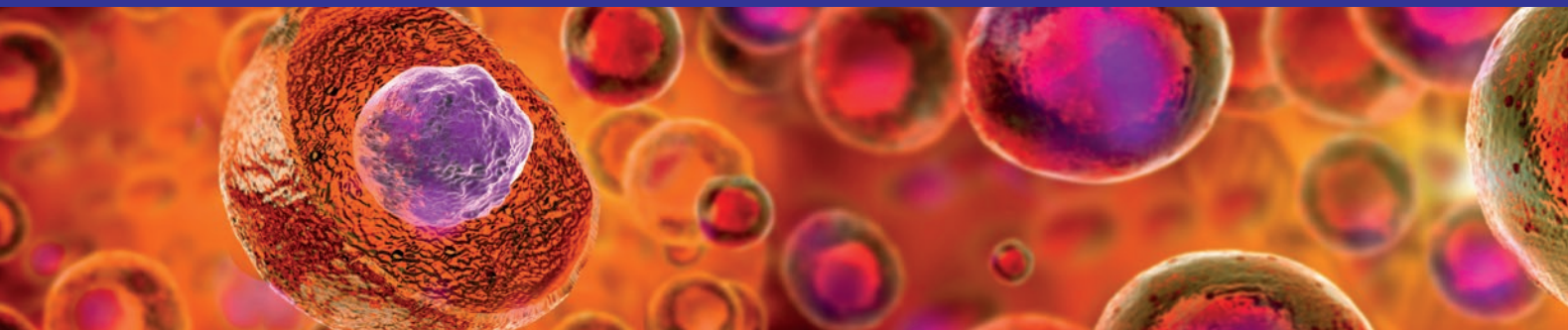


IMIDs

Revista Mexicana de
Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas



Volume 4 • Number 2 • 2024

Artículos de revisión

- Medicina de precisión en enfermedad inflamatoria intestinal:
el futuro en el tratamiento 21
*Norma N. Parra-Holguín, Daniela A. García-Alonso, Tomás Cortes-Espinosa
y Mayra V. Ramos-Gómez*
- Desenlace quirúrgico en la historia natural de la enfermedad
inflamatoria intestinal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre:
un estudio retrospectivo en un periodo de 10 años (2013-2023) 29
*Roxana T. Hernández-Rodríguez, Maricarmen Murillo-López,
Sofía M. Narváez-Chávez, Mayra V. Ramos-Gómez, Jesús G. López-Gómez
y Tomás Cortés-Espinosa*
- Periodo desde la aparición de síntomas gastrointestinales
en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal hasta el ingreso
a un centro de alta especialidad en México 33
*Maricarmen Murillo-López, Roxana T. Hernández-Rodríguez, María F. Rivas-Orihuela,
Alexandra Lazcano-Ornelas, Tomás Cortés-Espinosa y Jesús G. López-Gómez*



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:

permanyerp@permanyerp.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.



Permanyerp
Mallorca, 310
08037 Barcelona (Cataluña), España
permanyerp@permanyerp.com



www.permanyerp.com

Permanyerp México

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

Edición impresa en México

ISSN: 2696-6867
Ref.: 10135AMEX242

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.

© 2024 Publicaciones Permanyerp.

Medicina de precisión en enfermedad inflamatoria intestinal: el futuro en el tratamiento

Precision medicine in inflammatory bowel disease: the future of treatment

Norma N. Parra-Holguín, Daniela A. García-Alonso, Tomás Cortes-Espinosa y Mayra V. Ramos-Gómez*

Servicio de Gastroenterología, Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad Social y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inmunomediada caracterizada por afectación del tracto gastrointestinal en sus dos formas, colitis ulcerosa crónica inespecífica y enfermedad de Crohn, siendo la diarrea crónica una de sus principales manifestaciones. La medicina de precisión toma en cuenta las características individuales de cada paciente (genética, medio ambiente y estilo de vida) para lograr el tratamiento y la prevención de enfermedades de manera personalizada. Por medio de las «ómicas», que incluyen un gran número de subramas dentro de la investigación molecular, se busca la obtención de nuevas dianas terapéuticas; los más relevantes hasta el momento son el microbioma, el transcriptoma y el metaboloma, con aplicación como predictores de evolución de la enfermedad. El futuro en la EII es lograr detener el desarrollo de toda la cascada inflamatoria que lleva a las manifestaciones clínicas intestinales y extraintestinales; ahora comprendemos que no podemos lograr un tratamiento preciso y a largo plazo interviniendo a un solo nivel. En esta revisión se expondrán los avances en el área de la medicina de precisión para el entendimiento y el desarrollo de nuevos grupos de tratamiento.

Palabras clave: Medicina de precisión. Genómica. Enfermedad inflamatoria intestinal. Tratamiento.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is one of the immune-mediated diseases characterized by involvement of the gastrointestinal tract in its two forms, ulcerative colitis and Crohn's disease, with chronic diarrhea being one of its main manifestations. Precision medicine considers the individual characteristics of each patient, including genetics, environment, and characteristics associated with lifestyle, to achieve personalized treatment and prevention of diseases. Through "omics", which includes numerous sub-branches within molecular research, we seek to obtain new therapeutic targets; the most relevant are the microbiome, transcriptome and metabolome, with an application as predictors of disease evolution. The future in IBD is to stop the development of the entire inflammatory cascade that leads to clinical manifestations at the intestinal and extraintestinal levels; we now understand that we cannot achieve precise and long-term treatment only by intervening at a single level. This review will present the advances in precision medicine for the understanding and development of new treatment groups.

Keywords: Precision medicine. Genomics. Inflammatory bowel disease. Treatment.

*Correspondencia:

Norma N. Parra-Holguín
E-mail: nnathalyph@gmail.com
2696-6867 / © 2024 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: 04-03-2024

Fecha de aceptación: 01-04-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000044

Disponible en internet: 21-08-2024

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;98(2):21-28

www.IMIDSMexico.com

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), compuesta por la colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), es considerada una patología «compleja» por los múltiples aspectos fisiopatológicos que llevan a su desarrollo, los cuales hasta el momento no se tienen del todo identificados, y el desarrollo de tratamientos para el control de la enfermedad es un reto en la actualidad¹. La CUCI, a diferencia de la EC, se limita al colon, con inflamación de la mucosa superficial que se extiende proximalmente de manera contigua y puede provocar ulceraciones, hemorragia grave y megacolon tóxico y fulminante. La EC puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, a menudo de manera no contigua, y se caracteriza por una inflamación transmural que puede provocar complicaciones como estenosis fibróticas, fístulas y abscesos². Se ha reportado un incremento en su incidencia y prevalencia en los últimos años, lo que refleja la necesidad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas precisas. Entre los años 1990 y 2019, el número de personas que viven con EII aumentó de 3.3 millones a 4.9 millones en todo el mundo³, y se espera que sea un número mayor por los pacientes que se encuentran erróneamente clasificados en otra etiología de diarrea crónica. La prevalencia reportada en México para EII, CUCI y EC es de 1.83, 1.45 y 0.34 casos por 100,000 personas-año, respectivamente⁴. En la actualidad no se encuentra con una etiología precisa, pero los factores conocidos que influyen en su desarrollo son la inmunidad innata y adaptativa (que predisponen a la traslocación bacteriana en el lumen intestinal), la microbiota intestinal y factores ambientales y genéticos⁵. El futuro para entender su fisiopatología y lograr el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento se encuentra en los algoritmos basados en el aprendizaje, que incluyen datos «multiómicos» cuya finalidad es mejorar la estratificación del riesgo, así como las predicciones de progresión de la enfermedad y la probabilidad de respuesta a un tratamiento farmacológico específico, ya sea convencional o biológico². Durante la evolución natural de la enfermedad, un grupo de pacientes tienen falla o pierden respuesta al tratamiento convencional, por lo que requieren el inicio de terapia biológica para la inducción y el mantenimiento de la remisión; por ello, se tiene la necesidad de tratamientos complejos y sobre todo precisos. El reto actual es la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, logrando un tratamiento personalizado para todos los grupos de edad, desde la población

pediátrica hasta los adultos mayores. En esta revisión se expondrán los avances en el área de medicina de precisión para el entendimiento y el desarrollo de nuevos tratamientos.

Medicina de precisión

Hasta el momento se tiene una gran cantidad de resultados sobre los mecanismos genéticos de la EII, pero no existe una evidencia precisa sobre los factores genéticos que puedan utilizarse en la práctica clínica diaria para el diagnóstico o para establecer un tratamiento específico al realizar el diagnóstico de cualquier de las afecciones dentro de la EII⁶. Los términos «medicina de precisión» y «medicina personalizada» pueden encontrarse como sinónimos para hacer referencia a la misma definición⁷. Un informe del Comité Nacional de Investigación de los Estados Unidos de América para el desarrollo de nuevas taxonomías de estados patológicos define así la medicina de precisión: «Adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente para clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad a una enfermedad particular o en su respuesta a un tratamiento específico⁸. Las intervenciones preventivas o terapéuticas pueden entonces concentrarse en aquellos que se beneficiarán, ahorrando gastos y efectos para aquellos que no lo harán». Por su parte, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América la define de este modo: «Un enfoque emergente para el tratamiento y la prevención de enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en genes, medio ambiente y estilo de vida para cada persona»⁹. Todo esto, con el objetivo de descubrir biomarcadores fiables e identificar las vías moleculares a las que apuntar en el futuro desarrollo de fármacos e intervenciones¹⁰. En estas dos definiciones se incluye una red de términos utilizados en la ciencia con los sufijos *-oma* y *-ómica*, definidos, respectivamente, como la totalidad de cualquier campo en particular y como su estudio. El análisis de «ómicas» simples puede proporcionar información relevante, y la integración de varias «ómicas», es decir, «multiómicas», permite una visión mucho más completa de los mecanismos subyacentes a cualquier enfermedad¹¹. Entre los más relevantes se encuentran el microbioma, el transcriptoma y el metaboloma, todos ellos con el fin de dar respuesta al desarrollo molecular y a la interacción de sistemas para el desarrollo de una enfermedad específica. Algunos otros son el glicoma, el

epigenoma, el metagenoma, el secretoma y el exposoma.

En esta revisión se explica cómo la medicina de precisión es una herramienta para los futuros diagnósticos y tratamientos de la EII.

Microbioma

Una capa mucosa saludable desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la relación simbiótica entre el huésped y el microbioma intestinal para la homeostasis intestinal. La capa mucosa crea un espacio de separación entre los microbios y el epitelio intestinal, pero también sirve como filtro selectivo para permitir interacciones cruciales entre el huésped y la bacteria¹². El microbioma se define como todos los microorganismos que habitan e interactúan en una zona concreta. En gastroenterología, el microbioma hace referencia a todos los microorganismos (virus, bacterias, parásitos) que habitan en el tracto gastrointestinal. El microbioma entérico es de los más ricos en el ser humano, pues tiene más de 100 veces más genes en su interior que el genoma del huésped que lo contiene¹³. Durante la infancia, el microbioma es fundamental para el desarrollo adecuado de tolerancia inmunitaria al presentar un repertorio diverso de antígenos e inducción de células T reguladoras y células T asesinas naturales. Las alteraciones del microbioma en los primeros años de vida con la exposición a antibióticos, alimentación con fórmula o procedimientos quirúrgicos pueden limitar la diversidad y el desarrollo del microbioma habitual. Estas alteraciones comprometen el desarrollo de la tolerancia inmunitaria a microorganismos comensales, aumentando así el riesgo a largo plazo de sufrir trastornos inmunomediados complejos, como la EII¹⁴. El microbioma gastrointestinal está integrado por cuatro filos principales: *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, siendo estos dos últimos los más frecuentes en población adulta sana. Se ha demostrado que los cambios en el microbioma intestinal generan disbiosis, provocando estados proinflamatorios que se observan en los pacientes con EII. Los datos en modelos animales demuestran que el grado de susceptibilidad a presentar estados de colitis en este grupo de estudio viene dado por las diferencias en la composición de su microbiota intestinal. En los humanos, varias observaciones apoyan el papel del microbioma en pacientes con EII. Se ha demostrado que la actividad de la enfermedad es más evidente en áreas donde las poblaciones bacterianas son más altas, como el colon, y en

zonas de mayor estasis de materia fecal, como el íleon terminal y el recto¹⁵. Los resultados publicados hasta el momento muestran gran heterogeneidad entre ellos, ya que la mayor parte de las muestras obtenidas son de material fecal de regiones distales y no son representativas del total de las subpoblaciones que podrían encontrarse a lo largo del tracto gastrointestinal¹². Se ha analizado mucosa colónica de biopsias de pacientes con EC con y sin actividad de la enfermedad, encontrando comunidades microbianas alteradas en comparación con controles de pacientes sin EII¹⁶. El *Proyecto Microbioma Humano*, liderado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América, examinó prospectivamente los cambios dinámicos del microbioma de pacientes con EII durante 1 año, mediante metagenómica combinada con análisis metatranscriptómicos. Se ha demostrado que las mutaciones que codifican para el gen NOD2 se asocian con una disminución en los niveles de interleucina (IL) 10, una citocina antiinflamatoria, y un mayor número de bacterias dentro de la mucosa intestinal¹⁷, con una microbiota que se caracteriza por estar disminuida en cantidad de especies de *Faecalibacterium*¹⁸. El gen de autofagia ATG16L1 contribuye a la regulación de esta vía, que implica la descomposición de los lisosomas y la eliminación de bacterias intracelulares¹⁹. NOD2 interactúa con ATG16L1 reclutando ATG16L1 a la membrana plasmática en el sitio de entrada de bacterias patógenas, para su destrucción. No solo las bacterias se encuentran implicadas en el desarrollo de EII. Los primeros estudios en pacientes con EII demostraron que los hongos tienen un papel importante: los pacientes con EC pueden ser positivos para el anticuerpo sérico ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae*)²⁰. Otro polimorfismo identificado son las mutaciones del gen CARD9; con la especie *Malassezia* aumenta y puede provocar una respuesta inflamatoria a través de este gen²¹. Una mutación específica en el polisacárido en *Ruminococcus gnavus* indujo la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa como citocina proinflamatoria²². También se demostró que *Bacteroides* aumenta la incidencia de colitis en ratones con la microbiota alterada por antibióticos²³. En los últimos años, las inmunoglobulinas mucosas se han relacionado con el desarrollo de EII. Las inmunoglobulinas mucosas son anticuerpos producidos por células inductivas de la mucosa ricas en células B. Entre las diferentes clases de inmunoglobulinas mucosas, en la EII la inmunoglobulina A (IgA) es la mejor estudiada. Bacterias fecales que fomentan la unión a IgA enriquecidas selectivamente de pacientes con EII causan

colitis más grave en un modelo animal²⁴. Por ello, Lee et al.²⁵ realizaron un estudio prospectivo en el que perfilaron muestras de sangre y de heces de pacientes con CUCI o EC moderada o grave que recibieron tratamiento con anti-TNF, anti-IL-12/23 o antiintegrina y fueron evaluados a las 14 y 52 semanas para determinar si hubo remisión clínica y endoscópica. Mediante secuenciación metagenómica, perfiles metabólicos y proteómicos, identificaron cierto microbioma favorecedor de una respuesta a la terapia biológica. Los pacientes que lograron mayor remisión con los fármacos anticitocinas tenían más cantidad de *Agathobcaulum butyricporduces* y de *Clostridium citroniae*, siendo especies que producen butirato colónico, así como de *Phascolarctobacterium faecium*, especie que consume succinato intestinal. El succinato luminal provoca inflamación intestinal. En los pacientes que recibieron terapia con antiintegrina se encontró *Bifidobacterium longum* y *Bacteroides* en mayor cantidad. Estas especies se relacionaron fuertemente con la remisión clínica en la semana 14. Haz clic o pulse aquí para escribir texto.. Dicho estudio metagenómico concluye lo siguiente: la diversidad en el microbioma es inversamente proporcional a la presencia de IL-10 e IL-12, lo cual no favorece la resistencia al tratamiento, y la señalización microbiana es mediadora de respuesta al tratamiento mediante la determinación de concentraciones de ácido graso y succinato luminal. Por último, dejan un gran camino para implementar nuevos probióticos que sirvan de apoyo en futuras terapias para pacientes con EII²⁴.

Transcriptoma

El transcriptoma se refiere a la expresión génica, lo cual incluye secuenciación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), micro-ARN y secuenciación de genes. En el caso de la EII, existen nuevos estudios de transcriptoma. Rana et al.²⁶ publicaron sobre las gasderminas, una familia de proteínas relacionadas con la apoptosis, mencionando que la gasdermina B se ha encontrado elevada en pacientes con EII, lo cual se asocia con la proliferación, la migración y la adhesión celular, pero no con la apoptosis, y concluyen que la gasdermina B es un factor importante para la función intestinal, por lo que conocer sus funciones proporciona la base para desarrollar estrategias terapéuticas que se dirijan a ella con el fin de mejorar la reparación intestinal y remitir la inflamación²⁶.

Debido a que el 40% de los pacientes con EII no responde al tratamiento con fármacos anti-TNF, surgió

la necesidad de buscar nuevos objetivos terapéuticos. Un estudio demostró, comparando pacientes sanos con pacientes con diagnóstico de EII, que estos últimos sobreexpresan la oncostatina M, que se correlaciona con la gravedad histopatológica de la EII. Los receptores de oncostatina M se encuentran en el estroma intestinal, y al llegar el ligando inicia la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-6 e IL-1 α/β y otras moléculas de adhesión de leucocitos, atrayendo neutrófilos y linfocitos T. La oncostatina M actúa amplificando la inflamación y perpetuándola, y se ha demostrado que su incremento previo a iniciar el tratamiento es un predictor de fracaso del tratamiento con anti-TNF, siendo un biomarcador predictivo importante²⁷.

Existe heterogeneidad de la EII entre los pacientes, lo cual llevó a la necesidad de identificar moléculas y células involucradas para controlar el padecimiento y la respuesta. Esto fue realizado mediante tecnología unicelular aplicada en lesiones de EC resecaadas quirúrgicamente en comparación con tejido sano²⁸. La caracterización con alta resolución demostró importantes diferencias entre ambos grupos; entre ellas, se identificó un subtipo de células que se correlaciona con porciones de íleon inflamado. Se encontraron células dendríticas activadas, linfocitos T activados, monocitos, inmunoglobulina G, fibroblastos y células endoteliales activadas por ACKR1+, y a este grupo se le denominó GIMATS. Los linfocitos B y T expresaron ligandos de células T CCL19, CCL17 y CCL22, lo que indica el papel potencial de las células dendríticas activadas en el reclutamiento local, la activación, la expansión y la organización de la respuesta inmunitaria adaptativa que incluye células T activadas. Por su parte, en el tejido sano los macrófagos se encontraron conectados epigenéticamente regulando e inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias. Se concluye que este conjunto GIMATS, al estar presente en el momento del diagnóstico, se correlaciona con pacientes que no lograron una remisión al recibir terapia anti-TNF²⁹. Lo ya mencionado lleva a la hipótesis de que el bloqueo anti-TNF promueve la curación de la EC principalmente a través de la inducción de la apoptosis de las células T que expresan TNF transmembranal³⁰.

Otro estudio importante es el de Nayar et al.³¹, en el que destaca que los pacientes con EC con estenosis se correlacionan con la pérdida de la función NOD 2. Sin embargo, no se conoce a fondo el mecanismo, por lo que realizaron estudios *ex vivo*³² de pacientes que contarán con los alelos NOD2 para demostrar que al tener pérdida de este se produce una alteración en la

homeostasis tanto de macrófagos como de fibroblastos. Se descubrió que regular STAT3 y gp130 en los macrófagos y en los fibroblastos es útil en los pacientes con deficiencia de NOD2. Mediante un estudio *in vivo* en peces cebra utilizando bazedoxifeno, se observó que un inhibidor de gp130 puede proporcionar una vía complementaria para la terapia anti-TNF en pacientes con falta de respuesta. Este fármaco se ha propuesto como enfoque terapéutico que se dirige a la IL-6 y la IL-11 en la EC, pero aún no está aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América para su uso clínico³¹.

Metaboloma

Se conoce como el estudio de pequeñas moléculas, llamadas metabolitos, las cuales se encuentran en constante dinamismo en el cuerpo. El ejemplo más estudiado de los metabolitos es su relación con el microbioma intestinal y la EII. El microbioma intestinal, al estar alterado, se ha visto implicado en la EII. Esto sucede debido a la alteración en la señalización celular inducida por el microbioma, así como por la proliferación y síntesis de neurotransmisores, provocando alteraciones en la mucosa y sistémicas. A través de los metabolitos del microbioma y su efecto en la degradación de la dieta, este proporciona sustratos energéticos para el huésped, así como altera la biodisponibilidad de medicamentos. En estudios comparando ratones convencionales y ratones libres de patógenos existe una diferencia importante en los metabolitos en suero y en tejidos³³. En otros modelos con ratones e inflamación intestinal se demostró que la respuesta mediante sulfato de dextrano puede verse modificada por los niveles de algunos metabolitos, como la taurina, la histamina y la espermina²⁷. Con dichos hallazgos se ha detectado que, en los humanos, existen diferencias en el tipo y la cantidad de metabolitos, ya sea en heces, plasma o mucosa, entre sujetos sanos y pacientes con EII²⁸. La taurina y la cadaverina incrementan en pacientes con CUCI, mientras que la carnosina ribosa y la colina se encuentran elevadas en casos en los que está elevada la calprotectina fecal²⁹.

Aún existen muchas dudas acerca del metaboloma en la EII, y hace falta identificar más metabolitos asociados con este padecimiento, si surgen del metabolismo de bacterias y cómo se involucran fisiopatológicamente en la enfermedad. La mayoría del metaboloma intestinal no está caracterizado, y la metabolómica no dirigida

tiene un gran potencial para identificar nuevas moléculas asociadas a enfermedades³³.

Predictores de evolución y de respuesta

La predicción de la evolución y de la respuesta del paciente a los agentes biológicos permitiría el inicio de la terapia más efectiva, previniendo complicaciones de la EII y evitando daños estructurales no reversibles. Existen diversos estudios que hablan sobre predictores de evolución y de respuesta en los pacientes con EII, que a continuación se exponen.

Endoscopia molecular

Es un enfoque novedoso para predecir la eficacia terapéutica del tratamiento anti-TNF en pacientes con EC. La endoscopia molecular consiste en la aplicación *in vivo* de un anticuerpo anti-TNF en la mucosa enferma con la copia endomicroscópica con láser confocal endoscópico, permitiendo visualizar mTNF en la mucosa y su cuantificación en esta. Los pacientes en los que se cuantificaron grandes cantidades de células mTNF mostraron una mayor tasa de respuesta clínica a la terapia anti-TNF en la semana 12, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0002$) en comparación con los pacientes con menor número de células mTNF; también se demostró que la respuesta clínica se mantuvo por 1 año de seguimiento y se asoció con curación de la mucosa³⁴.

Otro estudio con endoscopia molecular en pacientes con EC demostró que aquellos con mayor expresión celular de $\alpha 4\beta 7$ respondieron al tratamiento con vedolizumab. Dichas células se detectaron mediante endomicroscopia con láser confocal endoscópico *ex vivo* en biopsias intestinales³⁵.

Estos estudios demuestran que la endoscopia molecular puede ser de suma utilidad para predecir la respuesta a las terapias biológicas.

Transcriptómica

La secuenciación de ARN requiere el análisis de todas las transcripciones de ARNm presentes en una muestra. Para estos estudios se utilizan sondas predefinidas para cuantificar ARNm ya definido. Los estudios transcriptómicos son otra herramienta para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con EII. En un estudio de cohorte se incluyeron 24 pacientes y se utilizaron biopsias de colon a las que aplicaron una plataforma de microarreglos de ARNm para

describir la expresión de genes presentes en pacientes con CUCI o EC antes de la administración de infliximab³⁶. Hallaron 212 expresiones de transcripciones en biopsias de colon previo a la administración de infliximab y se compararon las muestras de pacientes que no respondieron y que sí respondieron al tratamiento, determinando que los genes TNFRSF11B, STC1, PTGS2, IL13RA2 e IL11 funcionan como predictores de remisión endoscópica ante infliximab³⁷. Analizando la expresión de los ARNm encontraron una citocina, la oncostatina M, y su receptor, cuya presencia predice no respuesta a la terapia anti-TNF²⁷. Otros predictores de respuesta al tratamiento son la abundante presencia de células plasmáticas y de macrófagos en biopsias de colon, asociado con fracaso a terapia con anti-TNF. En un estudio de cohorte que incluyó pacientes con EC previo al inicio de anti-TNF y se analizaron muestras de sangre para detectar específicamente la expresión de CCL7, CCR2 y TREM, se descubrió que TREM1 disminuido se correlaciona con ser no respondedor clínico al tratamiento³⁸.

Así como existen estudios que predicen la respuesta a la terapia con anti-TNF, también se han realizado estudios para predecir la respuesta a la terapia con antiintegrinas. Un ensayo clínico que incluyó 110 pacientes con CUCI evaluó la eficacia del etrolizumab (fármaco dirigido a la subunidad de integrina β 7) y encontró que las transcripciones que codifican la subunidad integrina α E y la enzima A eran significativamente mayores en las biopsias de pacientes respondedores a esta antiintegrina³⁹. Un estudio en el que se examinaron biopsias de pacientes con EII determinó que la presencia de células plasmáticas mediante tinción CD138+ era un biomarcador capaz de predecir la respuesta anti-TNF, siendo más alta en los no respondedores ($p = 0.0005$)⁴⁰.

Genética

Existe evidencia de estudios de susceptibilidad genética, con estudios genómicos que han identificado polimorfismos que se ven implicados en la vía de la IL-23, entre ellos STAT3, TYK2 IL23R e IL12A, y también polimorfismos en los *loci* que codifican ATG16L1 o IRGM, que se relacionan con la autofagia⁴⁰. También se han identificado polimorfismos del receptor de IL-23, que al ser homocigotos se correlacionan con una mayor tasa de respuesta al infliximab, y resultados similares se obtuvieron con el genotipo del fAS ligando CC o TC, que se asocia con una mayor tasa de respuesta clínica al anti-TNF en pacientes con EC⁴¹.

La identificación de estos enfoques ha culminado en detectar múltiples vías proinflamatorias y antiinflamatorias, y moléculas candidatas a ser medicamentos.

Inmunoperfilación

Mediante citometría de flujo y proteómica se pueden perfilar las vías de respuesta inmunitaria de pacientes con EII mediante muestras de sangre o biopsias de colon. Así fue como se demostró que una concentración de IL-22 > 15.5 pg/ml es predictor de respuesta al tratamiento con anti-IL-23, reduciendo el CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) más de 100 puntos a las 8 semanas de iniciar brazikumab⁴². La IL-22 se puede tomar como un biomarcador para predecir la respuesta a anti-IL-23.

Microbioma

La disbiosis en pacientes con EII se correlaciona con actividad de la enfermedad. En un metaanálisis se vio que con la corrección de esta mediante trasplante fecal hubo una remisión clínica estadísticamente significativa^{43,44}. En una cohorte de 85 pacientes con EII a quienes se administró vedolizumab se demostró que los pacientes con remisión clínica en la semana 14 tuvieron una mayor diversidad de microbiota intestinal, y se halló que *Roseburia inulinivorans* y *Burkholderiales* fueron abundantes en los pacientes respondedores, siendo un biomarcador predictor de respuesta al tratamiento⁴⁵.

Conclusiones

El incremento en el desarrollo de la tecnología en los últimos años ha permitido obtener el conocimiento para comprender en gran medida el desarrollo de las enfermedades inmunomediadas, las cuales se caracterizan por ser multifactoriales y tener periodos de recaída a pesar de un tratamiento óptimo. En la actualidad, en la EII los tratamientos no solo buscan el control de los síntomas, sino que su objetivo principal es llegar al punto de inicio del desarrollo de la cascada proinflamatoria para tener los menores episodios de actividad de la enfermedad y así lograr un adecuado control de la sintomatología y evitar complicaciones catastróficas a largo plazo, logrando un verdadero impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados. El sistema inmunitario es el encargado de realizar toda esta regulación, que puede ser regulación al alta o a la baja de la cascada inflamatoria.

La medicina de precisión tiene como objetivo ser la meta para tener una regulación total de la enfermedad, interviniendo en distintas áreas como el microbioma intestinal, el transcriptoma y el metaboloma. El microbioma tiene implicaciones desde el desarrollo de la tolerancia inmunitaria, la cual se supone que ocurre a temprana edad. Desde la infancia, el sistema inmunitario desarrolla tolerancia específica de antígenos producidos por la microbiota intestinal. Todas las moléculas que se generan dentro del microbioma se conocen como metabolitos, y el conjunto de ellas es el metaboloma. Es aquí donde intervienen las variantes genéticas que tienen una regulación con los sistemas de autofagia, como son NOD2 y ATG16L1, entre otras, que participan en la autofagia y la eliminación de patógenos, generando predisposición o resistencia a ciertos tipos de tratamiento como los anti-TNF^{7,46}. Las variantes genéticas identificadas dentro del transcriptoma hablan de la susceptibilidad que pueden tener estos pacientes a no responder y tener falla al tratamiento durante la evolución de la enfermedad⁴⁷. Al conjunto de todos los mecanismos aquí descritos se le conoce como «interactoma», que es un estado inflamatorio crónico que solo puede controlarse interviniendo en los componentes reguladores de la red de enfermedades⁴⁸. Esto es lo que esperamos en el futuro de la EI si logramos intervenir en todas estas vías, logrando detener el desarrollo de la cascada inflamatoria que lleva a las manifestaciones de la EI; ahora sabemos que no podemos lograr un tratamiento preciso y a largo plazo interviniendo a un solo nivel. La heterogeneidad en este grupo de pacientes es grande, y primero debemos identificar y caracterizar la susceptibilidad que tienen para lograr una intervención oportuna.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

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. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

- Iyengar R. Complex diseases require complex therapies. *EMBO Rep.* 2013;14:1039-42.
- Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med.* 2020;383:2652-64.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:17-30.
- Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e16291.
- Uhlir HH, Booth C, Cho J, Dubinsky M, Griffiths AM, Grimbacher B, et al. Precision medicine in monogenic inflammatory bowel disease: proposed mIBD REPORT standards. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20:810-28.
- McCauley JL, Abreu MT. Genetics in diagnosing and managing inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41:513-22.
- Rubin R. Precision medicine: the future or simply politics? *JAMA.* 2015;313:1089-91.
- National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease.* Washington (DC): National Academies Press (EUA); 2011.
- Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: from science to value. *Health Aff (Millwood).* 2018;37:694-701.
- Weersma RK, Xavier RJ; IBD Multi Omics Consortium; Vermeire S, Barrett JC. Multiomics analyses to deliver the most effective treatment to every patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2018;155:e1-4.
- Fiocchi C. Omics and multi-omics in IBD: no integration, no breakthroughs. *Int J Mol Sci.* 2023;24:14912.
- Shan Y, Lee M, Chang EB. The gut microbiome and inflammatory bowel diseases. *Annu Rev Med.* 2022;73:455-68.
- Bäckhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(Suppl 2):44-52.
- Schulfer AF, Battaglia T, Alvarez Y, Bijnens L, Ruiz VE, Ho M, et al. Intergenerational transfer of antibiotic-perturbed microbiota enhances colitis in susceptible mice. *Nat Microbiol.* 2018;3:234-42.
- Rimmer P, Iqbal T. Prognostic modelling in IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2023;67:101877.
- Libertucci J, Dutta U, Kaur S, Jury J, Rossi L, Fontes ME, et al. Inflammation-related differences in mucosa-associated microbiota and intestinal barrier function in colonic Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315:G420-31.
- Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, Normand S, De Arcangelis A, Haesler R, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest.* 2013;123:700-11.
- Al Nabhani Z, Dietrich G, Hugot JP, Barreau F. Nod2: the intestinal gate keeper. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006177.
- Bel S, Pendse M, Wang Y, Li Y, Ruhn KA, Hassell B, et al. Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine. *Science.* 2017;357:1047-52.

20. Richard ML, Lamas B, Liguori G, Hoffmann TW, Sokol H. Gut fungal microbiota: the yin and yang of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:656-65.
21. Limon JJ, Tang J, Li D, Wolf AJ, Michelsen KS, Funari V, et al. Malassezia is associated with Crohn's disease and exacerbates colitis in mouse models. *Cell Host Microbe.* 2019;25:377-88.e6.
22. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, Vlamakis H, Xavier RJ, Clardy J. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:12672-7.
23. Miyoshi J, Bobe AM, Miyoshi S, Huang Y, Hubert N, Delmont TO, et al. Peripartum antibiotics promote gut dysbiosis, loss of immune tolerance, and inflammatory bowel disease in genetically prone offspring. *Cell Rep.* 2017;20:491-504.
24. Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, Barry NA, Stefanowski J, Hao L, et al. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2014;158:1000-10.
25. Lee JWJ, Plichta D, Hogstrom L, Borren NZ, Lau H, Gregory SM, et al. Multi-omics reveal microbial determinants impacting responses to biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe.* 2021;29:1294-304.e4.
26. Rana N, Privitera G, Kondolf HC, Bulek K, Lechuga S, De Salvo C, et al. GSDMB is increased in IBD and regulates epithelial restitution/repair independent of pyroptosis. *Cell.* 2022;185:283-98.e17.
27. West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, Bullers SJ, Linggi B, Buonocore S, et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med.* 2017;23:579-89.
28. Martin JC, Chang C, Boschetti G, Ungaro R, Giri M, Grout JA, et al. Single-cell analysis of Crohn's disease lesions identifies a pathogenic cellular module associated with resistance to anti-TNF therapy. *Cell.* 2019;178:1493-508.e20.
29. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1415-22.
30. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:989-97.
31. Nayar S, Morrison JK, Giri M, Gettler K, Chuang LS, Walker LA, et al. A myeloid-stromal niche and gp130 rescue in NOD2-driven Crohn's disease. *Nature.* 2021;593:275-281.
32. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2011;411:603-6.
33. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:497-511.
34. Atreya R, Neumann H, Neufert C, Waldner MJ, Billmeier U, Zopf Y, et al. In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease. *Nat Med.* 2014;20:313-8.
35. Rath T, Bojarski C, Neurath MF, Atreya R. Molecular imaging of mucosal $\alpha 4\beta 7$ integrin expression with the fluorescent anti-adhesion antibody vedolizumab in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:406-8.
36. Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2009;58:1612-9.
37. Gaujoux R, Starosvetsky E, Maimon N, Vallania F, Bar-Yoseph H, Pressman S, et al. Cell-centred meta-analysis reveals baseline predictors of anti-TNF α non-response in biopsy and blood of patients with IBD. *Gut.* 2019;68:604-14.
38. Prins MM, Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Wildenberg ME, et al. Monocyte TREM-1 Levels Associate With Anti-TNF Responsiveness in IBD Through Autophagy and Fc γ -Receptor Signaling Pathways. *Front Immunol.* 2021;15:12:627535.
39. Tew GW, Hackney JA, Gibbons D, Lamb CA, Luca D, Egen JG, et al. Association between response to etrolizumab and expression of integrin E and granzyme A in colon biopsies of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2016;150:477-87.e9.
40. Digby-Bell JL, Atreya R, Monteleone G, Powell N. Interrogating host immunity to predict treatment response in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:9-20.
41. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, Ferrante M, Joossens S, van Schuerbeek N, et al. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:613-26.
42. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, Wagner J, et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1811-9.
43. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:156-64.
44. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;149:102-9.e6.
45. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, et al. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe.* 2017;21:603-10.e3.
46. Caruso R, Mathes T, Martens EC, Kamada N, Nusrat A, Inohara N, et al. A specific gene-microbe interaction drives the development of Crohn's disease-like colitis in mice. *Sci Immunol.* 2019;4:eaaw4341.
47. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491:119-24.
48. de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:739-49.

Desenlace quirúrgico en la historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre: un estudio retrospectivo en un periodo de 10 años (2013-2023)

Surgical outcome in the natural history of inflammatory bowel disease of Centro Médico Nacional 20 de Noviembre: a retrospective study over a period of 10 years (2013-2023)

Roxana T. Hernández-Rodríguez, Maricarmen Murillo-López, Sofía M. Narváez-Chávez, Mayra V. Ramos-Gómez, Jesús G. López-Gómez y Tomás Cortés-Espinosa

Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha convertido en una enfermedad global con una prevalencia creciente. Se clasifica en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (EC). A pesar del tratamiento médico, existen pacientes que requieren cirugía durante el curso de su enfermedad, debido a una enfermedad crónica refractaria, por lo que esta revisión incluye el desenlace quirúrgico de la EII del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido de enero de 2013 a febrero de 2023. Tipo de estudio: descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier. La probabilidad a los 10 años de estar libre de evento quirúrgico en colitis ulcerosa crónica inespecífica es del 91.26%, mientras que en EC es del 76.6% ($p = 0.005$). La EII sigue siendo un reto diagnóstico para el clínico, se requiere un diagnóstico preciso y a tiempo para conocer el tipo de medicamento que se empleará para lograr reducir el número de cirugías en EC en Latinoamérica, incluido nuestro centro de EII.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Procedimiento quirúrgico.

Abstract

The incidence of very early onset inflammatory bowel disease (IBD) is increasing. It is classified as ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Despite medical treatment, there are patients who require surgery during the course of their disease, due to a refractory chronic disease, so this review includes the surgical design of the IBD of the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre in the period from January 2013 to February 2023. Type of study: descriptive, transversal, retrospective and observational. A Kaplan-Meier analysis was performed. The 10-year probability of being free of a surgical event in UC was 91.26%, compared to CD 76.6% ($p = 0.005$). IBD continues to be a diagnostic challenge for the clinician; an accurate diagnosis and time are required to know the type of medication that will be used to reduce the number of CD surgeries in Latin America, included our IBD center.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Crohn's disease. Ulcerative colitis. Surgical procedures.

*Correspondencia:

Roxana T. Hernández-Rodríguez
E-mail: roxana28t@gmail.com
2696-6867 / © 2024 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: 13-05-2024

Fecha de aceptación: 20-05-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000046

Disponible en internet: 21-08-2024

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;98(2):29-32

www.IMIDSMexico.com

Introducción

La colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades intestinales inflamatorias (EII) crónicas evolutivas y destructivas¹. En todo el mundo, la EII conlleva un riesgo quirúrgico^{2,3}. La probabilidad de someterse a cirugía 10 años después del diagnóstico con EC es de alrededor del 40-70% y para CUCI del 32.4%⁴, sin embargo desconocemos en México su prevalencia a 10 años, desde que inicia su diagnóstico⁵.

Objetivo

Conocer el desenlace quirúrgico de la EII (CUCI y EC) en un periodo de 10 años en nuestro Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre.

Material y métodos

Se incluyó a 127 pacientes con EII del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido entre enero de 2013 y febrero de 2023. Tipo de estudio: descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. En la ficha electrónica de recolección de datos se registraron las siguientes variables: sexo, edad, comorbilidades personales, criterios de gravedad, distribución de la CUCI, clasificación de Montreal, scores de Mayo y SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) (E1 proctitis, E2 izquierda y E3 extensa o pancolitis) o localización de la EC (L1 íleon terminal, L2 colon, L3 ileocolónica y L4 localización digestiva alta), edad y año de diagnóstico de EII, tratamiento farmacológico para la EII (aminosalicilatos o tratamiento biológico), así como antecedentes de tratamiento quirúrgico.

Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de EII con criterios clínicos, bioquímicos, radiológicos, endoscópicos y posquirúrgicos.

Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y χ^2 sobre la base de intervención quirúrgica y el tipo de enfermedad, para comparar el tiempo hasta el evento quirúrgico según el tipo de EII (Fig. 1).

Resultados

Se encontró que de los 127 pacientes incluidos, el 71.6% (n = 91) tenían CUCI y el 28.3% (n = 36) EC. El desenlace quirúrgico para CUCI fue del 7.6% (n = 7) y de EC el 25% (n = 9). Las localizaciones más frecuentes de la enfermedad en el momento del diagnóstico fueron: 55.6% (n = 20) ileal (L1) y 58.2% (n = 53) colitis

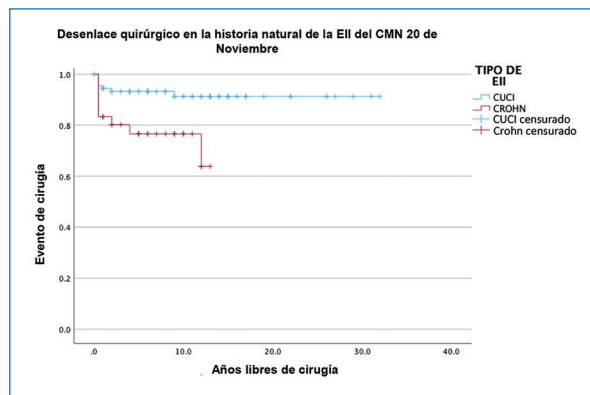


Figura 1. La probabilidad de que a los 10 años esté libre de cirugía en colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) es del 91.26%, comparado con enfermedad de Crohn, la probabilidad de que a los 10 años se esté libre de cirugía es del 76.6%.

extensa (E4). La media de edad al diagnóstico fue de 52 años. En CUCI, fueron hombres el 48.4% (n = 44) y mujeres el 51.6% (n = 47). Actividad al diagnóstico más frecuente, Mayo 2 el 35.2% (n = 32) y 3 el 39.6% (n = 36). El tratamiento de mantenimiento fue infliximab el 30.8% (n = 28), mesalazina el 23.1% (n = 21), adalimumab el 19.8% (n = 18), certolizumab el 14.3% (n = 13), ustekinumab el 8.8% (n = 8) y vedolizumab el 3.3% (n = 3). La comorbilidad más frecuente asociada fue colangitis esclerosante primaria (CEP), con un 6.6% (n = 6). Comparada con EC, se encontró que fueron hombres el 50% (n = 18) y mujeres el 50% (n = 18). SES-CD de 4 a 9 el 50% (n = 18), SES-CD de 10 a 17 el 44.4% (n = 16), SES-CD >18 el 5.6% (n = 2). El tratamiento de mantenimiento fue infliximab en el 30.6% (n = 11), mesalazina en el 22.2% (n = 8), adalimumab en el 16.7% (n = 6), certolizumab en el 13.9% (n = 5), ustekinumab en el 11.1% (n = 4) y vedolizumab en el 5.6% (n = 2) (Tabla 1). La comorbilidad más frecuente fue diabetes tipo 2, con el 5.6% (n = 2).

Con un análisis de Kaplan-Meier de probabilidad a los 10 años de estar libre de evento quirúrgico, en CUCI es del 91.26%, comparado con EC, del 76.6% ($p = 0.005$).

Discusión

En el transcurso de los 10 años incluidos en este estudio, se buscó analizar el desenlace quirúrgico de la EII durante la historia natural de la enfermedad en el CMN 20 de Noviembre, en México. Se observó el

Tabla 1. Características de la población con EII (n = 127 [100%])

Edad	
CU, n = 91	
Media	52.62
Mediana	55
Desviación estándar	17.72
Mínimo	18
Máximo	89
EC, n = 36	
Media	52.67
Mediana	55
Desviación estándar	16.65
Mínimo	21
Máximo	79
Sexo	
CU, n = 91 (100%)	
Hombre	44 (48.4%)
Mujer	47 (51.6%)
EC, n = 36 (100%)	
Hombre	18 (50%)
Mujer	18 (50%)
Actividad al diagnóstico	
CU, n = 91 (100%)	
Mayo 0	3 (3.3%)
Mayo 1	20 (22%)
Mayo 2	32 (35.2%)
Mayo 3	36 (39.6%)
EC, n = 36 (100%)	
SES-CD 4 a 9	18 (50%)
SES-CD 10 a 17	16 (44.4%)
SES-CD > 18	2 (5.6%)
Localización endoscópica	
CU, n = 91 (100%)	
Proctitis	19 (20.9%)
Colitis lado izquierdo	19 (20.9%)
Colitis extensa	53 (58.2%)
EC, n = 36 (100%)	
Ileal	20 (55.6%)
Colónica	11 (30.6%)
Ileocolónica	5 (13.9%)
Tratamiento	
CU, n = 91 (100%)	
Mesalazina	21 (23.1%)
Infliximab	28 (30.8%)
Ustekinumab	8 (8.8%)
Adalimumab	18 (19.8%)
Vedolizumab	3 (3.3%)
Certolizumab	13 (14.3%)
EC, n = 36 (100%)	
Mesalazina	8 (22.2%)
Infliximab	11 (30.6%)
Ustekinumab	4 (11.1%)
Adalimumab	6 (16.7%)
Vedolizumab	2 (5.6%)
Certolizumab	5 (13.9%)

(Continues)

Tabla 1. Características de la población con EII (n = 127 [100%]) (continued)

Comorbilidades	
CU, n = 91 (100%)	
Ninguna	60 (65.9%)
Diabetes tipo 2	5 (5.5%)
HAS	5 (5.5%)
Diabetes tipo 2 + HAS	4 (4.4%)
CEP	6 (6.6%)
Otras	11 (12.1%)
EC, n = 36 (100%)	
Ninguna	26 (72.2%)
Diabetes tipo 2	2 (5.6%)
HAS	2 (5.6%)
Diabetes tipo 2 + HAS	1 (2.8%)
CEP	1 (2.8%)
Otras	4 (11.1%)
Existencia de cáncer	
CU, n = 91 (100%)	
No	81 (89.9%)
Sí	10 (11%)
EC, n = 36 (100%)	
No	34 (94.4%)
Sí	2 (5.6%)
Cirugía	
CU, n = 91 (100%)	
No	84 (92.3%)
Sí	7 (7.6%)
EC, n = 36 (100%)	
No	27 (75%)
Sí	9 (25%)

CEP: colangitis esclerosante primaria; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HAS: hipertensión arterial sistémica; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.

tratamiento en los pacientes incluidos, los cuales podían tener tratamiento clínico y/o quirúrgico. Basavaraj et al.³ encontraron que los pacientes que requieren cirugía por EC son más numerosos que por CU. En nuestra cohorte de EC, coincidimos en que dichos pacientes tienen mayor frecuencia de intervención quirúrgica a 10 años. Kotze et al.⁴ concluyen en su estudio que con la incorporación en aumento de la terapia biológica, la cirugía para la EII disminuyó con el tiempo. En Chile se realizaron cirugías al 57.0% de los pacientes con EC y el 18.0% de los pacientes con CU durante el periodo 1990-2002; estos valores disminuyeron al 38.0% y 5.0%, respectivamente, durante el periodo 2012-2015. En Perú, el 6.9% de los pacientes con CU recibieron colectomías en el periodo 2001-2003 y el 6.2% en 2004-2014⁴. Haz clic o pulse aquí para escribir texto.. Contrastando con nuestro estudio, el análisis de Kaplan-Meyer de

probabilidad a los 10 años de estar libre de evento quirúrgico en CUCI es del 91.26%, comparado con EC, del 76.6%, lo que podría deberse al aumento de la terapia biológica.

SEn resumen, en esta revisión del desenlace quirúrgico de la EII (CUCI y EC) y de sus características epidemiológicas en un periodo de 10 años en nuestro CMN 20 de Noviembre se observa que la incidencia de desenlaces quirúrgicos ha disminuido, coincidiendo con el aumento del uso de terapia biológica. Esta revisión obtiene características similares a las descritas de la EII en América México.

Conclusiones

La EII sigue siendo un reto diagnóstico para el clínico, se requiere un diagnóstico preciso y a tiempo para conocer el tipo de medicamento que se empleará para lograr reducir el número de cirugías en EC en Latinoamérica, incluido nuestro centro de EII.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

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. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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. Fucilini LMP, Genaro LM, Sousa DCE, Coy CSR, Leal RF, Ayrizono MLS. Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in a Brazilian referral center. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(4):483-90.
2. Baker DM, Folan AM, Lee MJ, Jones GL, Brown SR, Lobo AJ. A systematic review and meta-analysis of outcomes after elective surgery for ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2021;23(1):18-33.
3. Kerur B, Benchimol EI, Fiedler K, Stahl M, Hyams J, Stephens M, et al. Natural history of very early onset inflammatory bowel disease in North America: a retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(3):295-302.
4. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(2):304-12.
5. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez A, et al. Inflammatory bowel disease in Mexico: epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85(3):246-56.

Periodo desde la aparición de síntomas gastrointestinales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal hasta el ingreso a un centro de alta especialidad en México

Period from the appearance of gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease until admission to a highly specialized center in Mexico

Maricarmen Murillo-López, Roxana T. Hernández-Rodríguez, María F. Rivas-Orihuela, Alexandra Lazcano-Ornelas, Tomás Cortés-Espinosa y Jesús G. López-Gómez

Centro de Enfermedad inflamatoria intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una de las patologías inmunomediadas con afección tanto gastrointestinal como extraintestinal. Tiene una presentación variable dependiendo de su clasificación, colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) o enfermedad de Crohn. A pesar de ser una patología en la que el inicio del tratamiento es crucial, ya que podría progresar hasta eventos quirúrgicos como resección intestinal o incluso la muerte, es una patología epidemiológicamente poco estudiada en nuestro país. Toma relevancia conocer sus manifestaciones clínicas principales, así como la identificación temprana para lograr el inicio del tratamiento adecuado de manera pertinente y personalizada, con adecuada referencia a los sistemas hospitalarios que cuenten con el tratamiento necesario para cada paciente. En este estudio se incluyeron 145 pacientes y se evaluó el tiempo promedio que transcurre desde que un paciente inicia con datos clínicos de EII hasta que llega a un centro de alta especialidad para su abordaje, tratamiento o ajuste de este. Se observó que el envío a esta unidad fue mayor en los pacientes con CUCI, así como también las hospitalizaciones por actividad en un periodo evaluado a 10 años.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Inicio de síntomas. Diagnóstico. Ingreso a alta especialidad. Tratamiento.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is one of the immune-mediated pathologies with both gastrointestinal and extraintestinal involvement. It has a variable presentation depending on its classification, nonspecific chronic ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease. Despite being a pathology in which the initiation of treatment is crucial since it could progress to surgical events such as intestinal resection or even death, it is an epidemiologically understudied pathology in our country. It is important to know its main clinical manifestations as well as early identification to achieve the initiation of appropriate treatment in a pertinent and personalized manner, with adequate reference to the hospital systems that have the necessary treatment for each patient. In this study, 145 patients were included and the average time that elapses from when a patient begins with clinical signs of IBD until they arrive at a highly specialized center for their approach, treatment or adjustment was evaluated. It was observed that referral to this unit was higher in patients with UC, as well as hospitalizations due to activity in a period evaluated over 10 years.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Onset of symptoms. Diagnosis. Admission to high speciality. Treatment.

*Correspondencia:

Maricarmen Murillo-López
E-mail: maricarmen.mlopez7@gmail.com
2696-6867 / © 2024 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: 17-06-2024

Fecha de aceptación: 24-06-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000047

Disponible en internet: 21-08-2024

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;98(2):33-35

www.IMIDSMexico.com

Introducción

En la Secretaría de Salud en México, año 2015, se identificó una prevalencia de enfermedad de Crohn (EC) de 8.1 en mujeres y 8.4 en hombres, y de colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) 27.7 en mujeres y 26.9 en hombres; en ambos grupos más de una tercera parte de los pacientes con edad mayor a los 50 años.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica que de no ser tratada de manera adecuada progresa. Se ha observado que la prevalencia de hospitalización por actividad puede estar asociada, se observó una prevalencia de hospitalización de 0.91 en EC comparada con 4.42 en CUCI, siendo más del 40% de los pacientes mayores de 50 años de edad¹. De igual forma, se asocia con múltiples consecuencias como complicaciones clínicas, eventos quirúrgicos y empeoramiento de la calidad de vida². Al ser un estado inflamatorio constante puede generar lesión estructural, enfermedad fistulizante, penetración, abscesos, displasia e incluso cáncer, siendo necesario el manejo quirúrgico de algunas complicaciones hasta en el 15 y 50% de los pacientes con CUCI y EC respectivamente^{3,4}. En una revisión sistemática se tomaron bases de Europa, Asia, Norteamérica y Sudamérica, observando un retraso en el diagnóstico de EII entre 2 y 12 meses para CUCI, y de 2 a 26 meses para EC⁵. Sin embargo, si la enfermedad es diagnosticada antes de que aparezcan complicaciones, la probabilidad de éxito del tratamiento es mayor, pero la inflamación subclínica es complicada de diagnosticar⁶.

En México existen pocos estudios epidemiológicos sobre la EII. Es de importancia conocer el tiempo promedio en el que se inicia manejo en un centro de tercer nivel de manera especializada, ya que el desenlace de los pacientes, la respuesta al tratamiento y la calidad de vida suelen estar asociados.

Objetivo

Conocer el periodo en meses desde que se presentan síntomas gastrointestinales en pacientes con EII, hasta la llegada a nuestra unidad, un centro de alta especialidad en la Ciudad de México.

Método

Se incluyeron 145 pacientes con diagnóstico de EII derechohabientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en un periodo de 10 años. Tipo de estudio:

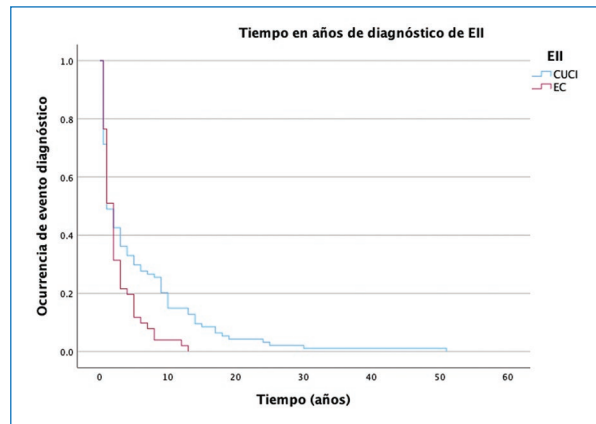


Figura 1. El grupo de EC tiene un diagnóstico más temprano que la CUCI. Los pacientes con CUCI tardan 5.2 años desde su primer síntoma a la llegada de atención hospitalaria para su diagnóstico ($p = 0.018$). Los pacientes con EC tardan 2.5 años desde su primer síntoma a la llegada de atención hospitalaria para su diagnóstico ($p = 0.018$). CUCI: colitis ulcerosa crónica inespecífica; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. En la ficha electrónica de recolección de datos se registraron las siguientes variables: sexo, edad, año de inicio de síntomas, año de diagnóstico de EII, número de hospitalizaciones y tratamiento farmacológico para la EII (aminosalicilatos o tratamiento biológico).

Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de EII con criterios clínicos, bioquímicos, radiológicos y endoscópicos.

Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y χ^2 para comparar el tiempo hasta el diagnóstico según el tipo de EII desde la presentación del primer síntoma, mostrados en la Fig. 1, así como existencia de ingresos hospitalarios por EII en su historia natural de la enfermedad, mostrados en la Fig. 2.

Resultados

Se encontró que de los 145 pacientes incluidos, los pacientes con CUCI tardan 5.2 años desde su primer síntoma a la llegada de atención hospitalaria para su diagnóstico y los pacientes con EC tardan 2.5 años desde su primer síntoma a la llegada de atención hospitalaria para su diagnóstico ($p = 0.018$) (Fig. 1). El grupo de EC tiene un diagnóstico más temprano, lo que podría estar asociado con la presentación de manifestaciones clínicas más abruptas e identificables para el médico de primer contacto. En cuanto

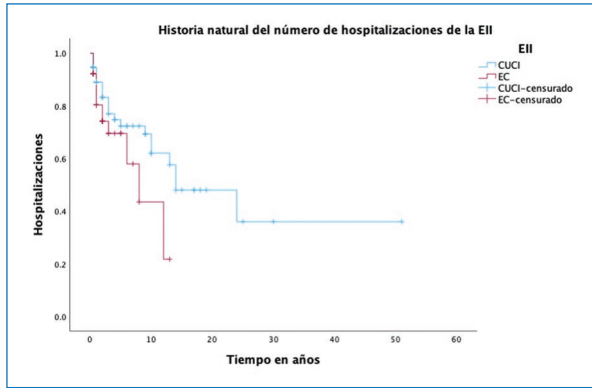


Figura 2. El grupo de CUCI tiene mayor número de ingresos hospitalarios que la EC ($p = 0.097$). CUCI: colitis ulcerosa crónica inespecífica; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

al número de hospitalizaciones, los pacientes con CUCI tienen mayor número de ingresos hospitalarios que la EC ($p = 0.097$) (Fig. 2).

Discusión

En este estudio se identificó que desde el primer síntoma existe un periodo mayor entre el envío a un tercer nivel de los pacientes con CUCI comparado con EC; estos resultados son similares al número de recaídas con ingreso hospitalario secundario a actividad, donde los pacientes con CUCI presentan mayor número de hospitalizaciones. Estos resultados se comparan con la literatura mexicana, en donde se observó mayor prevalencia de CUCI y mayor incidencia de casos hospitalizados, hasta cuatro veces más comparada con el grupo de Crohn.

Esto podría estar asociado con la presentación de la enfermedad, así como en el mayor número de pacientes diagnosticados con CUCI; observando que el mismo grupo que presenta mayor retraso en envío a tercer nivel también presenta mayor número de hospitalizaciones durante cierto periodo.

Conclusiones

Se requieren más estudios para lograr determinar las múltiples causas de atraso en el tratamiento dirigido, así como la identificación de la enfermedad para lograr un tratamiento oportuno interviniendo en la progresión

de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

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. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez 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.
2. Jayasooriya N, Baillie S, Blackwell J, Bottle A, Petersen I, Creese H, et al. Systematic review with meta-analysis: time to diagnosis and the impact of delayed diagnosis on clinical outcomes in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(6):635-52.
3. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, et al. ECCO Guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis.* 2023;17:827-54.
4. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:496-505.
5. Cross E, Saunders B, Farmer AD, Prior JA. Diagnostic delay in adult inflammatory bowel disease: a systematic review. *Indian J Gastroenterol.* 2023;42(1):40-52.
6. Cantoro L, Monterubbiansi R, Falasco G, Camastra C, Pantanella P, Allocca M, et al. The earlier you find, the better you treat: red flags for early diagnosis of inflammatory bowel disease. *Diagnostics.* 2023;13:3183.