



Artículo de revisión

Una mirada actualizada a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal

An Updated Approach to the Pathogeny of Inflammatory Intestinal Disease

Deyanira La Rosa Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6855-4435>

Niurka Sánchez Castañeda² <https://orcid.org/0000-0003-3078-4021>

Héctor Vega Sánchez² <https://orcid.org/0000-0003-3920-0299>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón, Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Calixto García Íñiguez, Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: deyani@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal es un proceso inflamatorio crónico de causa multifactorial. Su incidencia en los últimos años se ha incrementado a nivel mundial, y los mecanismos patogénicos sustentan el desarrollo de las terapias actuales.

Objetivo: El presente estudio se propone actualizar los conocimientos acerca de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Métodos: Se efectúa revisión de la bibliografía disponible en SciELO y PubMed, incluyendo artículos de revisión, estudios experimentales, clínicos, de cohorte y metaanálisis.

Conclusiones: Los avances en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal han permitido un mejor entendimiento de esta entidad y constituyen la base para una atención personalizada.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal; inmunidad innata; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; receptores tipo Toll; microbiota intestinal; autofagia; inflammasoma.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel disease is a chronic inflammatory process of multifactorial cause. Its incidence in recent years has increased worldwide, and pathogenic mechanisms support the development of current therapies.

Objective: The present study is aimed at updating the knowledge about the pathogenesis of inflammatory bowel disease.

Methods: A review is carried out of the bibliography available in SciELO and PubMed, including review articles, as well as experimental, clinical, cohort and meta-analysis studies.

Conclusions: Advances in the knowledge of the pathogenesis of inflammatory bowel disease have allowed better understanding of this entity and constitute the basis for personalized care.

Keywords: intestinal inflammatory disease; innate immunity; Chron's disease; ulcerous colitis; Toll-type receptors; intestinal microbiome; autofaphy; inflammasome.

Recibido: 10/09/2019

Aceptado: 02/10/2020

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso inflamatorio crónico de causa multifactorial, que evoluciona con periodos de actividad y remisión, afecta principalmente al tracto gastrointestinal y comprende dos formas clínicas fundamentales: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) así como entidades intermedias que presentan rasgos de ambas, denominadas enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable.^(1,2) Las entidades englobadas como EII son de difícil manejo, pueden comprometer la calidad de vida de los pacientes, resultar discapacitantes e incrementar el riesgo de cáncer colorrectal.^(3,4) Tanto la EC como la CU son trastornos muy similares en

lo que a síntomas, factores de riesgo y tratamiento se refieren; pero difieren, principalmente, en el lugar donde se produce la inflamación.⁽³⁾ En la CU la lesión inflamatoria afecta únicamente al intestino grueso y el colon; mientras que en la EC se puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano.^(5,6)

La incidencia de la EII en los últimos años se ha incrementado a nivel mundial. El norte de Europa, el Reino Unido y América del Norte son las zonas geográficas de mayores tasas.⁽¹⁾ La prevalencia actual de la EII es de aproximadamente el 0,3 % de la población europea, por lo que se estima que 2,5-3 millones de personas en Europa padecen EII.^(1,3,7)

A pesar de que históricamente se ha descrito como un padecimiento de países industrializados y nórdicos, en los últimos años se ha notificado su incremento en el sur de Australia y Nueva Zelandia.^(8,9,10) Un comportamiento similar se registra constantemente en toda América Latina.^(3,11,12) Por ejemplo, la incidencia de EC en Brasil aumentó de 0,08 en 1988 a 5,5 por 100 000 en el 2015, mientras que Argentina reporta la prevalencia más alta: 15 y 82 por 100 000 para EC y CU.^(4,13,14,15,16) La EII ha emergido en nuevos países industrializados de Asia y Sudamérica; y se ha convertido en una enfermedad global.^(4,10,16,17)

En Cuba existen pocos reportes epidemiológicos de esta entidad.⁽¹⁸⁾ El estudio multicéntrico del año 2002 realizado en niños y adolescentes con EII, describe un predominio de la CU (83 %) sobre la EC (19 %) en esta población.⁽¹⁹⁾ En el año 2014 *Hano* y otros realizaron una investigación descriptiva en pacientes adultos con EC y determinaron su predominio entre pacientes de zonas urbanas, con una edad media de diagnóstico de $35,1 \pm 15$ años, sin diferencias en cuanto a su distribución por género.⁽²⁰⁾ En el año 2016, el mismo equipo de investigación publica los resultados de la caracterización de pacientes con CU atendidos en un centro de atención terciaria, y hallaron un predominio de esta entidad en pacientes femeninas con una media para la edad de $41,1 \pm 14,5$ años.⁽²¹⁾

La EII representa importantes costos para los sistemas de salud, relacionados con hospitalizaciones, productos farmacéuticos, consultas, procedimientos y cirugías.^(3,10,22) El 20 % de los pacientes en Europa requieren una pensión de invalidez y entre un 10 % y 25 % adicional enfrentan problemas de desempleo o trabajan a tiempo parcial.⁽³⁾ Se estima que aproximadamente 200 000 canadienses la padecen, y los costos indirectos por pérdida de la productividad laboral en Canadá ascienden a 1,6 billones anuales.^(3,23)

En la patogenia de la EII se consideran tres aspectos fundamentales: el genético, el inmunológico y el ambiental.^(24,25) Existen evidencias que sugieren que ante determinados

factores ambientales que inciden en los individuos genéticamente predispuestos, se genera una desregulación de la respuesta inmunitaria dirigida a determinados miembros de la microbiota intestinal, que implica la alteración de los mecanismos de barrera a nivel del tubo digestivo y en consecuencia a la inflamación crónica de este.^(7,10)

El presente estudio se propone actualizar los conocimientos acerca de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Desarrollo

Factores genéticos e inmunológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Desde el año 2006 se han realizado 15 estudios de asociación del genoma completo GWAS (del inglés *Genome-Wide Association Study*) de la EII y se han identificado más de 250 locus de la enfermedad, lo que constituye una base compleja de trastornos poligénicos.^(10,14,25) Se ha descrito un grupo de regiones codificantes relacionadas con la enfermedad, incluso algunas de ellas comunes para la EC y la CU.^(6,26) La mayoría de los genes compartidos entre ambas tiene el mismo tipo de efecto: exacerban o protegen de igual forma, lo que sugiere una función similar en las dos enfermedades.^(25,26,27) En el año 2017 se realizaron investigaciones multicéntricas que permitieron identificar genes claves que intervienen como iniciadores en la patogenia de la EII al interferir en procesos celulares que garantizan el equilibrio del sistema inmunitario.^(25,27) Estos genes se han asociado con diversos mecanismos como la integridad de la barrera epitelial, el reclutamiento y la diferenciación de células inmunitarias, la detección microbiana, la autofagia, la regulación de producción de citocinas y la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T colaboradores (Th), todos implicados en la homeostasis del sistema inmunitario gastrointestinal.^(6,27)

Las superficies mucosas en el ser humano son vulnerables a la colonización e invasión de microorganismos, por lo que han desarrollado un complejo sistema de defensa anatómica y funcionalmente distintivo del resto del sistema inmunitario, eficientemente estructurado para tolerar antígenos expresados por la microbiota y en los alimentos, a la vez que reconoce y desarrolla respuestas inmunitarias potentes contra microorganismos patógenos.^(28,29)

El intestino está en contacto con los componentes de los alimentos digeridos y mantiene un ambiente rico en bacterias aerobias, anaerobias obligadas y facultativas.^(28,29) En el lumen intestinal sano hay un equilibrio entre la defensa contra patógenos y la tolerancia a los microbios comensales; así coexisten las respuestas inflamatorias con los mecanismos antiinflamatorios endógenos.^(30,31,32) El tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés *gut-associated lymphoid tissue*) es el encargado de mantener este equilibrio.⁽³³⁾ De manera didáctica, el GALT se divide funcional- y morfológicamente en dos sitios: *tejido organizado*, que se corresponde con los llamados sitios inductores de la respuesta inmunitaria localizados en las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, y el *tejido difuso*, que funciona como sitios efectores que cuentan con la presencia de linfocitos intraepiteliales, células mononucleares de la lámina propia como linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas.^(4,34,35)

Los principales componentes del GALT se distribuyen en todo el tracto gastrointestinal estableciendo una estrecha interconexión entre todos sus elementos.^(4,31,35) La respuesta inmunitaria innata se considera la primera línea de defensa contra patógenos en el intestino, y sus componentes actúan como importantes barreras físicas, químicas y biológicas que impiden la entrada de los microorganismos perjudiciales.^(2,4,32) El tubo digestivo, al igual que otros tejidos mucosos, está compuesto de una estructura tubular recubierta de una capa continua de células epiteliales asentada sobre una membrana basal.^(2,6,31,32,36) Las fuertes uniones entre las células epiteliales (desmosomas) que sellan los espacios paracelulares, el borde en cepillo de los enterocitos que dificulta la adherencia de los microorganismos y el flujo permanente de moco, que recubre íntegramente el intestino y en el cual quedan atrapados los gérmenes para ser eliminados por el peristaltismo, constituyen barreras físicas.^(3,31,37) Hay varios tipos diferentes de células que forman el epitelio y que se derivan de un precursor común que se encuentra en las criptas de las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn); entre ellas están las células caliciformes secretoras de moco, las células epiteliales encargadas de la absorción y que secretan citocinas, las células M (células microplegadas) captadoras de antígenos y las células de Paneth, secretoras de péptidos antibacterianos como lisozimas, defensinas, catepsinas y otras que actúan como barreras químicas.^(3,37)

Diversas proteínas muy glucosiladas, llamadas mucinas, producidas por las células caliciformes conforman una doble capa de moco que recubre todo el epitelio e impide a los microbios entrar en contacto con el tubo digestivo.^(3,6) En la capa externa se encuentran bacterias comensales, inmunoglobulina A (IgA) y péptidos antimicrobianos, mientras la

capa interna es estéril.^(3,6,38) Estas capas mucosas garantizan la homeostasis intestinal, y se ha demostrado de manera experimental en roedores a los que se les ha bloqueado los genes que codifican para la síntesis de mucinas (MUC2), que la deficiencia de estas proteínas conducen a la inflamación del colon y contribuyen a la aparición y perpetuación de la colitis experimental intestinal.^(39,40)

La integridad de la barrera epitelial es clave en los mecanismos de respuesta inmunitaria a nivel intestinal.^(6,41) Las células epiteliales se encuentran unidas por proteínas que conforman uniones intercelulares herméticas pertenecientes a las siguientes familias: ocludinas, tricelulina, moléculas de adhesión y claudinas que sellan la membrana, regulan el paso de iones, proteínas y limitan la translocación de antígenos lumbinales.^(4,35,41) Se ha documentado la alteración de la expresión de claudinas y ocludinas en modelos de EII, secundaria a la acción de citocinas inflamatorias y cambios en la microbiota.^(17,42) El incremento en la concentración de citocinas proinflamatorias como la interleucina 13 (IL-13), interferón gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) impiden la adecuada funcionabilidad de las uniones intercelulares de los enterocitos, facilitan la formación de poros e inducen la expresión de proteínas apoptóticas en las células epiteliales aumentando la permeabilidad del epitelio intestinal.^(4,36,41) En las fases de activación de la EII se han encontrado altos niveles de citocinas proinflamatorias y se han relacionado con modificaciones histológicas del epitelio intestinal y trastornos en el proceso de migración de leucocitos al foco inflamatorio o *homing* leucocitario.^(6,36,41,42)

El sistema inmunitario innato debe discriminar con precisión y rapidez entre antígenos inocuos que tolera y patógenos que debe reconocer y neutralizar.^(30,31,33,42) Para lograr esto, cuenta con receptores de reconocimiento de patrones moleculares que reconocen características comunes a muchos microorganismos.^(22,31,33,43,44) Los patrones moleculares son críticos para la supervivencia de los microorganismos y, por lo tanto, no pueden ser mutados; en consecuencia, a menudo son invariantes en clases enteras.^(22,36,44) Los receptores de reconocimiento de patrones son receptores codificados por la línea germinal que se expresan en la superficie de las células del sistema inmunitario innato, en el compartimento intracelular, el citosol o los endosomas.^(4,31,45)

Los receptores del tipo toll (TLR, del inglés *Toll-like receptor*) y los receptores citoplásmicos del tipo NOD (dominio de oligomerización de nucleótidos) o NLR (del inglés *Nod-like receptor*) son expresados por las células epiteliales intestinales, promueven las respuestas inmunitarias efectoras y reguladoras a los microorganismos patógenos invasores, pero también limitan las respuestas inflamatorias a las bacterias

comensales.^(4,41,44,46) Estos receptores celulares que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos, microbios y a daño (PMAPs, PMAMs y PMADs) generan señales que promueven respuestas efectoras.^(2,10,38,41,44) Las células epiteliales intestinales expresan una amplia variedad de TLRs, como los TLR 2, 4, 5, 6, 7 y 9. La activación de los TLRs tipo 4 cuyo ligando es el lipopolisacárido (LPS) procedente de las bacterias gramnegativas genera la producción de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento celular causante de inflamación. La frecuencia del polimorfismo alélico para estos receptores es superior en individuos con EII.^(31,42)

Los estudios GWAS han demostrado la asociación entre mutaciones que afectan los genes que codifican los receptores para el reconocimiento de microorganismos pertenecientes a las familias NLR con el desarrollo de la EII.^(25,42) En la EC la asociación génica más fuerte es la que se da con el gen que codifica para la proteína NOD2-CARD15 (dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2-dominio reclutador de caspasa 15) que es el receptor intracelular del muramil dipéptido, un patrón molecular constitutivo de la pared celular de bacterias grampositivas y negativas.^(25,27,47) La interacción de NOD2-CARD15 con antígenos bacterianos activaría la secreción de TNF- α y con ello la destrucción y el aclaramiento de los microorganismos dañinos.^(27,48,49) Cuando NOD2-CARD15 está mutado, este aclaramiento no se produce y la reacción inflamatoria frente al microorganismo se perpetúa. Otros estudios han demostrado que las mutaciones de este gen también afectan la producción de defensinas.^(42,49,50) La reducción de la expresión de las defensinas es aún más pronunciada en los pacientes portadores de una mutación de NOD2-CARD15, lo que sugiere que un defecto en la producción de defensinas puede representar al menos uno de los mecanismos responsables del riesgo de padecer EC asociado a mutaciones de NOD2-CARD15.^(6,34,47,51) Estos polimorfismos se han asociado también con determinadas características clínicas en esta enfermedad como la localización ileal, la estenosis, el comienzo temprano o la necesidad de cirugía.^(14,29,47,51)

Los estudios genéticos realizados hasta la fecha en la EII apuntan claramente hacia el papel de los linfocitos T como uno de los mecanismos más claramente involucrados en la susceptibilidad a EII.^(18,42) La activación y diferenciación de las células T ocurre en el GALT con una fuerte influencia del microambiente de citocinas producido por las células presentadoras de antígenos.^(4,31,42) En la respuesta inmunitaria intestinal el equilibrio entre los clones de linfocitos T cooperadores desempeña un papel clave en la homeostasis del sistema inmunitario a nivel intestinal.^(4,42)

La presentación de antígenos a células T vírgenes conduce a la generación de células T efectoras o células T reguladoras.^(31,42) Este proceso se encuentra fuertemente influenciado por las señales procedentes del ambiente que se encuentren presentes en el momento de la activación.^(31,32,42) El predominio de una u otra señal conduce a su diferenciación hacia determinados linajes efectoras, mientras impiden la adquisición de otros fenotipos y remodela la expresión génica de forma dramática.^(31,32,42) El resultado de esta cascada es una célula T totalmente especializada funcionalmente.^(4,36,42) Las primeras subpoblaciones de células T helper (Th) descritas fueron: los linfocitos T helper 1 (Th1) que median la producción de citocinas proinflamatorias y la activación de diferentes extirpes celulares y los linfocitos T helper 2 (Th2) productores de citocinas que participan en el cambio de isotipo para los linfocitos B, la producción de anticuerpos y activación de macrófagos.^(4,36,42) Otros tipos de linfocitos Th descubiertos más recientemente son las subpoblaciones de linfocitos T reguladores (Treg).^(32,42) Estas células participan en el mantenimiento de la autotolerancia eliminando los linfocitos T autorreactivos, mediante mecanismos de contacto célula-célula y la producción de citocinas, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) o la interleucina 10 (IL-10).^(32,42,52) Las células Treg inhiben otras células Th, como Th1, Th2 y Th17.^(3,32,42) Existen varias subpoblaciones de células T reguladoras; la mayoría de las que se encuentran en sangre se originan del timo, inicialmente llamadas como células T reguladoras naturales (nTreg), hoy en día mejor caracterizadas y denominadas tTreg para referenciar su origen en el timo.^(3,32,42) Los linfocitos T helper vírgenes pueden diferenciarse en forma inducida por la acción de citocinas como la interleucina 2 (IL-2) y TGF- β , en la periferia o *in vitro* para dar origen a las subpoblaciones de linfocitos T reguladores (pTreg e iTreg, respectivamente). Otra subpoblación de células T reguladoras emerge del timo en forma totalmente diferenciada. Estos linfocitos se caracterizan por la expresión constitutiva de un receptor de membrana que es un marcador de activación denominado *cluster of differentiation 69* (CD69). Estas células se convierten en linfocitos Treg de memoria tras el reconocimiento del antígeno.^(32,42)

Las células T helper 17 (Th17) son de tipo efector y promueven la respuesta inflamatoria, la enfermedad autoinmune y el rechazo a trasplantes.^(32,42,53) Las proporciones de células Th17 y células reguladoras están claramente asociadas de forma inversa, ya que aumentos de las células Th17 generalmente implican descensos de las células Treg.^(32,34,42,53) Las células Th17 y las células Treg están en equilibrio dinámico en circunstancias normales.^(34,42) El equilibrio se rompe con el aumento excesivo de células Th17 y la

disminución o la función anormal de las células Treg, con lo que causan daños en la mucosa intestinal.^(32,42) Los estudios clínicos han encontrado que la mucosa intestinal de los pacientes con EC y CU contiene un nivel mucho más alto de células Th17 e interleucina 17 (IL-17) que el de los individuos sanos.^(32,42) Las células Th17 se distribuyen principalmente en la lámina propia de la mucosa intestinal de los pacientes con CU, mientras que se distribuyen en la mucosa, submucosa y muscular de los pacientes con EC.^(32,37,42) La diferenciación hacia Th17 requiere concentraciones conjuntas de las citocinas: interleucina 6 (IL-6), IL-17, interleucina 23 (IL-23) y TGF- β .⁽³²⁾ En este proceso de diferenciación participan diferentes factores de transcripción, el mejor caracterizado es el nombrado transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT 3), la mutación de STAT 3 origina la ausencia de células Th17, ya que la activación de STAT 3 regula la expresión de IL-17 y del receptor de interleucina 23 (IL-23R), esenciales para la diferenciación de la subpoblación de linfocitos Th 17-23 que precisa la exposición a IL-23 para activar funciones inflamatorias.^(32,42) El efecto de TGF- β es el contrario, ya que, aunque participa en la diferenciación de Th17, inhibe la expresión de IL-23R.^(32,42) De este modo se ha descrito una población de linfocitos T helper 17 beta (Th17 β), no implicada en la autoinmunidad y una población Th17-23 sí implicada.^(32,42) Mientras que las Th17 β se caracterizan por la producción de IL-17 e IL-10, las Th17-23 producen IL-17, interleucina 22 (IL-22) e IFN- γ .^(32,42)

Las células Th17 ejercen sus efectos a través de la secreción de IL-17.^(32,42) La IL-17 muestra actividades pleiotrópicas, al actuar sobre diferentes tipos celulares. En realidad, la IL-17 es una familia de citocinas que desempeña un importante papel tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adaptativa.^(32,42) El papel fisiológico de las células Th17 es combatir las bacterias extracelulares y los hongos a través de la secreción de IL-17 e IL-22.⁽⁴²⁾ Sin embargo, las respuestas Th17 desreguladas se reconocen de gran importancia como factor causal o como un factor adicional en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la EII.⁽¹⁰⁾ Su papel en la patogenia parece claro al tratarse de una citocina proinflamatoria que induce la secreción de otras citocinas proinflamatorias y de quimiocinas y metaloproteinasas.⁽³⁾ Por ello, no resulta sorprendente la susceptibilidad a la EII, en pacientes con polimorfismos en genes implicados en esta vía.⁽³⁾ Concretamente, se ha descrito en modelos murinos de colitis que la IL-17 cumple un papel protector, ya que entre sus funciones se encuentra la de inhibir la respuesta Th1, pero la IL-23 aumenta la gravedad de la colitis murina a través de la generación de células Th17-23 productoras de IFN- γ .^(3,32) Esto prueba la dicotomía

entre células Th17 β y Th17-23 en la génesis de la inflamación intestinal. Las subpoblaciones de linfocitos T helper 9 (Th9) y linfocitos T helper 22 (Th22) también están involucradas en la patogenia de la EII y del cáncer colorrectal.^(3,32)

Recientemente se describió otro grupo de células de origen linfoide, que poseen el marcador hematopoyético o *cluster of differentiation 45* (CD 45), pero carecen de marcadores asociados con otros linajes celulares; estas células reciben el nombre de células linfoides innatas (ILC, por sus siglas en inglés).^(3,4,32,42) Las ILC carecen de los receptores específicos generados por recombinación genética que caracterizan a los linfocitos.^(6,32) Se activan en respuesta a PMAMs, citocinas, neuropéptidos y hormonas. Las ILC participan en la respuesta inmunitaria contra infecciones y se sugiere que pueden ser blancos diagnósticos, terapéuticos o pronósticos en muchas de estas enfermedades.^(6,32) Se pueden clasificar en tres grupos basados en sus características funcionales. El grupo 3 de las ILC se define por su capacidad de secretar citocinas del patrón Th17 como como IL-17 e IL-22, por lo que se ha vinculado a la patogenia de la EII.^(6,32)

Microbiota intestinal

Como en otras enfermedades, los cambios en la microbiota (disbiosis) se han asociado con el inicio de la enfermedad.^(28,54) Estos se deben a diferentes factores como el consumo de antibióticos, la polución, algunas infecciones o el propio tratamiento de la enfermedad.⁽⁵⁵⁾ La importancia de la microbiota queda reflejada en el hecho de que por cada célula eucariota de nuestro organismo existen 10 células bacterianas en nuestra microbiota y por cada uno de nuestros genes portamos 150 genes bacterianos en nuestro microbioma.^(29,37) La microbiota se encarga de protegernos de los enteropatógenos, participa en la obtención de energía y nutrientes de la dieta y su interacción con la mucosa intestinal es clave para activar y regular la respuesta del sistema inmunitario.^(8,14) Asimismo, la flora intestinal tiene un efecto modulador sobre la permeabilidad y la función de barrera de la mucosa intestinal, lo que representa un mecanismo defensivo importante contra la colonización y translocación bacterianas.^(8,55) Se ha demostrado que *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus helveticus* mejoran la función de barrera de la mucosa intestinal, inhiben la adhesión y el crecimiento de las bacterias patógenas intestinales y mejoran la respuesta inmunitaria disminuyendo la inflamación.^(3,37,56)

En el caso de la EII, la respuesta exagerada a determinados microorganismos o la colonización excesiva por parte de otros, puede estar detrás del origen de la enfermedad.^(36,37) Estudios en humanos han demostrado que diferentes cepas de bifidobacterias inducen cambios en las respuestas inmunitarias favoreciendo un perfil antiinflamatorio que se asocia con la disminución de los síntomas abdominales de los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII).^(36,37) Estudios del microbioma han demostrado que hay diferencias claras en la composición de la microbiota entre los individuos enfermos y sanos, tales como una disminución de *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Ruminococcaceae* y *Bifidobacterium*, y un aumento en la presencia de *Escherichia coli* y *Fusobacterium*.^(6,36) Sin embargo, la causa y el efecto son difíciles de desentrañar. Incluso entre los individuos sanos, la composición precisa del microbioma es extremadamente sensible a la dieta y a otros factores ambientales.^(27,33,57) Observaciones familiares muestran que compartir tanto la genética como un espacio de vida no es garantía de un microbioma completo compartido e incluso dentro de un mismo individuo se observan variaciones temporales.^(2,57)

Autofagia y enfermedad inflamatoria intestinal

Investigaciones recientes consideran el proceso de regulación de la autofagia como un importante punto en el desencadenamiento de la EII.^(34,53,58) Los estudios GWAS han identificado un grupo de genes vinculados al proceso. La autofagia consiste en la degradación por los lisosomas de orgánulos dañados o proteínas mal plegadas, se activa en respuesta a la privación de nutrientes, cuando es necesario un remodelado estructural o cuando existen desechos en el citoplasma como consecuencia de una infección o de un proceso de estrés, para eliminar las amenazas entrantes tales como patógenos intracelulares.^(35,50) Así, la autofagia ha surgido como un componente crítico en inmunidad innata.^(8,25,53) Es uno de los tres mecanismos principales utilizados por las células para aislar, eliminar y reciclar residuos; los otros son la degradación proteasomal y la fagocitosis.^(34,53) En la autofagia, las macromoléculas en el citosol son envueltas en un cuerpo fagocítico recién formado llamado *autofagosoma* y posteriormente digeridas en un lisosoma especial que libera los metabolitos resultantes de nuevo en el citosol.⁽⁶⁾ La autofagia, a menudo llamada *macroautofagia*, sirve para reciclar grandes porciones de citoplasma como fuente de nutrientes, lo que permite a las células mantener la síntesis macromolecular y la homeostasis de energía durante periodos de inanición y otras

condiciones de estrés.^(34,44) La autofagia se ha vinculado ampliamente a las vías de señalización de la inmunidad innata. De hecho, la autofagia regula y está regulada por los receptores para el reconocimiento de patrones moleculares tales como TLRs y NLRs, así como por los inflammasomas.^(34,47) Los inflammasomas son complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células que actúan como sensores. Existen diferentes tipos, la mayoría conformados por proteínas comunes a los receptores de la familia NLR.^(32,34) Estos complejos proteicos activan una cascada inflamatoria piroptótica que es una forma altamente inflamatoria de muerte celular programada, ocurre con mayor frecuencia tras la infección con patógenos intracelulares. En este proceso, las células inmunitarias reconocen señales de peligro extrañas dentro de sí mismas por ruptura de la membrana plasmática y liberación de citocinas proinflamatorias.⁽³²⁾ Las citocinas liberadas atraen otras células inmunes para combatir la infección y contribuir a la inflamación en el tejido.⁽³²⁾ La piroptosis promueve la eliminación rápida de varias infecciones bacterianas y virales al eliminar nichos de replicación intracelular y mejorar las respuestas defensivas del huésped. Sin embargo, en las enfermedades crónicas, la respuesta inflamatoria no erradica el estímulo primario, como ocurriría normalmente en la mayoría de los casos de infección o lesión y, por lo tanto, se produce una forma crónica de inflamación que en última instancia contribuye al daño tisular.⁽³²⁾

Los estudios GWAS han asociado la susceptibilidad a la EII principalmente con tres genes implicados en la autofagia: *autophagy related 16 like1* (ATG16L1), *immunity related GTPase M* (IRGM) y *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2* (PTPN2). Estos genes codifican para proteínas que participan en la formación y regulación del autofagosoma.⁽³⁴⁾

Las mutaciones del gen ATG16L1 se han asociado con anormalidades en las células de Paneth, que muestran gran cantidad de autofagosomas en su citoplasma, debido probablemente a un defecto en su fusión con los lisosomas, el polimorfismo de este gen se ha relacionado además con activación del inflammasoma.⁽³⁴⁾

Por su parte, el gen IRGM dirige la autofagia de los patógenos intracelulares, tanto virus como bacterias. Se encuentra implicado además en la presentación antigénica de los péptidos resultantes de la degradación de estos microorganismos tanto a través de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I como de clase II, participando por tanto en el origen la respuesta inmunitaria adaptativa.^(34,44) Las mutaciones en este gen podrían conducir por ello a una peor eliminación de patógenos en la mucosa intestinal en la EII.^(32,34)

El gen PTPN2 es un importante inhibidor de la respuesta a citocinas proinflamatorias como IFN- γ o IL-6, debido a su capacidad de desfosforilar factores de transcripción para la síntesis de proteínas.⁽³⁴⁾ Se ha comprobado que el silenciamiento de este gen causa anomalías en la formación de los autofagosomas y una autofagia disfuncional.⁽³⁴⁾

Estrechamente relacionada con el proceso de autofagia se encuentra la respuesta a proteínas mal plegadas inducida por el estrés del retículo endoplasmático. En este proceso se encuentra implicado el gen *X-box binding protein 1* (XBP1), asociado también con un incremento de la susceptibilidad a EII.⁽³⁴⁾ La inactivación de esta proteína en células del epitelio intestinal causa estrés en el retículo endoplasmático, disfunción de las células de Paneth y enteritis.⁽³⁴⁾ Los defectos conjuntos en este gen y en el ATG16L1 originan una ileítis transmural grave similar a la EC en modelos animales.⁽³⁹⁾

Aunque se han identificado genes con la predisposición a enfermar y la posterior evolución de la enfermedad, la mayoría de los investigadores consideran la interacción entre la genética y la exposición ambiental con participación del microbioma como los elementos clave para describir los mecanismos causales en la EII y originar el desequilibrio del GALT.^(1,3,32,42,47)

Consideraciones finales

Los avances en el conocimiento de la patogenia de la EII han permitido el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. Con el actual entendimiento de los factores causales y su papel en la inflamación intestinal, las terapias futuras permitirán la individualización de los protocolos de manejo y seguimiento de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Riestra S, Castaño-García A, Pérez-Martínez RF. Enfermedad inflamatoria intestinal: aspectos prácticos para el médico de familia. FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2019 [Acceso 03/07/2020];26(4):195-204. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-enfermedad-inflamatoria-intestinal-aspectos-practicos-articulo-S1134207219300672ER>
2. Yue B, Luo X, Yu Z, Mani S, Wang Z, Dou W. Inflammatory bowel disease: A potential result from the collusion between gut microbiota and mucosal immune system.

- Microorganisms. 2019 [Acceso: 03/07/2020];7(10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31614539>
3. Sambuelli AM, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, Bellicoso M. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamientos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2019 [Acceso: 03/07/2020];49(4):263-70. Disponible en: <http://actagastro.org/manejo-de-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-revision-y-algoritmos-de-tratamientos/>
4. Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, *et al.* Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. Rev Méd Chile. 2008 [Acceso: 04/07/2020];136:367-75. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000300014&nrm=iso
5. Bannaga AS, Farrugia A, Arasaradnam RP. Diagnosing Inflammatory bowel disease using noninvasive applications of volatile organic compounds: A systematic review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 [Acceso: 03/07/2020];13(11):1113-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31657950>
6. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. J Immunol Res. 2019 [Acceso: 03/07/2020];2019:724-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31886308>
7. Rocha R, Sousa UH, Reis TLM, Santana GO. Nutritional status as a predictor of hospitalization in inflammatory bowel disease: A review. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2019 [Acceso: 03/07/2020];10(2):50-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30891328>
8. Weng YJ, Gan HY, Li X, Huang Y, Li ZC, Deng HM, *et al.* Correlation of diet, microbiota and metabolite networks in inflammatory bowel disease. J Dig Dis. 2019 [Acceso: 01/07/2020];20(9):447-59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31240835>
9. Torres J, Ellul P, Langhorst J, Mikocka-Walus A, Barreiro-de Acosta M, Basnayake C, *et al.* European Crohn's and Colitis Organization Topical Review on Complementary Medicine and Psychotherapy in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2019 [Acceso: 09/07/2020];13(6):673-85e. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30820529>
10. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention and treatment methods of inflammatory bowel disease. J Med Life. 2019 [Acceso:

- 03/07/2020];12(2):113-22. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31406511>
11. Abuquteish D, Putra J. Upper gastrointestinal tract involvement of pediatric inflammatory bowel disease: A pathological review. *World J Gastroenterol.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];25(16):1928-35. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31086461>
12. Kotze PG, Underwood F, Damiao AO, Ferraz J, Saad-Hossne R, Toro M, *et al.* P105 the progression of inflammatory bowel disease throughout Latin America: A systematic review. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];25(Supplement_1):S51. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/ibd/izy393.113>
13. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];20(10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31126015>
14. Ashton JJ, Latham K, Beattie RM, Ennis S. Review article: the genetics of the human leucocyte antigen region in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];50(8):885-900. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31518029>
15. Asscher VER, Lee-Kong FVY, Kort ED, van Deudekom FJ, Mooijaart SP, Maljaars PWJ. Systematic review: Components of a comprehensive geriatric assessment in inflammatory bowel disease-a potentially promising but often neglected risk stratification. *J Crohns Colitis.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];13(11):1418-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31002331>
16. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, *et al.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2019 [Acceso: 04/04/2020];25(47):6866-75. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31885427>
17. Ebada MA, Elmatboly AM, Ali AS, Ibrahim AM, Fayed N, Faisal AF, *et al.* An updated systematic review and meta-analysis about the safety and efficacy of infliximab biosimilar, CT-P13, for patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];34(10):1633-52. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31492986>
18. Fernández Maqueira G, Crespo Ramírez E, González Pérez S, Jerez Marimón D, García Capote E. Colitis ulcerosa, una mirada por dentro. *Rev Ciencias Médicas.* 2018

- [Acceso: 03/07/2020];22:63-72. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000300007&nrm=iso
19. Fragoso Arbelo T, García Bacallao E, García Pérez W, Trujillo Toledo ME, Rodríguez Ramírez E, García Soto E, *et al.* Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en niños y adolescentes cubanos (estudio multicéntrico). *Rev Cubana Pediatr.* 2002 [Acceso: 03/07/2020];74:195-202. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312002000300002&nrm=iso
20. Hano García OM, Andrade Gomes S, Villa Jiménez OM, González Fabián L, Wood Rodríguez L. Caracterización de pacientes con enfermedad de Crohn atendidos en el Instituto de Gastroenterología de Cuba. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2014 [Acceso: 03/07/2020];33:253-67. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000300001&nrm=iso
21. Hano García OM, Estupiñán Sosa MF, la Rosa Hernández D, González Fabián L. Respuesta inmunitaria humoral en pacientes con colitis ulcerosa. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2016 [Acceso: 03/07/2020];35:202-18. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002016000300002&nrm=iso
22. LeBlanc JF, Wiseman D, Lakatos PL, Bessissow T. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World J Gastroenterol.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];25(30):4158-71. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31435170>
23. Kamp KJ, West P, Holmstrom A, Luo Z, Wyatt G, Given B. Systematic review of social support on psychological symptoms and self-management behaviors among adults with inflammatory bowel disease. *J Nurs Scholarsh.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];51(4):380-9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31119856>
24. Paulides E, Gearry RB, de Boer NKH, Mulder CJJ, Bernstein CN, McCombie AM. Accommodations and adaptations to overcome workplace disability in inflammatory bowel disease patients: A Systematic review. *Inflamm Intest Dis.* 2019 [Acceso: 03/07/2020];3(3):138-44. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30820435>

25. Zhao M, Burisch J. Impact of genes and the environment on the pathogenesis and disease course of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. Jul 2019 [Acceso: 03/07/2020];64(7):1759-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31073736>
26. Zhang Y, Shen B, Zhuge L, Xie Y. Identification of differentially expressed genes between the colon and ileum of patients with inflammatory bowel disease by gene co-expression analysis. *J Internat Med Research*. May 2020 [Acceso: 03/07/2020];48(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31822145>
27. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol*. 2019 [Acceso: 02/07/2020];17(8):497-511. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31249397>
28. Altomare A, Putignani L, del Chierico F, Cocca S, Angeletti S, Ciccozzi M, *et al*. Gut mucosal-associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than faecal microbiota. *Dig Liver Dis*. 2019 [Acceso: 03/07/2020];51(5):648-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30573380>
29. Aschard H, Laville V, Tchetgen ET, Knights D, Imhann F, Seksik P, *et al*. Genetic effects on the commensal microbiota in inflammatory bowel disease patients. *PLoS Genet*. 2019 [Acceso: 04/09/2020];15(3):e1008018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30849075>
30. Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, *et al*. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];18(5):439-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844556>
31. Corridoni D, Chapman T, Ambrose T, Simmons A. Emerging mechanisms of innate immunity and their translational potential in inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:32.
32. Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018 [[Acceso: 03/09/2020];16(1):26-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797268/>
33. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, *et al*. Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): Cause or consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*. 2019 [Acceso: 02/09/2020];8(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31412603>

34. Kim S, Eun HS, Jo EK. Roles of autophagy-related genes in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cells*. 2019 [Acceso: 02/09/2020];8(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30669622>
35. Quraishi MN, Shaheen W, Oo YH, Iqbal TH. Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2020 [Acceso: 04/08/2020];199(1):24-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31777058>
36. Fernandez-Tome S, Marin AC, Ortega Moreno L, Baldan-Martin M, Mora-Gutierrez I, Lanas-Gimeno A, *et al*. Immunomodulatory effect of gut microbiota-derived bioactive peptides on human immune system from healthy controls and patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];11(11). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31683517>
37. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl)*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];132(13):1610-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31090547>
38. Ocansey DKW, Wang L, Wang J, Yan Y, Qian H, Zhang X, *et al*. Mesenchymal stem cell-gut microbiota interaction in the repair of inflammatory bowel disease: an enhanced therapeutic effect. *Clin Transl Med*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];8(1):31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31872304>
39. Silva I, Pinto R, Mateus V. Preclinical study in vivo for new pharmacological approaches in inflammatory bowel disease: A Systematic review of chronic model of TNBS-Induced Colitis. *J Clin Med*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];8(10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31581545>
40. Son HJ, Kim N, Song CH, Nam RH, Choi SI, Kim JS, *et al*. Sex-related Alterations of Gut Microbiota in the C57BL/6 Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. *J Cancer Prev*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];24(3):173-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31624723>
41. Huang Y, Chen Z. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Am J Transl Res*. 2016 [Acceso: 03/09/2020];8(6):2490-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931145/>
42. Silva FTG, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];30(4):262-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300574>

43. Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, Heisler C, Jones JL. Micronutrient absorption and related outcomes in people with inflammatory bowel disease: A Review. *Nutrients*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];11(6). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31226828>
44. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. *Immune Netw*. 2017 [Acceso: 03/09/2020];17(1):25-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334120/>
45. Hu Y, Chen D, Zheng P, Yu J, He J, Mao X, *et al*. The bidirectional interactions between resveratrol and gut microbiota: An insight into oxidative stress and inflammatory bowel disease therapy. *Biomed Res Int*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];2019:e5403761. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31179328>
46. Yin AL, Hachuel D, Pollak JP, Scherl EJ, Estrin D. Digital health apps in the clinical care of inflammatory bowel disease: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2019 [Acceso: 19/08/2020];21(8):e14630. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31429410>
47. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];8(11). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912289/>
48. Wuensch T, Wizenty J, Quint J, Spitz W, Bosma M, Becker O, *et al*. Expression analysis of fibronectin Type III Domain-Containing (FNDC) genes in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];2019:e3784172. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31093274>
49. Ribaldone DG, Pellicano R, Vernerio M, Caviglia GP, Saracco GM, Morino M, *et al*. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2019 [Acceso: 03/08/2020];54(4):407-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30945576>
50. Salama RH, Sayed ZEA, Ashmawy AM, Elsewify WA, Ezzat GM, Mahmoud MA, *et al*. Interrelations of apoptotic and cellular senescence genes methylation in inflammatory bowel disease subtypes and colorectal carcinoma in egyptians patients. *Appl Biochem Biotechnol*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];189(1):330-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30989570>

51. Chiba H, Kakuta Y, Kinouchi Y, Kawai Y, Watanabe K, Nagao M, *et al.* Correction: Allele-specific DNA methylation of disease susceptibility genes in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *PloS One*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];14(2):e0212148. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30721250>
52. Cheng B, Liang X, Wen Y, Li P, Zhang L, Ma M, *et al.* Integrative analysis of transcriptome-wide association study data and messenger RNA expression profiles identified candidate genes and pathways for inflammatory bowel disease. *J Cell Biochem*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];120(9):14831-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31009124>
53. Wang SL, Shao BZ, Zhao SB, Chang X, Wang P, Miao CY, *et al.* Intestinal autophagy links psychosocial stress with gut microbiota to promote inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];10(6):391. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31564717>
54. Hirten RP, Grinspan A, Fu SC, Luo Y, Suarez-Farinas M, Rowland J, *et al.* Microbial engraftment and efficacy of fecal microbiota transplant for clostridium difficile in patients with and without inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];25(6):969-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30852592>
55. Sitkin S, Pokrotnieks J. Gut microbiota as a host defender and a foe: The 2 faces of commensal bacteroides thetaiotaomicron in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 [Acceso: 04/05/2020];25(6):e71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561647>
56. Carstens A, Dicksved J, Nelson R, Lindqvist M, Andreasson A, Bohr J, *et al.* The gut microbiota in collagenous colitis shares characteristics with inflammatory bowel disease-associated dysbiosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 [Acceso: 03/09/2020];10(7):e00065. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31343467>
57. Rangan P, Choi I, Wei M, Navarrete G, Guen E, Brandhorst S, *et al.* Fasting-mimicking diet modulates microbiota and promotes intestinal regeneration to reduce inflammatory bowel disease pathology. *Cell Rep*. 2019 [Acceso: 05/03/2020];26(10):2704-19 e6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30840892>
58. Iborra M, Beltrán B, Nos P. Nuevos conocimientos en genética y enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Alguna utilidad práctica? *Gastroenterol Hepatol*. 2011 [Acceso:

03/09/2020];34(9):591-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-nuevos-conocimientos-genetica-enfermedad-inflamatoria-S0210570511003062ER>

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés.

Contribución de los autores

Deyanira La Rosa Hernández: Conceptualización, curación de datos, investigación, redacción del borrador original, revisión y edición.

Niurka Santos Castañeda: Curación de datos, investigación, revisión y edición.

Héctor Vega Sánchez: Revisión y edición.