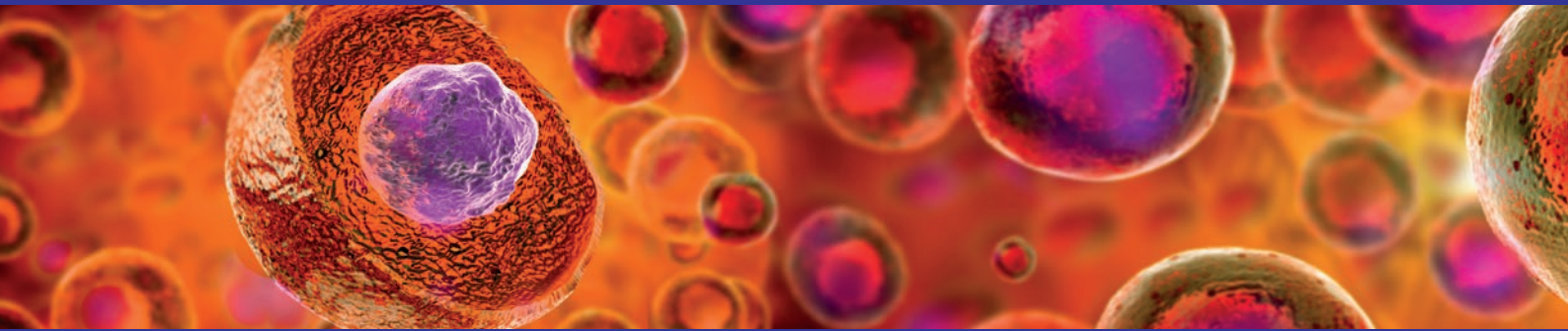


IMIDs

Revista Mexicana de
Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas



Volume 4 • Number 3 • 2024

Artículos de revisión

- Desarrollo de alteraciones hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal 97
Javier I. Carrillo-Rojas, Sarahí Ontiveros-López, Guillermo Meléndez-Mier, Francisca Silva-Martínez y Nallely Bueno-Hernández
- Bases clínicas en la enfermedad inflamatoria intestinal 105
Jorge Gutiérrez-Galicia, César A. Ballado-Osorio y Jesús B. Rivera-Quiroz



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

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.: 10135AMEX243

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.

Desarrollo de alteraciones hepatobiliares en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Development of hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease

Javier I. Carrillo-Rojas¹, Sarahí Ontiveros-López¹, Guillermo Meléndez-Mier², Francisca Silva-Martínez¹ y Nallely Bueno-Hernández^{3*}

¹Servicio de Gastroenterología, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México; ²Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León; ³Laboratorio de Proteómica y Metabólica, Dirección de Investigación, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) desarrollarán manifestaciones extraintestinales que pueden afectar al hígado, la vesícula o la vía biliar y la prevalencia se modifica por diferentes factores de riesgo. **Objetivo:** Identificar las alteraciones hepatobiliares más frecuentes en pacientes con EII. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal en pacientes con diagnóstico confirmado de EII; el diagnóstico de enfermedad hepatobiliar se confirmó por datos clínicos, bioquímicos y ecografía. El análisis estadístico se realizó con SPSS V25 y se consideró un valor de p significativo si menor a 0.05. **Resultados:** Se incluyeron 259 pacientes, de los cuales 194 tenían colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y 65 enfermedad de Crohn (EC). Se encontró una prevalencia de esteatosis hepática (EH) del 20.2%, colangitis esclerosante primaria del 5.0% y colelitiasis del 2.7%; todas predominaron en pacientes con CUCI sobre EC. Los pacientes con CUCI que desarrollaron EH presentaron diabetes como factor de riesgo (19.4 vs. 6.3%; $p = 0.020$), distinto de lo observado en EC, donde no hubo diferencias en las variables demográficas, comorbilidades o tratamientos empleados. **Conclusiones:** La EH representa la manifestación hepatobiliar más frecuente en pacientes con EII. Los pacientes con CUCI tuvieron con mayor frecuencia manifestaciones hepatobiliares y la diabetes fue la comorbilidad más frecuente.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. CUCI. Enfermedad de Crohn. Esteatosis hepática. Manifestaciones hepatobiliares.

Abstract

Introduction: Patients with inflammatory bowel disease (IBD) will develop extraintestinal manifestations that can affect the liver, gallbladder, or bile duct, and different risk factors modify the prevalence. **Objective:** To identify the most frequent hepatobiliary alterations in patients with IBD. **Material and methods:** A cross-sectional study was carried out in patients with a confirmed diagnosis of IBD; clinical, biochemical and ultrasound data confirmed the diagnosis of hepatobiliary disease. Statistical analysis was performed with SPSS V25 and a significant p -value of less than 0.05 was considered. **Results:** We included 259 patients of whom 194 had idiopathic chronic ulcerative colitis (UC) and 65 had Crohn's disease (CD). Prevalence of hepatic steatosis (HS) was 20.2%, primary sclerosing cholangitis 5% and cholelithiasis 2.7%; all predominated in patients with UC. Patients with UC who developed HS had diabetes as a risk factor (19.4 vs. 6.3%; $p = 0.020$), different from that observed in CD, where there were no differences in demographic variables, comorbidities, or treatments used.

*Correspondencia:

Nallely Bueno-Hernández
E-mail: nallely_bh5@yahoo.com.mx
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: 19-07-2024

Fecha de aceptación: 16-08-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000048

Disponible en internet: 04-11-2024

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;98(3):97-104

www.IMIDSMexico.com

Conclusions: *HS represents the most frequent hepatobiliary manifestation in patients with IBD. Patients with UC had hepatobiliary manifestations more frequently and diabetes was the most common comorbidity.*

Keywords: *Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Hepatic steatosis. Hepatobiliary manifestations.*

Antecedentes

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende a la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC)^{1,2}; ambas cursan con manifestaciones extraintestinales durante la evolución de la enfermedad^{3,4}. Estudios recientes han descrito que el 5% de los pacientes podrían desarrollar alguna enfermedad hepatobiliar, estas pueden ser intrínsecas a la fisiopatología de la CUCI o EC, o atribuidas a comorbilidades presentes o el consumo de ciertos fármacos. La manifestación hepatobiliar asociada con mayor frecuencia es la colangitis esclerosante primaria (CEP), sobre todo en pacientes con CUCI. No obstante, existen otras que también se encuentran con frecuencia: colelitiasis, colecistitis, trombosis de la vena porta, toxicidad hepática secundaria a fármacos y esteatosis hepática (EH), entre otros⁵⁻⁷.

En los últimos años se ha prestado especial atención a la EH, ya que representa la hepatopatía crónica más frecuente a nivel mundial, y en México se posiciona como la principal causa de cirrosis hepática desde el 2012⁸; aunque la etiología puede ser multifactorial, existen mecanismos intrínsecos de la EII que, de forma independiente a los factores de riesgo clásicos, favorecen el desarrollo de EH agravando el pronóstico y respuesta al tratamiento⁹, sin embargo no existen reportes en México que muestren la epidemiología de estas dos entidades.

El objetivo de este estudio fue identificar las manifestaciones hepatobiliares presentes en pacientes con EII en un hospital de referencia y representación poblacional en México.

Método

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal en pacientes pertenecientes a la clínica de EII atendidos por el servicio de gastroenterología del hospital en el periodo comprendido entre 2017 y 2022.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo bajo los estatutos de la Ley General de Salud en materia de investigación en

México y la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación del hospital con el número R-2023-3501-079.

Selección de los participantes

Se incluyeron pacientes por muestreo consecutivo con diagnóstico confirmado de CUCI o EC, mayores de 18 años, ambos sexos y que acudieran a consulta de seguimiento. Se excluyeron aquellos pacientes que no presentaran una historia clínica completa, embarazadas o que se pudieran evaluar por la gravedad de la enfermedad.

Clasificación de la extensión y diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal

El diagnóstico de EII se confirmó por histología de acuerdo con los criterios de Lennard Jones¹⁰, que engloban características clínicas, radiológicas e histopatológicas, ya sea en biopsia por vía endoscópica o en pieza quirúrgica. Para todos los pacientes, la extensión de la enfermedad se estableció mediante la clasificación de Montreal¹¹. En los pacientes con CUCI, se clasificó como E1 a los que presentaron actividad de la enfermedad confinada al recto, E2 para la extensión que alcanza el ángulo esplénico y E3 para la afectación pancolónica. Los pacientes con EC se agruparon de acuerdo con la edad de diagnóstico y se clasificó como A1 si era menor de 16 años, A2 si la edad fue de 17 a 40 años y A3 si fue mayor de 40 años. Respecto a la localización de la enfermedad, se consideró L1 para enfermedad ileal, L2 colónica y L3 ileocolónica, agregando +4 si había afectación del tracto digestivo superior. El fenotipo de la enfermedad se clasificó en B1 si era inflamatorio, B2 estenosante y B3 penetrante, agregando «p» en caso de afectación perianal. En la evaluación del tratamiento, se consideró el uso actual o previo de los fármacos como esteroides, inmunosupresores y/o terapia biológica. En los pacientes con EC, el tratamiento empleado se evaluó por grupo de edad (A), localización (L) y comportamiento de la enfermedad (B)^{1,10}. El médico de base tomó los datos de sexo, edad al diagnóstico, toxicomanías, comorbilidades, tratamientos empleados, peso, talla e índice de masa corporal (IMC).

Diagnóstico de alteraciones hepatobiliares **Resultados**

Las pruebas de función hepática (PFH) recabadas corresponden a las de ingreso a la clínica de EII y las últimas en el registro electrónico de laboratorios institucional al momento del estudio, de uno a cuatro años después del ingreso. Las alteraciones se definieron en las siguientes categorías: hipertransaminasemia, si la elevación de la aspartato aminotransferasa y/o alanina aminotransferasa (ALT) era más de tres veces el límite superior normal (LSN); colestasis, si presentaba elevación de fosfatasa alcalina (FA) 1.5 veces LSN y/o gammaglutamil transferasa tres veces LSN; patrón mixto, si el factor R (relación ALT/FA) era de 2 a 5 puntos; e hiperbilirrubinemia, si la bilirrubina total era mayor de 3.0 mg/dl¹¹.

Para el diagnóstico de EH se realizó mediante ecografía con transductor convexo de baja frecuencia (2.5-5.0 MHz); el criterio empleado fue el aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático, igualando o superando la ecogenicidad de la corteza renal. El diagnóstico de CEP se integró con hallazgos bioquímicos por la presencia de colestasis y se confirmó si en la colangiografía por resonancia magnética en secuencias T2, FIESTA (*fast imaging employing steady-state acquisition*) y radiales se apreciaban los cambios estructurales característicos en las vías biliares (zonas focales o difusas de estenosis, que alternan con segmentos normales e involucran cualquier segmento del árbol biliar intrahepático y/o extrahepático)¹².

Tamaño de muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó una fórmula por proporciones considerando que el ingreso anual de pacientes potencialmente seleccionados es de 1,000, con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 3% el resultado fue 217 pacientes, se consideró el 15% de pérdidas, por lo que el total de pacientes debía ser 255.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS V25. Se compararon medias con la prueba t de Student; se buscaron asociaciones con tablas cruzadas y se determinaron las diferencias categóricas de la población mediante χ^2 . La dependencia entre las variables cuantitativas fue analizada con coeficiente de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$.

Datos demográficos

Se evaluaron 259 pacientes, de los cuales 194 pacientes tuvieron CUCI (74.9%) y 65 tuvieron EC (25.1%) (Fig. 1). La edad promedio de los pacientes fue 46.7 ± 15.1 en CUCI y 53.5 ± 18.2 en EC ($p = 0.008$). La edad de diagnóstico fue 35.7 ± 14.6 para CUCI y 42.8 ± 16.1 para EC ($p = 0.002$) (Tabla 1).

El 20% de los pacientes con EII tuvieron consumo de alcohol; el tabaquismo predominó en EC sin llegar a ser significativo. Las comorbilidades reportadas con más frecuencia fueron hipertensión arterial sistémica (HAS) (11.2%), diabetes (8.5%) e hipotiroidismo (4.2%); el diagnóstico de diabetes fue más frecuente en CUCI (9.2 vs. 6.1%), mientras que el de HAS (9.7 vs. 15.3%) e hipotiroidismo (4.1 vs. 4.6%) fueron más frecuentes en EC (Tabla 1).

En los pacientes con CUCI, la afectación pancolónica fue la forma más frecuente (76.3%); al comparar a los pacientes con proctitis vs. pancolitis, el peso (74.3 ± 11.01 vs. 65.6 ± 12.9 ; $p = 0.038$) y el IMC (27.4 ± 2.5 vs. 24.8 ± 4.0 ; $p = 0.011$) fueron mayores en el grupo de proctitis. Los pacientes con EC tuvieron significativamente más uso de esteroides y terapia biológica comparado con los pacientes con CUCI (59.8 vs. 76.9, $p = 0.013$ y 27.3 vs. 46.2, $p = 0.005$, respectivamente).

En EC se encontró mayor predominio del sexo femenino respecto al masculino (36 vs. 29%). El uso de esteroides fue superior en el fenotipo fistulizante, sin diferencia estadística significativa.

Manifestaciones hepatobiliares

De los pacientes incluidos, 198 contaban con ecografía (147 en CUCI y 51 en EC); de estos el 20.2% tuvieron diagnóstico de EH, siendo más frecuente en CUCI que en EC (24.5 vs. 7.8%; $p = 0.011$). La media de IMC fue menor y la diabetes fue más frecuente (19.4 vs. 6.3%; $p = 0.020$) en los pacientes que desarrollaron EH. Al comparar los pacientes que desarrollaron EH y los que no la presentaron, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de toxicomanías (etilismo y tabaquismo), HAS, hipotiroidismo o en los tratamientos empleados (Tabla 2).

En pacientes con EC no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos etarios. El 75% de los pacientes se presentaron con fenotipo estenosante (B1 25%, B2 75%, B3 0%; $p = 0.003$); todos

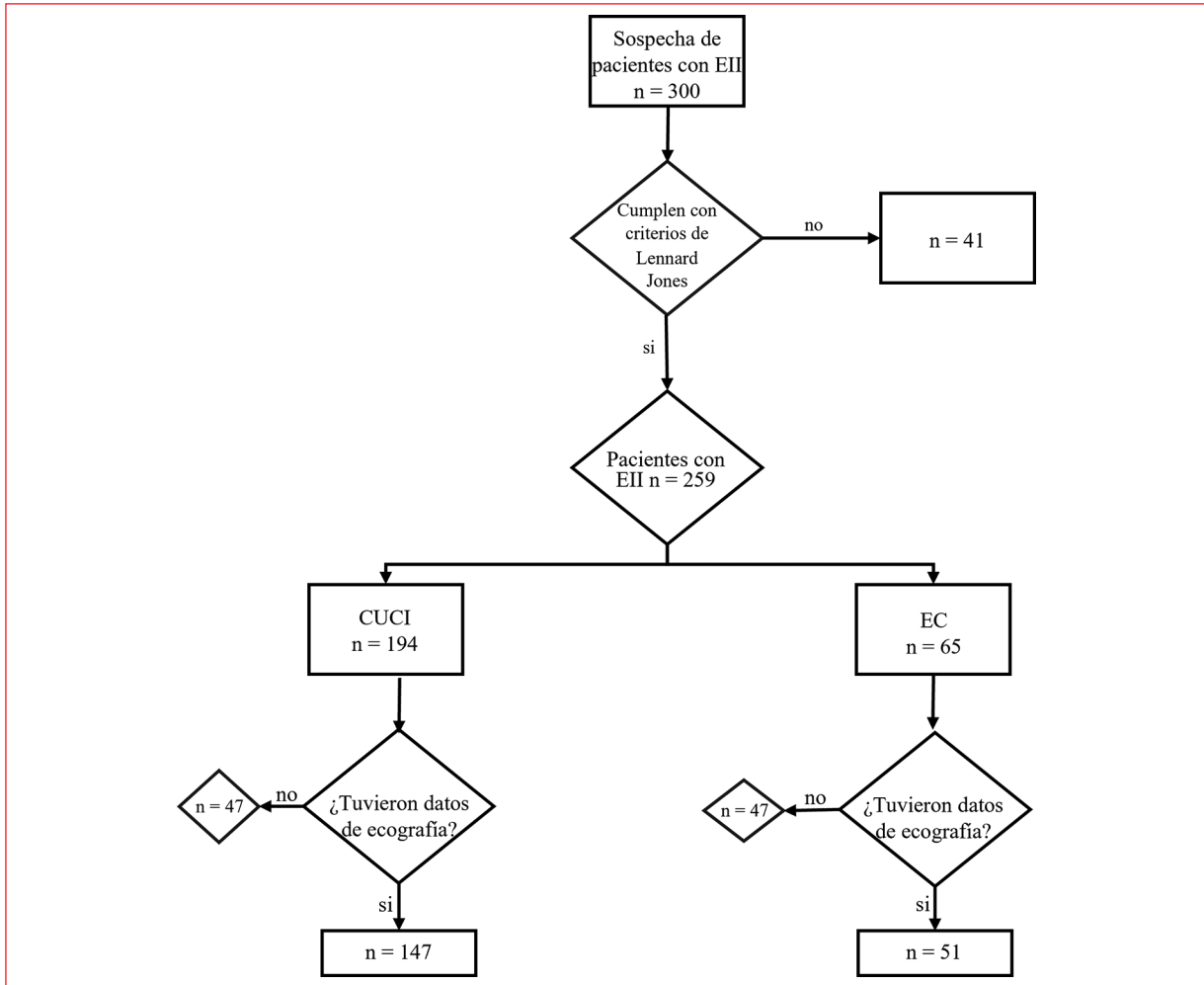


Figura 1. Diagrama de flujo de la evaluación de pacientes de acuerdo con los lineamientos STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

tuvieron antecedentes de uso de esteroides. Se encontró una prevalencia de EH del 7.8%. Al comparar los pacientes que presentaron EH con los que no la presentaron, no hubo diferencias estadísticamente significativas en etilismo, tabaquismo presencia de comorbilidades (diabetes, HAS, hipotiroidismo) o los tratamientos empleados (Tabla 3).

La EH fue más frecuente en pacientes con CUCI vs. EC, sin embargo la alteración en las PFH al momento del diagnóstico de EH fue más frecuente en EC que en CUCI (23.1 vs. 16.5%; $p = 0.037$) (Fig. 2).

Finalmente, tanto en CUCI como en EC las manifestaciones más frecuentes fueron EH, CEP y colecistitis, sin embargo en CUCI también se encontraron pacientes con hepatitis autoinmune (HAI), infección por virus de la hepatitis C (VHC), colecistitis y colangitis.

Discusión

En el presente estudio se buscó caracterizar y evaluar las manifestaciones hepatobiliares presentes en la población con EII en México. Las características demográficas y clínicas de los pacientes fueron similares a las reportadas en otros estudios, sin embargo en nuestra población la afectación pancolónica fue la presentación predominante en pacientes con CUCI; en EC, el tipo ileal, ileocolónico, los fenotipos inflamatorios y estenosante fueron los más frecuentes. Esta distribución concuerda con los hallazgos de estudios internacionales^{2,13-15}.

La EH representa la hepatopatía más frecuente encontrada en nuestro grupo de estudio, siendo mayor en CUCI que en EC, similar a lo reportado en

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Variable	CUCI (n = 194)	EC (n = 65)	p
Sexo, n (%)			
Hombre	68 (35.0)	29 (44.6)	0.917
Mujer	106 (65.0)	36 (55.4)	
Edad actual, $\bar{x} \pm DE$ (años)	46.7 \pm 15.1	53.5 \pm 18.2	0.008
Edad de diagnóstico, $\bar{x} \pm DE$ (años)	35.7 \pm 14.6	42.8 \pm 16.1	0.002
Peso, $\bar{x} \pm DE$ (kg)	66.2 \pm 13.1	64.6 \pm 13.4	0.395
IMC, kg/m ²	25.0 \pm 4.0	24.9 \pm 3.9	0.770
Etilismo, n (%)	39 (20.1)	13 (20)	0.986
Tabaquismo, n (%)	39 (20.1)	19 (29.2)	0.127
Comorbilidades, n (%)			
Diabetes	18 (9.3)	4 (6.2)	0.434
HAS	19 (9.8)	10 (15.4)	0.216
Hipotiroidismo	8 (4.1)	3 (4.6)	0.865
Tratamiento, n (%)			
Esteroides	116 (59.8)	50 (76.9)	0.013
Metotrexato	8 (4.1)	14 (21.5)	< 0.001
Azatioprina	105 (54.1)	35 (53.8)	0.969
Terapia biológica	53 (27.3)	30 (46.2)	0.005
Manifestaciones hepatobiliares, n (%)			
Esteatosis hepática*	36 (24.4)	4 (7.8)	0.011
CEP	11 (6.2)	2 (3.1)	0.407
Colelitiasis	7 (3.6)	0 (0)	0.121
HAI	4 (2.1)	0 (0)	0.243
Infección por VHC	2 (1.0)	0 (0)	0.411
Colecistitis	1 (0.5)	1 (0.5)	0.415
Colangitis	1 (0.5)	0 (0)	0.411

*El porcentaje se calculó considerando únicamente a los pacientes que tuvieron ultrasonido para su evaluación (147 en CUCI y 51 en EC).

X: media; CBP: colangitis esclerosante primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; DE: desviación estándar; EC: enfermedad de Crohn; HAI: hepatitis autoinmune; HAS: hipertensión arterial sistémica; IMC: índice de masa corporal; p: grado de significación; VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C.

la literatura internacional, donde los estudios habían mostrado una prevalencia del 20%^{16,17}. Al tratarse de una enfermedad multifactorial, muchos autores no la reconocen como una manifestación hepatobiliar secundaria a la EII, no obstante, se han sugerido mecanismos intrínsecos por los que la EII puede favorecer el depósito hepático de grasa, principalmente la alteración de la barrera intestinal que da lugar a un estado proinflamatorio por diversos mecanismos que incluyen la disfunción del tejido adiposo, disminución en los niveles de adiponectina y aumento en los niveles de leptina, traslocación bacteriana y desregulación de la inmunitaria^{18,19}. Además, se ha demostrado que

Tabla 2. Comparativo de pacientes con CUCI que desarrollaron EH

Variable	Con EH (n = 36)	Sin EH (n = 111)	p
Sexo, n (%)			
Hombres	19 (52.7)	48 (43.2)	0.318
Mujeres	17 (47.2)	63 (56.7)	
Edad actual, $\bar{x} \pm DE$ (años)	49.3 \pm 13.6	45.6 \pm 13.3	0.164
Edad de diagnóstico, $\bar{x} \pm DE$ (años)	38.4 \pm 14.6	34.7 \pm 12.9	0.177
Peso, $\bar{x} \pm DE$ (kg)	65.4 \pm 13.2	66.9 \pm 13.5	0.548
IMC, kg/m ²	24.8 \pm 4.3	25.2 \pm 4.1	0.612
Etilismo, n (%)	9 (25)	21 (18.9)	0.431
Tabaquismo, n (%)	6 (16.6)	22 (19.8)	0.675
Comorbilidades, n (%)			
Diabetes	7 (19.4)	7 (6.3)	0.020
Hipertensión arterial	4 (11.1)	12 (10.8)	0.960
Hipotiroidismo	3 (8.3)	5 (4.5)	0.379
Tratamiento, n (%)			
Esteroides	23 (63.8)	70 (63.0)	0.929
Metotrexato	2 (5.5)	6 (5.4)	0.972
Azatioprina	23 (63.8)	58 (52.2)	0.223
Terapia biológica	6 (16.6)	31 (27.9)	0.176

\bar{x} : media; CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; DE: desviación estándar; EH: esteatosis hepática; IMC: índice de masa corporal; p: grado de significación.

la enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la fibrosis hepática son entidades frecuentes en EII, independientemente de la influencia de factores metabólicos clásicos²⁰. En una revisión sistemática que evaluó la presencia de NAFLD en EII, se encontró que la edad, el IMC, la duración de la enfermedad y el antecedente de resección intestinal tuvieron asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de NAFLD. En nuestro estudio la media de IMC para pacientes con CUCI y EC fue limítrofe a los rangos de normalidad. Tomando en cuenta que los pacientes con EII pierden alrededor de 10 kg antes del diagnóstico, podemos considerar que, previo a su inclusión en la clínica de EII, el IMC se encontraba por arriba de los rangos de normalidad, lo que podría determinar una mayor predisposición y riesgo en estos pacientes.

Por otra parte, los glucocorticoides son fármacos ampliamente conocidos por favorecer el desarrollo de EH, por medio de diversos mecanismos, que incluyen hiperglucemia, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, inducidos por hiperfagia; estimulación de gluconeogénesis por transcripción de genes específicos que regulan esta vía metabólica; resistencia a la insulina,

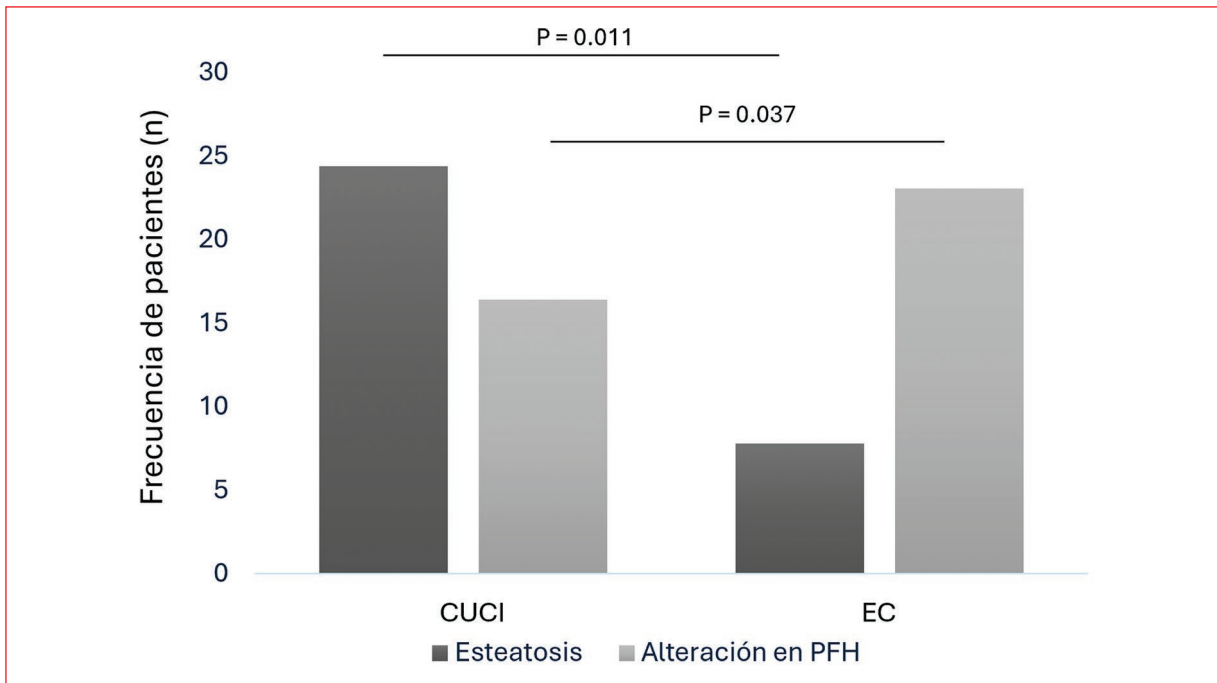


Figura 2. Frecuencia de alteraciones en las pruebas de función hepática (PFH) en el momento de diagnóstico y presencia de esteatosis hepática. Al momento del diagnóstico, la alteración en la bioquímica hepática fue más frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn (EC), mientras que el hallazgo de esteatosis hepática fue más común en colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3. Comparativo de pacientes con enfermedad de Crohn que desarrollaron EH

Variable	Con EH (n = 4)	Sin EH (n = 47)	p
Sexo, n (%)			0.279
Hombres	1 (25)	25 (53.1)	
Mujeres	3 (75)	22 (46.8)	
Edad actual, $\bar{x} \pm DE$ (años)	56.5 \pm 10.5	51.6 \pm 19.1	0.453
Edad de diagnóstico, $\bar{x} \pm DE$ (años)	44.0 \pm 13.7	42.6 \pm 17.2	0.857
Peso, $\bar{x} \pm DE$ (kg)	61.7 \pm 7.67	64.3 \pm 13.5	0.572
IMC, kg/m ²	24.3 \pm 3.87	24.7 \pm 4.14	0.878
Etilismo, n (%)	0 (0)	4 (8.5)	0.275
Tabaquismo, n (%)	1 (25)	3 (6.3)	0.942
Comorbilidades, n (%)			
Diabetes	1 (25)	3 (6.3)	0.091
Hipertensión arterial	1 (25)	3 (6.3)	0.594
Hipotiroidismo	0 (0)	4 (8.5)	0.674
Tratamiento, n (%)			
Esteroides	4 (100)	0 (0)	0.275
Metotrexato	1 (25)	3 (6.3)	0.942
Azatioprina	3 (75)	1 (2.1)	0.544
Terapia biológica	2 (50)	2 (4.2)	0.967

\bar{x} : media; DE: desviación estándar; EH: esteatosis hepática; IMC: índice de masa corporal; p: grado de significación.

efecto promotor sobre la síntesis de ácidos grasos *de novo* y liberación desde el tejido adiposo, entre otros²¹. Un estudio que evaluó los factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD en EII encontró mayor uso de glucocorticoides y fármacos anti-factor de necrosis tumoral en los pacientes que presentaron NAFLD, con diferencias estadísticamente significativas; este hallazgo no se observó al analizar el uso de inmunomoduladores. No obstante, en estudios más recientes ninguno de los fármacos se ha asociado con incremento en el riesgo para desarrollo de la hepatopatía^{9,22,23}. De forma similar a los reportes más actuales, en nuestro grupo no hubo asociación estadísticamente significativa entre el consumo de esteroides y el desarrollo de EH. Una de las hipótesis de la alta prevalencia de EH a nivel global podría deberse a la alta prevalencia de obesidad en México y el mundo. La Organización Mundial de la salud (OMS) mostró que en el 2016 más de 1,900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos. En general, alrededor del 13% de la población adulta mundial era obesa. Los datos no difieren en EII, ya que en estos pacientes se ha reportado una prevalencia de obesidad elevada²⁴. La trascendencia

clínica radica en el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que representa la principal causa de muerte en México. Un estudio que evaluó el riesgo cardiovascular en pacientes con EII y NAFLD encontró una mayor prevalencia de puntaje de riesgo ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) intermedio-alto en comparación con pacientes que no tenían NAFLD²⁵.

La CEP es la manifestación hepatobiliar mejor caracterizada en pacientes con EII y en nuestro grupo de pacientes, representa la segunda hepatopatía más frecuente. A nivel mundial se ha reportado una prevalencia total del 2.16%, con predominio en hombres. Por distribución anatómica, la mayoría de los casos se presentan en enfermedad pancolónica en CUCI y en afectación colónica e ileocolónica en EC. La prevalencia encontrada en nuestra población fue mayor a la reportada por la literatura internacional; el predominio en hombres solo fue evidente en pacientes con CUCI, mientras que en EC la distribución fue equitativa. Similar a lo reportado en otros estudios, la mayor parte de los casos se observó en pacientes con pancolitis, pero difirió en el caso de EC, ya que los casos de CEP se reportaron en enfermedad ileal e ileocolónica²⁶.

La alteración en las PFH es un hallazgo común que puede estar presente desde el diagnóstico de la EII; se ha reportado hasta en el 17.6% de los casos, principalmente en hombres y predominando el patrón hepatocelular; en la mayoría de los casos la alteración es transitoria y no se asocia con una enfermedad hepática subyacente, aunque se ha documentado la presencia de factores de riesgo para EH, particularmente el IMC elevado²⁷. Un estudio italiano documentó una prevalencia de alteración aislada de la bioquímica hepática del 20.9%, mayor a lo encontrado en nuestro estudio²⁸.

En México en pacientes con CUCI se encontró que el 40% de los pacientes presentaron alteración en las PFH en algún momento de la evolución de la enfermedad, atribuyéndose a NAFLD en el 11.2% de los casos²⁹. Por el momento desconocemos el impacto clínico que este hallazgo represente para los pacientes con EII de nuestra población, una hipótesis podrían ser los hábitos de alimentación y la interacción con algunos tratamientos farmacológicos.

El presente estudio cuenta con algunas limitaciones, al ser retrospectivo. Sin embargo consideramos el tamaño de la población evaluada y la representatividad del tipo de pacientes que acuden a la institución como la principal fortaleza de nuestro estudio.

Conclusiones

Este es el primer reporte epidemiológico nacional de las manifestaciones hepatobiliares presentes en pacientes con EII. Las características demográficas de nuestra población son concordantes con lo descrito por la literatura nacional. La manifestación hepatobiliar más frecuente fue la EH. Los pacientes con CUCI tuvieron con mayor frecuencia manifestaciones hepatobiliares y la diabetes como comorbilidad presente.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio y a los alumnos de servicio social que colaboraron con la recolección de los datos.

Financiamiento

Los autores declaran que dicho estudio se realizó con recursos propios del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

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

- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
- Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozad-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(27):e16291.
- Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9):1655-67.
- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1118-32.
- Mahfouz M, Martin P, Carrion AF. Hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):191-208.
- Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterology Res*. 2018;11(2):83-94.
- Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int*. 2017;37(4):475-89.
- Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, Servín-Rojas M, Kauffman-Ortega E, Chávez-García LC, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Reg Health Am*. 2022;7:100151.
- Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(8):e279-85.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5a-36a.
- Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(Suppl 1):1-57.
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35.
- Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. 2006;26(6):1637-53.
- Gomes TNF, de Azevedo FS, Argollo M, Miszputen SJ, Ambrogini O, Jr. Clinical and demographic profile of inflammatory bowel disease patients in a reference center of São Paulo, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:91-102.
- Fousekis FS, Katsanos KH, Theopistos VI, Baltayiannis G, Kosmidou M, Glantzounis G, et al. Hepatobiliary and pancreatic manifestations in inflammatory bowel diseases: a referral center study. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):48.
- Principi M, Iannone A, Losurdo G, Mangia M, Shahini E, Albano F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(7):1589-96.
- Hyun CK. Molecular and pathophysiological links between metabolic disorders and inflammatory bowel diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17).
- Veltkamp C, Lan S, Korompoki E, Weiss KH, Schmidt H, Seitz HK. Hepatic steatosis and fibrosis in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2022;11(9).
- Rodríguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, et al. Increased risk of MAFLD and liver fibrosis in inflammatory bowel disease independent of classic metabolic risk factors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):406-14.e7.
- Rahimi L, Rajpal A, Ismail-Beigi F. Glucocorticoid-induced fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1133-45.
- Martínez-Domínguez SJ, García-Mateo S, Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego Llera B, López de la Cruz J, et al. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and progression to hepatocellular carcinoma in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13).
- Magri S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: beyond the natural history. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5676-86.
- Gibiino G, Sartini A, Gitto S, Binda C, Sbrancia M, Coluccio C, et al. The other side of malnutrition in Inflammatory Bowel Disease (IBD): non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2021;13(8).
- Kablawi D, Aljohani F, Palumbo CS, Restellini S, Bitton A, Wild G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases cardiovascular risk in inflammatory bowel diseases. *Crohn's Colitis 360*. 2023;5(1):otad004.
- Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023;151(6):1865-77.
- Cheng YW, McLean R, Sewell JL, Huang CY, Khalili M. Inflammatory bowel disease type influences development of elevated liver enzymes. *JGH Open*. 2022;6(12):846-53.
- Cappello M, Randazzo C, Bravatà I, Licata A, Peralta S, Craxi A, et al. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: a hospital-based survey. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014;7:25-31.
- Yamamoto-Furusho JK, Sánchez-Osorio M, Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol*. 2010;9(4):397-401.

Bases clínicas en la enfermedad inflamatoria intestinal

Clinical basis in inflammatory bowel disease

Jorge Gutiérrez-Galicia*, César A. Ballado-Osorio y Jesús B. Rivera-Quiroz

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inmunomediado que comprende dos patologías características, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónica idiopática, ambas caracterizadas por una inflamación crónica y recidivante en diferentes niveles del tracto gastrointestinal. El síntoma principal es la diarrea crónica, en algunos casos acompañada de secreciones mucosanguinolentas y síntomas extraintestinales, siendo las artropatías el hallazgo más común. La incidencia de esta condición está aumentando en todo el mundo, así como su presentación en edades más tempranas, lo que representa un problema importante debido a sus potenciales complicaciones (fístulas, estenosis, perforaciones, megacolon tóxico) y al aumento en el riesgo de desarrollar cáncer en el tracto gastrointestinal. El tratamiento de la EII está migrando cada vez más al uso de agentes biológicos. Los anticuerpos monoclonales bloquean la acción de moléculas esenciales para la migración de células inmunitarias al tracto gastrointestinal (integrinas) o de citocinas involucradas en la inducción de respuestas inflamatorias (factor de necrosis tumoral), y en la diferenciación de poblaciones celulares como linfocitos Th1 y Th17 (IL-12, IL-23). Además, otros agentes inhiben proteínas clave en las cascadas de señalización de estas últimas (quinasas Janus).

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa crónica idiopática.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an immune-mediated disorder that comprises two characteristic entities, Crohn's disease and chronic idiopathic ulcerative colitis, both characterized by chronic and relapsing inflammation at different levels of the gastrointestinal tract. The main symptom is chronic diarrhea, which is, in some cases, accompanied by bloody or mucus secretions and extraintestinal symptoms, where arthropathies are the most common finding. The incidence of this condition is increasing worldwide, as well as its presentation at younger ages, which represents an important problem due to its potential complications (fistulas, stenosis, perforations, toxic megacolon) and the increased risk of developing cancer in the gastrointestinal tract. The treatment of IBD is increasingly migrating to the use of biological agents. These monoclonal antibodies block the action of molecules essential for the migration of immune cells to the gastrointestinal tract (integrins) or cytokines involved in the induction of inflammatory responses (tumor necrosis factor) and in the differentiation of cell populations such as Th1 and Th17 lymphocytes (IL-12, IL-23). In addition, other agents inhibit key proteins in the latter's signaling cascades (Janus kinases).

Keywords: Inflammatory bowel disease. Crohn's Disease. Idiopathic chronic ulcerative colitis.

*Correspondencia:

Jorge Gutiérrez-Galicia
E-mail: jorgegtmm@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: 12-09-2024

Fecha de aceptación: 03-10-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000049

Disponible en internet: 04-11-2024

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed.2024;98(3):105-112

www.IMIDSMexico.com

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende dos patologías de carácter crónico con evolución alternante entre períodos de remisión y exacerbación, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), en las cuales el síntoma clásico es la diarrea crónica^{1,2}. La causa exacta de ambas condiciones aún no se conoce, pero en su fisiopatología participan factores genéticos y ambientales que desencadenan alteraciones en la microbiota, el epitelio intestinal y la capa mucinosa que lo recubre, lo que conduce en última instancia a un daño inmunomediado crónico³. La CUCI se caracteriza por la afección continua de la mucosa del colon, la cual presenta ulceraciones, edema y hemorragias en un patrón ascendente (comenzando en el recto y extendiéndose en sentido proximal)². Por su parte, la EC puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, con predominio en el íleon terminal⁴, produciendo alteraciones transmurales que se manifiestan en la endoscopia como regiones ulcerosas y edematosas intercaladas con áreas sin afección (distribución segmentaria), a menudo en un patrón empedrado producido por la confluencia del edema en las inmediaciones de múltiples úlceras serpiginosas que se intersecan¹.

Epidemiología

Se estima que actualmente existen en el mundo más de 6.8 millones de personas con alguna forma de EII, encontrando la prevalencia más alta en países de Norteamérica (los Estados Unidos y Canadá) y Europa occidental^{5,6}. En Latinoamérica, la prevalencia es considerablemente menor, catalogándose como una zona de bajo riesgo; sin embargo, en esta región y otras en vías de desarrollo, la incidencia ha estado en constante aumento, posiblemente por la adopción de los estilos de vida característicos del mundo occidental (bajo consumo de fibra y alta ingesta de alimentos procesados y azúcares refinados). En México, los datos epidemiológicos son escasos, pero se ha evidenciado un aumento considerable en la prevalencia, pasando de 15.2 a 26.7 casos por cada 100,000 habitantes entre 1990 y 2017⁵.

Se ha identificado un patrón bimodal en la EII, con el mayor pico de incidencia entre los 20 y 40 años, y en menor medida entre los 55 y 70 años⁵. Además, los estudios epidemiológicos han reportado un aumento constante en la incidencia y la prevalencia de la EII en edades pediátricas alrededor del mundo⁶⁻⁸.

Factores de riesgo

Diversas investigaciones han estudiado a pacientes con EII y han identificado algunos factores que aumentan el riesgo de su desarrollo, siendo uno de los más importantes el antecedente de EC o CUCI en familiares de primer grado⁹. Por otro lado, los datos disponibles indican que la aparición de la EII se debe a la influencia de factores ambientales en un individuo genéticamente susceptible; tal es el caso de los portadores de polimorfismos en el gen NOD2 y ATG16L1 para la EC, o en el gen del receptor de la interleucina 23 (IL23R) 23 tanto para la EC como para la CUCI^{8,10}. De manera general, se han identificado variaciones relacionadas con el desarrollo de EII en más de 240 genes³.

Dentro de los factores ambientales, el tabaquismo desempeña un papel primordial, pues duplica el riesgo de padecer EC, además de estar asociado a una mayor probabilidad de requerir cirugía y a un aumento en la recurrencia posoperatoria⁸. Por otro lado, algunos metaanálisis plantean su participación como agente protector en el establecimiento de la CUCI^{11,12}, aunque dichos datos provienen de estudios observacionales heterogéneos que por su naturaleza presentan limitaciones frente a los estudios prospectivos experimentales (con obvias limitaciones éticas para llevarlos a cabo). Además, algunos autores han planteado que el tabaquismo retrasa la aparición de esta patología en lugar de proteger frente a ella¹³.

De forma similar una dieta rica en alimentos ultraprocesados, la exposición temprana a antibióticos (en particular en el primer año de vida), el contexto urbano y el uso de anticonceptivos orales y de antiinflamatorios no esteroideos se han asociado a un mayor riesgo de padecer alguna de las formas de EII^{8,14}. En contraparte, la lactancia materna durante los primeros 12 meses de vida se ha descrito como un factor protector. Un papel similar se ha planteado en el caso de la apendicectomía y la CUCI¹⁴.

Etiología y fisiopatología

Se han identificado diversos mecanismos que participan en la mediación del daño observado la EII, algunos de ellos comunes a la CUCI y la EC^{3,10}. Antes de mencionar dichas alteraciones, es esencial conocer las características del tejido intestinal normal.

El epitelio intestinal y colónico está formado en su mayor parte por células encargadas de la absorción de nutrientes, agua y electrolitos, las cuales están unidas por uniones estrechas (*tight junctions*) que forman una

barrera al paso indiscriminado de partículas hacia la lámina propia³. Intercaladas en dicho epitelio se encuentran células caliciformes (productoras de moco), células de Paneth en las criptas de Lieberkühn del intestino delgado (productoras de péptidos antimicrobianos) y células del sistema inmunitario, como linfocitos residentes de memoria³. La capa de mucina producida por las células caliciformes recubre el epitelio intestinal y evita el contacto directo entre este y las bacterias comensales que se encuentran en la luz, previniendo así que se tornen patógenas al inducir respuestas inmunitarias en el tejido intestinal³. Por su parte, los microorganismos de la microbiota desempeñan funciones importantes, como el metabolismo de sustancias de la dieta, la producción de vitaminas, la generación de ácidos grasos de cadena corta con acción antiinflamatoria¹⁰ y la prevención del crecimiento de agentes patógenos a través de la competencia que establecen con estos por el espacio y los nutrientes disponibles³.

Por debajo del epitelio se encuentra la lámina propia, una región con vastas poblaciones celulares del sistema inmunitario, entre las cuales destacan las células plasmáticas productoras de anticuerpos (predominantemente inmunoglobulina A [IgA]), los macrófagos, los linfocitos y las células dendríticas, que presentan antígenos de la superficie luminal a células efectoras³. De manera normal, las respuestas que se generan como resultado de la fagocitosis y la presentación de antígenos tienen un carácter mayoritariamente antiinflamatorio, pues promueven la síntesis de citocinas, como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta, que inducen un estado de tolerancia a los componentes de la dieta y la microbiota. Sin embargo, cuando existen alteraciones en las comensales, en la barrera epitelial o en el sistema inmunitario, se puede favorecer un estado de inflamación dañina para el individuo³. La IgA producida en la lámina propia atraviesa el epitelio y se encarga de neutralizar toxinas y agentes patógenos en la luz intestinal, todo ello sin desencadenar una respuesta inflamatoria gracias a su incapacidad para fijar componentes del sistema del complemento³.

En ambas formas de la EII se ha constatado una disminución en la diversidad de la microbiota, posiblemente relacionada con factores dietéticos, la exposición a antibióticos o una producción deficiente de IgA^{3,8,10}. Además, es característica una barrera mucosa alterada secundaria a la disfunción de las células caliciformes³. En el caso específico de la CUCI, estas células han mostrado una producción anormalmente baja de mucina¹⁰ y de WFDC2, una antiproteasa que inhibe el crecimiento bacteriano y preserva la

integridad de las uniones estrechas entre las células epiteliales. Lo anterior contribuye a la génesis de una característica distintiva en los pacientes con EII: la permeabilidad aumentada en el epitelio secundaria a la inestabilidad y la degeneración de las uniones intercelulares^{3,15}, o a focos apoptóticos inducidos por componentes genéticos y ambientales¹⁰. Algunos pacientes con CUCI han mostrado un incremento en la actividad de la IL-13 en el epitelio intestinal, lo cual está asociado con una síntesis reducida de tricelulina (proteína que participa en el mantenimiento de la función de la barrera epitelial), así como una regulación al alza de la proteína formadora de poros, claudina 2¹⁰.

Por otro lado, se ha observado una mayor expresión de oncostatina M en el tejido intestinal de pacientes con EII. Esta citocina tiene un papel inflamatorio y sus niveles elevados están fuertemente asociados al fracaso de la terapia con anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF)¹⁶. La inmunidad humoral también se encuentra alterada, ya que las células plasmáticas de la lámina propia experimentan un cambio de clase que favorece la expresión de IgG en detrimento de la de IgA normal. Este fenómeno tiene repercusiones importantes, pues la IgG es capaz de generar lisis celular en el tejido intestinal gracias a su capacidad para fijar el complemento, promover el reclutamiento de neutrófilos, la activación de macrófagos y la expresión de linfocitos Th17, y células inmunitarias innatas de tipo 3³.

Cuando una célula dendrítica viaja a las placas de Peyer o a los ganglios linfáticos mesentéricos puede interactuar con linfocitos T CD4+ vírgenes, los cuales, luego de la presentación de antígenos, se diferencian en células Th1 y Th17³. En los pacientes con EII se ha encontrado una sobreexpresión de ambas poblaciones celulares, lo que supone el establecimiento de un estado inflamatorio persistente. En primer lugar, los linfocitos Th1 liberan interferón gamma, una citocina capaz de activar macrófagos (los cuales a su vez liberan IL-6 y TNF) y reclutar linfocitos efectoros (*natural killer* y citotóxicos CD8+); por su parte, las células Th17 promueven la migración de neutrófilos al tracto gastrointestinal mediante la síntesis de IL-17 e IL-22^{3,10}.

La diferenciación en linfocitos Th1 y Th17 requiere la señalización de la IL-12 y la IL-23, respectivamente. Ambas citocinas ejercen su efecto mediante cascadas de señalización intracelulares en las que participan proteínas de alto significado biológico, como las cinasas Janus (JAK)³. Una vez diferenciadas, las nuevas poblaciones de linfocitos deben redistribuirse al tejido intestinal, para lo cual incrementan la síntesis de integrinas

($\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$) y la expresión de receptores de quimiocinas (CCR9 y CCR10)³. La caracterización de estos fenómenos moleculares ha permitido crear nuevas terapias para el control de la EII: anticuerpos monoclonales que bloquean la acción de las integrinas, las JAK, el TNF, la IL-12 y la IL-23³.

Los linfocitos T residentes de memoria son otra población implicada en la EII; su número a menudo está incrementado en los pacientes con CUCI o EC, lo que puede estar relacionado con el carácter crónico de ambos padecimientos³.

Por otro lado, en pacientes con CUCI se ha descubierto una nueva población de fibroblastos en la lámina propia que sobreexpresan las quimiocinas CCL19 y CCL21, moléculas que favorecen el tráfico de células inmunitarias a la mucosa colónica³. En el caso de la EC, los polimorfismos en NOD2 y ATG16L1 se han asociado a una actividad desregulada y menor supervivencia de las células de Paneth⁸.

Hallazgos histológicos

En el caso de la EC, los preparados histológicos a menudo muestran un infiltrado inflamatorio crónico, focal (discontinuo) y transmural con conservación de las células caliciformes¹⁷. Es común observar distorsiones focales en las criptas acompañadas de infiltrado de neutrófilos (abscesos), y en el caso del íleon terminal, alteraciones en la arquitectura normal de las vellosidades⁸. En ocasiones se puede evidenciar metaplasia de la glándula pilórica¹⁷. El edema, la fibrosis submucosa y la hipertrofia de la muscular propia son las causas de las frecuentes estenosis en los pacientes con EC^{8,17}.

Como ya se ha comentado, la inflamación crónica característica de los pacientes con EII está mediada en gran parte por la acción de citocinas, entre las que destaca el TNF, implicado en la formación de granulomas no caseificantes en el tejido intestinal de los pacientes con EC¹⁰. Este hallazgo se ha considerado como distintivo del padecimiento, pero solo se evidencia en el 15% de las biopsias de la mucosa; sin embargo, el rendimiento mejora al utilizar piezas quirúrgicas, donde se observa en el 70% de los casos¹⁷.

Se recomienda la toma de biopsias de todos los segmentos del intestino grueso en pacientes con EII, ya que la extensión macroscópica de la afección podría subestimarse¹⁰. El tejido intestinal en la CUCI muestra una densidad reducida de células caliciformes y criptas colónicas, acompañada de alteraciones morfológicas (ramificaciones) y abscesos en estas últimas¹⁰.

Otros hallazgos son hiper celularidad en la lámina propia (a expensas de células inmunitarias), plasmocitosis basal y metaplasia epitelial¹⁰.

Las personas con EII que afecta el colon tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con la población general, con el riesgo más alto reportado para la CUCI extensa¹⁸. Esta complicación suele aparecer a los 8-10 años del diagnóstico inicial, y por ello es importante la identificación de displasias de alto grado en la biopsia de colon^{5,18}.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

Las manifestaciones de la EII a menudo son inespecíficas y tienen períodos de remisión y de exacerbación⁸. Las características comunes a la EC y la CUCI son la diarrea crónica y el dolor abdominal⁸. En el caso de la EC, las evacuaciones suelen ser de carácter acuoso, pero pueden ir acompañadas de sangre si existe afectación colorrectal; además, debido a que el íleon terminal es el sitio más frecuentemente afectado, el dolor suele localizarse en el cuadrante inferior derecho, imitando al producido por una apendicitis¹⁹. Por su parte, la CUCI suele presentarse en la forma de diarrea mucosanguinolenta¹⁰.

Hasta el 50% los pacientes con EC desarrollan estenosis o fístulas dentro de los primeros 10 años después del diagnóstico⁸, y de ahí que este padecimiento se clasifique, según su fenotipo, en una forma inflamatoria, estenosante o fistulizante, aunque puede haber una superposición entre dichas categorías⁸. La forma estenosante puede manifestarse con náuseas y vómitos, mientras que la sintomatología de las fístulas dependerá de la naturaleza de estas: diarrea en el caso de las enteroentéricas (forma más común), síntomas de infección del tracto urinario en las enterovesicales o enteroureterales, y drenaje del contenido intestinal por la vagina o la piel en caso de fístulas enterovaginales o enterocutáneas⁸. Si existen abscesos pueden presentarse fiebre y escalofríos. En la EC se calcula que hasta un tercio de los pacientes desarrollan afectación perianal (úlceras o fístulas) en el primer año luego del diagnóstico, lo cual se asocia a una forma más grave de la enfermedad⁸.

Además de la diarrea mucosanguinolenta y el dolor (más comúnmente localizado en el cuadrante inferior izquierdo), otras manifestaciones de la CUCI son constipación, tenesmo y urgencia fecal¹⁰. Hasta el 15% de los pacientes con CUCI desarrollan complicaciones como megacolon tóxico o colitis fulminante, y el 5-10%

presentan algún grado de estenosis colónica, lo cual debe elevar la sospecha de malignidad¹⁹.

La anemia, la fatiga, la fiebre y la pérdida de peso son manifestaciones comunes de ambos padecimientos^{8,10}.

Cerca del 50% de los pacientes con EC, y un porcentaje menor de los afectados con CUCI, desarrollan síntomas extraintestinales, que involucran predominantemente el sistema osteoarticular²⁰, a menudo en forma de artritis o artropatía axial (espondilitis anquilosante y sacroileítis) y periférica (poliarticular o pauciarticular)⁸. La afectación de otros sistemas incluye eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, escleritis, epiescleritis, uveítis y colangitis esclerosante primaria^{8,20}. Es importante señalar que la mayoría de estas manifestaciones necesitaran un manejo independiente del de la EII, pues a menudo persisten a pesar de la mejora de los síntomas gastrointestinales^{8,10}.

Los pacientes con EII están en mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas en el tracto gastrointestinal, en concreto cáncer colorrectal y con menor frecuencia otras afecciones que afectan al intestino delgado, como el linfoma^{8,10}.

Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico de la EII se basa en el conjunto de las manifestaciones clínicas y los hallazgos endoscópicos, histológicos, bioquímicos y de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética)¹⁹. En la actualidad se considera la ileocolonoscopia con biopsia como la herramienta diagnóstica de primera línea²¹.

En el caso de la CUCI, la endoscopia revela una afectación continua de la mucosa colónica, la cual se extiende desde el recto en sentido proximal. Es común observar eritema, edema, friabilidad, patrones vasculares anormales, erosiones y ulceraciones con áreas de sangrado^{10,21}. Por su parte, los pacientes con EC presentan una afectación transmural del tracto gastrointestinal. En la endoscopia se puede evidenciar una distribución segmentaria, es decir, áreas de mucosa normal alternadas con mucosa inflamada, la cual presenta eritema, úlceras aftosas y a menudo un patrón de empedrado/adoquín, resultado de la confluencia del edema en zonas con úlceras serpiginosas que se intersecan²¹; en algunos casos es posible evidenciar pólipos, fístulas y zonas de estenosis. Si el paciente con sospecha de EC reporta síntomas gastrointestinales superiores, es útil la realización de una esofagogastroduodenoscopia, y en caso de requerir la evaluación del intestino delgado, la endoscopia con cápsula es el método de elección^{21,22}.

Tabla 1. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa crónica idiopática

Extensión (E)	
E1.	Proctitis ulcerosa: limitada al recto
E2.	Colitis izquierda: limitada a la porción del colon distal a la flexura esplénica
E3.	Pancolitis extensión proximal a la flexura esplénica
Gravedad (S)	
S0.	Colitis en remisión
S1.	Colitis leve: hasta cuatro evacuaciones con sangre al día, ausencia de enfermedad sistémica y alteraciones de laboratorio
S2.	Colitis moderada: afectación sistémica leve y criterios intermedios entre enfermedad leve y grave
S3.	Colitis grave: seis o más evacuaciones con sangre al día, frecuencia cardiaca > 100 latidos por minuto, fiebre y alteraciones de laboratorio (leucocitosis, anemia y velocidad de sedimentación globular aumentada)

La biopsia debe incluir dos muestras de áreas con apariencia normal en seis segmentos principales: íleon terminal, colon ascendente, transverso y descendente, sigmoides y recto²¹. Los hallazgos histopatológicos son los que se han descrito en secciones anteriores.

En los resultados de laboratorio es común encontrar anemia y trombocitosis. Además, a menudo se observan elevaciones marcadas de la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y la calprotectina fecal (cuyos niveles ayudan a diferenciar entre EII y síndrome de intestino irritable)²²; sin embargo, estos parámetros carecen de utilidad para el diagnóstico, aunque son de gran ayuda en el monitoreo de la actividad de la enfermedad²¹. Adicionalmente, puede solicitarse la detección de anticuerpos ASCA y p-ANCA, aunque su sensibilidad y su especificidad no son aptas para considerarlos como método diagnóstico²¹.

Los estudios de imagen son útiles en la evaluación inicial, la determinación de la gravedad de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Entre las opciones se encuentra la enterografía transversal, de especial importancia en la EC porque permite observar las características de la pared, evaluar el intestino delgado y evidenciar algunas complicaciones (fístulas, abscesos y estenosis); el procedimiento puede realizarse mediante tomografía computarizada o resonancia magnética, siendo esta última la opción más adecuada para el seguimiento de los pacientes, pues evita la exposición frecuente a radiación²².

Existen diversas escalas para estadificar la CUCI y la EC de acuerdo con su extensión y gravedad. En el caso de CUCI, se dispone de la clasificación de Montreal (Tabla 1) y del índice de gravedad de Truelove

Tabla 2. Índice de gravedad de Truelove y Witts

Puntuación	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de evacuaciones	< 4 al día	4-5 al día	6 o más al día
Sangre en las evacuaciones	Ocasional	Escasa	Abundante
Temperatura	< 37°C	37-37.5°C	> 37.5°C
Frecuencia cardíaca	< 80 lpm	80-90 lpm	> 90 lpm
Hemoglobina (g/dl)			
Hombres	> 14	10-14	< 10
Mujeres	> 12	9-12	< 9
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	< 15	15-30	> 30

Se considera un puntaje ≤ 6 como enfermedad inactiva, 7-10 puntos como enfermedad leve, 11-14 puntos como enfermedad moderada y 15-18 puntos como enfermedad grave.

y Witts (Tabla 2). La clasificación de Montreal también existe para la EC, y en ella se agrupa a los pacientes considerando su edad al diagnóstico, 7-10 puntos como enfermedad leve, 11-14 puntos como enfermedad moderada y 15-18 puntos como un cuadro grave de acuerdo con la edad de diagnóstico (las edades más tempranas se asocian a formas más graves), la localización del daño y el fenotipo (Tabla 3).

Para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento se han desarrollado diversas herramientas, entre ellas el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), el cual proporciona un puntaje de 0 a 600 al evaluar ocho parámetros: número de evacuaciones líquidas al día, dolor abdominal, ataque al estado general, presencia de complicaciones, uso de antidiarreicos, masas abdominales, hematocrito y peso corporal. La remisión clínica se considera con un puntaje < 150^{23,24}.

Por otro lado, también es importante clasificar los hallazgos endoscópicos. En el caso de la CUCI, existen herramientas como el *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS), y la subescala endoscópica de Mayo (Tabla 4). Esta última es parte de una escala creado en 1987 en la clínica del mismo nombre, la cual toma en cuenta cuatro factores para evaluar la actividad de la CUCI, incluidos los hallazgos endoscópicos²³.

Para la EC, las herramientas que han sido validadas son el *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) y el *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD)²³.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de los pacientes con EII depende de la extensión, la gravedad y la evolución del padecimiento. En el caso de la CUCI, el objetivo del tratamiento es lograr una remisión independiente de esteroides (a menudo dentro de las primeras 6 semanas), lo

Tabla 3. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn

Edad de diagnóstico (A)
A1. ≤ 16 años
A2. 17-40 años
A3. > 40 años
Localización (L)
L1. Íleon terminal
L2. Colon
L3. Afectación ileocólica
L4. Tracto digestivo alto
Patrón clínico (B)
B1. Inflamatorio
B2. Estenosante
B3. Fistulizante
p. Presencia de afectación perianal

Tabla 4. Subescala endoscópica de la Clínica Mayo

Mayo 0: mucosa normal, enfermedad inactiva
Mayo 1: patrón vascular disminuido, eritema y friabilidad leve
Mayo 2: ausencia de patrón vascular, erosiones y friabilidad marcada
Mayo 3: úlceras y sangrado espontáneo

cual significa restaurar la mucosa (subescala endoscópica de Mayo 0 o 1)²⁵, así como detener la diarrea y el sangrado rectal¹⁰.

Para el manejo de la CUCI leve (y algunos casos moderados) se busca la remisión mediante el uso de 5-aminosalicilatos (5-ASA), administrados por enema en caso de proctitis (categoría E1 de Montreal), o una combinación de estos y las formulaciones orales para E2. Los pacientes con pancolitis deben ser abordados de primera intención con 5-ASA orales; en cualquier caso, si la remisión es exitosa se recomienda mantenerla con esta misma clase de fármacos. Si no hay respuesta, se pueden agregar esteroides al esquema terapéutico (p. ej., budesonida), aunque la duración de

su administración tiene que ser lo más corta posible y debe considerarse que dichos fármacos no se recomiendan para mantener la respuesta²⁵.

Para los casos moderados y graves se puede buscar la remisión con el uso de esteroides sistémicos (y luego mantenerla con tiopurinas)²⁵, pero cada vez más se está migrando al uso de agentes biológicos anti-TNF, como adalimumab o infliximab; este último a menudo se combina con alguna tiopurina²⁵. En los pacientes en que haya fracasado la terapia anti-TNF, la búsqueda de la remisión con vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$) o tofacitinib (anti-JAK) es una buena opción, aunque dichos fármacos también pueden ser utilizados de primera intención²⁵. Para el mantenimiento de la remisión se recomienda continuar con el biológico inductor²⁵.

Los pacientes con CUCI deben someterse a colonoscopias de tamizaje para cáncer colorrectal. Se recomienda realizarlas 8 años después del diagnóstico y en intervalos de 1-3 años²⁵.

En individuos con EC, el objetivo terapéutico es el restablecimiento de la integridad de la mucosa y la prevención de complicaciones (fístulas y estenosis)⁸. Como en el caso de la CUCI, primero se busca inducir la remisión (a menudo en los primeros 3 meses)²² para luego mantenerla.

En los pacientes con enfermedad limitada al colon y que sea leve a moderada se puede utilizar sulfasalazina; sin embargo, a diferencia de la CUCI, los aminosalicilatos como la mesalamina no son efectivos²². Si la afectación es ileocecal, se recomienda el uso de budesonida de liberación ileal, y luego el mantenimiento puede incluir tiopurinas (las cuales no son útiles para la fase de inducción) o metotrexato^{8,22}.

Los anticuerpos monoclonales son capaces de inducir y mantener la remisión en casos leves, moderados y graves (aunque no siempre sucede); no obstante, en la práctica, su uso a menudo se limita a los dos últimos escenarios. Entre los más utilizados se encuentran aquellos dirigidos contra el TNF, las integrinas (como el vedolizumab, particularmente útil en pacientes ancianos y con comorbilidad, por su perfil de seguridad) y la subunidad común, p40, de la IL-12 y la IL-23 (ustekinumab)²². En los pacientes con alto riesgo de progresión (individuos que al momento del diagnóstico tenían corta edad, debutaron con un fenotipo estenosante o fistulizante, y en aquellos con afectación ileal o enfermedad perianal grave o extensa)²², refractarios al tratamiento con esteroides, tiopurinas o metotrexato, y en los que presentan enfermedad moderada a grave, los agentes anti-TNF son a menudo la primera opción de

tratamiento⁸. En los pacientes que no responden a estos biológicos, una buena alternativa es el uso de ustekinumab.

La elección del tratamiento en la EC es compleja, ya que toma en cuenta aspectos específicos de cada paciente, incluido su riesgo de progresión o el fenotipo de su enfermedad. Existen recomendaciones específicas para cada caso, pero están fuera de los objetivos de la presente revisión.

Por último, es importante recordar que una proporción significativa de pacientes con EC o CUCI necesitarán someterse a algún procedimiento quirúrgico en algún momento de la enfermedad, por lo que el abordaje debe ser multidisciplinario e incluir personal capacitado en el manejo de los aspectos clínicos y quirúrgicos de estas enfermedades^{22,25}.

Diagnósticos diferenciales

Debido a la amplia variedad de síntomas intra- y extraintestinales, la evaluación de los pacientes con alguna forma de EII debe incluir la búsqueda de otras patologías. De particular importancia son la infección por *Clostridium difficile* en el caso de CUCI y el síndrome de intestino irritable para la EC²⁵.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna fuente de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún 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

- Bharadwaj S, Narula N, Tandon P, Yaghoobi M. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep*. 2018;6:75-82.
- Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:643-54.
- Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 2020;383:2652-64.
- Graham DB, Xavier RJ. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020;578:527-39.
- Steinwurz F, Machado MB, Veitia G, De Paula JA, Bautista S, Vergara BI, et al. Latin America consensus statement inflammatory bowel disease: importance of timely access to diagnosis and treatment. *Ther Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231207312.
- Coward S, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta A, Bitton A, Carroll M W, et al. Forecasting the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease: a Canadian nationwide analysis. *Am J Gastroenterol*. 2024;119:1563-70.
- Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. *Gastroenterology*. 2022;162:1147-59.
- Roda G, Chien S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:22.
- Torres J, Gomes C, Jensen CB, Agrawal M, Ribeiro-Mourão F, Jess T, et al. Risk factors for developing inflammatory bowel disease within and across families with a family history of IBD. *J Crohns Colitis*. 2023;17:30-6.
- Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:74.
- Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1841-54.
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:1462-71.
- Calabrese E, Yanai H, Shuster D, Rubin DT, Hanauer SB. Low-dose smoking resumption in ex-smokers with refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:756-62.
- Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2022;10:1047-53.
- Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, Jagielowicz M, Aulicino A, Lagerholm C, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature*. 2019;567:49-55.
- 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. *Nature Med*. 2017;23:579-89.
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741-55.
- 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.
- Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019;99:1051-62.
- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021; 161:1118-32.
- Li L, Cheng R, Wu Y, Lin H, Gan H, Zhang H. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *J Evid Based Med*. 2024;17:409-33.
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:481-517.
- Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes*. 2019;30:273-82.
- Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64:20-57.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114:384-413.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

(VERSION REDUCIDA)

Esta es la versión reducida de las instrucciones para autores. Para consultar las instrucciones completas, por favor visite la web de la revista: www.IMDSMexico.com.

La **Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas (IMIDs Mexico)** es una publicación trimestral, *open access*, que tras revisión publica artículos originales, revisiones y casos clínicos en idioma español o inglés, sin costo para autores ni lectores.

El objetivo de la revista es difundir conocimiento científico en el área médica de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas, incluyendo aspectos básicos, epidemiológicos, quirúrgicos y clínicos.

Por ello la revista considera contribuciones en las siguientes secciones:

- Artículo original
- Artículo de revisión
- Caso clínico

Mientras el sistema editorial electrónico está en construcción, los manuscritos deben enviarse por email a permanyer@permanyer.com de acuerdo a las Instrucciones para autores.

PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

Todos los artículos deberán incluir sin excepción título, nombre y apellido(s) de cada autor (sin títulos o cargos); los departamentos institucionales en los que están adscritos, nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia, el texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en procesador de palabras Word. Los manuscritos deberán estar escritos correctamente en lengua española o inglesa. El texto deberá estar escrito a doble espacio en fuente tipográfica Times New Roman de 12 puntos y comenzando en página nueva cada una de las secciones: página frontal, resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave, el texto principal, las referencias, los tablas y pies de figuras. Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo superior de cada página.

Los artículos deberán contener los siguientes documentos:

- página frontal con todos los datos
- texto del manuscrito totalmente anónimo
- declaraciones de responsabilidades éticas, financiamiento y conflicto de intereses, (se completan electrónicamente en el gestor de manuscritos cuando se envía el artículo)
- documento de transferencia de derechos de autor

En la página frontal debe aparecer el título conciso e informativo del trabajo en español e inglés y un título corto de no más de 40 caracteres (contando espacios y letras); nombre y apellido(s) de cada autor (sin títulos ni cargos); los departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo; nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia; agradecimientos, las fuentes del financiamiento de la investigación y declaración de conflicto de intereses.

El archivo con texto principal del manuscrito debe ser un documento totalmente anónimo y debe contener resumen y palabras clave en español y en inglés, el cuerpo del artículo, referencias, tablas y pies de figuras.

Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas), www.icmje.org. Para más información sobre la preparación

de los manuscritos, por favor consultar: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>.

DECLARACIONES ÉTICAS

Responsabilidades éticas

En relación con los posibles conflictos de intereses, el derecho de los sujetos a la privacidad y confidencialidad, así como los derechos humanos y animales como sujetos de investigación, la revista se adhiere a los "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de publicaciones biomédicas" en la versión más reciente publicada por el International Committee of Medical Journal Editors en su página <http://www.icmje.org>. Se solicitará copia del consentimiento informado en el caso de estudios con pacientes y casos clínicos, así como la aprobación del Comité de Bioética de la institución correspondiente en el caso de estudios clínicos y experimentales.

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284:3043-5, así como al acuerdo que al respecto publicó la Secretaría de Salud el 26 de enero de 1982, y a las Normas del Comité de Ética y de Investigación de la Institución donde se efectuó un trabajo original. Los estudios en animales deben seguir lineamientos similares (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC. National Academy Press. 1996). Con relación a la confidencialidad de los datos, se debe informar acerca del modo en que se ha protegido el anonimato de los participantes y la privacidad de su información.

Podrá descargar el formato accediendo a la siguiente liga: <http://www.permanyer.com/formulario-responsabilidades/>.

Financiamiento

El autor debe mencionar en el manuscrito, las organizaciones que financian su investigación, incluyendo los números de subvención en caso de que fuesen necesarios.

Conflicto de intereses

Los autores deben describir cualquier relación financiera o personal que tengan con otras personas u organizaciones y que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

COPYRIGHT

Los manuscritos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo, en la que se haga constar que éste no ha sido publicado con anterioridad, ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y en caso de ser aceptado, ceden los derechos de autor a Permanyer que los publica en abierto bajo la licencia CC BY NC ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones contenidas en el artículo son responsabilidad de los autores.

No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo con las instrucciones para los autores.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

(BRIEF VERSION)

This is the short version of the Instructions for authors. To consult the full instructions, please visit the journal's website: www.IMIDsMexico.com.

Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunitarias (IMIDs Mexico) is a quarterly, open access, reviewed journal, that publishes original scientific articles, in-depth reviews and clinical cases in Spanish or English without any fee for authors or readers.

IMIDs aims to communicate scientific knowledge in the medical field of immune-mediated inflammatory diseases, including basic, epidemiological, surgical, and clinical aspects.

The journal will consider contributions in the following sections:

- Original article
- Review article
- Case report

While the electronic editorial system is under construction, manuscripts must be sent through email to permanyer@permanyer.com following the format detailed in the Instructions for authors.

PREPARATION AND SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

All articles must include, without exception, title, name, and surname(s) of each author (without titles or positions), affiliation, name and address of the corresponding author, the complete manuscript text, tables, and figures. Texts must be submitted in Microsoft Word format. Manuscripts must be correctly written in Spanish or English. The text must be typed double-spaced, in Times New Roman 12 font and with each section starting on a new page: front page, English and Spanish abstracts with their key words, main manuscript, references, tables and figures footnotes. The pages will be numbered consecutively, beginning with the front page, and the number will be placed on the top of every page.

Each submission must include:

- front page with all authorship data
- full-text manuscript (anonymous)
- declaration of conflicts of interest, funding, ethical disclosures, etc. (filled in during the submission in the online editorial system)
- document of copyright transfer

The front page must show the title of the article in Spanish and English and a short title with less than 40 characters (counting letters and spaces). The authors names (without job titles or academic degrees); institutional departments in which the work was carried out (affiliations); email address and full name of the corresponding author, acknowledgments, funding and conflicts of interest (if they exist).

The full-text manuscript must be completely anonymous and must contain the Spanish and English abstracts, the manuscript, references, tables, and figure footnotes.

For more information about manuscript preparation, we suggest consulting the website of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (www.icmje.org).

For further details: International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>).

ETHICAL CONSIDERATIONS

Ethical disclosures

Regarding potential conflicts of interest, individual right to privacy and data confidentiality, as well as human and animal rights, the journal adheres to the latest version of the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (formerly the Uniform Requirements for Manuscripts) published by the International Committee of Medical Journal Editors, found at <http://www.icmje.org>. Copies of the informed consent forms will be required in the case of studies in patients and clinical cases, and in case of clinical and experimental studies, the letter from the Independent Ethics Committee of the corresponding institution.

Human procedures must comply with the ethical standards of the Helsinki Declaration of 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. JAMA 2000, 284:3043-5. Also, with the agreements given by the Ministry of Health, published on January 26, 1982 and the Rules for Ethics and Research from the institution where the study originated. Animal studies should follow similar guidelines (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC. National Academy Press, 1996). Regarding the confidentiality of data, you should inform on how the anonymous status of the participants and the confidentiality of their information were protected.

You can download the format by accessing the following link: <http://www.permanyer.com/formulario-responsabilidades/>

FUNDING

The authors must mention all organizations that funded their research in the manuscript, including grant numbers where appropriate.

CONFLICTS OF INTEREST

Authors must describe any financial or personal relationship with any other person or organization, which can cause a conflicts of interest regarding this article.

COPYRIGHT

All papers must be submitted together with a letter signed by every author stating that the manuscript have not been published previously nor have been sent simultaneously to another journal; that there is no conflicts of interest; and in case of acceptance, copyright will be transferred to Permanyer who will publish them open access under the licence: CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The views expressed in the article are those of the authors.

No articles will be accepted for review if they are not prepared in accordance with the instructions for authors.