores de virulencia derivados de patógenos e iniciar así una respuesta inmunitaria a través de la secreción de péptidos antimicrobianos (AMP's) y de citocinas proinflamatorias (Correa, 2006).

Las células de Paneth expresan TLR9 y su activación lleva a la desgranulación de su contenido en las criptas ricas en AMP's que, además de su función lítica, son quimiotácticas para DCs, monocitos y linfocitos T. Las DCs expresan todos los receptores TLR y al ser estimuladas producen un cambio morfofuncional que las transforma en células presentadoras de antígenos, modulando así la respuesta inmunitaria adaptativa (Rumio et al, 2004).

Las células de Paneth cumplen un importante papel en los mecanismos de defensa y protección del tracto gastrointestinal a través de la secreción de enzimas como la lisozima, la fosfolipasa A2, y de otras moléculas como defensinas y TNF- α . En el tracto gastrointestinal las células de Paneth están normalmente confinadas al intestino delgado, pudiéndose ocasionalmente hallarse algunas en el ciego y colon ascendente (Barreto et al, 2022).

La aparición de células de Paneth en otros sectores del tubo gastrointestinal está ligada a un proceso de metaplasia (cambio reversible en el que una célula diferenciada se sustituye por otro tipo de célula), el cual está usualmente precedido

por una inflamación crónica. En pacientes con EII se presenta una proliferación de las células de Paneth metaplásicas y un aumento en la expresión de defensinas, y del proceso inflamatorio intestinal (Bedini et al, 2014).

Los macrófagos y los linfocitos innatos (ILC) presentes en la mucosa intestinal, también son moduladores del proceso inflamatorio crónico que se presenta en EII ya que liberan citocinas como la IL-1 β , IL-6 TNF- α e INF- γ , y regulan negativamente a las células T reguladoras (Treg) productoras de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, IL-4, IL-11, IL-6 y TGF- β (Neurath, 2014).

6.3.- Inmunidad Adaptativa en la Enfermedad inflamatoria intestinal

Las células M cumplen un papel central en el reconocimiento de PAMPs lumbales a través de receptores presentes en la superficie apical, tales como el TLR4, el factor activador de plaquetas y diversas integrinas. Muchos de estos ligandos reconocidos son traslocados hacia la lámina propia, en donde se ponen en contacto con los TLRs de las DCs, dando lugar a su procesamiento y posterior presentación a los linfocitos T (Gebert et al, 1996) (figura 7).

Las DC de la lámina propia, pueden alcanzar antígenos lumbales en forma directa extendiendo sus terminales dendríticas, sin afectar la integridad del epitelio, a través de uniones estrechas formadas por ambas células. (Liu & Leo, 2004).

La respuesta contra antígenos provenientes de nutrientes o de agentes de la microbiota es generalmente de tolerancia; sin embargo, cuando se trata de agentes patógenos o cuando se presenta una respuesta autoinmune contra la microbiota, la respuesta es inflamatoria.

Las CD4 son las células de enlace entre la inmunidad innata y la adaptativa, a través del procesamiento y presentación de péptidos antigénicos (epítomos) en moléculas HLA (MHC) a los linfocitos T naive en los órganos linfoides secundarios; una vez que un linfocito T cooperador (CD4+) naive (Th0) reconoce un péptido antigénico presentado en una molécula HLA de clase II, se puede polarizar hacia el perfil Th1,

Th2, Th9 o Th17 dependiendo del tipo de patógeno y del microambiente de citocinas circundante; una vez activados, los linfocitos T se distribuyen en los tejidos linfoides asociados a mucosa (MALTs), tales como las placas de Peyer, la lámina propia y los ganglios mesentéricos (Romagnani, 1999).

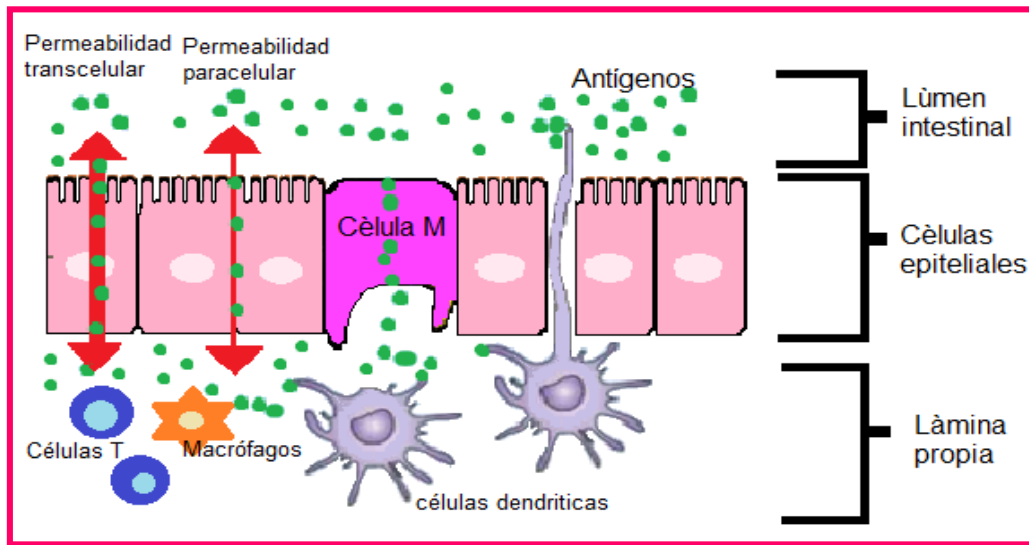


Figura 7.- Representación del ingreso de antígenos a través de la barrera intestinal, por pasaje de los enterocitos (paracelular y transcelular), mediante células M y células dendríticas (imagen de creación propia).

El material antigénico proveniente de células epiteliales, alimentos o bacterias comensales, puede ser presentado por las DCs a células T presentes en los MALTs, y en los ganglios mesentéricos, en un ambiente que induce un estado de inactivación del linfocito derivada principalmente por la falta de señales de coestimulación, generando el fenómeno de tolerancia inmunológica (Stagg et al, 2018).

Las DCs de la mucosa intestinal pueden, además, promover una respuesta preferentemente de tipo Th2, de característica antiinflamatoria en células T activadas e inducir la secreción de IgA por células B (Sepúlveda et al, 2008).

Al nacimiento, en el intestino predomina una respuesta de tipo Th2, sin embargo, la colonización por la microbiota comensal en la mucosa intestinal favorece la especialización del epitelio intestinal y la inducción de los fenotipos T regulador y Th1, así como la producción de IgA, lo cual ocurre desde etapas tempranas de la infancia, contribuyendo a la homeostasis intestinal al limitar el número de bacterias comensales que se adhieren a las células del epitelio intestinal y al neutralizar toxinas de microorganismos patógenos entre otras cosas (Sittipo et al, 2018).

En algunas situaciones que comprometen la colonización del intestino al nacimiento o en etapas tempranas de la vida, el nacer por cesárea, el tratamiento temprano con antibióticos o una inadecuada lactancia materna pueden aumentar la probabilidad de desarrollar enfermedades alérgicas, asma bronquial, obesidad, enfermedades autoinmunes, EII, entre otras patologías (Ianiro et al, 2016).

En respuesta al estímulo recibido por las APC, las células T diferenciadas maduran hacia células T efectoras (Th1 o Th2), o bien hacia células T reguladoras (Th3 o Tr1). Las células Th3 son células productoras de TGF- β con un funcionamiento muy similar al de las Tr1 y en las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos son las encargadas de inducir mecanismos de tolerancia oral (figura 8) (Puig et al, 2008).

La aparición de las manifestaciones clínicas de la EII se ha asociado a una desregulación en la activación de células Treg mediada por la exacerbación de la respuesta inflamatoria de tipo Th1 o Th2 hacia la microbiota. La abundancia de células T reguladoras, por el contrario, indica una correcta tolerancia inmune (Smith & Sly, 1998).

La inflamación producida en el intestino a causa de la EC se manifiesta con un perfil de citocinas del tipo Th1, que inducidas por la IL-12 (la cual interacciona con su receptor específico en las células T naïve activando el factor de transcripción STAT-1 y la expresión de Tbet), dan lugar a una producción elevada de TNF- α e INF- γ que se asocian a una inflamación exacerbada, ya que este perfil promueve la activación de macrófagos, que a su vez producen radicales libres y citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-18, IL-21e IL-23 que contribuyan a la evolución del proceso inflamatorio crónico (Becker et al, 2005; Lara et al, 2022).

En la CUCI, aunque también se presenta un perfil inflamatorio TH1, se ha descrito una activación del perfil Th2 que da lugar a la producción de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, las cuales se asocian al característico daño tisular observado en la CUCI y puede, en parte, explicar el mejor control de la inflamación observado en pacientes con CUCI (Siegmund & Zeitz, 2011; Wallace et al, 2014).

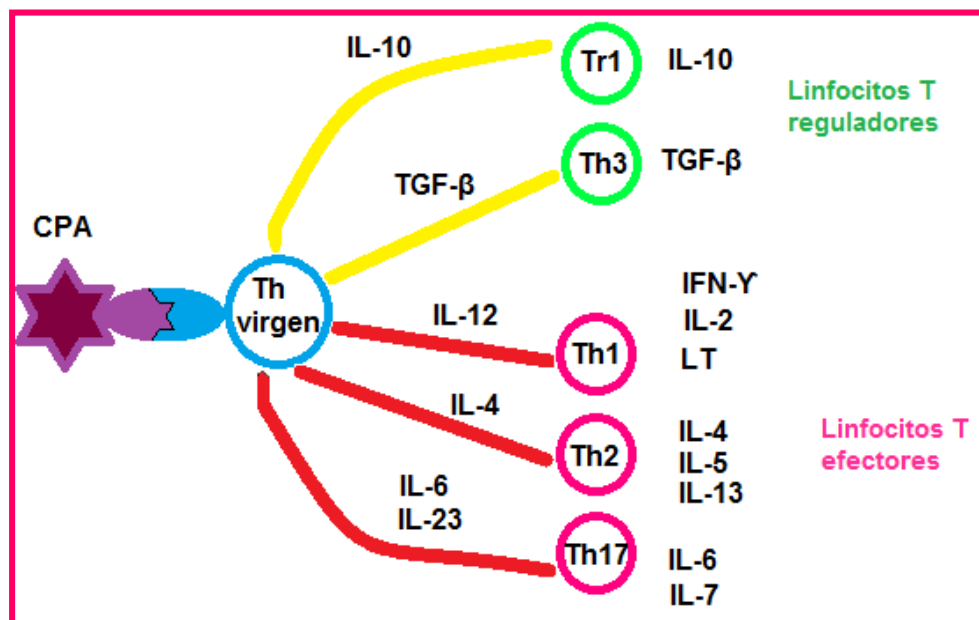


Figura 8.- De acuerdo con el estímulo del microambiente, los linfocitos Th pueden diferenciarse principalmente en dos subpoblaciones, efectoras o reguladoras con diferente función dependiendo de las citocinas secretadas (imagen de creación propia).

7.- MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

La percepción de los síntomas suele ser tardío en la EII, por ello, el uso de escalas clínicas de síntomas dista de ser un indicador adecuado del nivel de inflamación; si bien el estudio endoscópico continúa siendo el estándar en la evaluación de la actividad inflamatoria, el diagnóstico de EII precisa la combinación de una serie de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos que lo indiquen, al tiempo que se descartan otras enfermedades que pueden cursar con una evolución clínica similar. Los marcadores biológicos pueden emplearse para diagnosticar el proceso en cuestión, estratificar la enfermedad en diferentes subtipos, estimar la actividad, la evolución o el pronóstico y predecir la respuesta al tratamiento (Liu et al, 2022).

Como se mencionó, la estimulación del sistema inmunológico en la lámina propia de la mucosa intestinal activa los componentes celulares de la misma (leucocitos, macrófagos y células endoteliales), dando lugar a la producción de mediadores de la inflamación, fundamentalmente citocinas; estas inducen la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, por lo que, la determinación de estos «reactantes» se ha utilizado para identificar y reflejar indirectamente el grado de inflamación (Gisbert et al, 2007). A continuación, se presentan algunos de los marcadores serológicos asociados con EII.

7.1.- Velocidad de Sedimentación Globular

Cuando un individuo cursa con un proceso inflamatorio activo genera un incremento de la concentración de diversas proteínas en el plasma, que, en su conjunto, se conocen como proteínas reactivas o proteínas de fase aguda. La presencia de dichas proteínas provoca un cambio en la carga de la superficie de los eritrocitos que tienden a sedimentar con mayor rapidez (Ellis & Ralston, 1983).

La VSG (velocidad de sedimentación globular) es, por tanto, un método indirecto de la valoración de las distintas proteínas de fase aguda, siendo el fibrinógeno (en un 55 %) el que más contribuye con un aumento en su valor, seguido de la α -2 macroglobulina, las inmunoglobulinas y la albúmina (Brigden, 1999).

La VSG aumenta en todos los procesos inflamatorios, por lo que es totalmente inespecífica, se eleva a las 24 h iniciado el estímulo y suele normalizarse de cinco a diez días terminado el proceso inflamatorio, sin embargo, la determinación de VSG presenta algunas ventajas como la sencillez de su determinación y su reducido costo por lo que puede ayudar a confirmar el diagnóstico de la EII, contribuyendo a determinar la gravedad de la inflamación crónica y como marcador para dar seguimiento a los efectos del tratamiento, sin embargo, debido a que con la VSG no se puede determinar la causa que está provocando la inflamación en el organismo, este análisis generalmente debe ir acompañado de otros más específicos (Sabery & Bass, 2007).

7.2.- Proteína C Reactiva

La PCR es una proteína de fase aguda que se produce exclusivamente en los hepatocitos, en circunstancias normales (< 1 mg/L) y en la fase aguda de la EII las concentraciones van de 5-200 mg/L variando en función de la gravedad de la enfermedad, de la extensión, además de otras variables que afectan a la capacidad de producir PCR como el estatus nutricional, el índice de masa corporal, la función hepática, y diversos polimorfismos genéticos (Amezcuca et al, 2007; Black et al, 2004).

La medición de PCR no permite diferenciar entre EC y CU, sin embargo, en el caso de EC en fase activa, la PCR se eleva mucho más que en la CUCI, este comportamiento se relaciona a que en la EC la inflamación del intestino es más profunda y los niveles de IL-6 más elevados, mientras que en la CUCI la inflamación está confinada únicamente a la capa mucosa (Penna et al, 2021).

La PCR tiene una vida media corta (19 h), en comparación con otras proteínas de fase aguda; sus valores se elevan rápidamente en respuesta a la inflamación, pero desaparecen también tempranamente y aunque se encuentra aumentada en la mayoría de las enfermedades inflamatorias, cabe destacar que en la EC se asocia un aumento importante de esta proteína, mientras en la CUCI esta respuesta parece ser menos intensa. La cuantificación de la PCR es de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento, la disminución de esta proteína supone una respuesta favorable al tratamiento, aún en pacientes con escasa mejoría sintomática, por el contrario, los valores elevados de PCR de forma continua demuestran mala o poca respuesta al tratamiento (Barreiro & Macías, 2007).

Tabla 2.- Relación entre elevación de PCR y severidad de la EII. (Penna et al, 2021)

Grado de Enfermedad	% de elevación de PCR	
	CUCI	EC
Quiescente	14	54
Suave	42	70
Moderada	64	75
Severa	83	100

7.3.- Marcadores fecales

La calprotectina y la lactoferrina son los dos marcadores fecales más utilizados en el seguimiento clínico de pacientes con EII debido a su especificidad en el tracto gastrointestinal (ya que tienen contacto directo con la zona inflamada) y a la facilidad para la recolección de la muestra que permite muestreos consecutivos y por tiempos prolongados (Dai, et al, 2018; Khaki et al, 2020).

7.3.1.- Calprotectina

La calprotectina es una proteína fijadora de calcio y Zinc, secretada por granulocitos, monocitos y células epiteliales, permite identificar a pacientes con EII y síndrome de intestino irritable con concentraciones mayores a 150 µg/g. Dentro de sus funciones se describe un rol antibacteriano directo, privando a los microorganismos de metales de transición, además de un efecto antiproliferativo e inmunomodulador (Ricciuto & Griffiths, 2019).

La calprotectina está presente en varios fluidos corporales (plasma, orina y líquido sinovial) en proporción a la intensidad de la inflamación, sin embargo, su concentración en deposiciones es seis veces más alta que en el plasma y, dada su resistencia a la degradación enzimática, puede medirse hasta 7 días después de su liberación, lo que la hace un buen marcador de inflamación intestinal. Si bien es sensible, no es específica, ya que puede elevarse en EII, cáncer de colon, diverticulitis, colitis infecciosas, colitis isquémica y enteropatía secundaria a AINEs, entre otras (Pérez et al, 2020).

7.3.2.- Lactoferrina

La Lactoferrina tiene un menor uso en el diagnóstico de EII, es una proteína de unión a hierro secretada por células del epitelio glandular y gránulos secundarios de los neutrófilos de la mucosa intestinal. A diferencia de la calprotectina que puede ser producida por monocitos y posiblemente por células epiteliales, la lactoferrina es específica de neutrófilos. Su liberación es proporcional al grado de inflamación de la mucosa, siendo un marcador sensible y específico; estable en deposiciones entre 2 a 5 días y se puede cuantificar mediante una ELISA (Abraham, 2018).

Es importante recordar que se pueden observar niveles elevados de lactoferrina cuando existe EII; pero también, cuando existen otros trastornos inflamatorios, infecciones bacterianas, algunas infecciones parasitarias y en cáncer de colon (Mosli et al, 2015). En personas recién diagnosticadas con EII, los niveles de lactoferrina suelen ser muy altos y los niveles bajos de lactoferrina, indican que el trastorno intestinal, probablemente, es de causa no inflamatoria; como por ejemplo, el síndrome de colon irritable o diarreas debidas a infecciones gastrointestinales de tipo vírico (Wang et al, 2015).

7.4.- Anticuerpos

Los anticuerpos han sido usados de manera individual y como paneles de marcadores para mejorar el diagnóstico de EII, para identificar fenotipos homogéneos y para ayudar a discernir entre CUCI y EC (Yamamoto-Furusho et al, 2017). En la actualidad las pruebas serológicas incluyen la determinación de anticuerpos que reconocen autoantígenos o que reaccionan de manera cruzada con diversos antígenos de bacterias y hongos. Su presencia en el suero en ocasiones precede al inicio de la enfermedad y pone de manifiesto que la respuesta inmunológica anormal a los microorganismos comensales presentes en el intestino, posiblemente esté reflejando una predisposición genética diversa y la aparición de mecanismos patogénicos. (Penna et al, 2021).

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).- Los síndromes clínicos inflamatorios idiopáticos que involucran grandes y pequeños vasos sanguíneos y una desregulación del sistema inmune como la EII (Ozaki, 2000), se asocian a la producción de autoanticuerpos dirigidos a distintos antígenos del citoplasma de los neutrófilos y lisosomas de monocitos, ubicados en los gránulos azurófilos que contienen proteinasa 3 (PR3), mieloperoxida (MPO), lactoferrina, catalasa, enolasa y elastasa, entre otras proteínas (Jiang et al, 2019).

La detección de los ANCA en EII se realiza mediante dos tipos de estudios: Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), con el que se obtienen 3 patrones característicos (figura 9) o mediante inmunoensayo enzimático (ELISA). Los consensos internacionales establecen a la técnica de IFI como un método de screening y en caso de resultados positivos, se solicita el estudio de anticuerpos anti-PR3 y anti-MPO por ELISA para confirmación de especificidad de los anticuerpos (Lee et al, 2019).



Figura 9.- En el patrón C-ANCA se observa fluorescencia citoplasmática granular de los neutrófilos con acentuación de la fluorescencia interlobular y corresponde con la mayoría de los casos a especificidad PR3. En el patrón P-ANCA la fluorescencia de los neutrófilos es perinuclear, a veces con extensión nuclear y corresponde en la mayoría de los casos a especificidad MPO. El patrón P-ANCA ATÍPICO (X-ANCA) presenta fluorescencia mixta, citoplasmática y perinuclear y está relacionada con anticuerpos dirigidos a proteínas como lactoferrina, catepsina G y lisozima. Estos anticuerpos se asocian con la EII. (Baquío, 2015)

En la EII se han descrito una serie de alteraciones inmunológicas, tanto sistémicas como localizadas en el propio tracto intestinal. Los cambios de la inmunidad humoral incluyen, entre otros, la presencia en suero de los anticuerpos ANCA que constituyen un grupo heterogéneo de anticuerpos (Gisbert et al, 2007), fundamentalmente de isotipo IgG, que se detectan con mayor frecuencia en pacientes con CUCI. Diversos estudios han evaluado la prevalencia de ANCA en pacientes con CUCI, a partir de los cuales se calcula una media del 60 %-87 %, en tanto que para la EC la media es de 5 %-25 % (Carballo et al, 2021).

Anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).- Son anticuerpos de isotipo IgG o IgA con especificidad hacia secuencias de manosa del fosfopeptidomano situado en la pared celular del *Saccharomyces cerevisiae*. El resultado de los ASCA IgG permite predecir la gravedad de la enfermedad y la necesidad de un tratamiento quirúrgico (Targan, 1999).

El estudio de anticuerpos ASCA se suele combinar (casi en el 100 % de los casos) con el examen de anticuerpos ANCA, permitiendo una mejor diferenciación entre la EC y la CUCI. El fenotipo ASCA+/p-ANCA- es característico de la EC, mientras que el fenotipo ASCA-/p-ANCA+ es característico de CUCI (Barahona et al, 2009).

Anticuerpos anti-porina C (Anti-OmpC). Son anticuerpos de isotipo IgA contra componentes de la membrana externa de *E.coli*. La presencia de estos anticuerpos fue vinculada con un comportamiento más agresivo de la EC, como el patrón fistulizante, localización ileocolónica y falta de respuesta al tratamiento convencional. Se ha observado un posible valor diagnóstico en pacientes con EC ASCA (-): 5-15 % de éstos son OmpC (+). En EC en adultos, se asocian a un patrón fistulizante y en niños con un patrón fistulizante y estenosante (Amcoff et al, 2016).

Otros anticuerpos anti-carbohidratos con utilidad clínica son los anticuerpos anti-carbohidrato quitobiósido (ACCA), anti-carbohidrato laminaribiósido (ALCA) y anti-carbohidrato manobiósido (AMCA). Los resultados con estos marcadores han demostrado que los pacientes con al menos dos o más de estos anticuerpos presentan con mayor frecuencia y de manera significativa la presencia de localización ileal, enfermedad perianal, patrón fistulizante sin estenosis y la necesidad de cirugía (Yamamoto-Furusho 2011).

Anticuerpos contra la secuencia asociada a *Pseudomonas fluorescens*. I2 (Anti-I2+). La presencia de anticuerpos contra este fragmento de ADN bacteriano se ha encontrado en 30-50% de los pacientes con EC, 10% con CUCI y 5% en sujetos sanos y se relaciona con el desarrollo de estenosis y la necesidad de cirugía (Iltanen et al, 2006).

Anticuerpo dirigido contra la flagelina expresada por Clostridial phylum (Anti-CBir1+). - Estos anticuerpos están presentes en 50% de los pacientes con EC, 6% con CUCI y 8% en controles sanos, se asocian con el desarrollo de EC en el reservorio ileal posterior a una proctocolectomía en pacientes con diagnóstico de CUCI (Papadakis et al, 2007).

En la tabla 3 se muestra un resumen de los anticuerpos utilizados como marcadores de EII, todos son utilizados en conjunto con la determinación de anticuerpos ANCA o ASCA para complementar un diagnóstico (Amcoff et al, 2016).

Marcadores serológicos de Enfermedad inflamatoria intestinal

Marcador serológico	Epítipo	Isotipos	EC (%)	CUCI (%)	Sanos (%)
ASCA	Epítipos de carbohidratos, en la pared celular de <i>S. cerevisiae</i>	IgG IgA	50-70	5-15	0-5
p-ANCA	Proteína no identificada de la envoltura nuclear de los neutrófilos		6-20	50-70	0-2.5
Anti-OmpC	Porina de la membrana externa de <i>E. coli</i>	IgG IgA	20-55	10	5
Anti-I2	Secuencia bacteriana derivada de <i>P. fluorescens</i>	IgA	54	10	4
Anti-Cbir	Flagelina (<i>Clostridium subphylum</i>)	IgG	50	<5	8
ALCA	Carbohidrato laminariobiósido	IgG	17-27	4-7	2
ACCA	Carbohidrato quitobiósido	IgA	20-25	5-15	12-15
AMCA	Anti-manobiósido	IgG	28	18	8

Tabla 3.- Anticuerpos utilizados como marcadores serológicos de asociación con el comportamiento y fenotipo de EII. Modificado de (Peyrin-Biroulet, et al. 2007).

8.- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN LA POBLACIÓN MEXICANA

8.1.- Antecedentes

En la década de 1950 el principal problema de salud relacionado con la alimentación en México era la desnutrición, actualmente nuestro país se caracteriza por haber tenido uno de los incrementos más rápidos a nivel mundial en prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como de las enfermedades asociadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, problemas cardiovasculares, dislipidemias, entre otras) (Dávila et al, 2015).

El número de personas diagnosticadas con obesidad se ha incrementado de forma significativa en México (Barquera et al, 2020). Lo anterior está relacionado con un cambio en los hábitos alimenticios, ya que antes se consumía comida casera que proporcionaba una mejor base en nutrientes, lo que permitía mantener el buen funcionamiento del organismo, sin embargo, la alimentación actual está basada en comida procesada con alto contenido calórico, lo que ha contribuido al aumento de personas con sobrepeso y diversos trastornos del metabolismo (Guerra et al, 2006).

De acuerdo con datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), se estima que para 2030 el 40% de los adultos mexicanos tendrá obesidad y en el 2050 uno de cada cuatro mexicanos tendrá edad de 65 años o más, lo que dará lugar a dos comorbilidades con alto costo en atención de salud y en los que la EII estará presente en un número considerable de estos pacientes (Córdova, 2016).

La EII está muy relacionada con la obesidad y el sobrepeso, aproximadamente del 15 al 40% de los pacientes con EII son obesos ya que esta condición se asocia con un estado proinflamatorio y con un desarrollo agravado de la EII y otras enfermedades autoinmunes (Sainz, 2018).

8.2.- Obesidad e inflamación crónica

Durante los últimos años, diversos estudios han sugerido que la obesidad se asocia con un proceso inflamatorio crónico de bajo grado, caracterizado por una elevación en los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias y proteínas reactivas de fase aguda (Marcos et al, 2008).

El número de leucocitos infiltrando el tejido adiposo se incrementa exponencialmente en un paciente con obesidad, con lo que se establece un estado inflamatorio crónico; esto principalmente porque los adipocitos aumentan en tamaño y número, lo cual lleva a hipoxia, liberación de ácidos grasos, movilización y activación de subpoblaciones leucocitarias (linfocitos T, B, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos), promoviendo la secreción de TNF- α , IL-6 y la disminución en las moléculas antiinflamatorias, adiponectina, IL 10, IL-4 e IL-13 (Rodríguez et al, 2018).

La inflamación crónica puede ser el principal factor que desencadena los mecanismos para el desarrollo de EII y cáncer colorrectal (CCR); se ha descrito que la vía de señalización JAK/STAT-3 se ve alterada en ambos procesos, lo que sugiere una participación importante de las citocinas proinflamatorias, principalmente la IL-6 (Mañé, 2007; Pang et al, 2021).

Se ha documentado un paralelismo entre la obesidad y el incremento de casos de EII, sobre todo cuando hay presencia de disbiosis, pero no se ha determinado con claridad los factores que promueven esta relación, además que la obesidad aumenta la probabilidad de episodios de actividad (recaída) y pérdida de respuesta ante la terapia. Los pacientes con obesidad requieren con mayor frecuencia cirugía relacionada a la EII y son más susceptibles a desarrollar complicaciones postoperatorias (Estay et al, 2017).

8.3.- Costos de la Enfermedad inflamatoria intestinal

El Censo de población y vivienda de 2020 indica que la población mexicana está conformada por 126, 014,024 habitantes, siendo el estado de México el más poblado con 16 millones 992 mil 418 habitantes, seguido de la Ciudad de México con 9 209 944 habitantes (Figura 10) (INEGI, 2020). México ocupa el décimo lugar a nivel mundial en número de habitantes de 194 países existentes y en América solo es superado por Estados Unidos y Brasil (Worldometer, 2022).

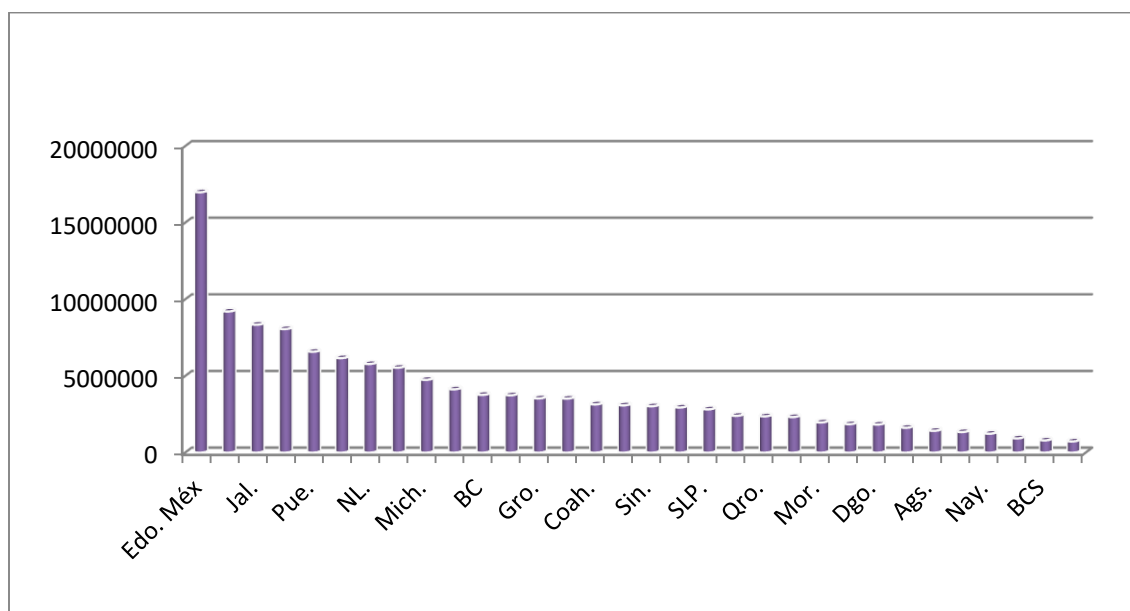


Figura 10.- Población de México de acuerdo con los datos del censo de población y vivienda (INEGI, 2020)

A pesar de ser un País con una población tan grande y en crecimiento continuo, actualmente México no cuenta con una estadística oficial de personas afectadas con CUCI o EC; se tiene una estimación, de acuerdo con los registros de pacientes de diferentes instituciones de salud, de 160 mil personas con EII, sin embargo, estos datos están sub estimados y está muy bien establecido que la EII representa una carga para la salud de los adultos mexicanos y para los sistema de Salud y se espera que aumente significativamente en los próximos años (Yamamoto-Furusho et al, 2020).

Diversos estudios internacionales han calculado que el costo anual aproximado de atención de EII por paciente es de 9000 USD (181,162 MXN). Se estima que alrededor del 40 % corresponde a costos médicos directos relacionados con hospitalizaciones, citas médicas y medicamentos, y 60 % está relacionado con costos indirectos atribuibles principalmente a la pérdida de productividad (Slimming, 2019).

Datos proporcionados por el MINSAL (Ministerio de salud en Chile), estimaron los costos implicados a los fármacos utilizados en el tratamiento (no se consideraron las consultas ni las pérdidas económicas por deserción laboral) el costo anual por paciente, por concepto de medicamento, sería de \$400000 (9,991 MXN) para mesalazina (en dosis de mantenimiento), \$570000 (14,048 MXN) para azatioprina, más de \$7.5 millones (184,842 MXN) para adalimumab y más de \$9 millones (221,810 MXN) para infliximab. Estos costos son los estimados para el sector salud, sin embargo, los pacientes que no cuentan con seguridad social verán triplicados los precios de los medicamentos (minsal, 2018).

8.4.- Abandono laboral asociado a Enfermedad inflamatoria intestinal

Gran parte de los pacientes con EII ven limitada su vida laboral con repercusiones económicas y personales de largo plazo ya que comúnmente el diagnóstico de la enfermedad se sitúa alrededor de los 30 años. (ACCU, 2019c). En algunos pacientes, la gravedad del padecimiento requiere cirugía con resección de todo el colon y, aunque tras la cirugía la mayoría de los pacientes vuelven a su actividad laboral normal, las secuelas son frecuentemente causa de incapacidad laboral frecuente (Lieske & Ahmad, 2022).

Dado que la EII fluctúa entre fases de actividad y remisión, esto hace complicada la determinación de una incapacidad, pues no se puede establecer la temporalidad de una fase, por lo que hay pacientes en los que la actividad es permanente sin que ningún tratamiento les mejore, lo que implica que, aún sin tener lesiones irreversibles, la enfermedad les ocasiona una discapacidad continua (GBD, 2020).

8.5.- Depresión en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal

La depresión es un trastorno crónico no transmisible, se caracteriza por una tristeza persistente y por la pérdida de interés en las actividades con las que normalmente se disfruta, así como por la incapacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas, durante al menos dos semanas (OPS, 2023) pero que puede permanecer por meses o años, teniendo un costo económico y de años de vida saludable; además, es una de las principales causas de discapacidad en el mundo (Bair et al, 2003).

La depresión puede iniciar o manifestarse de diversas maneras, por ejemplo, con una disminución del interés o capacidad de disfrutar todas las actividades, pérdida de peso o aumento del apetito, insomnio o hipersomnias, agitación o lentitud psicomotoras, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte (Nicolini, 2020).

Las personas que padecen EII recurrentemente experimentan altos niveles de malestar psicológico por lo que los trastornos psiquiátricos como la depresión, son factores de riesgo para la recurrencia clínica temprana y el desarrollo de un cuadro grave de EII, así como con una disminución de la respuesta al tratamiento o condicionante para padecer alguna discapacidad por causa de esta enfermedad (Barberio et al, 2021).

En un estudio realizado en la clínica de gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre a 30 pacientes diagnosticados con EII (66.7 % con CUCI y 33.3 % con EC), se realizó un seguimiento prospectivo y se determinó una prevalencia de depresión del 60% asociada al diagnóstico de EII ya que estos pacientes no contaban con antecedentes de depresión. Con esa incidencia, la depresión se debe considerar en el manejo de los pacientes con EII, puesto que el estado de ánimo influye en la evolución de la enfermedad y el estilo de vida de las personas que padecen EII (Rivera, 2017).

8.6.- Sexualidad en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La sexualidad es aquello que se vive y se expresa a través de pensamientos, fantasías, deseos, creencias, actitudes, valores, conductas, prácticas, papeles y relaciones interpersonales (Álvarez, 2010). Los pacientes con EII experimentan cambios en la percepción de la salud y, en ocasiones, sufren alteraciones en su vida sexual. Diversos estudios indican que en el 50 % de los pacientes con EII hay una disminución de la libido, en tanto que al 45 % les impide continuar con relaciones íntimas y el 36 % lo relacionan con la ruptura de una relación; de igual forma el 50 % de mujeres y el 33 % de hombres señalan un empeoramiento de la actividad sexual y 75 % de mujeres y 51 % de hombres indican cambios negativos en la imagen corporal. En los casos donde los pacientes han recibido intervención quirúrgica surgen preocupaciones sobre la imagen corporal y la actividad sexual y el 67 % en fase activa de la EII y el 19 % en remisión optan por la abstinencia (Camacho, 2019).

En las fases agudas de la EII, el agotamiento, el dolor abdominal o la diarrea, provocan un impedimento en la vida sexual. Además, la afectación perianal, más frecuente en la EC que en la CUCI, en forma de fisuras y fístulas puede cursar con dolor anal y supuración e interferir en la vida sexual. Las fístulas rectovaginales, aunque poco frecuentes, pueden provocar dispareunia e infecciones genitourinarias (Szydlarska, 2019).

La imagen corporal en la EII puede verse alterada por causa de los efectos secundarios de la medicación, cicatrices, cambios en el peso, etc. La presencia de sintomatología ansiosa y/o depresiva en pacientes con EII suele ser elevada, e influye en la sexualidad y en las relaciones interpersonales (Borum et al, 2010).

Las terapias para la EII que utilizan corticoides pueden provocar cambios de humor y efectos secundarios estéticos, como el aumento de peso, el acné, o la aparición de vello. La sulfasalazina se asocia a una reducción del número de espermatozoides que puede provocar infertilidad (reversible al suspender el fármaco), pero no una alteración de la función sexual. La cirugía es otro factor que afecta la imagen

corporal, la mayoría de los pacientes mantienen el deseo y reanudan la actividad sexual después de una cirugía asociada a EII, sin embargo, la cirugía con extirpación del recto puede lesionar los nervios pélvicos y ocasionar disfunción eréctil, así como alteraciones en la lubricación y dispareunia (Boyd et al, 2022).

Los pacientes con EII que han necesitado una ostomía (abertura creada quirúrgicamente en el abdomen, que permite que los desechos o la orina salgan del cuerpo) va asociada a una mejoría de la salud y un incremento de la energía que animan a retomar su vida sexual, sin embargo, muchos de los pacientes pueden presentar trastornos de autoestima y de ánimo, o miedo a los accidentes con la bolsa de ostomía, fugas de material fecal o roturas, especialmente durante las relaciones sexuales (Leenhardt et al, 2019).

En junio de 2016, en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre de la Ciudad de México, se realizó un estudio en pacientes sexualmente activos de 18 a 70 años que contaban con diagnóstico de EII no menor a 6 meses. Se incluyeron a 40 pacientes, 26 con CUCI y 14 con EC, con una edad promedio de 49.2 años; de ellos, el 65 % presentaron disfunción sexual y el 60% función sexual alterada en los que se vio afectado: el interés en el 90 %, la excitación 82.5 %, el placer 70 %, y el orgasmo en el 77.5 %. La proporción de sujetos con disfunción sexual fue mayor en aquellos pacientes con EII activa (72.2 %) que en remisión (59.1 %) y hubo una mayor prevalencia en mujeres que en hombres la cual aumentaba con la edad. (Peralta, 2016).

9.- POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO ÚNICO EN LOS GENES DE IL-10, ATG16L, IL-23R, NOD-2/CARD15, STAT-3 Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dado que hay una fuerte correlación entre la presencia de EII y una función alterada del sistema inmunológico, los polimorfismos de nucleótido único (SNP) presentes en genes de la respuesta inmune son los principales marcadores genéticos que han sido estudiados para establecer asociaciones con la evolución de la enfermedad; de forma significativa se ha descrito la asociación de polimorfismos en los genes de IL-10, ATG16L, IL-23R, NOD-2/CARD15 y STAT-3 con el desarrollo, progresión y pronóstico de la EII (Girardelli et al, 2018).

Los SNP son la variación genética en la secuencia de DNA más comúnmente encontrada en el genoma humano. Debido a su amplia distribución, estos polimorfismos se localizan en cualquier parte de la estructura de los genes. Este tipo de variaciones en el genoma humano contribuyen a la susceptibilidad genética y están asociadas con la presentación clínica de diversas enfermedades (Ramírez-Bello et al, 2013).

Diversos estudios de asociación del genoma completo GWAS (del inglés Genome-Wide Association Study) han identificado más de 250 *loci* asociados a la EII, lo que resulta en una red compleja de interacciones poligénicas (La Rosa et al, 2020). Estos estudios han sido complementados con estudios en poblaciones con diversos orígenes étnicos y actualmente se encuentra en estudio el impacto que tienen las modificaciones epigenéticas en la patología de la enfermedad en conjunto con los SNP y las alteraciones en el sistema inmunológico (Wawrzyniak & Scharl, 2018).

Las principales asociaciones genéticas y fenotípicas identificadas hasta el momento involucran diversos mecanismos como la integridad de la barrera epitelial, el reclutamiento y la diferenciación de células inmunitarias, la detección microbiana, la autofagia, la regulación de producción de citocinas y la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T colaboradores (Th), todos relacionados con la regulación de la homeostasis del sistema inmunológico gastrointestinal (Guan, 2019).

9.1.- NOD-2/CARD15

El primer gen asociado con el desarrollo de la EII y relacionado a la EC (en especial en población caucásica) fue el gen del Dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 (NOD2/CARD15, por sus siglas en inglés, nucleotide-binding oligomerization domain containing protein), también conocido como dominio reclutador de caspasa 15 (CARD15), el cual se encuentra localizado en el cromosoma 16 (16q2) (Cavanaugh et al, 2001; Philpott & Vaila, 2004).

NOD-2 codifica para una proteína receptor de reconocimiento de patrones (PRR) que se expresa en las células presentadoras de antígenos y linfocitos, así como en las células epiteliales, fibroblastos y células de Paneth y reconoce muramil dipéptido (MDP) un PAMP presente en bacterias Gram positivas y Gram negativas. La interacción del muramil con la proteína NOD2 activa la ruta de señalización del factor de transcripción nuclear Kappa B (NF- κ B) y regula la apoptosis (Kufer et al, 2006).

a activación de NOD2 da lugar a la secreción de TNF- α que contribuye al proceso inflamatorio y a la activación de células fagocíticas para la eliminación de los microorganismos (Wang et al, 2016), sin embargo, cuando NOD2/CARD15 está mutado o presenta SNP en regiones codificantes o de regulación, la eliminación de los agentes patógenos se ve disminuida y su persistencia ocasiona una reacción inflamatoria crónica (Caruso et al, 2014).

En 2001 (Hugot et al) identificaron 3 variantes genéticas del gen NOD2/CARD15, asociadas con una mayor susceptibilidad a padecer EC (figura 11); la variante R702W (exón 4), la variante G908R (exón 8) y la variante L1007fsinsC, en la que existe una inserción de un nucleótido dentro del exón 11 del gen, lo que codifica un codón de paro dando como resultado una proteína truncada que carece de los 33 aminoácidos terminales.

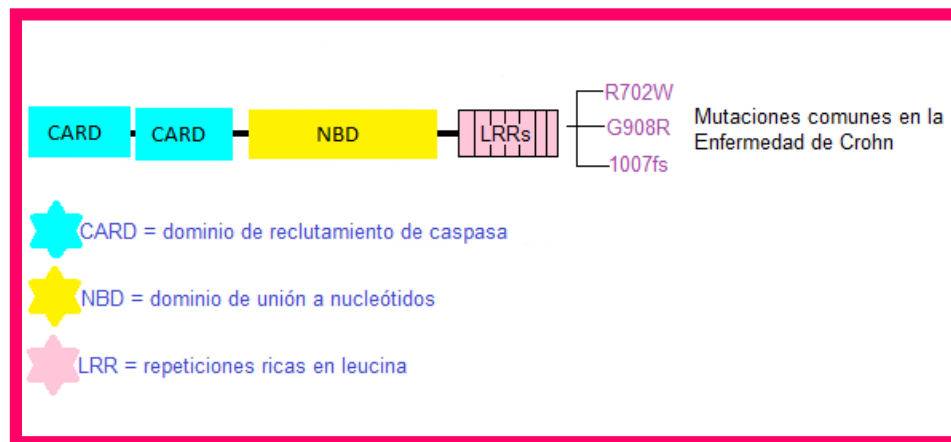


Figura 11.- Se representan los dominios estructurales de la proteína NOD2: dos dominios de activación y reclutamiento de caspasa (CARD), un dominio de unión y oligomerización de nucleótidos (NOD) y dominios repetidos ricos en leucina. Se destacan las tres variantes de riesgo de enfermedad de Crohn de baja frecuencia "comunes": R702W, G908R y L1007fs (imagen de creación propia).

La aparición de uno de estos SNP incrementa entre 2 a 3 veces el riesgo de padecer EC, si la persona es heterocigota para esa mutación, pero si es homocigota la probabilidad de desarrollar EC es de alrededor de 20 a 40 veces mayor.

Los diversos receptores de inmunidad innata interactúan entre sí, lo que genera, en algunas ocasiones, una respuesta sinérgica, o en otras, una respuesta antagónica para la secreción de determinadas citocinas. A su vez, la coestimulación permite la modulación de la respuesta y la actividad de determinadas células del sistema inmunológico; del resultado de la coestimulación y la interacción con el microambiente se generará una determinada respuesta inflamatoria asociada con cada caso de EII (Rakoff et al, 2004).

La secreción de defensinas es otra de las funciones de la inmunidad innata que se ve alterada en cuando se presentan SNP para NOD-2 en las regiones ricas en leucina. Las personas que presentan estos SNP tienen una expresión disminuida de las alfa-defensinas por parte de las células de Paneth, especialmente en el íleon (Strober et al, 2014). Dado que las defensinas son polipéptidos con una potente acción bactericida e inflamatoria, su disminución esta asociada con una alteración en los mecanismos de defensa innata de la mucosa intestinal y, su ubicación, preferente en el íleon, explica su relación con la EC (Pordomingo, 2014, Yang & Shen, 2021).

Además de estos efectos, los SNP en NOD están asociados a una deficiente producción de diversas citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 y quimiocinas, lo que se asocia con una respuesta inflamatoria alterada que puede tener efecto sobre la microbiota, dando lugar a los procesos inflamatorios crónicos; finalmente, estos SNP también están asociados a la alteración en la producción de citocinas de los perfiles Th1 y Th2, por parte de los linfocitos cooperadores, con un disminución en IL-10 y una sobreproducción de IL-12 por las células dendríticas, generándose así un desequilibrio a favor de perfil proinflamatorio Th1 (Netea et al, 2005; Correa, 2006).

9.2.- IL-10

Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que funcionan básicamente como reguladores de la respuesta inmunológica e inflamatoria y como factores de crecimiento de distintas células. Dentro del grupo de las citocinas se encuentran las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral (TNF), los interferones (IFN), los factores estimulantes de colonias CSF y las quimiocinas. Las principales citocinas proinflamatorias son la IL-1, la IL-6 y el TNF- α , en tanto que las citocinas antiinflamatorias principales son la IL-4, la IL-10 y el Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Liu et al, 2021).

La IL-10 es producida mayoritariamente por linfocitos del perfil T regulador, pero también la producen las Th2, linfocitos B, mastocitos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, queratinocitos, CD4 y una variedad de células tumorales (Ouyang et al, 2011). Su actividad principal es inmunosupresora, inhibiendo la síntesis de citocinas proinflamatorias como el IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12, IL-3, así como regulando la expresión de moléculas como el MHC-II y moléculas de adhesión, además, juega un papel en la diferenciación de algunos tipos celulares como los linfocitos T reguladores y participan en la maduración de linfocitos B, entre otras funciones (Sikka et al, 2013).

La IL-10 humana se encuentra codificada en el cromosoma 1 y es una proteína constituida por 160 aminoácidos, con un peso molecular de 18.5 kD, su estructura terciaria es similar a la del IFN- γ y su receptor presenta también una homología con el de esta citocina (Trifunović et al, 2015).

La IL-10 es producida de forma tardía en la respuesta inmunológica, después de la activación celular y de la liberación de citocinas proinflamatorias. Su producción está regulada por otras citocinas, incluyendo la IL-4, IL-1 β y el IFN- γ (Saraiva & O'Garra, 2010). Además, existe un mecanismo negativo de retroalimentación, de manera que la IL-10 es capaz de regular su síntesis a través de su propio ARNm (Lalani et al, 1997).

Se ha asociado una mayor susceptibilidad a padecer CUCI con la presencia de alteraciones en la vía de señalización de la IL10 en células mononucleares de la lámina propia del intestino grueso ya que se ve disminuida su capacidad de regulación de la inflamación colónica; es tan importante esta IL que los principales medicamentos utilizados para tratar la EII como infliximab, adalimumab y golimumab, están dirigidos a la neutralización del TNF y la modulación de la apoptosis de linfocitos, papel que en condiciones fisiológicas cumpliría la IL-10 (Núñez et al, 2018). Se ha propuesto para el tratamiento de la EII existen estrategias que incluyen la administración de microesferas de gelatina que contienen IL-10 recombinante para inducir una actividad anti-inflamatoria directa, sin embargo, el uso de esta citocina conlleva efectos secundarios diversos (Okazaki et al, 2002).

9.3.- IL-17

Un porcentaje importante de pacientes con EII presenta niveles elevados de IL-17, citocina que amplifica el proceso inflamatorio por activación de los neutrófilos, potenciando la respuesta de tipo Th1 y activando la respuesta de tipo Th17, ambas inflamatorias (Zhao et al, 2021), La presencia de IL-17 en suero y mucosa intestinal de pacientes con EII ha demostrado tener efectos proinflamatorios principalmente, contribuyendo al desarrollo crónico de la EII, sin embargo, también ha sido demostrado un efecto antiinflamatorio en células epiteliales del intestino, el cual depende del microambiente donde actúe y de la actividad sinérgica que tenga con otras citocinas (Troncone et al, 2013). Se ha sugerido que el papel protector de la IL-17 se debe a que facilita las uniones estrechas, induciendo la expresión de claudinas en el epitelio intestinal, y estimulando la producción de mucina, incrementando de esta forma la actividad de la mucosa (Alexander et al, 2022).

La diferenciación *in vitro* de células $TCD4^+$ a células Th17 es promovida con una combinación de las citocinas IL-6, TGF- β , IL-1 β e IL-2, así como mediante la estimulación del TCR, la señalización a través de estos receptores induce la activación del factor de transcripción ROR γ t (receptor gamma huérfano relacionado retinoide), dando lugar a la producción de IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26 (Lee et al, 2020, Ueno et al, 2018).

La secreción de IL-17 tiene efectos pleiotrópicos sobre múltiples estirpes celulares, su deficiencia produce una reducción en el control de ciertas infecciones extracelulares y fúngicas, su sobreproducción puede promover enfermedades crónicas inflamatorias, como la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la psoriasis, la uveítis y la EII (Bunte & Beikler, 2019).

El efecto producido por la elevación de células Th17 en la EII, se relaciona con la gravedad de la enfermedad por lo que su regulación es un blanco importante en las estrategias de tratamiento de la EII. Los linfocitos Th17 requieren del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) para expresar de forma prolongada IL-17,

sin embargo, en ausencia del TGF- β , tanto la IL-23 como la IL-12 pueden suprimir la producción de IL-17 e incrementar la de IFN- γ , lo que sugiere que la modulación sobre este eje de citocinas puede ser utilizado para controlar más adecuadamente la inflamación de la mucosa en la EII (Yan et al, 2020).

Una estrategia propuesta para modular la producción de IL-17 es la inhibición de los factores de transcripción específicos de los linfocitos Th17, como ROR γ t y STAT-3, con la intención de reducir la respuesta tanto de las células Th1 como de Th17, incrementando la activación de células T reguladoras (iTreg), o mediante el bloqueo directo de las citocinas (McLean et al, 2013). Esta última estrategia ha mostrado ciertas controversias, puesto que secukinumab, un anticuerpo dirigido frente a IL-17A, no ha conseguido obtener un beneficio clínico en el tratamiento de pacientes con EC. Por ello, los estudios actuales van dirigidos a la inhibición conjunta de la IL-17A y la IL-17F (Fernández et al, 2020), sin embargo, vidofludimus, ha demostrado reducir la expresión de la IL-17A y la IL-17F, así como del IFN- γ , demostrando su eficacia, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de pacientes con EII (Herrlinger et al, 2012).

9.4.-IL-23R

La IL-23 es una citocina que pertenece a la familia de la IL-12, IL-27 e IL-35, (figura 12), es producida principalmente por CD4⁺, macrófagos, queratinocitos y células mieloides y está constituida por dos subunidades, la subunidad p19, que no presenta actividad biológica por sí sola y la subunidad p40. Las células que expresan receptores para esta citocina son los linfocitos T (CD4⁺, CD8⁺), células de Langerhans, epidérmicas, dérmicas y CD4⁺ (Oppmann et al, 2000).

La unión de la IL-23 con su receptor desencadena la vía de señalización mediada por cinasas Janus (Schinocca et al, 2021). La tirosina cinasa 2 (Tyk2) y la cinasa Janus 2 (Jak2), que se encuentran asociadas a los receptores IL-12R β 1 y al IL-23R

respectivamente, son activadas y fosforilan principalmente a los factores de transcripción STAT-3 y, en menor medida, a STAT1, 4 y 5 (Vignali & Kuchroo, 2012).

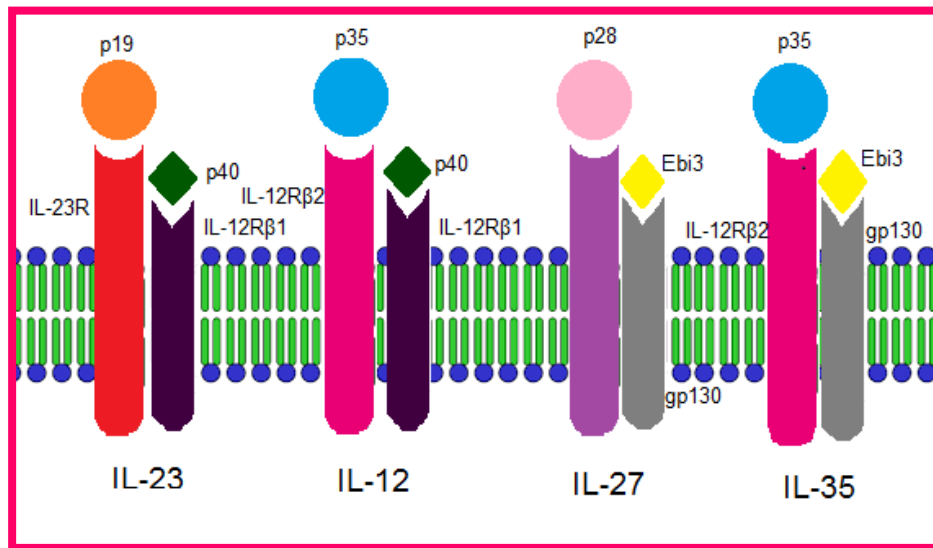


Figura 12.- Las citocinas de la familia IL-12 son cuatro y se pueden clasificar de acuerdo con sus subunidades, estas son: cadenas α (p19, p28 y p35) y cadenas β (p40 y Ebi3), que dan lugar a la IL-12 (p35/p40), IL-23 (p19/p40), IL-27 (p28/Ebi3) e IL-35 (p35/Ebi3) respectivamente. Esta familia de moléculas no sólo comparte subunidades en su estructura biológica; además, sus receptores también tienen componentes similares; cada complejo receptor consta de un dímero proteico, que está constituido por las unidades IL-12R β 1 e IL-12R β 2 para la IL-12; IL-23R e IL-12R β 1 para la IL-23; IL-27R y gp130 para la IL-27 y, finalmente, IL-12R β 2 y gp130 para la IL-35. Modificada de (Cuervo & Velásquez, 2019).

El IL-23R cuenta con un dominio intracelular en el que se exponen siete residuos de tirosina (Y397, Y429, Y450, Y463, Y476, Y484 y Y611); el motivo Y611 es el sitio de unión para STAT1 y STAT-3. (Cuervo & Velásquez, 2019). Mediante estudios GWAS se ha demostrado una gran correlación entre los genes que regulan la vía de la IL23 y el desarrollo de la EC; entre los genes involucrados se encuentran: IL-23R, IL-12B, JAK2 y STAT-3. La variante asociada de forma más significativa con la EC, codifica el cambio de Arg381Gln en el gen del IL23R, localizado en el cromosoma 1p31. La glutamina 381, presente hasta en un 14% de la población sana, constituye un marcador asociado a protección frente a la EII, reduciendo 3 veces el riesgo de EC ileal y de la CUCI (Venegas et al, 2008).

El polimorfismo presente en el IL-23R está asociado también con la psoriasis y la espondilitis anquilosante (Di Meglio et al, 2013). El uso de anticuerpos contra la IL-23 y la IL-12B (subunidad p40) han mostrado potencial utilidad para el tratamiento de la EC, al igual que para la psoriasis y la espondilitis anquilosante (Iborra et al, 2011).

9.5.-STAT-3

La familia de proteínas STAT actúan principalmente como transductoras de señales y activadoras de la transcripción, participan en procesos de proliferación, inmunidad, apoptosis y diferenciación celular, principalmente por la vía *JAK-STAT* (*janus kinase* y *Signal transducer and activator of transcription*) que es común para diversas citocinas (Ostantino & Barlocco, 2008).

Por esta vía, las citocinas se unen a su receptor específico provocando la dimerización y activación de las proteínas JAK específicas de cada receptor, que a su vez fosforilan residuos de tirosina y provee un sitio de anclaje en la cadena del receptor para los STATs, que se unen al receptor a través de su dominio SH2. Cuando una proteína STAT se une al receptor JAK, se fosforila en un residuo específico de tirosina. Posteriormente se da la homo o heterodimerización de los STAT y ocurre una unión recíproca de la tirosina fosforilada de un monómero de STAT con el dominio SH2 de otro. Estos STAT dimerizados son liberados del receptor al citoplasma desde donde se translocan al núcleo vía importinas, uniéndose a elementos específicos de unión a ADN activando la transcripción (Xin et al, 2020).

STAT-3 inicialmente se identificó como un factor de respuesta de fase aguda hepática, la unión de la IL-6 soluble a su receptor induce la homodimerización de la glucoproteína (gp) 130, lo que da lugar a la fosforilación de tirosincinasas de tipo Janus (JAK) y la posterior activación de STAT-1 y STAT (Harris & Cummings, 2021). STAT-3 se activa, además, en respuesta a una amplia variedad de citocinas y

factores de crecimiento, incluidos IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL-15, IFN- α/β , factor inhibidor de la leucemia (LIF), factor de crecimiento de hepatocitos entre otros (Rawlings et al, 2004).

La activación de STAT-3 está relacionada con la proliferación de células T dependientes de IL-6 a través de la inhibición de la apoptosis (Yin et al, 2018), la activación de la cascada IL-6/STAT-3 en las células T de la lámina propia del intestino, puede inducir una supervivencia prolongada de las células T y la inactivación de esta cascada contribuye a la atenuación de la inflamación intestinal crónica (Atreya et al, 2000).

Lo anterior indica que la activación de STAT-3 tiene un papel en la patogénesis de la EII al inducir una supervivencia prolongada de las células T con la consecuente alteración de la tolerancia inmunológica, de hecho, la inactivación de las cascadas de IL-6/STAT-3 da como resultado la supresión de la colitis mediada por la inmunidad adaptativa (Mitsuyama et al, 2007).

Como se mencionó anteriormente, la diferenciación hacia un perfil Th17 requiere concentraciones conjuntas de IL-6, IL-17, IL-23 y TGF- β ; en este proceso participan diferentes factores de transcripción, entre ellos STAT-3 y su activación regula la expresión de IL-17 y del IL-23R, esenciales para la diferenciación de la subpoblación de linfocitos Th17 inflamatorios (Cuervo & Velásquez, 2019).

La activación de la vía STAT-3 también ha sido implicada en mejorar y mantener la función de la barrera de las células epiteliales disminuyendo la permeabilidad paracelular, lo que implica una participación moduladora de la respuesta inflamatoria, todo lo anterior, nuevamente en un contexto de microambientes específicos donde su producción es protectora (Sugimoto, 2008).

9.6.-ATG16L

La autofagia o autodigestión celular es un proceso de eliminación y regeneración celular, que ayuda a la eliminación de determinadas proteínas y orgánulos. El proceso de autofagia puede dividirse en 6 fases: nucleación, elongación, formación del autofagosoma maduro, fusión, degradación, y reciclaje (Mizushima et al, 2008). El proceso de autofagia participa en la proliferación y diferenciación celular al igual que en la respuesta inmunológica frente a patógenos, permite a la célula obtener energía en estados de privación de nutrientes y factores de crecimiento, al igual que en estados de estrés citoplasmático permitiendo su supervivencia (Iborra et al, 2011).

También es importante en el mantenimiento de la homeostasis de los linfocitos T, células clave en el establecimiento de la tolerancia en la mucosa de la barrera intestinal. Se ha observado que la autofagia y la apoptosis son regulados por factores comunes, comparten componentes e interactúan entre sí; la mayoría de las señales de activación de apoptosis inducen también autofagia y existen señales compartidas que inhiben ambos procesos, en la figura 13 se da una descripción detallada del proceso (Costas & Rubio, 2017).

Los estudios GWAS han permitido establecer asociaciones de susceptibilidad a la EII principalmente con tres genes implicados en la autofagia: El receptor Proteína 16 relacionado a la autofagia semejante a proteína 1: ATG16L1 (*del inglés: Autophagy related 16 like1*), la proteína M de la familia GTPasa: IRGM (*del inglés: immunity related GTPase M*) y la proteína PTPN2 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2*). Estos genes codifican para proteínas que participan en la formación y regulación del autofagosoma (Kim et al, 2019).

El gen IRGM dirige la autofagia de los patógenos intracelulares y se encuentra implicado además en la presentación antigénica de los péptidos resultantes de la degradación de estos microorganismos tanto a través de HLA de clase I como de clase II, participando en la activación de la respuesta inmune adaptativa (Diaz et al, 2015).

El gen PTPN2 es un importante inhibidor de la respuesta a citocinas proinflamatorias como IFN- γ o IL-6, debido a su capacidad de desfosforilar factores de transcripción para la síntesis de proteínas. Se ha comprobado que el silenciamiento de este gen genera anomalías en la formación de los autofagosomas y una autofagia disfuncional. (La Rosa et al, 2020).

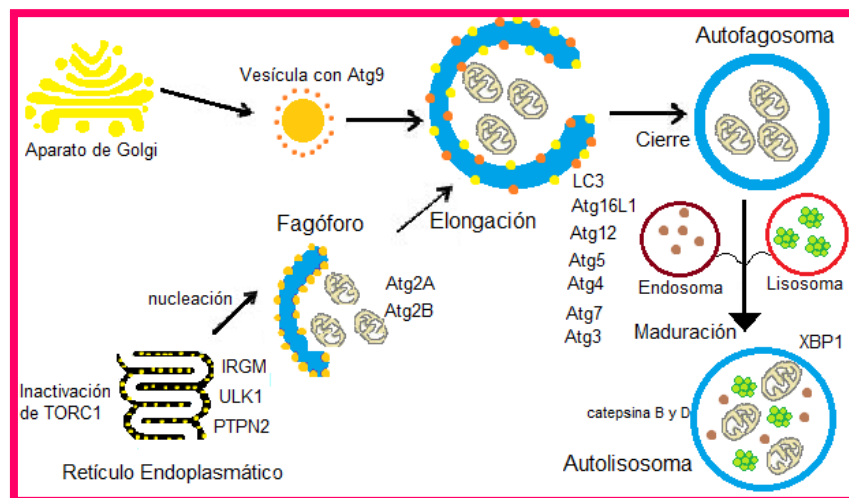


Figura 13.- La autofagia se inicia por activación de complejo quinasa-quinasa ULK1, IRGM y PTPN2, luego ocurre la formación del fagóforo o nucleación y posteriormente la conjugación del mismo con el complejo ATG5/ATG12/ATG16L1. Continúa con el procesamiento de LC3 (microtubule-associated protein light chain 3) y la inserción en la membrana del fagóforo. Así se produce la formación del autofagosoma que luego se fusiona con el lisosoma y endosoma (autofagolisosoma), donde ocurre la degradación del sustrato cuyos productos son liberados al citoplasma (imagen de creación propia)

Atg16, se identificó inicialmente a través de su asociación con la primera proteína de autofagia identificada, Atg5, que se conjuga covalentemente con Atg12 e interactúa con Atg16 para formar un complejo Atg12-Atg5/Atg16 (estructura preautofagosómica) necesaria para la lipidación de LC3 (Hamaoui & Subtil, 2022).

En la vía canónica de la autofagia, la porción N-terminal de ATG16L1 es necesaria en dicho reclutamiento, esta proteína también posee un dominio WDD (winged domain) en su región C-terminal que interaccionan con receptores para IL-10RB e IL2Rg (Serramito et al, 2020).

El gen que codifica para ATG16L1 está asociado con una mayor susceptibilidad de padecer EC principalmente la sustitución Thr300Ala en ATG16L1. Diversos estudios experimentales demuestran que esta alteración se relaciona con una anormal respuesta de las células de Paneth frente a patógenos (Li et al, 2017), una respuesta exacerbada frente a infecciones y un aumento de lesiones ileales; por otro lado, este mismo alelo de riesgo en EC, Thr300Ala, se asocia con una mejor supervivencia general en el cáncer colorrectal (Grimm et al, 2015).

Las células de Paneth expresan significativamente los componentes del autofagosoma en el intestino delgado, donde se produce la exocitosis o eliminación de los gránulos de secreción que contienen AMPs (Levine & Deretic, 2007). Las mutaciones del gen ATG16L1 se han asociado con anomalías en estas células de Paneth, que muestran gran cantidad de autofagosomas en su citoplasma, debido probablemente a un defecto en su fusión con los lisosomas (Liu T. et al, 2017). Además, esta mutación promueve la sobre activación del inflamosoma (complejo multiproteico constituido por NALP3 (criopirina), ASC (proteína tipo punto asociada con la apoptosis y con un dominio de reclutamiento y activación de caspasa) caspasa-1 y en ocasiones caspasa 5 u 11, ya que la composición exacta del inflamosoma depende del activador que inicia el ensamblaje de este) (Deng et al, 2022). El inflamosoma estimula la secreción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β e IL-18 y de igual manera participa en la inducción de la piroptosis celular (proceso de muerte programada distinto a la apoptosis), por lo que esta molécula tiene implicaciones importantes en los procesos inflamatorios característicos de la EII (Buelvas & Suárez, 2015).

Finalmente, existe una relación entre NOD2 y ATG16L1, proteínas de inducción de autofagia, codificadas por genes que aumentan el riesgo de EC (Nguyen et al, 2013). Esta interacción genética tiene efectos en distintos niveles: NOD2 actúa como guía de ATG16L1 al sitio de entrada de bacterias para iniciar la autofagia, en la presentación de antígenos del MHC de clase II a las células T, iniciando así la respuesta inmune adaptativa, y la activación de la señalización proinflamatoria mediada por NOD2 (Iborra et al, 2011).

9.7.-Tendencia de la Enfermedad inflamatoria intestinal en México

En México, se calcula que 40 mil personas entre 20 y 50 años tienen EII. A nivel mundial, la EC afecta a más de 2.6 millones de personas y la CUCI cerca de 3.2 millones (Solís, 2021).

No existe información sistematizada para determinar/monitorizar la carga de la EII, Se han realizado diversos estudios que permiten inferir el panorama general de la situación de la enfermedad, como el realizado por Yamamoto y colaboradores donde utilizando registros específicos de bases de datos codificados por CIE-10: K50 y K51, datos correspondientes a los pacientes atendidos y hospitalizados por grupo etario, así como muertes específicas durante el año 2015 y la tendencia de tratamiento médicos, se conocieron las principales características epidemiológicas de la EII en México.

Las fuentes de información consultadas fueron diferentes agencias de información y salud dentro del sistema de salud mexicano, donde se obtuvo información específica relevante, ya fuera en línea o por medio de solicitud escrita específica (anuarios institucionales y reportes estadísticos institucionales, reportes estadísticos de morbilidad y hospitalización del sistema nacional de información de la salud, estadísticas de salud de instituciones privadas, estadísticas de mortalidad específica por causa de muerte, etc.) (Yamamoto et al, 2020). De este estudio, tiene alta relevancia la exposición de los siguientes datos:

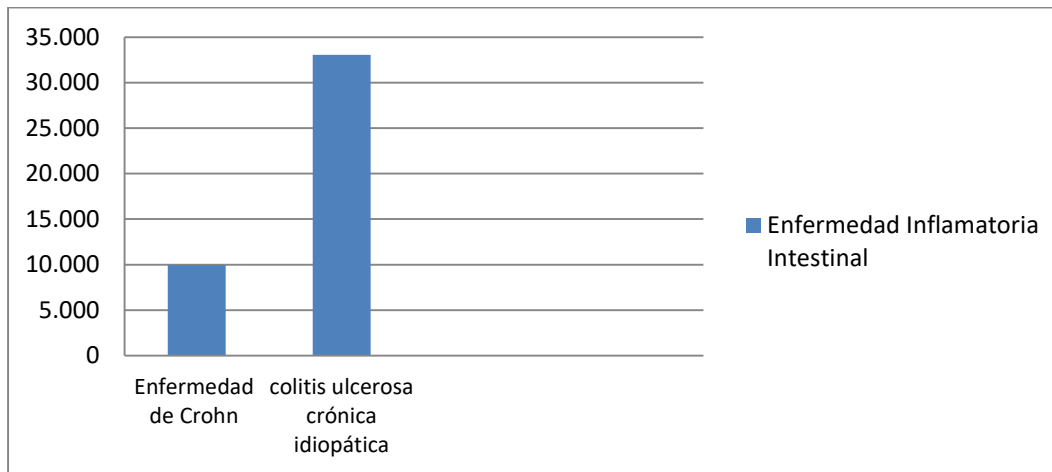


Figura 14.- En el año 2015 se registraron 9,953 casos de EC y 33,060 casos de CUCI en México. Gráfico realizado con los datos tomados de (Yamamoto et al, 2020 e).

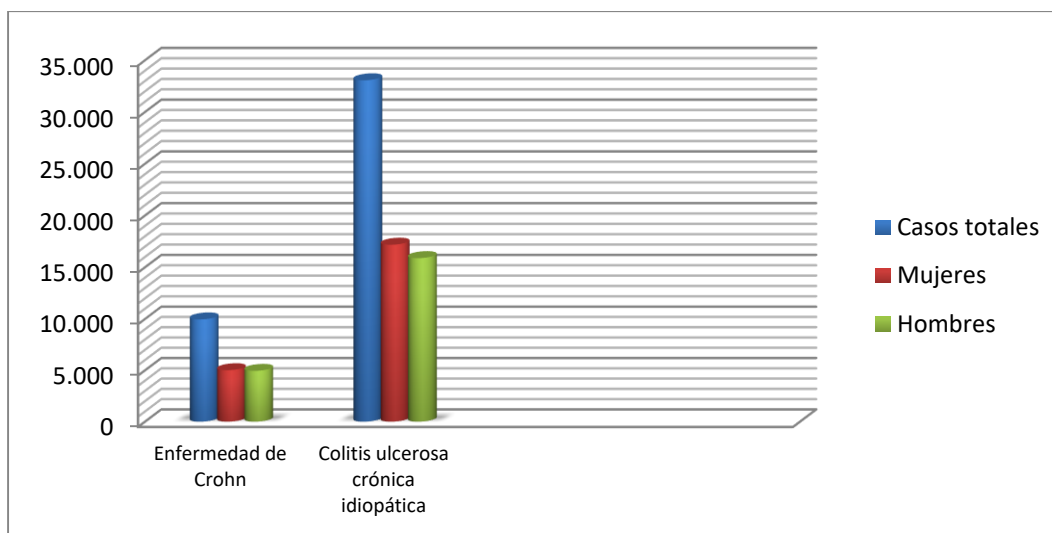


Figura 15.- Se observa que en la población mexicana en la EC (M=5,009, H=4,944) el margen de afectación entre hombres y mujeres es más homogéneo que en la CUCI (M=17,177, H=15,883) Grafica realizado con los datos tomados de (Yamamoto et al, 2020 e).

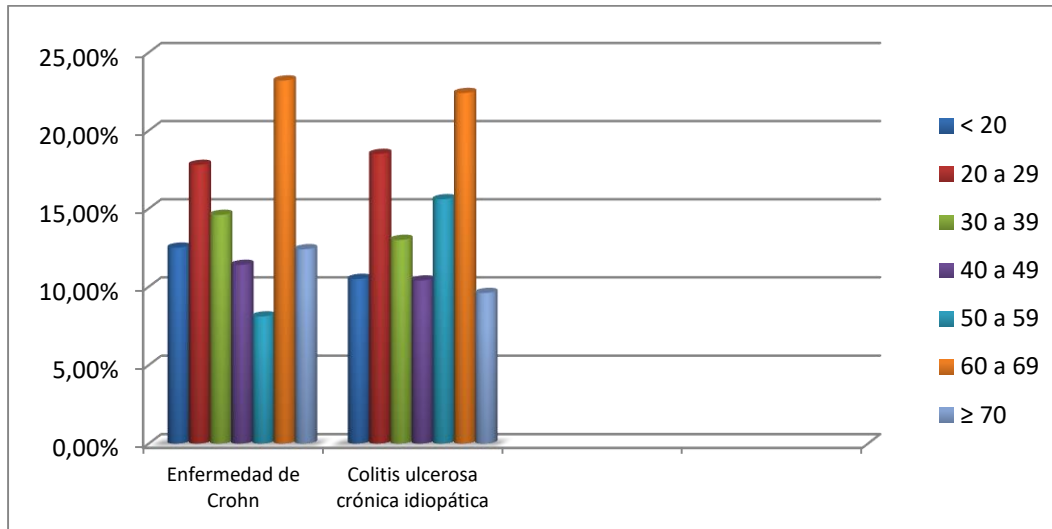


Figura 16.- Los rangos de edad a los que parecen afectar tanto la CUCI como la EC son de los (20-29) y de los (60-69) años. A las personas de (50-59) se les asocia más con CUCI que con EC Grafica realizado con los datos tomados de (Yamamoto et al, 2020 e).

A nivel latinoamerica existen pocos estudios que puedan ser concluyentes; sin embargo, un estudio del 2005 de Basu y colaboradores sugería una predominancia de CUCI en la poblacion mexicoamericana en comparacion con otras etnias establecidas en Estados Unidos (Quiroz, 2017).

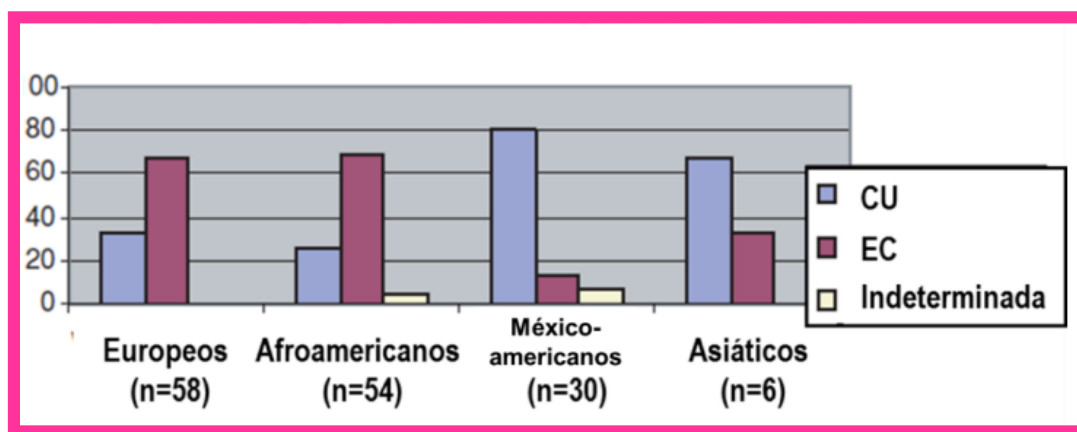


Figura 17 - Si tomamos esto como un pequeño punto de referencia de lo que venía sucediendo en el año 2005; vemos que los datos siguen con una tendencia ascendente; los casos de EII van en aumento y la población mexicana es mayormente propensa a padecer CUCI. Tomada de (Quiroz, 2017)

9.8.- Hallazgos en estudios de polimorfismos ligados a Enfermedad inflamatoria intestinal en población mexicana

Una investigación realizada en mayo del 2014 (Quiroz, 2014), determinó la frecuencia genotípica de los SNP para IL-23R (rs11209026) (A/G), IL-10 (rs1800896) (A/G), IL-10 (3024505) (T/C) asociados a EII en una población mexicana. Para esto se tomaron 400 muestras de personas al azar y 36 pacientes del Hospital Adolfo López Mateos perteneciente al ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado) diagnosticadas con EII.

De este estudio se obtuvo que el SNP en IL-10 (3024505) (T/C) no cumple con el Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), por lo que no es viable como marcador biológico en la población mexicana estudiada (Quiroz C., 2014), de igual forma los polimorfismos en IL-23R (rs11209026) (A/G) y IL-10 (rs1800896) (A/G) no presentaron ninguna asociación con el desarrollo de la EII en la población de estudio.

El HWE es un criterio estadístico que se utiliza para calcular las frecuencias genotípicas y alélicas y establece criterios para considerar a las variantes nucleotídicas como macadores de asociación, entre ellos:

1. No hay mutación (No se generan nuevos alelos por mutación, no se duplica ni se elimina ningún gen).
2. Apareamiento es aleatorio (Los organismos se aparean entre sí al azar, sin ninguna preferencia por genotipos particulares).
3. Sin flujo génico (también llamado migración, es cualquier desplazamiento de genes desde una población hasta otra).
4. El tamaño de la población es infinito.
5. No hay selección natural (los alelos dan una adaptación igualitaria (hacen que los organismos tengan las mismas posibilidades de sobrevivir y reproducirse).

Una población en equilibrio debe cumplir estas condiciones, si no se cumplen para un gen, este no puede ser considerado como marcador de asociación (Kalmes & Loup, 2001; McDonald, 2016).

En abril de 2016 se realizó otro estudio en población mexicana, pero esta vez, para buscar la asociación de IL-22 a CUCI. Se estudió a 199 pacientes mexicanos con diagnóstico confirmado de CUCI y 697 controles sanos. Todos los individuos de estudio nacieron en México, al igual que sus últimas 3 generaciones. Se determinó la frecuencia de SNP asociado a la IL-22 (rs2227485 (C/T), rs2272478 (A/G), rs2227491(A/G)), pero no se encontró diferencia significativa en la frecuencia del gen y genotipo de los SNP en la IL-22, entre pacientes con CUCI y controles sanos, por lo que no es un marcador viable para la predicción o evolución de EII en población mexicana (Yamamoto et al, 2016).

Para complementar el estudio realizado en 2014, en enero del 2017, una nueva investigación determinó la frecuencia genotípica de los SNP asociados a IL-23R (rs11209026) (A/G), IL-10 (rs1800896) (T/C), IL-10 (3024505) (A/G), NOD-2 (rs2066844) (C/T), NOD-2 (rs2066845) (C/G), ATG16L1 (rs2241880) (A/G) y su asociación con la susceptibilidad y progresión de la EII en la población mexicana.

Se obtuvieron 400 muestras de pacientes al azar y 93 pacientes diagnosticados con EII (78 CUCI y 15 EC) referidos del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y del Hospital Adolfo López Mateos perteneciente al ISSSTE.

Se concluyó que los SNP asociados con IL-23R (rs11209026) (A/G), IL-10 (rs1800896) (T/C) y ATG16L1 (rs2241880) (A/G) cumplen con el HWE, por lo que se pueden utilizar como marcadores biológicos en la población mexicana. El alelo T del (rs3024505), en IL-10 se asoció a un inicio temprano de síntomas en la CUCI y se demostró que existe una mayor frecuencia en individuos tratados con esteroides

No se encontraron diferencias significativas para NOD2 (rs2066844T y rs2066845C), IL23R (rs11209026) y ATG16L1 (rs22411880) entre los pacientes y los controles y no se observaron los genotipos TT homocigotos para rs2066844 y CC para rs2066845. Por lo que, los resultados muestran asociaciones tanto genotípicas como fenotípicas de los SNP de IL-10 con la EII, pero no con los otros SNP estudiados en este trabajo (Quiroz, 2017; Quiroz et al, 2019).

10.-CONCLUSIÓN

En la Población mexicana el incremento de personas con obesidad y el consumo de dietas con bajo valor nutricional, son un factor determinante en una cada vez mayor cantidad de pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal

En la actualidad se cuenta con diversos marcadores serológicos y moleculares que permiten diagnosticar y dar seguimiento a la evolución de la EII, los cuales, utilizados de forma adecuada, permiten una gestión eficiente de los recursos médicos y económicos en cuestión de atención y de administración de medicamentos, intervenciones, terapias, etc. y son de gran valor para prevenir el curso agresivo de la EII.

El sistema inmunológico juega un papel primordial en el desarrollo de la EII por lo que la identificación de los componentes del mismo involucrados en la patogenia de la enfermedad es muy importante.

Se requiere la implementación de un registro permanente y sistematizado que permita dar seguimiento a los pacientes con EII a nivel nacional, para poder evaluar tratamientos, estudiar la evolución de la enfermedad y poder realizar estudios que conlleven a un manejo integral de esta patología.

11.-REFERENCIAS

- Abraham B. P. (2018). Fecal Lactoferrin Testing. *Gastroenterology & hepatology*, 14(12), 713–716.
- ACCU. (2019a). Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. Confederación ACCU España: <https://accuesp.com/crohn-y-colitis/la-enfermedad/que-es>
- ACCU. (2019b). Crohn y colitis ulcerosa. Confederación ACCU España: <https://accuesp.com/crohn-y-colitis/la-enfermedad/sintomas>
- ACCU. (2019c). Cómo afecta la Enfermedad inflamatoria intestinal a la vida laboral. Confederación ACCU España Crohn y Colitis Ulcerosa: <https://accuesp.com/como-afecta-la-eii-a-la-vida-laboral>
- Adams, S. M., & Bornemann, P. H. (2013). Ulcerative colitis. *American family physician*, 87(10), 699–70
- Alexander, M., Ang, Q. Y., Nayak, R. R., Bustion, A. E., Sandy, M., Zhang, B., Upadhyay, V., Pollard, K. S., Lynch, S. V., & Turnbaugh, P. J. (2022). Human gut bacterial metabolism drives Th17 activation and colitis. *Cell host & microbe*, 30(1), 17–30.e9.
- Álvarez de la Cruz C. (2010). Comunicación y sexualidad, Communication and sexuality. *Enfermería Global* (19): 1-10.
- Amcoff, K., Joossens, M., Pierik, M. J., Jonkers, D., Bohr, J., Joossens, S., Romberg-Camps, M., Nyhlin, N., Wickbom, A., Rutgeerts, P. J., Tysk, C., Bodin, L., Colombel, J. F., Vermeire, S., & Halfvarson, J. (2016). Concordance in Anti-OmpC and Anti-I2 Indicate the Influence of Genetic Predisposition: Results of a European Study of Twins with Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 10(6), 695–702.
- Amezcu-Guerra, L. M., Springall del Villar, R., & Bojalil Parra, R. (2007). proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda [C-reactive protein: cardiovascular issues of an acute-phase protein]. *Archivos de cardiología de Mexico*, 77(1), 58–66.
- Arenas Bazán M. C. (2017). Importancia de las uniones estrechas en las enfermedades intestinales, Trabajo de fin de grado , Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.
- Atreya et al, J Mudter, S Finotto, J Müllberg, T Jostock, S Wirtz, M Schütz, B Bartsch, M Holtmann, C Becker, D Strand, J Czaja, J F Schlaak, H A Lehr, F Autschbach, G Schürmann, N Nishimoto, K Yoshizaki, H Ito, T Kishimoto, P R Galle, S Rose-John (2000). Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nature Medicine*, 6(5), 583–588.
- Bair M. J., Robinson, R. L., Katon, W., & Kroenke K. (2003). Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine*, 163(20), 2433–2445.
- Ballester Ferré, M. P., Boscá-Watts, M. M., & Mínguez Pérez, M. (2018). Crohn's disease. *Enfermedad de Crohn. Medicina clinica*, 151(1), 26–33.

- Baquio, M. (2015). Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos Humanos (ANCA) en el abordaje de pacientes con Desórdenes Vasculares. LCHI Laboratorio Central Hospital Italiano, <https://www.ibcrosario.com.ar/articulos/Anticuerpos-Anticitoplasma.html>
- Barahona Garrido Josué, Hernández Calleros Jorge, Sarti Helga M, Cabiedes Javier K, Yamamoto Furusho Jesús (2009). Marcadores serológicos en Enfermedad inflamatoria intestinal: diferencias poblacionales y limitaciones de su aplicación [Serological markers in inflammatory bowel disease: differences among populations and limitations of their application]. *Gastroenterología y hepatología*, 32(5), 380–381.
- Barberio B., Zamani, M., Black, C. J., Savarino, E. V., & Ford, A. C. (2021). Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(5), 359–370. .
- Barquera S., Hernández-Barrera, L., Trejo-Valdivia, B., Shamah, T., Campos-Nonato, I., & Rivera-Dommarco, J. (2020). Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19 [Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. Ensanut 2018-19.]*. *Salud pública de México*, 62(6), 682–692. .
- Barreiro de Acosta M. & Macías García. F. (2007). Proteína C reactiva: valor en la Enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología Continuada, Revisión Técnica Diagnóstica VOL. 6 N.o 4*.
- Barreto E Barreto, L., Rattes, I. C., da Costa, A. V., & Gama, P. (2022). Paneth cells and their multiple functions. *Cell biology international*, 46(5), 701–710.
- Baumgart D. C. & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *Lancet (London, England)*, 380(9853), 1590–1605.
- Bazzoni G. & Dejama, E. (2004). Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiological reviews*, 84(3), 869–901.
- Beaugerie L., Rahier, J. F., & Kirchgessner, J. (2020). Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(6), 1324–1335.e2.
- Becker et al, C., Wirtz, S., & Neurath, M. F. (2005). Stepwise regulation of TH1 responses in autoimmunity: IL-12-related cytokines and their receptors. *Inflammatory bowel diseases*, 11(8), 755–764.
- Bedini O. A., Naves A., San Miguel P. Quispe A., Guida C. (2014). Colitis ulcerosa y células de Paneth metaplásicas. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 44(4):285-289.
- Black S., Kushner, I., & Samols, D. (2004). C-reactive Protein. *The Journal of biological chemistry*, 279(47), 48487–48490.
- Borum M. L., Igiehon, E., & Shafa, S. (2010). Physicians may inadequately address sexuality in women with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 16(2), 181.

- Boyd, T., de Silva, P. S., & Friedman, S. (2022). Sexual Dysfunction in Female Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Clinical and experimental gastroenterology*, 15, 213–224.
- Brigden, M. (1999). Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *American family physician*, 60(5), 1443–1450.
- Buelvas, J. N., & Suárez, U. R. (2015). Regulación del inflammasoma NLRP3: bioquímica y más allá de ella. *Iatreia* 28 (2). Medellín.
- Bunte, K., & Beikler, T. (2019). Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3394.
- Camacho, M. L. (2019). Sexualidad y EII. Confederación ACCU España Crohn y colitis ulcerosa, <https://accuesp.com/sexualidad-y-eii-1>
- Camilleri M., Madsen, K., Spiller, R., Greenwood-Van Meerveld, B., & Verne, G. N. (2012). Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology and motility: The official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 24(6), 503–512. .
- Carballo O. G., Ginaca A., Ingénito F. B., Carabajal P., Balbaryski J., Costa M., Cardinalli A. (2021). Armonización de la determinación de ANCA por inmunofluorescencia indirecta: primera reunión argentina. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, vol. 55, núm. 2
- Caricilli et al, Andrea Moro, Castoldi, Angela, Niels Olsen, Saraiva Câmara (2014). Intestinal barrier: A gentlemen's agreement between microbiota and immunity. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 5(1), 18–32.
- Caruso et al, R., Warner, N., Inohara, N., Núñez, G. (2014). NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*, 41(6), 898–908.
- Cavanaugh J.A., M. E. Bryce, P. M. Stanford, P. Pavli & IBD International Genetics Consortium (2001). International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn disease and chromosome 16. *American journal of human genetics*, 68(5), 1165–1171.
- Córdova Villalobos J. A. (2016). La obesidad: la verdadera pandemia del siglo XXI, *Cirugía y Cirujanos*, 84 (5): 351-355.
- Correa, I. (2006). Inmunidad innata gastrointestinal y Enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Gastroenterología Hepatología Continuada* 5(5): 222-227.
- Costas, M. A., & Rubio, M. F. (2017). Autofagia, una estrategia de supervivencia celular. *medicina Buenos Aires*, Volumen 77 ISSN 1669-9106
- Cuervo, M. M., & Velásquez, M. M. (2019). Tras los pasos de Interleucina-23. Su papel en la psoriasis (Following the footsteps of interleukin - 23. its role in psoriasis). *Revista argentina de dermatología*, 100(2), 1-10.
- Cusimano, F. A., & Damas, O. M. (2022). Diet as a treatment for inflammatory bowel disease: is it ready for prime time?. *Current opinion in gastroenterology*, 38(4), 358–372.

- Dai C., Jiang, M., & Sun, M. J. (2018). Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease. *Postgraduate medicine*, 130(7), 597–606.
- Dávila Torres, J., González-Izquierdo, J. J., & Barrera-Cruz, A. (2015). Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 53(2):240-9.
- Deng G., Li, C., Chen, L., Xing, C., Fu, C., Qian, C., Liu, X., Wang, H. Y., Zhu, M., & Wang, R. F. (2022). BECN2 (beclin 2) Negatively Regulates Inflammasome Sensors Through ATG9A-Dependent but ATG16L1- and LC3-Independent Non-Canonical Autophagy. *Autophagy*, 18(2), 340–356.
- Desai, J., Elnaggar, M., Hanfy, A. A., & Doshi, R. (2020). Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. *Clinical and experimental gastroenterology*, 13, 203–210.
- Di Meglio P., Villanova, F., Napolitano, L., Tosi, I., Terranova Barberio, M., Mak, R. K., Nutland, S., Smith, C. H., Barker, J. N. W. N., Todd, J. A., & Nestle, F. O. (2013). The IL23R A/Gln381 allele promotes IL-23 unresponsiveness in human memory T-helper 17 cells and impairs Th17 responses in psoriasis patients. *The Journal of investigative dermatology*, 133(10), 2381–2389.
- Di Vincenzo et al, F., Puca, P., Lopetuso, L. R., Petito, V., Masi, L., Bartocci, B., Murgiano, M., De Felice, M., Petronio, L., Gasbarrini, A., & Scaldaferrì, F. (2022). Bile Acid-Related Regulation of Mucosal Inflammation and Intestinal Motility: From Pathogenesis to Therapeutic Application in IBD and Microscopic Colitis. *Nutrients*, 14(13), 2664.
- Díaz Peña R., Valdés E., Cofré C. y Castro Santos P. (2015). Respuesta Th17 y autofagia: principales vías implicadas en Enfermedad inflamatoria intestinal por los estudios de asociación de genoma completo. Nuevos factores implicados en la susceptibilidad a Enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Vol. 107, Núm. 9 ISSN 1130-0108.
- Divangahi M., Aaby, P., Khader, S. A., Barreiro, L. B., Bekkering, S., Chavakis, T., van Crevel, R., Curtis, N., DiNardo, A. R., Dominguez-Andres, J., Duivenvoorden, R., Fanucchi, S., Fayad, Z., Fuchs, E., Hamon, M., Jeffrey, K., Khan, Joosten, (2021). Trained immunity, tolerance, priming and differentiation: distinct immunological processes. *Nature immunology*, 22(1), 2–6.
- Eisenstein, M. (2018). Ulcerative colitis: towards remission. *Nature*, 563(7730), S33.
- Ellis, M. E., & Ralston, S. (1983). The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 42(2), 168–170.
- Estay H. C., D. Simian M, M.J. Escaffi F, C. Figueroa C., P. Ibáñez L., J. Lubascher C., U. Kronberg, L. Flores P., R. Quera P. (2017). Obesidad y Enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol. Latinoam*. 28(3), 177-184.
- Fernández-de la Varga, M., Del Pozo-Del Valle, P., Béjar-Serrano, S., Garrido-Marín, A., & Bastida Paz, G. (2020). Secukinumab-induced ulcerative colitis: opening Pandora's box of immunity. Colitis ulcerosa inducida por secukinumab: abriendo la caja de Pandora de la inmunidad. *Gastroenterología y hepatología*, 43(7), 358–359.

- Feuerstein J. D., Moss, A. C., & Farraye, F. A. (2019). Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic proceedings*, 94(7), 1357–1373.
- Flynn, S., & Eisenstein, S. (2019). Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *The Surgical clinics of North America*, 99(6), 1051–1062.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(1), 17–30.
- Gebert A., Rothkötter, H. J., & Pabst, R. (1996). M cells in Peyer's patches of the intestine. *International review of cytology*, 167, 91–159.
- Georgiou A. N., Ntritsos, G., Papadimitriou, N., Dimou, N., & Evangelou, E. (2021). Cigarette Smoking, Coffee Consumption, Alcohol Intake, and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Mendelian Randomization Study. *Inflammatory bowel diseases*, 27(2), 162–168.
- Girardelli, M., Basaldella, F., Paolera, S. D., Vuch, J., Tommasini, A., Martelossi, S., Crovella, S., & Bianco, A. M. (2018). Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease. *Gene*, 645, 18–29.
- Gisbert Javier P., González Lama Yago, MatéJosé (2007). Papel de los marcadores biológicos en la Enfermedad inflamatoria intestinal [Role of biological markers in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterología y hepatología*, 30(3), 117–129.
- Grimm et al, J. S. (2015). The Thr300Ala variant in ATG16L1 is associated with improved survival in human colorectal cancer and enhanced production of type I interferon. *Gut*, 65(3), 456–464.
- Guan, Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of immunology research*, 2019, 7247238..
- Guarner, F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad [Role of intestinal flora in health and disease]. *Nutricion hospitalaria*, 22 Suppl 2, 14–19.
- Guerra Fausto, Josefina, Valdez López, Rosa María, Aldrete Rodríguez, María Guadalupe, López Zermeno, María del Carmen (2006). Antecedentes históricos sociales de la obesidad en México, *Investigación en Salud*, 8(2):1405-7980.
- Guindi, M., & Riddell, R. H. (2004). Indeterminate colitis. *Journal of clinical pathology*, 57(12), 1233–1244.
- Hamaoui, D., & Subtil, A. (2022). ATG16L1 functions in cell homeostasis beyond autophagy. *The FEBS journal*, 289(7), 1779–1800.
- Harris, C., & Cummings, J. R. F. (2021). JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(Supple 2), ii45–ii51
- Heinemann, U., & Schuetz, A. (2019). Structural Features of Tight-Junction Proteins. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 6020.

- Herrlinger et al, K.R., M. Diculescu, K. Fellermann, H. Hartmann, S. Howaldt, R. Nikolov, A. Petrov, W. Reindl, J. M. Otte, S. Stoyanov, U. Strauch, A. Sturm, R. Voiosu, A. Ammendola, B. Dietrich, B. Hentsch, E. F. Stange (2012). Efficacy, safety and tolerability of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease: the ENTRANCE study. *Journal of Crohn's & colitis*, 7(8), 636–643.
- Hodson, R. (2016). Inflammatory bowel disease. *Nature*, 540(7634), S97.
- Hugot Chamailard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cézard, J. P., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, C. A., Gassull, M., Binder, V., Finkel, Y., Cortot, A., Modigliani, R., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Macry, J., Colombel, J. F., Sa (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411(6837), 599–603.
- Ianiro G., Tilg, H., & Gasbarrini, A. (2016). Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut*, 65(11), 1906–1915.
- Iborra et al, Marisa, Belén Beltrána, Pilar Nos (2011). Nuevos conocimientos en genética y Enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Alguna utilidad práctica? [New knowledge in genetics and inflammatory bowel disease. Are there any practical applications?]. *Gastroenterología y hepatología*, 34(9), 591–598.
- Iltanen et al, S., Tervo, L., Halttunen, T., Wei, B., Braun, J., Rantala, I., Honkanen, T., Kronenberg, M., Cheroutre, H., Turovskaya, O., Autio, V., & Ashorn, M. (2006). Elevated serum anti-I2 and anti-OmpW antibody levels in children with IBD. *Inflammatory bowel diseases*, 12(5), 389–394.
- INEGI. (2020). Censo de Población y Vivienda 2020. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/>
- Jiang J. X., Keat, K., & Swaminathan, S. (2019). ANCA-Associated Vasculitis in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive diseases and sciences*, 64(11), 3350–3354.
- Kakodkar, S., & Mutlu, E. A. (2017). Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 46(4), 745–767.
- Kalmes R, Huret JL Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology 2001-02-01, Modelo de Hardy-Weinberg, Online version: <http://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30100/modelo-de-hardy-weinberg>
- Kernpharma. (2019). Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII), qué saber y cuándo consultar. Blog de Kern Pharma: <https://www.kernpharma.com/es/blog/enfermedades-inflamatorias-intestinales>
- Khaki et al, Khatibi, F., Qujeq, D., Kashifard, M., Moein, S., Maniati, M., & Vaghari-Tabari, M. (2020). Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 510, 556–565.
- Khoshbin, K., & Camilleri, M. (2020). Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 319(5), G589–G608.

- Kim Sup, Hyuk Soo Eun, Eun-Kyeong Jo (2019). Roles of Autophagy-Related Genes in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Cells*, 8(1), 77.
- Kim Young , Jeon Soo Shin , Moon H Nahm (2016). NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei medical journal*, 57(1), 5–14.
- Kufer, T. A., Banks, D. J., & Philpott, D. J. (2006). Innate immune sensing of microbes by Nod proteins. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1072, 19–27.
- La Rosa Hernández D., Sánchez Castañeda N., Vega Sánchez H. (2020). Una mirada actualizada a la patogenia de la Enfermedad inflamatoria intestinal (An Updated Approach to the Pathogeny of Inflammatory Intestinal Disease). *Archivos Cubanos de Gastroenterología*, 1(3): e54.
- Lalani Irfan, Kailash Bhol, A Razzaque Ahmed, (1997). Interleukin-10: biology, role in inflammation and autoimmunity. *Annals of allergy, asthma & immunology . official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 79(6), 469–483.
- Lameris A. L., Huybers, S., Kaukinen, K., Mäkelä, T. H., Bindels, R. J., Hoenderop, J. G., & Nevalainen, P. I. (2013). Expression profiling of claudins in the human gastrointestinal tract in health and during inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 48(1), 58–69.
- Lara S., Akula, S., Fu, Z., Olsson, A. K., Kleinau, S., & Hellman, L. (2022). The Human Monocyte-A Circulating Sensor of Infection and a Potent and Rapid Inducer of Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3890.
- Lebedev, K. A., & Poniakina, I. D. (2006). [New immunology--immunology of pattern recognition receptors]. *Izvestiia Akademii nauk. Serii biologicheskaja*, (5), 517–529.
- Lee J. Y., Hall, J. A., Kroehling, L., Wu, L., Najar, T., Nguyen, H. H., Lin, W. Y., Yeung, S. T., Silva, H. M., Li, D., Hine, A., Loke, P., Hudesman, D., Martin, J. C., Kenigsberg, E., Merad, M., Khanna, K. M., & Littman, D. R. (2020). Serum Amyloid A Proteins Induce Pathogenic Th17 Cells and Promote Inflammatory Disease. *Cell*, 180(1), 79–91.e16.
- Lee W., Subramaniam, K., Hawkins, C. A., & Randall, K. L. (2019). The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathology*, 51(6), 634–639.
- Leenhardt R., Rivière, P., Papazian, P., Nion-Larmurier, I., Girard, G., Laharie, D., & Marteau, P. (2019). Sexual health and fertility for individuals with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 25(36), 5423–5433.
- Levine, B., & Deretic, v. (2007). Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nature reviews. Immunology*, 7(10), 767–777.
- Li Q. X., Zhou, X., Huang, T. T., Tang, Y., Liu, B., Peng, P., Sun, L., Wang, Y. H., & Yuan, X. L. (2017). The Thr300Ala variant of ATG16L1 is associated with decreased risk of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Autophagy*, 13(6), 1053–1063.
- Lieske, B., & Ahmad, H. (2023). Colon Resection. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- Liu Chu D, Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced science* (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany), 8(15), e2004433.
- Liu D., Saikam, V., Skrada, K. A., Merlin, D., & Iyer, S. S. (2022). Inflammatory bowel disease biomarkers. *Medicinal research reviews*, 42(5), 1856–1887.
- Liu, T. C., Naito, T., Liu, Z., VanDussen, K. L., Haritunians, T., Li, D., Endo, K., Kawai, Y., Nagasaki, M., Kinouchi, Y., McGovern, D. P., Shimosegawa, T., Kakuta, Y., & Stappenbeck, T. S. (2017). LRRK2 but not ATG16L1 is associated with Paneth cell defect in Japanese Crohn's disease patients. *JCI insight*, 2(6), e91917.
- Liu, Z., & Lefrançois, L. (2004). Intestinal epithelial antigen induces mucosal CD8 T cell tolerance, activation, and inflammatory response. *Journal of immunology* 173(7), 4324–4330.
- Lu Y., Li, X., Liu, S., Zhang, Y., & Zhang, D. (2018). Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in immunology*, 9, 72.
- Maloy, K. j., & Powrie, F. (2011). Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351), 298–306.
- Mañé, A. J. (2007). Modelos experimentales in vivo de Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal. Conceptos, modelos actuales y aplicabilidad [In vivo experimental models of inflammatory bowel disease and colorectal cancer]. *Nutricion hospitalaria*, 22(2), 178–189.
- Marcos Gómez, B., Bustos, M., Prieto, J., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2008). Obesidad, inflamación e insulino-resistencia: papel de los ligandos del receptor gp 130 [Obesity, inflammation and insulin resistance: role of gp 130 receptor ligands]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 31(2), 113–123.
- Marín-Jiménez, I., & Gomollón, F. (2020). Year 1983: Smoking decreases the risk of ulcerative colitis. Año 1983: el tabaquismo disminuye el riesgo de colitis ulcerosa. *Gastroenterología y hepatología*, 43(7), 373–374.
- McDonald, D. (13 de Mayo de 2016). Equilibrio de Hardy-Weinberg, Mecanismos de la evolución. Khan Academy.: <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/natural-selection/hardy-weinberg-equilibrium/a/hardy-weinberg-mechanisms-of-evolution>
- McLean et al, Leon P. , Raymond K. Cross, Terez Shea Donohue (2013). Combined blockade of IL-17A and IL-17F may prevent the development of experimental colitis. *Immunotherapy*, 5(9), 923–925.
- Michielan, A., & D'Inca, R. (2015). Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators of inflammation*, 2015, 628157.
- MINSAL (2018). Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Colitis Ulcerosa.
- Mitsuyama K., Matsumoto, S., Masuda, J., Yamasakii, H., Kuwaki, K., Takedatsu, H., & Sata, M. (2007). Therapeutic strategies for targeting the IL-6/STAT-3 cytokine signaling pathway in inflammatory bowel disease. *Anticancer research*, 27(6A), 3749–3756.

- Mizushima et al, Noburo, Beth Levine, Ana Maria Cuervo & Daniel J. Klionsky (2008). Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 451(7182), 1069–1075.
- M'Koma, A. E. (2022). Inflammatory Bowel Disease: Clinical Diagnosis and Surgical Treatment-Overview. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(5), 567.
- Mosli M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., Sandborn, W. J., & Feagan, B. G. (2015). C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*, 110(6), 802–820.
- Netea, M. G., Ferwerda, G., de Jong, D. J., Jansen, T., Jacobs, L., Kramer, M., Naber, T. H., Drenth, J. P., Girardin, S. E., Kullberg, B. J., Adema, G. J., & Van der Meer, J. W. (2005). Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathways for the induction of cytokine release. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 174(10), 6518–6523.
- Neurath M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature reviews. Immunology*, 14(5), 329–342.
- Nguyen H. T., Lapaquette, P., Bringer, M. A., & Darfeuille-Michaud, A. (2013). Autophagy and Crohn's disease. *Journal of innate immunity*, 5(5), 434–443.
- Ni J., Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(10), 573–584.
- Nicolini H. (2020). Depression and anxiety during COVID-19 pandemic. *Depresión y ansiedad en los tiempos de la pandemia de COVID-19. Cirugia y cirujanos*, 88(5), 542–547.
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology*, 11(1), 1–10.
- Norden, P. R., & Kume, T. (2021). Molecular Mechanisms Controlling Lymphatic Endothelial Junction Integrity. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 627647
- Núñez Gómez Laura, Francisco Mesonero Gismero, Agustín Albillos Martínez, Antonio López Sanromán (2018). Anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease and ulcerative colitis: Beyond luminal disease. *Agentes anti-factor de necrosis tumoral en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: más allá de la enfermedad luminal. Gastroenterología y hepatología*, 41(9), 576–582.
- Okazaki, K., Nakase, H., Watanabe, N., Tabata, Y., Ikada, Y., & Chiba, T. (2002). Intestinal drug delivery systems with biodegradable microspheres targeting mucosal immune-regulating cells for chronic inflammatory colitis. *Journal of gastroenterology*, 37 Suppl 14, 44–52.
- Oppmann Birgit, Lesley Robin, Blom Blanca, Charles Hannum, Fernando Bazan, Robert A Kastelein (2000). Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 13(5), 715–725.
- OPS. (2023). *Depresión, Organización Panamericana de la Salud.*

- Ordás I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *Lancet*, 380(9853), 1606–1619.
- Ordas, Jimenez I., & Gallego Barrero M. (2020). Enfermedad inflamatoria intestinal. clinic barcelona: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/enfermedad-inflamatoria-intestinal/colitis-ulcerosa>
- Ostantino, L., & Barlocco, D. (2008). STAT 3 as a target for cancer drug discovery. *Current medicinal chemistry*, 15(9), 834–843.
- Ouyang W., Rutz, S., Crellin, N. K., Valdez, P. A., & Hymowitz, S. G.. (2011). Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annual review of immunology*, 29, 71–109.
- Ozaki, S. (2000). ANCA in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*, 35(9), 721–723.
- Pang, L., Huynh, J., Alorro, M. G., Li, X., Ernst, M., & Chand, A. L. (2021). STAT-3 Signalling via the IL-6/ST2/gp130 Cytokine Receptor Promotes Epithelial Integrity and Intestinal Barrier Function during DSS-Induced Colitis. *Biomedicines*, 9(2), 187.
- Papadakis K. A., Yang, H., Ippoliti, A., Mei, L., Elson, C. O., Hershberg, R. M., Vasiliauskas, E. A., Fleshner, P. R., Abreu, M. T., Taylor, K., Landers, C. J., Rotter, J. I., & Targan, S. R. (2007). Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflammatory bowel diseases*, 13(5), 524–530.
- Pedersen et al, N., Ankersen, D. V., Felding, M., Wachmann, H., Végh, Z., Molzen, L., Burisch, J., Andersen, J. R., & Munkholm P. (2017). Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 23(18), 3356–3366.
- Pekkarinen, P. T. (2015). Immunologinen toleranssi [Immunological tolerance]. *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja*, 131(7), 628–635.
- Pelaseyed T., Bergström, J. H., Gustafsson, J. K., Ermund, A., Birchenough, G. M., Schütte, A., van der Post, S., Svensson, F., Rodríguez-Piñero, A. M., Nyström, E. E., Wising, C., Johansson, M. E., & Hansson, G. C. (2014). The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunological reviews*, 260(1), 8–20.
- Penna, F. G. C., Rosa, R. M., Pereira, F. H., Cunha, P. F. S., Sousa, S. C. S., Ferrari, T. C. A., Cara, C., & Ferrari, M. L. A. (2021). Combined evaluation of fecal calprotectin and C-reactive protein as a therapeutic target in the management of patients with Crohn's disease. *Gastroenterologia y hepatologia*, 44(2), 87–95.
- Peralta, M. M. (2016). Impacto de la Enfermedad inflamatoria intestinal en la función sexual en los pacientes del Centro Medico Ncional 20 de Noviembre. *Protocolo de Tesis Facultad de Medicina UNAM*
- Pérez de Arce Edith, Sedano Rocío, Quera Rodrigo (2020). Biomarcadores en enfermedad inflamatoria intestinal: ¿sabe cómo utilizarlos? [Biomarkers in inflammatory bowel disease]. *Revista medica de Chile*, 148(3), 362–370.

- Peyrin-Biroulet, L., Standaert-Vitse, A., Branche, J., & Chamaillard, M. (2007). IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflammatory bowel diseases*, 13(12), 1561–1566.
- Peyrin-Biroulet, L., Harmsen, W. S., Tremaine, W. J., Zinsmeister, A. R., Sandborn, W. J., & Loftus, E. V., Jr (2012). Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *The American journal of gastroenterology*, 107(11), 1693–1701.
- Philpott, D. J., & Viala, J. (2004). Towards an understanding of the role of NOD2/CARD15 in the pathogenesis of Crohn's disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 18(3), 555–568.
- Pithadia, A. B., & Jain, S. (2011). Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological reports : PR*, 63(3), 629–642.
- Pordomingo, F. P. (2014). Análisis de polimorfismos genéticos implicados en las vías de apoptosis y autofagia en la enfermedad de crohn. Tesis doctoral, universidad de salamanca, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina.
- Puig E. Ramiro, Pérez-Cano F. J., Castellote C., Franch A., Castell M. (2008). El intestino: pieza clave del sistema inmunitario [The bowel: a key component of the immune system]. *Revista española de enfermedades digestivas*, 100(1), 29–34.
- Quiroz C., R. S. (2014). Frecuencia de Polimorfismos de nucleótido único presentes en los genes de IL-10 e IL-23R en población mexicana. Tesis de Licenciatura Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- Quiroz C. R., Posada Reyes B., Alatorre García T., Del Real Calzada C.M., García Samper X., Escobar-Gutiérrez A., Vázquez-Chacón C.A., Martínez Guarneros J.A., Fonseca Coronado S. (2019). Genetic polymorphisms present in IL10, IL23R, NOD2, and ATG16L1 associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in Mexican population *European journal of gastroenterology & hepatology* 32(1), 10–16.
- Quiroz, C. R. (2017). Desarrollo de un modelo predictivo de evolución de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal basado en polimorfismos de nucleótido único presentes en genes relacionados con la respuesta inmune. Tesis de Maestría Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias.
- Rakoff Nahoum Seth, Justin Paglino, Fatima Eslami Varzaneh, Stephen Edberg, Ruslan Medzhitov (2004). Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 118(2), 229–241.
- Ramírez-Bello, J., Vargas-Alarcón, G., Tovilla-Zárate, C., & Fragoso, J. M. (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas [Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases]. *Gaceta medica de Mexico*, 149(2), 220–228.
- Rawlings Jason S., Kristin M Rosler, Douglas A Harrison (2004). The JAK/STAT signaling pathway. *Journal of cell science*, 117(Pt 8), 1281–1283.

- Ricciuto, A., & Griffiths, A. M. (2019). Clinical value of fecal calprotectin. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 56(5), 307–320.
- Rivera, V. Y. (2017). Prevalencia de depresión en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de gastroenterología en el centro nacional 20 de noviembre. Tesis, Facultad de Medicina UNAM.
- Rodriguez A., Echandía C., Sanchez A., Satizabal J. M., Montoya J. C., Garcia Vallejo F. (2018). Complejidad de la expresión de genes asociados, complexity of the expression of genes associated with obesity in human adipose tissue, *Rev.Fac.Med*, 26(1): 14-25.
- Rogler, G. (2010). Is inflammatory bowel disease more severe when it appears at younger ages?. *Digestion*, 81(4), 235–236.
- Romagnani, S. (1999). Th1/Th2 cells. *Inflammatory bowel diseases*, 5(4), 285–294.
- Rumio C., Besusso, D., Palazzo, M., Selleri, S., Sfondrini, L., Dubini, F., Ménard, S., & Balsari, A.. (2004). Degranulation of paneth cells via toll-like receptor 9. *The American journal of pathology*, 165(2), 373–381.
- Sabery, N., & Bass, D. (2007). Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia. *Pediatrics*, 119(1), e193–e199.
- Sainz, P. A. (2018). Obesidad y Enfermedad inflamatoria intestinal: prevalencia e impacto clínico. Trabajo fin de grado, Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología. pp. 1-34.
- Sairenji T., Collins, K. L., & Evans, D. V. (2017). An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary care*, 44(4), 673–692.
- Salvo E, Carmen Alonso-Cotoner, Cristina Pardo-Camacho, Maite Casado-Bedmar y María Vicario (2015). Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas, *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Vol. 107, N.º 11, pp. 686-696, 1130-0108/2015/107/11/686-696.
- Sanmarco, L. M., Chao, C. C., Wang, Y. C., Kenison, J. E., Li, Z., Rone, J. M., Rejano-Gordillo, C. M., Polonio, C. M., Gutierrez-Vazquez, C., Piester, G., Plasencia, A., Li, L., Giovannoni, F., Lee, H. G., Faust Akl, C., Wheeler, M. A., Mascanfroni, I., Jaronen, M., Alsuwailm, M., Hewson, P., Quintana, F. J. (2022). Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation. *Nature*, 611(7937), 801–809.
- Saraiva, M., & O'Garra, A. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature reviews. Immunology*, 10(3), 170–181.
- Schinocca, C., Rizzo, C., Fasano, S., Grasso, G., La Barbera, L., Ciccia, F., & Guggino, G.. (2021). Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Frontiers in immunology*, 12, 637829.
- Segal, J. P., LeBlanc, J. F., & Hart, A. L. (2021). Ulcerative colitis: an update. *Clinical medicine (London, England)*, 21(2), 135–139.

- Sepúlveda Sofía E., Caroll J Beltrán, Alexis Peralta, Paola Rivas, Néstor Rojas, Carolina Figueroa, Rodrigo Quera y Marcela A. Hermoso. (2008). Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica [Inflammatory bowel diseases: an immunological approach]. *Revista médica de Chile*, 136(3), 367–375.
- Serramito-Gómez, I., Boada-Romero, E., Villamuera, R., Fernández-Cabrera, Á., Cedillo, J. L., Martín-Regalado, Á., Carding, S., Mayer, U., Powell, P. P., Wileman, T., García-Higuera, I., & Pimentel-Muiños, F. X. (2020). Regulation of cytokine signaling through direct interaction between cytokine receptors and the ATG16L1 WD40 domain. *Nature communications*, 11(1), 5919.
- Seyedian et al, S. S. (2019). A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of medicine and life*, 12(2), 113–122.
- Shapiro, J. M., Subedi, S., & LeLeiko, N. S. (2016). Inflammatory Bowel Disease, *Pediatrics in review*, 37(8), 337–347.
- Siegmund, B., & Zeitz, M. (2011). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 17(27), 3178–3183.
- Sikka, G., Miller, K. L., Steppan, J., Pandey, D., Jung, S. M., Fraser, C. D., 3rd, Ellis, C., Ross, D., Vandegaer, K., Bedja, D., Gabrielson, K., Walston, J. D., Berkowitz, D. E., & Barouch, L. A. (2013). Interleukin 10 knockout frail mice develop cardiac and vascular dysfunction with increased age. *Experimental gerontology*, 48(2), 128–135.
- Sittipo, P., Lobionda, S., Lee, Y. K., & Maynard, C. L. (2018). Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. *Journal of Microbiology*, 56(3):154-162.
- Slimming, J. (2019). Logros y desafíos del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30 (5): 344-348.
- Smith, W., & Sly, P. D. (1998). Immunotherapy—energy, deviation or suppression?. *Clinical and experimental allergy*. *Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 28(8), 911–916.
- Solís, B. (2021). Más de 30% de los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal presentan depresión y ansiedad moderada. Takeda México, C-ANPROM/MX/ENTY/0063: <https://www.takeda.com/49c226/siteassets/es-mx/home/prensa/comunicados-de-prensa/2021/comunicado-eii-con-numero-de-promomats.pdf>
- Stagg A. J. (2018). Intestinal Dendritic Cells in Health and Gut Inflammation. *Frontiers in immunology*, 9, 2883.
- Strober, W., Asano, N., Fuss, I., Kitani, A., & Watanabe, T. (2014). Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated polymorphisms in Crohn's disease. *Immunological reviews*, 260(1), 249–260.
- Sugimoto, K. (2008). Papel de STAT3 en la enfermedad inflamatoria intestinal. *World Journal of Gastroenterology* 14(33): 5110–5114.
- Suzuki, T. (2020). Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Animal science journal* 91(1), e13357.S

- Szydłarska, D., Jakubowska, A., & Rydzewska, G. (2019). Assessment of sexual dysfunction in patients with inflammatory bowel disease. *Przegląd gastroenterologiczny*, 14(2), 104–108.
- Takiishi, T., Fenero, C. I. M., & Câmara, N. O. S. (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping
- Targan, S. R. (1999). The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 5(1), 61–67.
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L.. (2017). Crohn's disease. *Lancet* (London, England), 389(10080), 1741–1755.
- Trifunović et al, J. M. (2015). Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review. *Biochemia medica*, 25(1), 36–48.
- Troncone, E., Marafini, I., Pallone, F., & Monteleone, G. (2013). Th17 cytokines in inflammatory bowel diseases: discerning the good from the bad. *International reviews of immunology*, 32(5-6), 526–533.
- Ueno, A., Jeffery, L., Kobayashi, T., Hibi, T., Ghosh, S., & Jijon, H. (2018). Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease. *Journal of autoimmunity*, 87, 38–49
- Venegas, M., Beltrán, C. J., Alvarez, L., Castro, A., Torres, T., Leal, A. D., Lahsen, F. M., Hermoso, M. A., & Quera, R. (2008). IL-23R Arg381Gln polymorphism in Chilean patients with inflammatory bowel disease. (2008, Editor) *European cytokine network*, 19(4), 190–195.
- Vignali, D. A., & Kuchroo, V. K. (2012). IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nature immunology*, 13(8), 722–728.
- Wallace, K. L., Zheng, L. B., Kanazawa, Y., & Shih, D. Q.. (2014). Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 20(1), 6–21.
- Wang, X., Qin, L., Cao, J., & Zhao, J. (2016). Impact of NOD2/CARD15 polymorphisms on response to monoclonal antibody therapy in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Current medical research and opinion*, 32(12), 2007–2012.
- Wang, Y., Pei, F., Wang, X., Sun, Z., Hu, C., & Dou, H. (2015). Diagnostic accuracy of fecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(10), 12319–12332.
- Wawrzyniak, M., & Scharl, M. (2018). Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss medical weekly*, 148, w14671.
- Weingarden, A. R., & Vaughn, B. P. (2017). Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut microbes*, 8(3), 238–252.
- Worldometer. (01 de Abril de 2022). Población Mundial Actual. Recuperado el 07 de ABRIL de 2022, de Worldometer: <https://www.worldometers.info/es/poblacion-mundial/>
- Xin, P., Xu, X., Deng, C., Liu, S., Wang, Y., Zhou, X., Ma, H., Wei, D., & Sun, S. (2020). The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *International immunopharmacology*, 80, 106210.

- Yamamoto-Furusho J. (2010). Terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista de Gastroenterología de México*, 75(S2):52-55.
- Yamamoto-Furusho J. (2011). Enfermedad inflamatoria intestinal (Inflammatory bowel disease). *Revista de Gastroenterología de México*, 76(S1): 75-79.
- Yamamoto-Furusho J., G.E. Sánchez Morales, D. García Rangel, G. Vargas-Alarcón (2016). Genetic polymorphisms of interleukin-22 in patients with ulcerative colitis. Polimorfismos genéticos de interleucina-22 en pacientes con colitis ulcerosa. *Revista de gastroenterología de Mexico*, 81(2), 86–90
- Yamamoto-Furusho, J. K., Bosques-Padilla, F., de-Paula, J., Galiano, M. T., Ibañez, P., Juliao, F., Kotze, P. G., Rocha, J. L., Steinwurz, F., Veitia, G., & Zaltman, C. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Revista de Gastroenterología de México*, 82(1): 46-84.
- Yamamoto-Furusho, J. K., Gutiérrez-Grobe, Y., López-Gómez, J. G., Bosques-Padilla, F., Rocha-Ramírez, J. L., & Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (2018). The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Revista de gastroenterología de Mexico (English)*, 83(2), 144–167.
- Yamamoto-Furusho, J. K., Bosques-Padilla, F. J., Charúa-Guindic, L., Cortés-Espinosa, T., Miranda-Cordero, R. M., Saez, A., & Ledesma-Osorio, Y. (2020). Inflammatory bowel disease in Mexico: Epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. Revista de gastroenterología de Mexico (English)*, 85(3), 246–256.
- Yan, J. B., Luo, M. M., Chen, Z. Y., & He, B. H. (2020). The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of immunology research*, 2020, 8813558.
- Yang, E., & Shen, J. (2021). The roles and functions of Paneth cells in Crohn's disease. A critical review. *Cell proliferation*, 54(1), e12958.
- Yin, Z., Ma, T., Lin, Y., Lu, X., Zhang, C., Chen, S., & Jian, Z.. (2018). IL-6/STAT3 pathway intermediates M1/M2 macrophage polarization during the development of hepatocellular carcinoma. *Journal of cellular biochemistry*, 119(11), 9419–9432.(Retraction published *J Cell Biochem.* 2022 Jun;123(6):1118)
- Zaldívar, O. M. (2002). El sistema inmunológico de las mucosas, *Revista Cubana de Medicina General Integral*, v.18 n.5 Ciudad de La Habana ISSN 1561-3038.
- Zhao, J., Lu, Q., Liu, Y., Shi, Z., Hu, L., Zeng, Z., Tu, Y., Xiao, Z., & Xu, Q. (2021). Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies. *Journal of immunology research*, 2021, 8816041
- Zihni, C., Mills, C., Matter, K., & Balda, M. S. (2016). Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 17(9), 564–580.