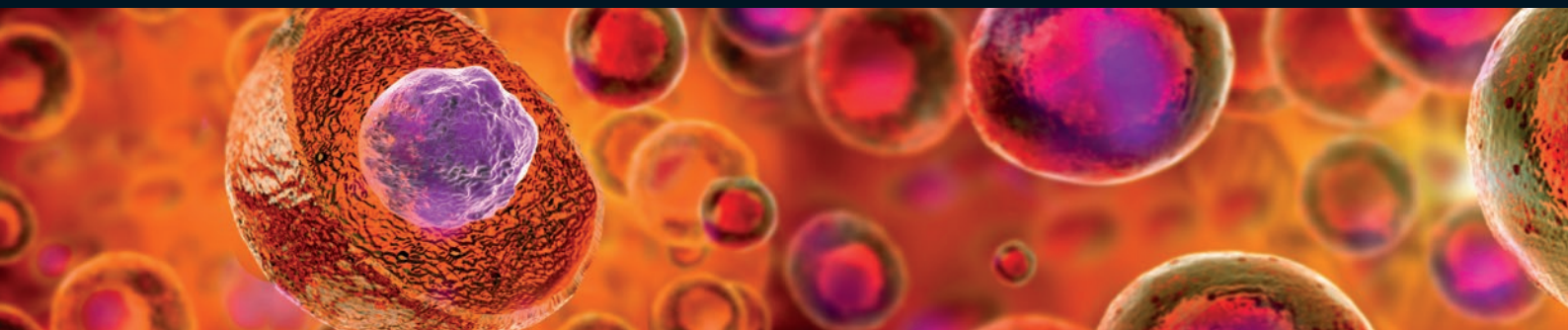


IMIDs

Revista Mexicana de
Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas



Artículos de revisión

- Mecanismos inmunoinflamatorios en enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable 69
Claudia D. López-López y Gabriela Fonseca-Camarillo
- Importancia clínica de los anticuerpos antinucleares en la COVID-19: una revisión sistemática con síntesis narrativa 79
Daniel Paulino-González y Luis M. Amezcua-Guerra



IMÍDS

Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA
*Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

COEDITORES / COEDITORS

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA
*Especialidad: Ciencias Bioquímicas
Laboratorio de Oncoinmunología
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ
*Especialidad: Gastroenterología
Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

DRA. DELFINA GUADALUPE VILLANUEVA
*Especialidad: Dermatología
Grupo Clínico CATEI SC
Centro de Atención en Enfermedades Inflammatorias
Ciudad de México, México*

DR. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ
*Especialidad: Medicina del Aparato Digestivo
Unidad EII-CEIMI, Servicio de Aparato Digestivo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid, España*

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

DR. JORGE LUIS DE LEÓN RENDÓN
*Especialidad: Enfermedad Inflammatoria Intestinal
Especialidad: Coloproctología
Especialidad: Cirugía General
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México*

DRA. NALLELY BUENO HERNÁNDEZ
*Investigador en Ciencias Médicas de la
Dirección de Investigación
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México*

DRA. YOLANDA CORTÉS AGUILAR
*Especialidad: Endoscopia Gastrointestinal
Especialidad: Neurogastro/Motilidad
Doctorante Inv. Clínica Universidad de Guadalajara
Instituto Nacional de Nutrición Dr. Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

DR. ELÍAS ARTEMIO SAN VICENTE PARADA
*Especialidad: Gastroenterología / Motilidad Digestiva
Hospital Ángeles Metropolitano
Ciudad de México, México*

DRA. GABRIELA FONSECA CAMARILLO
*Especialidad: Ciencias Médicas
Departamento de Inmunología
Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez
Ciudad de México, México*



Los trabajos originales deberán ser enviados en su versión electrónica al siguiente correo electrónico:

permanyer@permanyer.com



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



Permanyer
Mallorca, 310
08037 Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com

Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com

Edición impresa en México

ISSN: 2696-6867
Ref.: 7800AX234

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2023 Publicaciones Permanyer.

Mecanismos inmunoinflamatorios en enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable

Immuno-inflammatory mechanisms in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome

Claudia D. López-López¹ y Gabriela Fonseca-Camarillo^{2*}

¹Facultad de Medicina, Programa de Estudios Combinados en Medicina (PECEM), Universidad Nacional Autónoma de México; ²Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y el síndrome de intestino irritable (SII) son entidades de carácter crónico que afectan el tubo digestivo. Ambas presentan actividad clínica fluctuante, compartiendo sintomatología clínica como la persistencia de dolor abdominal, hinchazón y diarrea. A pesar de estas sutiles similitudes, se diferencian profundamente en el grado de afectación y nivel de inflamación presente en la mucosa intestinal, evolución clínica y estrategias terapéuticas utilizadas en su manejo. Estudios recientes sugieren alteraciones fisiopatológicas similares en ambas condiciones. Entre ellas se encuentran las alteraciones del eje intestino-cerebro asociadas al aumento de la permeabilidad intestinal, activación neuroinmune y disbiosis. El planteamiento de que el SII podría considerarse una manifestación incipiente o leve de la EII ha sido controvertida debido a la falta de evidencia que demuestre mecanismos inmunitarios compartidos. Sin embargo, la coexistencia de SII-EII en pacientes en remisión ha sido motivo de interés clínico y científico. El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión de los mecanismos inmunoinflamatorios en EII y SII, así como mencionar las alternativas que existen para los pacientes con síntomas de SII en un contexto de EII.

Palabras clave: Activación inmunitaria. Inflamación. Enfermedad inflamatoria intestinal. Síndrome de intestino irritable. Remisión. Calprotectina fecal.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS) are chronic entities that affect the digestive tract. Both present fluctuating clinical activity, sharing clinical symptoms such as persistence of abdominal pain, bloating, and diarrhea. Despite these subtle similarities, they differ profoundly in the degree of involvement and level of inflammation present in the intestinal mucosa, clinical evolution, and therapeutic strategies used in their management. Recent studies suggest similar pathophysiological alterations in both conditions. Among them are alterations of the gut-brain axis associated with increased intestinal permeability, neuroimmune activation, and dysbiosis. The proposition that IBS could be considered an early or mild manifestation of IBD has been controversial due to the lack of evidence demonstrating shared immunological mechanisms. However, the coexistence of IBS-IBD in patients in remission has been a cause of clinical and scientific interest. The aim of this article is to provide a review of the immunoinflammatory mechanisms in IBD and IBS; and the alternatives that exist for patients with IBS symptoms in an IBD context.

Keywords: Immune activation. Inflammation. Inflammatory bowel disease. Irritable bowel syndrome. Remission. Fecal calprotectin.

*Correspondencia:

Gabriela Fonseca-Camarillo
E-mail: gabrielafaster@gmail.com
2696-6867 / © 2023 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-11-2023
Fecha de aceptación: 15-11-2023
DOI: 10.24875/IMIDS.M23000038

Disponible en internet: 24-07-2023
Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2023;97(4):69-78
www.IMIDSMexico.com

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca a la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y a la enfermedad de Crohn (EC); ambas se caracterizan por un proceso inflamatorio crónico cuya etiología sigue abierta a discusión, pero en la que se ha observado una respuesta inmunitaria alterada¹.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional crónico y recurrente caracterizado por alteraciones como dolor o malestar abdominal asociados a cambios en la frecuencia o en la apariencia de las evacuaciones y otros síntomas gastrointestinales, como distensión y sensación de inflamación abdominal, evacuación incompleta, urgencia, pujo y tenesmo².

Aunque desde un punto de vista histológico y diagnóstico la diferencia entre EII y SII es clara, las manifestaciones clínicas pueden presentarse de manera muy similar, dejando la duda de cuándo es necesario realizar estudios adicionales en pacientes con sintomatología importante. Además, aunque la definición es clara respecto a que los pacientes con EII no pueden tener SII debido a que hay una alteración orgánica y no funcional, se ha reportado un aumento en el porcentaje de pacientes en remisión clínica de la EII que continúan presentando síntomas parecidos a los del SII³⁻⁶.

El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión de los mecanismos inmunoinflamatorios en EII y SII, así como mencionar las alternativas que existen para los pacientes con síntomas de SII en un contexto de EII.

Epidemiología

En México y en el mundo se ha visto un incremento en la incidencia y prevalencia en el diagnóstico de EII y SII^{1,7}.

En 2015 se reportaron 9,953 casos nuevos de EC, siendo 5,009 mujeres y el 35.1% mayores de 50 años, y 33,060 casos de CUCI, siendo 17,177 en mujeres⁸.

En cuanto a la prevalencia de la EII, se estima que un aproximado de 160,000 personas viven con esta condición en México de acuerdo con expedientes de pacientes de diversas instituciones de salud¹.

Para ambas entidades, los pacientes tienen una edad entre 20 y 40 años al momento del diagnóstico⁸. En los últimos años se ha observado en Latinoamérica una tendencia lineal en sujetos pediátricos, lo que puede llevar a un incremento en la prevalencia de EII en la próxima década¹.

La prevalencia del SII depende mucho de los criterios diagnósticos utilizados, pero se estima que sea del 11% a nivel global⁹ y de entre el 4.4 y 35% en México, siendo más común en mujeres². En el mundo, solo el 30% de los pacientes con síntomas del SII buscan atención médica y son aquellos que experimentan niveles más altos de ansiedad y una peor calidad de vida⁹.

Los síntomas parecidos a SII en pacientes con CUCI en remisión se han reportado en diversos estudios, encontrando que pueden variar entre el 15 y el 45% de los pacientes dependiendo de los criterios establecidos para el diagnóstico y remisión; un estudio observó que incluso con parámetros estrictos de remisión, la prevalencia de síntomas del SII es más alta que en la población general¹⁰. En pacientes con EC se han reportado cifras similares e incluso más elevadas, con un 46% de pacientes con síntomas parecidos al SII^{11,12}.

Recientemente se ha propuesto que estos síntomas pueden estar relacionados con actividad inflamatoria no detectada en el colon, demostrada por niveles más altos de calprotectina en pacientes en remisión clínica con síntomas¹³, pero esta evidencia ha sido controversial, ya que otro estudio demostró que la inflamación observada en el SII no es suficiente para elevar los niveles de calprotectina, pero sí repercute en la expresión de citocinas proinflamatorias¹⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico del SII en pacientes que no presenten datos de alarma es principalmente clínico, basado en los síntomas gastrointestinales reportados como distensión y sensación de inflamación, evacuación incompleta, diarrea o urgencia, entre otros². Sin embargo la sensibilidad y especificidad son variables de acuerdo con los criterios utilizados, como los de Roma en sus diferentes versiones o los criterios de Manning¹⁴. Un estudio analizó un total de 1,848 pacientes con síntomas gastrointestinales que posteriormente se sometieron a colonoscopia, encontrando que el 8.6% de los pacientes con EC, el 6.1% con CUCI y el 2.3% con cáncer colorrectal cumplían con los criterios de Roma III para el diagnóstico del SII^{2,15}.

No se recomienda la realización de estudios sistemáticos en pacientes que cumplan con los criterios clínicos. Sin embargo se ha propuesto realizar estudios complementarios en aquellos pacientes que no responden a tratamiento o cuenten con factores de riesgo (antecedentes familiares de cáncer colorrectal, diagnóstico de EII después de los 50 años, sexo masculino,

uso reciente de antibióticos y datos de alarma como síntomas nocturnos, sangre visible en las heces, anemia o pérdida de peso significativa), esto se demostró en un estudio donde se identificó que el valor predictivo positivo de estas banderas rojas para identificar enfermedad orgánica oscila entre el 7 y 9%^{2,16}.

En cuanto a la colonoscopia en el contexto de sospecha del SII, se recomienda que se realice en pacientes con factores de riesgo para cáncer de colon como presencia de sangre en heces o cambios en el patrón del hábito intestinal, en todos aquellos pacientes que no responden a tratamiento y en los pacientes con predominio diarreico refractario, donde también es necesario tomar biopsia aun en ausencia de lesiones para buscar de manera intencionada colitis microscópica².

Por su parte, para el diagnóstico de la EII es necesario integrar la clínica con los resultados de laboratorio, endoscopia e histología, descartando posibles diagnósticos diferenciales. En este caso la ileo-colonoscopia es el procedimiento de elección para establecer el diagnóstico y existen marcadores fecales como la calprotectina altamente sensibles y específicos para seguimiento de la actividad inflamatoria intestinal¹⁷.

El uso de criterios clínicos para el diagnóstico del SII no es perfecto, por lo que se ha investigado el posible uso de biomarcadores en la enfermedad; sin embargo, hasta el momento ninguno ha sido autorizado para su uso estándar. La principal preocupación al establecer el diagnóstico del SII es la posibilidad de pasar por alto otras afecciones graves orgánicas como EII o cáncer colorrectal, sobre todo en pacientes con manifestaciones gastrointestinales severas. Es por esto por lo que, en años recientes, múltiples estudios se han concentrado en analizar el uso de diversas pruebas mínimamente invasivas como la medición de biomarcadores para distinguir claramente entre ambas enfermedades. Un metaanálisis encontró que ningún biomarcador es capaz de discernir confiablemente entre personas sanas y aquellas con SII, pero mediciones de calprotectina iguales o menores a 40 $\mu\text{g/g}$ y proteína C reactiva menor o igual a 0.5 indican una probabilidad menor del 1% de tener EII; en este mismo estudio se encontró poca literatura sobre el uso del índice de sedimentación eritrocitaria y lactoferrina fecal, por lo que no se pudo establecer su utilidad clínica¹⁸. Desde un punto de vista económico, los niveles de calprotectina fecal son muy útiles para descartar EII, sobre todo con los valores de corte correctos, ya que pueden ayudar a que gente joven con SII evite procesos más caros e invasivos¹⁹.

En estudios con un número más pequeño de pacientes, 64 con EII (36 pacientes con EC y 28 con CUCI), 30 con SII y 42 controles sanos, se ha evaluado el uso de otros biomarcadores como lactoferrina fecal mediante ELISA, hemoglobina fecal mediante inmunocromatografía, lactoferrina fecal por aglutinación de látex, y medición en suero de anticuerpos ASCA y pANCA. Se encontró que la medición de lactoferrina mediante ELISA es altamente acertada para discriminar y su poder aumenta ligeramente al combinarse con los anticuerpos, que son altamente específicos para EII²⁰.

El uso de biomarcadores para el diagnóstico del SII y descarte de diagnósticos diferenciales tiene un futuro prometedor, pero se requieren más estudios con un mayor número de pacientes para determinar en qué casos específicos pueden ser útiles y recordar que siempre se deben integrar los resultados con nuestra sospecha clínica y antecedentes del paciente.

Existe mucha controversia sobre si las personas que viven con SII tienen un mayor riesgo de desarrollar EII, sobre todo en aquellos con SII postinfeccioso ocasionado por bacterias. En un estudio de casos y controles con información de la Secretaría de Defensa de Estados Unidos se encontró que los pacientes con SII tenían una incidencia 8.6 veces mayor de EII que las personas sin, con un periodo de 2.1 años entre diagnósticos¹². Este exceso de riesgo coincide con lo observado en otros estudios e incluso se ha propuesto, de manera muy discutida, que el SII pueda ser una manifestación temprana^{7,21,22}.

Un diagnóstico temprano de EII es importante, por lo que es necesario identificar a los pacientes de alto riesgo y realizar las pruebas complementarias pertinentes para evitar un retraso en el diagnóstico.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal representa entre el 10 y 15% de la mortalidad total en la EII, este aumento en la incidencia se atribuye a los estragos que generan los episodios constantes de inflamación. Este riesgo ampliamente establecido ha llevado a que se recomiende un escrutinio más intensivo en estos pacientes, aun cuando en años recientes gracias al tratamiento de la EII la incidencia ha ido disminuyendo. La relación entre el SII y el cáncer colorrectal no es algo nuevo, fue descrita por primera vez en 1925 y en 1971 un estudio poblacional ya reportaba que pacientes con CUCI en el Reino Unido tenían un riesgo del 5% a los 10 años de diagnóstico y del 40% a los 25. Entre los factores de riesgo

se encuentran la duración y severidad de la enfermedad, colangitis esclerosante coexistente y antecedentes familiares de cáncer colorrectal²³.

Cuando hablamos de cáncer colorrectal en el contexto del SII la importancia de un diagnóstico oportuno recobra fuerza, ya que en estudios poblacionales se ha visto que no hay una asociación entre SII y cáncer; sin embargo, sí existe una mayor incidencia en el diagnóstico de cáncer colorrectal a los pocos meses del diagnóstico de SII, probablemente por un diagnóstico erróneo desde el principio²⁴⁻²⁶. En Dinamarca se evaluó el registro nacional de pacientes de 1977 a 2008 de pacientes con diagnóstico del SII y los siguieron para cáncer colorrectal, concluyendo que a 1-10 años del diagnóstico no hay un aumento en el riesgo, pero en los primeros tres meses después del diagnóstico hay un incremento de ocho veces el riesgo para cáncer de colon y cinco veces para cáncer rectal, que pueden ser probablemente explicados por la sintomatología similar, de acuerdo con los autores²⁶.

Entre 2000 y 2010, en Taiwán, un estudio comparó a más de 91,000 pacientes con SII con más de 183,000 controles sanos pareados por edad y sexo; también se observó un aumento en el diagnóstico en los dos primeros años posteriores, pero no una diferencia en la incidencia después. Los pacientes con SII se sometieron a más colonoscopias/sigmoidoscopias que la cohorte sin SII²⁵.

Componente genético

Se ha observado una recurrencia familiar en ambas enfermedades, por lo que se ha buscado cuáles son los genes implicados, entre los que destaca el miembro 15 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral (gen *TNFSF15*), cuyo producto actúa como un factor autocrino inductor de apoptosis e inhibidor de proliferación celular, resultando en inflamación observada en la EII y SII.

Un estudio en Reino Unido investigó en material obtenido de biopsias rectales de 25 sujetos sanos, 21 con SII postinfeccioso, 37 con SII con predominio diarreico y 19 con predominio de constipación, encontrando en la mucosa alteraciones en la expresión de siete genes: *CCL11*, *CCL13*, calpaína 8 y *TNFSF15* se encontraron incrementados, mientras que *NR1D1*, *GPR161* y *GABRE* disminuidos. En el mismo estudio se amplió la muestra y se analizaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), encontrando que en tres de los cinco SNP de *TNFSF15* (rs6478108, rs6478109 y rs7848647) hubo una frecuencia del alelo menos

común (MAF) disminuida significativamente en los sujetos con predominio diarreico comparado con los controles sanos, además de que el SNP de *TNF- α* rs1800629 se asocia con SII postinfeccioso. Los autores recalcan que estos polimorfismos también predisponen a la EC, lo que sugiere una posible conexión^{7,27,28}. Otro estudio de 2011 que evaluó el posible rol de 30 SNP que se asocian con la EC en 1,992 participantes de Suecia y EE.UU. encontró que el alelo de riesgo rs4263839 G en el gen *TNFSF15* se asoció significativamente con el SII, en específico en presencia de constipación²⁹.

Polimorfismos de *TNFSF15* también se han asociado a una susceptibilidad para la EII, un metaanálisis encontró que en población asiática el alelo rs6478109 se asoció a un riesgo elevado para EII en general y de manera aún más marcada para EC³⁰. Esta asociación también se ha observado en población caucásica y es específica del grupo étnico estudiado³¹, por lo que estudios en población latinoamericana todavía son necesarios para conocer si esto es replicable en nuestra población.

Aunque recientemente se han analizado polimorfismos compatibles entre la EII y el SII, en 2007 en un análisis de asociación del genoma (GWAS) enfocado a la identificación de genes candidatos se encontraron siete genes en biopsias de mucosa colónica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (*SLC6A14*, *SLC26A2*, *GRO- α* , *MMP-7*, *SPAP*, *RegIV*, y *vanina 1*) involucrados en la regulación de la inflamación, reparación del tejido y transporte de solutos, fue capaz de diferencias entre CUCI, EC y SII³².

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han permitido identificar más de 240 *locus* de susceptibilidad para EII, siendo los más relevantes NOD2 en la EC y HLA en la CUCI. Es relevante mencionar que muchos *locus* de riesgo se comparten con enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas como artritis reumatoides, vitíligo o psoriasis³³.

En población caucásica se realizó un GWAS en más de 50,000 casos de SII y 430,000 controles, replicándolo por medio de un panel de 23andMe en más de 205,000 casos y 1,300,000 controles donde se identificaron y confirmaron seis *locus* de susceptibilidad genética para SII: *NCAM1*, *CADM2*, *PHF2/FAM120A*, *DOCK9*, *CKAP2/TPTE2P3* y *BAG6*, de los cuales los cuatro primeros están asociados con desórdenes del estado de ánimo y ansiedad. También se encontró una relación fuerte en todo el genoma entre el riesgo de SII, ansiedad y depresión³⁴.

Perfil de citocinas

Mientras que en la EII la inflamación es franca, en el SII se ha propuesto que la inflamación de bajo grado tenga un papel en su fisiopatología¹⁰ (Fig. 1).

Los pacientes que viven con SII tienden a tener niveles más altos de citocinas proinflamatorias en plasma comparados con sujetos sanos y en aquellos pacientes con CUCI en remisión profunda y síntomas parecidos a los del SII tienen niveles significativamente más altos de interleucina (IL) 1b, IL-6, IL-13, IL-10 y IL-8 que aquellos que no experimentan estos síntomas¹⁰. Esto coincide con otros estudios en los que se observó una proporción incrementada de linfocitos intraepiteliales y TNF- α sugierentes de inflamación subclínica en biopsias cecales³⁵. La presencia incrementada de linfocitos también se ha observado en otros estudios. Sundin et al. estudiaron biopsias de pacientes con SII postinfeccioso un año después del último episodio agudo de gastroenteritis y encontraron que en la lámina propia había un incremento significativo de linfocitos CD4+, lo que sugiere que en específico en los pacientes con SII postinfeccioso hay una respuesta inmunitaria aberrante³⁶.

Un metaanálisis de estudios de casos y controles en concentraciones de IL-6 en suero y plasma demostró en 2017 niveles más altos de esta citocina en pacientes con SII que en pacientes sanos, sobre todo con predominio diarreico, lo que sugiere un fenotipo proinflamatorio. En el mismo metaanálisis se demostró que esto no depende de polimorfismos en IL-6, como IL-6 (-G174C)³⁷.

En 2020 se comprobó que los perfiles de proteínas inflamatorias sistémicas pueden distinguir entre CUCI activa y en remisión, incluso en esos con síntomas parecidos a los del SII. Se mostró una diferencia débil entre aquellos con y sin síntomas, pero la marcada diferencia entre CUCI, SII y controles sanos sugiere que el daño que lleva a esta inflamación de bajo grado probablemente esté regido por vías diferentes y no sea necesariamente parte del mismo espectro³⁸.

Eje intestino-cerebro e hipersensibilidad visceral

Las alteraciones que existen en la comunicación entre nuestro cerebro e intestino se han establecido como un factor importante en la patogénesis gastrointestinal, la relación entre enfermedades mentales y estados de estrés psicológico crónico y la aparición de síntomas se ha estudiado durante años, y tanto en el SII como en la EII se ha observado una mayor

prevalencia de condiciones como ansiedad y depresión. En cohortes grandes de pacientes con EC y CUCI se observó que, aunque la ansiedad tiene una mayor prevalencia en ellos, la depresión se asocia a una manifestación más severa de síntomas^{7,39,40}. En el SII también se reporta una incidencia alta de condiciones como depresión mayor y trastorno de ansiedad generalizada. Esta activación del sistema límbico se ha propuesto como otra posible explicación para la elevación de mediadores como IL-6 e IL-8, también se ha observado una mayor activación de la corteza prefrontal dorsolateral que controla las respuestas emocionales y autonómicas en los pacientes con SII^{6,7,41,42}.

Un área de interés en los últimos años es la activación del receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1 (TRPV1) y fibras nerviosas que reaccionan a la sustancia P en la hipersensibilidad visceral reportada en trastornos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal⁴³⁻⁴⁵. En la EII se ha observado que una mayor expresión proteica de TRPV1 en linfocitos, mastocitos, células endoteliales y musculares del intestino se relacionaba con la severidad de la actividad en CUCI, lo que sugiere que el TRPV1 tiene un papel en el proceso inflamatorio. La expresión génica de TRPV1 también se asoció con un diagnóstico a edad más temprana y recaídas⁴⁶. En la CUCI también se ha observado que las fibras de sustancia P se encuentran engrosadas, incluso más que en la EC, lo que coincide con otros reportes en los que se observó un incremento en estas fibras en la lámina propia y su presencia en la capa muscular longitudinal, pero no en los controles^{47,48}.

En el SII también se ha observado en biopsias rectosigmoideas 3.5 veces más fibras inmunorreactivas de TRPV1 comparado con controles sanos, además de un incremento significativo en fibras inmunorreactivas a sustancia P, fibras nerviosas totales, mastocitos y linfocitos. Tanto las fibras TRPV1 como mastocitos se relacionaron significativamente con los niveles de dolor abdominal reportado⁴⁹. En un estudio realizado en 12 pacientes con SII, 34 con CUCI en remisión y 9 controles sanos se encontraron niveles significativamente mayores en biopsias de mucosa del sigmoides de TRPV1 en los pacientes con SII⁵⁰.

En un contexto clínico, los pacientes con SII de predominio diarreico que tenían un incremento en la permeabilidad intestinal demostrada por la prueba de lactulosa/manitol demostraban también una hipersensibilidad a estímulos nociceptivos viscerales y termales evaluados con la escala visual analógica⁵¹. Este aumento en la

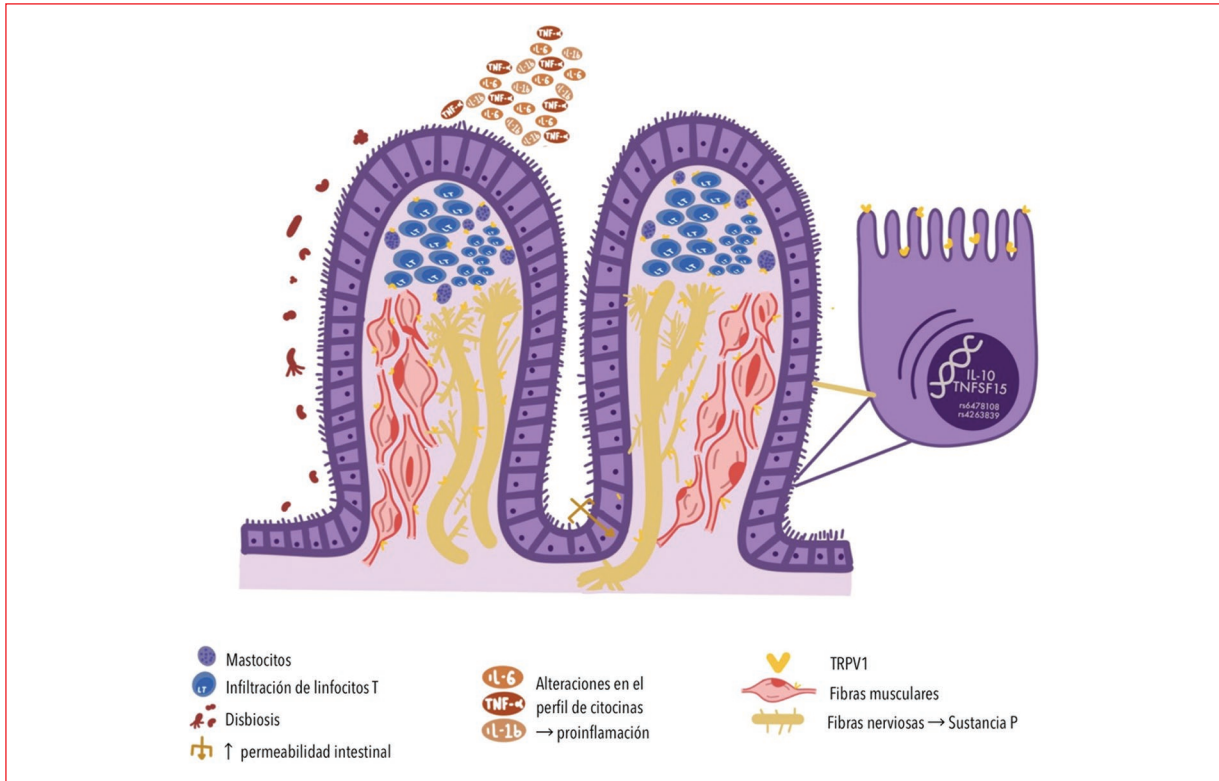


Figura 1. En ambas entidades se encuentra disminuida la diversidad de la microbiota y aumentada la permeabilidad intestinal, se puede observar un infiltrado linfocitario y un estado de inflamación de bajo grado. Existe una hipersensibilidad al dolor mediada por un aumento en TRPV1 y engrosamiento en las fibras nerviosas sensibles a la sustancia P.

IL: interleucina; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; TRPV1: receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1.

Tabla 1. Interrogantes a futuro

¿Qué interrogantes debemos buscar resolver en un futuro?
Prevalencia de los subtipos del SII (con predominio diarreico, constipación y mixto) y de CUCI y EC, así como sus características en nuestra población
Prevalencia de los síntomas parecidos al SII en EII en remisión
Identificación de alelos de riesgo para ambas entidades en población latinoamericana, con énfasis en polimorfismos en <i>TNFSF15</i>
Asociación entre dichos polimorfismos y enfermedades como la ansiedad y depresión en nuestra población
Comportamiento del TRPV1 en el SII en población mexicana y cómo se compara con lo ya observado en EII en nuestro país
Factores de riesgo como la dieta, microbiota y estilo de vida para la persistencia de síntomas gastrointestinales en pacientes en remisión
Indicaciones y eficacia de alternativas terapéuticas como el uso de antidepresivos tricíclicos, terapia, probióticos y antiinflamatorios en el SII y EII

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SII: síndrome del intestino irritable; TRPV1: receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1.

permeabilidad es consistente con otros estudios en los que se evaluó la expresión de ARNm de ZO-1 en biopsias, encontrándola significativamente disminuida^{52,53}.

En aquellos pacientes con EII en remisión pero que continúan con síntomas parecidos al SII se han reportado niveles más altos de ansiedad, depresión, estrés

y peor calidad de vida que en aquellos que no presentan síntomas¹⁰.

En biopsias de 20 pacientes con EII en remisión profunda y síntomas se encontró un incremento de 3.9 veces en la mediana de fibras inmunorreactivas de TRPV1 al comparar con controles y uno de cinco veces comparado con pacientes sin síntomas, este aumento también se asoció al dolor abdominal percibido. En este estudio no se observó una diferencia en el número total de fibras ni en la presencia de linfocitos entre los tres grupos⁵⁴.

Esta alteración en las fibras nerviosas ha llevado a autores a suponer que los síntomas parecidos a SII en pacientes en remisión puedan estar relacionados con cambios secundarios a la fase aguda de inflamación que persisten y no solamente a la presencia de inflamación de bajo grado, una regulación al alta de TRPV1 podría llevar a la aparición de dolor subsecuente por hipersensibilidad⁵⁵.

Aunque la investigación en el área es prometedora, es necesario llevar a cabo estudios con una población más grande para dilucidar por qué esta hipersensibilidad mediada por TRPV1 solo ocurre en algunos pacientes y si pudiera tener alguna implicación como blanco terapéutico^{56,57}.

Tratamiento

En aquellos pacientes que experimentan la superposición entre la EII y síntomas parecidos al SII es importante descartar un estado activo de la enfermedad. En los últimos años se han planteado diversas estrategias útiles para este grupo.

La terapia psicológica es una herramienta muy útil en el manejo del SII, mejorando sus manifestaciones⁷. En la EII, el estudio INSPIRE demostró que aunque no hay mejoría en la sintomatología o disminución en recaídas, el recibir terapia sí mejoró drásticamente la calidad de vida en la prueba IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), sobre todo en la CUCI^{7,57}. Como se mencionó previamente, la prevalencia de depresión en la población con EII es muy alta, en Australia un tercio de los pacientes utilizan antidepresivos tricíclicos⁵⁸, estos a dosis altas se asociaron a una reducción en el uso de esteroides y endoscopias⁵⁹. El uso de estos medicamentos a dosis menores a las tradicionales también se ha estudiado en pacientes con SII, con un número necesario que tratar de tres a cuatro pacientes para ver beneficios por encima del placebo⁶⁰⁻⁶³.

En los pacientes con EII en remisión con síntomas se observó que el uso de antidepresivos tricíclicos mejoró de manera moderada los síntomas gastrointestinales residuales, sobre todo en aquellos con CUCI^{64,65}.

La dieta baja en carbohidratos fermentables (FODMAP) consiste en una dieta recomendada por algunos expertos para las personas con SII en la que no se consumen oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables buscando aliviar los síntomas con evidencia a favor⁶⁶. Debido a que una complicación relativamente común de la EII es la deficiencia de ciertos nutrientes, dietas restrictivas como la baja en FODMAP puede ser contraproducente, por lo que debe ser estrictamente vigilada por un experto⁶⁷. En 2022 se evaluó qué tan realista sería eliminar los FODMAP de la dieta por completo y posteriormente reintroducirlos en pacientes con síntomas del SII en la EII para observar la severidad de estos. En ocho semanas de este estudio aleatorizado de etiqueta abierta se observó que eliminar los FODMAP de la dieta resultó en una disminución significativa del dolor y distensión abdominal; sin embargo, los autores mencionan que fue difícil reclutar pacientes para el estudio y que es posible que estos cambios en el estilo de vida no sean sostenibles a largo plazo⁶⁸. Un estudio enfocado en la calidad de vida de este mismo grupo de pacientes reportó una mejoría significativa y una disminución en la mediana de severidad de los síntomas reportados en el IBS-SSS (*Irritable Bowel Syndrome Severity Score*)⁶⁹.

En años recientes el interés por el papel de la microbiota en enfermedades tanto gastrointestinales como sistémicas ha crecido exponencialmente y tanto la EII como el SII no son la excepción. Un estudio sobre disbiosis intestinal reporta que la microbiota se encuentra alterada en el 73% de los pacientes con SII y el 70% de los pacientes con EII que no han recibido tratamiento contra el 16% de los controles sanos⁷⁰. Sin embargo siguen siendo necesarios estudios con un número mayor de participantes para determinar el papel de la manipulación de la microbiota en ambas enfermedades, ya que, aunque se han observado resultados prometedores en estudios pequeños sobre el uso de probióticos, no hay evidencia lo suficientemente fuerte para recomendar su uso en todos los pacientes y la decisión debería individualizarse⁷¹.

La mesalazina se utiliza como tratamiento para los casos leves a moderados de CUCI y se receta en el 90% de los casos inmediatamente después del diagnóstico

por sus propiedades antiinflamatorias⁷². Se ha propuesto su uso en el SII, pero en estudios clínicos aleatorizados no se ha observado un efecto benéfico comparado con placebo⁷³, observando un beneficio terapéutico exclusivamente en un pequeño subgrupo de pacientes, en los que se sospecha de la presencia de inflamación de bajo grado⁷⁴.

Perspectivas a futuro

En México se ha estimado la prevalencia de EII basándose en historias clínicas de diversos hospitales, mientras que la del SII varía ampliamente dependiendo de los métodos diagnósticos empleados, por lo que, aunque se ha progresado ampliamente en el área, es necesario contar con información más exacta sobre el comportamiento de ambas entidades en nuestro país y el resto de Latinoamérica. Estudios sobre las características específicas de ambas enfermedades en nuestra población son de suma importancia para establecer prioridades e identificar áreas de oportunidad en el diagnóstico y tratamiento de ambas entidades en futuros estudios (Tabla 1).

Debido a las importantes consecuencias que puede tener para el paciente un diagnóstico de EII retrasado, es importante identificar en qué pacientes se ameritan más estudios y qué opciones hay disponibles, como la colonoscopia y el uso de pruebas menos invasivas como los niveles de calprotectina. En pacientes viviendo con la sobreposición de ambas entidades sería de gran utilidad el validar si estudios como los niveles de lactoferrina son útiles para discriminar un episodio activo en nuestra población.

Conclusión

Aunque la EII y el SII son entidades diferentes fisiopatológicamente, siendo la primera una condición orgánica y la segunda una entidad funcional, el entender los puntos que tienen en común y cómo repercuten en sus manifestaciones clínicas es de suma importancia para poder discernir entre ellas al momento de realizar el diagnóstico, establecer un pronóstico y buscar alternativas terapéuticas, en especial en aquellos pacientes que ya cuentan con un diagnóstico de CUCI o EC en aparente control pero continúan con síntomas gastrointestinales. Es importante conocer más sobre las características de ambas entidades en población mexicana, así como los factores de riesgo que lleven a la persistencia del dolor y distensión abdominal.

Financiamiento

Las autoras declaran no haber recibido ninguna fuente de financiamiento.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no presentar conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Las autoras declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Las autoras declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, las autoras han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Las autoras declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Las autoras declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Larrosa-Haro A, Abundis-Castro L, Contreras MB, Gallo MJ, Peña-Quintana L, Targa-Ferreira CH, et al. Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86(4):328-34.
- Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, Gómez-Escudero O, Bosques-Padilla F, Coss-Adame E, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81(3):149-67.
- Jonefjäll B, Strid H, Öhman L, Svedlund J, Bergstedt A, Simren M. Characterization of IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(9):756.
- Hoekman DR, Zeevenhooven J, D'Haens GR, Benninga MA. The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in inflammatory bowel disease patients in remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29(9):1086-90.
- Ishihara S, Kawashima K, Fukuba N, Tada Y, Kotani S, Mishima Y, et al. Irritable bowel syndrome-like symptoms in ulcerative colitis patients in clinical remission: Association with residual colonic inflammation. *Digestion.* 2019;99(1):46-51.
- Szałwińska P, Włodarczyk J, Spinelli A, Fichna J, Włodarczyk M. IBS-symptoms in IBD patients—manifestation of concomitant or different entities. *J Clin Med.* 2020;10(1):31.
- Abdul Rani R, Raja Ali RA, Lee YY. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease overlap syndrome: pieces of the puzzle are falling into place. *Intest Res.* 2016;14(4):297.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saenz A, et al. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85(3):246-56.
- Card T, Canavan C, West J. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71-80.

10. Jonefjäll B, Öhman L, Simrén M, Strid H. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis in deep remission are associated with increased levels of serum cytokines and poor psychological well-being. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(11):2630-40.
11. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1474-82.
12. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2012;12(1):55.
13. Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Moum B. Calprotectin is a useful tool in distinguishing coexisting irritable bowel-like symptoms from that of occult inflammation among inflammatory bowel disease patients in remission. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:1-4.
14. Jellema P, van der Windt Dawm, Schellevis FG, van der Horst HE. Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):695-706.
15. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III Criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1262-70.e1.
16. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, von Korff M, Turner MJ, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(1):137-46.
17. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibáñez P, Julio F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(1):46-84.
18. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):444-54.
19. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Araaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2013;17(55).
20. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: Comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(1):32-9.
21. Juan ME, Alfaras I, Planas JM. Colorectal cancer chemoprevention by trans-resveratrol. *Pharmacol Res.* 2012;65(6):584-91.
22. Ford AC. Overlap between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(4):211-3.
23. Stidham R, Higgins P. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018;31(03):168-78.
24. Aziz I, Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(2):139-48.
25. Hsiao CW, Huang WY, Ke TW, Muo CH, Chen WT, Sung FC, et al. Association between irritable bowel syndrome and colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):82-6.
26. Nørgaard M, Farkas DK, Pedersen L, Erichsen R, de la Cour ZD, Dregersen H, et al. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2011;104(7):1202-6.
27. Swan C, Duroudier NP, Campbell E, Zaitoun A, Hastings M, Dukes GE, et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNF α . *Gut.* 2013;62(7):985-94.
28. Makker J. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11353.
29. Zucchelli M, Camilleri M, Nixon-Andreasson A, Bresso F, Dlugosz A, Halfvarson J, et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2011;60(12):1671-7.
30. Zhou Y, Zhu Y, Jiang HG, Chen ZH, Lu BH, Li J, et al. Polymorphism rs6478109 in the TNFSF15 gene contributes to the susceptibility to Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48(10):030006052096167.
31. Picornell Y, Mei L, Taylor K, Yang H, Targan SR, Rotter JI. TNFSF15 is an ethnic-specific IBD gene. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(11):1333-8.
32. von Stein P, Lofberg R, Kuznetsov NV, Gielen AW, Persson JO, Sundberg R, et al. Multigene analysis can discriminate between ulcerative colitis, Crohn's disease, and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1869-81.
33. Wawrzyniak M, Scharl M. Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14671.
34. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015;47(9):979-86.
35. Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, Dainese R, Bernard G, Anty R, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut.* 2014;63(5):744-52.
36. Sundin J, Rangel I, Kumawat AK, Hultgren-Hörnquist E, Brummer RJ. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(9):1068-75.
37. Bashashati M, Moradi M, Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels. *Cytokine.* 2017;99:132-8.
38. Moraes L, Magnusson MK, Mavroudis G, Polster A, Jonefjäll B, Törnblom H, et al. Systemic inflammatory protein profiles distinguish irritable bowel syndrome (IBS) and ulcerative colitis, irrespective of inflammation or IBS-like symptoms. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(6):874-84.
39. Mikocka-Walus A, Pittet V, Rossel JB, von Känel R, Swiss IBD Cohort Study Group. Symptoms of depression and anxiety are independently associated with clinical recurrence of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(6):829-35.e1.
40. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1105-18.
41. Spiller RC, Humes DJ, Campbell E, Hastings M, Neal KR, Dukes GE, et al. The Patient Health Questionnaire 12 Somatic Symptom scale as a predictor of symptom severity and consulting behaviour in patients with irritable bowel syndrome and symptomatic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):811-20.
42. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(2):91-103.
43. Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, Davis JB, Thompson DG, Anand P. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(9):897-902.
44. Chan CLH, Facer P, Davis J, Smith GD, Egerton J, Bountra C, et al. Sensory fibres expressing capsaicin receptor TRPV1 in patients with rectal hypersensitivity and faecal urgency. *Lancet.* 2003;361(9355):385-91.
45. Akbar A, Walters JRF, Ghosh S. Review article: visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: molecular mechanisms and therapeutic agents. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(5):423-35.
46. Toledo-Mauriño JJ, Furuzawa-Carballeda J, Villeda-Ramírez MA, Fonseca-Camarillo G, Meza-Guillén D, Barreto-Zúñiga R, et al. The transient receptor potential vanilloid 1 is associated with active inflammation in ulcerative colitis. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1-7.
47. Keränen U, Kiviluoto T, Järvinen H, Bäck N, Kivilaakso E, Soinila S. Changes in substance P-immunoreactive innervation of human colon associated with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1995;40(10):2250-8.
48. Watanabe T, Kubota Y, Muto T. Substance P containing nerve fibers in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 1998;13(2):61-7.
49. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JRF, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut.* 2008;57(7):923-9.
50. Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM, Helyes Z, Hamer HM, Ludidi S, et al. Alterations in mucosal neuropeptides in patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis in remission: A role in pain symptom generation? *Eur J Pain.* 2013;17(9):1299-306.
51. Zhou Q, Zhang B, Verne NG. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009;146(1):41-6.
52. Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nani JL, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut.* 2009;58(2):196-201.
53. Spiller R, Lam C. The shifting interface between IBS and IBD. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11(6):586-92.
54. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Brydon WG, Walters JRF, Anand P, et al. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain. *Gut.* 2010;59(6):767-74.
55. Keszthelyi D, Jonkers DM, Hamer HM, Masclée AAM. Letter: the role of sub-clinical inflammation and TRPV1 in the development of IBS-like symptoms in ulcerative colitis in remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):560-1.
56. Pérez de Arce E, Quera R, Beltrán CJ, Madrid AM, Nos P. Síndrome de intestino irritable en la enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Sinergia en las alteraciones del eje cerebro-intestino? *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(1):66-76.
57. Boye B, Lundin KEA, Jantschek G, Leganger S, Mogleby K, Tangen T, et al. INSPiRE study: Does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or Crohn's disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(9):1863-73.
58. Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, Andrews JM. The role of antidepressants in the management of inflammatory bowel disease (IBD): A short report on a clinical case-note audit. *J Psychosom Res.* 2012;72(2):165-7.

59. Goodhand JR, Greig FIS, Koodun Y, McDermott A, Wahed M, Langmead L, et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(7):1232-9.
60. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1548.
61. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med.* 2000;108(1):65-72.
62. Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, Alpers DH. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(4):409-16.
63. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):21-39.
64. Iskandar HN, Cassell B, Kanuri N, Prsakash-Gyawali C, Gutiérrez A, Dassopoulos T, et al. Tricyclic antidepressants for management of residual symptoms in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(5):423-9.
65. Thorkelson G, Bielefeldt K, Szigethy E. Empirically supported use of psychiatric medications in adolescents and adults with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(6):1509-22.
66. Morariu ID, Avasilcai L, Vieriu M, Lupu VV, Morariu BA, Lupu A, et al. Effects of a low-FODMAP diet on irritable bowel syndrome in both children and adults—A narrative review. *Nutrients.* 2023;15(10):2295.
67. Gibson PR. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(S1):40-2.
68. Melgaard D, Sørensen J, Riis J, Ovesen TS, Leutscher P, Sørensen S, et al. Efficacy of FODMAP elimination and subsequent blinded placebo-controlled provocations in a randomised controlled study in patients with ulcerative colitis in remission and symptoms of irritable bowel syndrome: A feasibility study. *Nutrients.* 2022;14(6):1296.
69. Pedersen N, Ankersen DV, Felding M, Wachmann H, Végh Z, Molzen L, et al. Low-FODMAP diet reduces irritable bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(18):3356.
70. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Cierniejewska E, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):71-83.
71. Shanahan F, Quigley EMM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD—challenges and controversies. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1554-63.
72. Magro F, Cordeiro G, Dias AM, Estevinho MM. Inflammatory bowel disease – Non-biological treatment. *Pharmacol Res.* 2020;160:105075.
73. Lam C, Tan W, Leighton M, Hastings M, Lingay M, Falcone Y, et al. A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut.* 2016;65(1):91-9.
74. Barbara G, Cremon C, Annese V, Basilisco G, Bazzoli F, Bellini M, et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut.* 2016;65(1):82-90.

Importancia clínica de los anticuerpos antinucleares en la COVID-19: una revisión sistemática con síntesis narrativa

Clinical significance of antinuclear antibodies in COVID-19: a systematic review and narrative synthesis

Daniel Paulino-González¹ y Luis M. Amezcua-Guerra^{2,3*}

¹Escuela de Medicina, Universidad Autónoma Metropolitana Campus Xochimilco; ²Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Campus Xochimilco; ³Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México

Resumen

La pandemia global causada por el SARS-CoV-2 planteó numerosos desafíos, y de particular interés fue la desconcertante respuesta inflamatoria observada en los pacientes, la cual condujo a complicaciones graves y desenlaces fatales. Comprender los mecanismos subyacentes detrás de estas respuestas inmunitarias exacerbadas fue crucial para identificar estrategias terapéuticas dirigidas que mejoraran los desenlaces de los pacientes. Diferentes estudios destacaron la presencia de autoanticuerpos, en particular los anticuerpos antinucleares (ANA), lo que planteó la posibilidad de una participación autoinmunitaria. Si bien estudios iniciales con cohortes limitadas sugirieron una mayor prevalencia de ANA entre los pacientes con COVID-19, investigaciones posteriores que incorporaron tamaños de muestra más grandes y grupos de control proporcionaron hallazgos contradictorios, lo que dificultó el establecimiento de asociaciones definitivas. En contraste, la evidencia parece ser más consistente en lo que respecta a la presencia de ANA en la COVID-19 prolongada, en la cual los títulos elevados de ANA se asocian con un mayor número de síntomas y más intensos. Esta revisión resume la literatura actual sobre los ANA en la COVID-19, arrojando luz sobre su importancia clínica y las posibles implicaciones para intervenciones terapéuticas.

Palabras clave: Anticuerpos antinucleares. SARS-CoV-2. COVID-19. COVID-19 prolongada.

Abstract

The global pandemic caused by SARS-CoV-2 posed numerous challenges, notably the perplexing inflammatory response observed in patients leading to severe complications and fatalities. Understanding the underlying mechanisms behind these exacerbated immune responses was crucial for identifying targeted therapeutic strategies to enhance patient outcomes. Growing reports highlighted the presence of autoantibodies, particularly antinuclear antibodies (ANA), raising the possibility of autoimmune involvement. While early studies with limited cohorts suggested increased ANA prevalence among COVID-19 patients, subsequent investigations incorporating larger sample sizes and control groups have provided contradictory findings, rendering the establishment of definitive associations challenging. In contrast, evidence appears to be more consistent regarding the presence of ANA in long COVID-19, where high ANA levels correlated with a greater number and intensity of symptoms. This review synthesizes the current literature on ANA in COVID-19, shedding light on their clinical significance and potential implications for therapeutic interventions.

Keywords: Antinuclear antibodies. SARS-CoV-2. COVID-19. Long COVID-19.

*Correspondencia:

Luis M. Amezcua-Guerra
E-mail: lamezcua@gmail.com.
2696-6867 / © 2023 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-10-2023

Fecha de aceptación: 28-10-2023

DOI: 10.24875/IMIDS.M23000039

Disponible en internet: 11-12-2023

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2023;97(4):79-84

www.IMIDSMexico.com

Introducción

Cierto nivel de reconocimiento a antígenos propios, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos circulantes, es un evento normal en individuos sanos, que a menudo se denomina «autoinmunidad de bajo grado». En la mayoría de los casos, estos autoanticuerpos no causan daño a los tejidos ni provocan enfermedades, y pueden incluso conferir efectos protectores. Sin embargo, en ciertas situaciones, los mecanismos reguladores que previenen el desarrollo de autoanticuerpos patógenos pueden fallar, lo que conduce al daño tisular y al inicio de trastornos autoinmunitarios¹. Los autoanticuerpos patógenos pueden interferir en diversos procesos celulares, incluyendo sistemas de señalización intracelular, estructuras sinápticas, trombosis vascular, desgranulación de neutrófilos, activación de la vía clásica del complemento y citotoxicidad a través de mecanismos mediados por anticuerpos¹.

Entre los marcadores de autorreactividad se encuentran los anticuerpos antinucleares (ANA). Estos anticuerpos pueden dirigirse a una variedad de antígenos nucleares y citoplasmáticos, y se detectan comúnmente en enfermedades autoinmunitarias sistémicas, siendo inclusive una prueba de ANA positiva un criterio de entrada para clasificar el lupus eritematoso sistémico². Es importante destacar que una prueba de ANA positiva también puede observarse en condiciones no autoinmunitarias, como infecciones, cáncer y tratamiento con algunos fármacos³.

La pandemia de COVID-19, producida por el SARS-CoV-2, representó múltiples desafíos, pues aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 experimentan síntomas leves o son asintomáticos, una proporción significativa desarrolla condiciones graves que incluyen distintas afecciones, como neumonía, desregulación inmunitaria, coagulopatía y fallo multiorgánico. Esta respuesta inmunitaria desregulada, acompañada de una tormenta de citocinas y un grave daño tisular, crea un entorno propicio para la producción de autoanticuerpos, incluidos los ANA y los anticuerpos antifosfolípido, los cuales están relacionados con coagulopatía mediada por el sistema inmunitario⁴. Los ANA generados durante la infección por SARS-CoV-2 pueden contribuir de manera directa al daño celular, desempeñando potencialmente un papel en la lesión tisular asociada con la COVID-19⁵. La aparición de ANA durante el curso de la COVID-19 entraña además un desafío clínico, ya que una prueba de ANA positiva puede conducir a un diagnóstico erróneo de un brote de enfermedad autoinmunitaria. Por otra parte, a raíz de la infección

aguda un número importante de pacientes desarrollaron una nueva enfermedad conocida como COVID-19 prolongada, cuyas manifestaciones tienen similitudes con las de enfermedades autoinmunitarias sistémicas, lo que podría contribuir a generar confusión entre ellas.

Para comprender mejor la frecuencia de los ANA en pacientes con COVID-19 y evaluar el impacto de la positividad de ANA en los desenlaces de la enfermedad, llevamos a cabo una revisión sistemática con síntesis narrativa de la evidencia disponible. El objetivo es proporcionar información valiosa sobre la relevancia clínica de los ANA en la COVID-19 y contribuir a nuestra comprensión de la inmunopatogénesis de esta infección viral.

Método

Protocolo de revisión sistemática y estrategia de búsqueda

Esta revisión sistemática siguió un protocolo predefinido y se adhirió a las pautas establecidas en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).

Para identificar estudios relevantes, se realizó una búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos, incluyendo PubMed, Scopus, Web of Science, Scielo y Latindex. El período de búsqueda abarcó desde el 16 de diciembre de 2022 hasta el 22 de febrero de 2023.

En la estrategia de búsqueda se utilizaron términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y palabras clave específicas, combinando “anticuerpos antinucleares” o “ANA” con “COVID-19”, “COVID19”, “COVID” o “SARS-CoV-2”. No se aplicaron restricciones a la fecha de publicación, pero los artículos debían ser en inglés o español. Además, se examinaron manualmente las listas de referencias de los artículos recuperados en busca de estudios relevantes adicionales. La gestión de citas se realizó utilizando el *software* EndNote.

Criterios de elegibilidad

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron estudios originales o reportes breves que investigaran la presencia de ANA en pacientes con COVID-19 con diagnóstico confirmado mediante métodos de prueba específicos, como la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa o pruebas rápidas de antígenos en hisopados nasofaríngeos. La prueba de ANA debía realizarse utilizando métodos de

laboratorio validados, como la inmunofluorescencia indirecta, el ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) u otras técnicas confiables.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron revisiones, series de casos y estudios que involucraran a pacientes con enfermedades autoinmunitarias preexistentes, así como estudios con una población seleccionada no aleatoriamente, como los que solo incluyeron pacientes fallecidos con COVID-19.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Se eliminaron los artículos a los que no fue posible acceder en texto completo y aquellos que carecían de datos evaluables.

Proceso de selección de los estudios

Se eliminaron duplicados mediante métodos electrónicos y manuales. Dos investigadores independientes revisaron los resúmenes de los artículos restantes y excluyeron los que no cumplían con los criterios de elegibilidad predefinidos. Se obtuvieron los textos completos de los artículos potencialmente elegibles para un análisis más detenido. La selección final de los artículos elegibles para la revisión se basó en el consenso entre los investigadores. La información extraída de cada estudio incluyó el número de pacientes, las características demográficas de la población del estudio, la gravedad de la COVID-19, los métodos de laboratorio utilizados para la detección de ANA y los desenlaces clínicos clave.

Consideraciones éticas

Dado que esta revisión no involucró sujetos experimentales ni contiene información privada identificable, no se requirió la aprobación por parte del Comité de Ética.

Resultados

Búsqueda exhaustiva en las bases de datos y selección de los estudios

Inicialmente se identificaron 984 manuscritos en la búsqueda en las bases de datos (v. Material suplementario). Tras eliminar 532 duplicados, en la evaluación de los títulos y resúmenes con respecto a los criterios de elegibilidad se excluyeron 402 artículos. A continuación,

50 estudios potencialmente relevantes fueron sometidos a una revisión completa del texto, lo que resultó en la exclusión de 24 por tratarse de artículos de revisión (n = 11) o informes de casos (n = 3), presentar resultados irrelevantes para la revisión sistemática (n = 9) o carecer de texto completo accesible (n = 1). Finalmente, 26 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis narrativa.

Tasas de ANA en pacientes con COVID-19

La prevalencia de ANA en pacientes con COVID-19 mostró una variabilidad significativa entre los diferentes estudios. Algunos, como el de Peluso et al.⁶, informaron una prevalencia relativamente baja, del 4%, e incluso Torres-Ruiz et al.⁷ reportaron una ausencia de casos positivos a ANA⁷, mientras que otros, como el de Vojdani y Kharratian⁸, indicaron una prevalencia mucho más alta, llegando al 60%. Curiosamente, incluso aquellos estudios que utilizaron donantes sanos como grupo de control mostraron una prevalencia variada de ANA; por ejemplo, Taeschler et al.⁹ informaron una prevalencia similar entre donantes sanos y pacientes con COVID-19, mientras que Sacchi et al.¹⁰ reportaron hallazgos que apoyan la idea de una generación de ANA en enfermos, puesto que en su estudio se encontró una prevalencia más alta de ANA en el grupo de pacientes con COVID-19.

Prevalencia de ANA y gravedad de la COVID-19

La relación entre la positividad de ANA y la gravedad de la COVID-19 arrojó resultados discordantes en los estudios. Mientras que algunas investigaciones informaron una correlación entre positividad de ANA, pronóstico desfavorable y síntomas más graves^{5,11-13}, otros estudios, como el de Miedema et al.¹⁴, no encontraron ninguna asociación entre la positividad de ANA y el desenlace clínico de los pacientes^{15,16}. Incluso, un estudio sugirió que la positividad de ANA estaba asociada con desenlaces favorables. Brianza-Padilla et al.¹⁷ encontraron niveles más bajos de leucocitos, neutrófilos, ferritina y troponina en los pacientes positivos a ANA en comparación con los negativos.

Prevalencia de ANA según los métodos de medición

La mayoría de los estudios (n = 18) incluidos en esta revisión sistemática utilizaron la inmunofluorescencia

indirecta como método principal de detección de ANA, pero los puntos de corte utilizados para determinar la positividad variaron entre los estudios, debido a que algunos los establecieron en valores de dilución por encima de 1:80 o 1:160, o valores más bajos, de apenas 1:40¹⁸. Por otra parte, tres estudios utilizaron la prueba de ELISA para la detección de ANA, informando tasas de prevalencia relativamente bajas, entre el 6% y el 8%¹⁷⁻¹⁹. Dos estudios utilizaron analizadores automatizados^{20,21}. La heterogeneidad en los hallazgos puede atribuirse, en parte, a las variaciones en los métodos de detección, que se discutirán en detalle más adelante.

Positividad de los ANA a lo largo del tiempo

Los pacientes que experimentan síntomas persistentes después de la infección inicial por COVID-19, lo que se denomina COVID-19 prolongada o secuelas posagudas de la COVID-19, han llamado la atención. Los estudios incluidos que examinaron los casos de COVID-19 prolongada y la presencia de ANA informaron frecuencias más altas de ANA positivos en individuos que presentaban síntomas característicos de COVID-19 prolongada, en comparación con aquellos sin tales síntomas (53% vs. 28%)²². Taeschler et al.⁹ observaron una prevalencia similar de ANA en individuos sanos (41%) y pacientes con COVID-19 durante la infección aguda (48%) y 6 meses (47%) o 1 año (42%) después de la recuperación. Sin embargo, notaron una tendencia a una mayor prevalencia de ANA a lo largo del tiempo en aquellos pacientes que cursaron con una forma grave de COVID-19 en comparación con los casos leves, y esta tendencia se volvió estadísticamente significativa a los 6 meses de la infección aguda.

Algunos estudios, como el de SeeBle et al.²³, reportaron que una mayor prevalencia de ANA se asoció con desenlaces clínicos desfavorables. En este estudio, las mujeres con títulos de ANA > 1:160 a los 12 meses mostraron una mayor frecuencia de problemas de concentración en comparación con las mujeres con títulos más bajos; sin embargo, esta asociación no se observó en los hombres. De manera similar, Tamariz et al.²⁴, quienes estudiaron pacientes admitidos en una clínica de COVID-19 prolongada, encontraron una prevalencia del 53% de positividad de ANA entre los casos. De estos casos positivos, el 63% eran mujeres, y de ellas el 25% habían requerido hospitalización. Los pacientes con reactividad positiva experimentaron un dolor articular más intenso en comparación con los pacientes

negativos a ANA. Peluso et al.⁶ informaron hallazgos similares en su estudio de pacientes con COVID-19 prolongada, identificando tres casos positivos (4%) en el octavo mes de evaluación. Todos estos casos positivos eran mujeres que no fueron hospitalizadas, y cada una reportó al menos un síntoma característico de COVID-19 prolongada.

Chang et al.²⁵ realizaron un estudio con pacientes de COVID-19 de cuatro centros diferentes, evaluados en dos momentos distintos. Entre los que se sometieron a pruebas de positividad a ANA, el 38% (8 sujetos) mostraron reactividad positiva o débilmente positiva a ANA. En estos casos positivos, la presencia de ANA se encontró consistente en ambos momentos de medición en tres casos y se reportó con cambios en la intensidad de la tinción en dos casos; se encontró presencia de ANA positivo en solo uno de los dos momentos de medición en tres casos. Estos hallazgos sugieren que los títulos de autoanticuerpos en pacientes de COVID-19 cambian con el tiempo²⁶. Esta observación concuerda con el estudio realizado por Son et al.²⁰, en el que investigaron a 106 pacientes de COVID-19 a lo largo de 1 año y cursaron con diferentes grados de gravedad de la enfermedad. Encontraron que la mayoría de los pacientes convalecientes de COVID-19 tenían dos o más ANA o anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (ENA) detectables a los 3 meses (79%) y 6 meses (78%), mientras que esta cifra disminuyó al 41% a los 12 meses después de la recuperación. Si bien en general el número total de ANA o ENA detectables disminuyó a los 12 meses después de la recuperación en aquellos individuos que experimentaron al menos un síntoma de COVID prolongado, la presencia de cualquiera de estos dos anticuerpos a los 12 meses de la recuperación predijo fatiga (92% de especificidad y 70% de sensibilidad) y disnea (97% de especificidad y 58% de sensibilidad).

En general, estos hallazgos parecen orientar a que los ANA desempeñan un importante papel en el desarrollo de COVID-19 prolongada, de especial relevancia en las mujeres.

Discusión

La prevalencia de ANA en pacientes con COVID-19 muestra una gran variabilidad en los estudios incluidos, oscilando entre el 4% y el 60%. Estas discrepancias pueden atribuirse a diversos factores, como diferencias en los métodos de detección, puntos de corte variables para determinar la positividad de los ANA y variaciones en los tamaños de muestra entre los estudios. Por otra

parte, los desenlaces informados asociados con la positividad de ANA también mostraron heterogeneidad. Mientras que algunos estudios establecieron una relación entre la positividad de ANA y los desenlaces adversos, como mortalidad, ingreso en la unidad de cuidados intensivos, estancias hospitalarias más largas y duración de la ventilación mecánica, otros no lograron establecer tales asociaciones²⁷⁻³⁰. Sorprendentemente, algunos estudios informaron incluso una relación positiva entre la presencia de ANA y mejores desenlaces clínicos, en especial en términos de parámetros de laboratorio asociados con una intensa actividad del sistema inmunitario y un estado protrombótico^{17,27}.

En contraste, se encontró evidencia más consistente en lo que respecta a la asociación entre la prevalencia de ANA y la COVID-19 prolongada. La mayoría de los estudios informaron una mayor prevalencia de ANA en aquellos pacientes que presentaban síntomas de COVID-19 prolongada hasta 1 año después de la infección aguda²²⁻²⁴. Además, la presencia de ANA en estos pacientes se correlacionó con características clínicas específicas, como dificultad para concentrarse, dolor en el cuerpo y las articulaciones, y una mayor prevalencia en mujeres²³. Se observó que los títulos de ANA tienden a disminuir con el paso del tiempo, y solo se encontró un informe sobre la producción de ANA *de novo* en algunos individuos a los 12 meses tras la infección²⁰. Cabe destacar que los pacientes que cursaron con COVID-19 grave desarrollaron títulos más altos de ANA en comparación con aquellos con enfermedad leve, lo que resultó en una mayor prevalencia de anticuerpos a lo largo del tiempo, en especial evidente en las mediciones realizadas a los 6 meses⁹.

Este estudio tiene varias limitaciones que deben ser reconocidas. En primer lugar, los estudios incluidos fueron de naturaleza observacional, lo que limita nuestra capacidad para inferir relaciones causales. En segundo lugar, hubo una falta de estandarización tanto en el método de detección como en los puntos de corte utilizados para determinar la positividad de ANA en los estudios. Además, en algunos estudios no se reportó información crítica, lo que contribuyó aún más a la heterogeneidad de los hallazgos. En tercer lugar, las poblaciones de pacientes en los estudios provenían de diversos entornos clínicos, lo que puede haber contribuido a las variaciones en la prevalencia de ANA y los desenlaces. En cuarto lugar, una limitación significativa fue la ausencia de un grupo de control no expuesto en la mayoría de los estudios, lo que habría proporcionado un punto de comparación crucial para evaluar el impacto de la COVID-19 en la prevalencia de ANA. Estas limitaciones

destacan la necesidad de cautela al interpretar los resultados y enfatizan la importancia de llevar a cabo estudios bien diseñados con protocolos estandarizados y grupos de control apropiados para proporcionar hallazgos más fiables y generalizables.

Conclusión

La variabilidad sustancial entre los estudios disponibles dificulta establecer una tasa de prevalencia definitiva de ANA en pacientes con COVID-19, la cual oscila entre el 4% y el 60%. Sin embargo, la importancia de la positividad de ANA en la gravedad y la progresión de la enfermedad, especialmente en la COVID-19 prolongada, pone de manifiesto que se requieren investigaciones adicionales respecto a este tema.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol.* 2017;8:603.
2. Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:715-26.
3. Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases diagnostic and clinical implications. *Reumatologia.* 2018;56:243-8.

4. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022;94:54-62.
5. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci.* 2021;14:502-8.
6. Peluso MJ, Thomas IJ, Munter SE, Deeks SG, Henrich TJ. Lack of antinuclear antibodies in convalescent coronavirus disease 2019 patients with persistent symptoms. *Clin Infect Dis.* 2022;74:2083-4.
7. Torres-Ruiz J, Absalón-Aguilar A, Núñez-Aguirre M, Pérez-Fragoso A, Carrillo-Vázquez DA, Maravillas-Montero JL, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to COVID-19 hyperinflammation and humoral autoimmunity. *Cells.* 2021;10:2545.
8. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2020;217:108480.
9. Taeschler P, Cervia C, Zurbuchen Y, Hasler S, Pou C, Tan Z, et al. Autoantibodies in COVID-19 correlate with antiviral humoral responses and distinct immune signatures. *Allergy.* 2022;77:2415-30.
10. Sacchi MC, Tamiasso S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci.* 2021;14:898-907.
11. Anaya JM, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Montoya-García N, Mancera-Navarro LM, et al. Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100091.
12. Trahtenberg U, Fritzier MJ; the COVID-19 chapter of the "Longitudinal Biomarkers in Lung Injury" study group. COVID-19-associated autoimmunity as a feature of acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2021;47:801-4.
13. Trahtenberg U, Rottapel R, Dos Santos CC, Slutsky AS, Baker A, Fritzier MJ. Anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 positive and negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1236-40.
14. Miedema J, Schreurs M, van der Sar-van der Brugge S, Paats M, Baart S, Bakker M, et al. Antibodies against angiotensin II receptor type 1 and endothelin A receptor are associated with an unfavorable COVID-19 disease course. *Front Immunol.* 2021;12:684142.
15. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2095-7.
16. Vahabi M, Mirsharif ES, Ghazanfari T. Is COVID-19 severity unrelated to antinuclear antibodies? *Transl Immunol.* 2023;78:101791.
17. Brianza-Padilla M, Juárez-Vicuña Y, Springall R, González-Flores J, Patlán M, Amezcua-Guerra LM. Antinuclear antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in severe COVID-19: clinical and laboratory associations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:5307-10.
18. Nasarallah GK, Fakhroo AD, Khan T, Cyprian FS, Al Ali F, Ata MMA, et al. Detection of antinuclear antibodies targeting intracellular signal transduction, metabolism, apoptotic processes and cell death in critical COVID-19 patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14:e2022076.
19. Mobini M, Ghasemian R, Vahedi Larijani L, Mataji M, Maleki I. Immunologic markers, vasculitis-associated autoantibodies, and complement levels in patients with COVID-19. *J Res Med Sci.* 2021;26:103.
20. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* 2023;61:2200970.
21. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020;13:1077-86.
22. García-Abellán J, Fernández M, Padilla S, García JA, Agulló V, Lozano V, et al. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol.* 2022;13:920627.
23. SeeBle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2022;74:1191-8.
24. Tamariz L, Bast E, Abad M, Klimas N, Caralis P, Palacio A. Post COVID-19 joint pain: preliminary report of the relationship with antinuclear antibodies and inflammation. *J Med Virol.* 2022;94:3479-81.
25. Chang SE, Feng A, Meng W, Apostolidis SA, Mack E, Artandi M, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12:5417.
26. Chang SH, Minn D, Kim YK. Autoantibodies in moderate and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2021;14:1625-6.
27. Peker BO, Şener AG, Kaptan Aydoğmuş F. Antinuclear antibodies (ANAs) detected by indirect immunofluorescence (IIF) method in acute COVID-19 infection, future roadmap for laboratory diagnosis. *J Immunol Methods.* 2021;499:113174.
28. Stjepanovic MI, Stojanovic MR, Stankovic S, Cvejic J, Dimic-Janjic S, Popevic S, et al. Autoimmune and immunoserological markers of COVID-19 pneumonia: can they help in the assessment of disease severity? *Front Med (Lausanne).* 2022;9:934270.
29. Umbrello M, Nespoli S, Pisano E, Bonino C, Muttini S. Autoantibodies in severe COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: just innocent bystanders? *Int J Rheum Dis.* 2021;24:462-4.
30. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1661-3.