

Medica Sur

Volumen **8**
Volume

Número **3**
Number

Julio-Septiembre **2001**
July-September

Artículo:

Enfermedad inflamatoria: Epidemiología y patogénesis

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Médica Sur Sociedad de Médicos, A. C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Enfermedad inflamatoria intestinal: Epidemiología y patogénesis

Dr. Gustavo Arturo Rodríguez-Leal*

Resumen

La enfermedad inflamatoria del intestino (EII) es una condición inflamatoria crónica de causa desconocida, que se manifiesta por una miríade de síntomas y signos intestinales y extraintestinales. La inflamación intestinal crónica parece ser el resultado de una respuesta inmune anormal hacia los componentes de la flora normal del intestino, resultando en una sobreproducción sostenida de mediadores y de citocinas proinflamatorias. Esta revisión señala los mecanismos inmunes básicos que participan en la regulación inflamatoria del intestino, así como los datos epidemiológicos asociados a este tipo de enfermedades.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, etiología, patogénesis.

Introducción

La colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (Ec) son trastornos inflamatorios del aparato gastrointestinal que se encuentran ampliamente distribuidos en todo el mundo. Sin embargo, la causa exacta que produce estas enfermedades aún no se conoce, pero el estudio epidemiológico ha permitido indagar sobre la patogénesis de estos padecimientos. Los nuevos avances en biología molecular y los hallazgos a nivel celular han proporcionado en los últimos años pistas que han iniciado una nueva era para desenmascarar los enigmas que estas enfermedades encierran. Esta revisión discute aquellos hallazgos que actualmente parecen ser importantes en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias del intestino.

Epidemiología descriptiva

La incidencia de las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) varía según el área geográfica y dentro de las poblaciones en estudio. El conocer y entender

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory condition of the intestine of unknown etiology in which patients suffer from intestinal and extraintestinal signs and symptoms. It is becoming increasingly apparent that chronic gut inflammation may result from a dysregulated immune response toward components of the normal intestinal flora, resulting in a sustained overproduction of proinflammatory cytokines and mediators. This review discusses the basic immune mechanisms involved in the regulation of inflammatory responses in the gut and describes epidemiological data associated with this kind of diseases.

Key words: *Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, etiology, pathogenesis.*

estas diferencias entre y dentro de los diferentes grupos étnicos ha sido de utilidad para investigar los posibles factores causales del problema.

Tendencias geográficas: En términos generales se puede señalar que estas enfermedades son más frecuentes en el hemisferio norte que en el sur, siendo más comunes en los Estados Unidos, Inglaterra, Noruega y Suecia y menos frecuentes en los países del sur de Europa, Sudáfrica, Australia y Latinoamérica.¹ La incidencia en varios países varía desde 0.5% en Japón hasta 12.8% en Noruega para CUCI, y de 0.08% a 6% para la Ec en esos mismos países. En México, no existen datos concluyentes aunque la incidencia de CUCI se cree estar entre 0.2% a 4.89%, mientras que para la Ec se calcula ser de 0.0008% a 1.11%. También se ha observado que dentro de un mismo país, la presencia de la enfermedad es más común en el norte de esos países que en el sur.² Aunque la variación en las tasas de incidencia pueden ser explicadas por diferencias en los diseños de los estudios, los datos sugieren factores ambientales que pueden ser importantes en la patogénesis de estas enfermedades. Se ha observado que estas enfermedades aparecen más frecuentemente en residentes que habitan en zonas de baja incidencia y que emigran a zonas de alta incidencia (p. ejemplo hindúes que emigran a Inglaterra).³

Tendencias en el tiempo: Se han observado cambios en la incidencia de estas enfermedades, las cuales

* Departamento de Gastroenterología y Unidad de Diagnóstico Clínico.
Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

han mostrado un incremento en términos generales, siendo más notorio el incremento en pacientes con EC, con datos contradictorios en las personas con CUCI.⁴ En México, parece existir un incremento similar al informado en otras partes del mundo (*Cuadro I*).

Tendencias en edad y género: Este grupo de enfermedades aparecen entre los 15 a 30 años de edad, teniendo un segundo pico de frecuencia después de los 60 años.⁵ Al parecer la presencia de EII en sujetos mayores de 60 años es más común en el caso de EC.⁶ La mediana de edad del diagnóstico ha aumentado en los últimos 40 años, de ser de 25 años entre 1960 a 1964 a 32 años entre 1985 a 1989,⁷⁻⁹ pero esto puede ser debido a la detección de enfermedad en personas mayores de 60 años, ya que el diagnóstico en este grupo de población se ha incrementado del 3% al 12% en la actualidad.¹⁰

Se considera que la aparición de la enfermedad en niños y jóvenes se debe más a una predisposición genética en la respuesta inmune aberrante a los antígenos de la luz intestinal, mientras que en los adultos más mayores, la aparición de la enfermedad puede ser ocasionada por una exposición ambiental crónica.¹¹

En lo que respecta al género, no existe predominancia en el caso de CUCI, mientras que en la EC, las mujeres parecen ser más afectadas.¹²

Tendencias en raza y grupos étnicos: ambas enfermedades son más comunes en blancos que en aquellos con raza negra, asiática o mestiza.¹³ Las personas de origen judío tienen una incidencia de 2 a 4 veces mayor de CUCI y EC que los de otros grupos étnicos.¹⁴ De igual forma, los judíos originarios de Europa Central y de Israel, tienen una predisposición mayor de estas enfermedades.¹⁴

Diferencias urbano-rurales: al parecer estas enfermedades son más comunes en las ciudades que en el campo, aunque esta tendencia puede deberse a que existen mayores recursos de detección en las áreas urbanas, sin poder descartarse exposiciones ambientales o diferencias en los estilos de vida.²

Cuadro I. Frecuencia relativa de enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de tercer nivel (Méjico) desde 1970 a 1989.

Periodo	CUCI	Crohn
1970-1974	3.18	0.47
1975-1979	3.72	1.06
1980-1984	3.07	1.17
1985-1989	6.06	1.43

Modificado de: Jacobo J et al. Rev Gastroenterol Mex 1990; 55: 298.

Clase social y ocupación: las EII son más frecuentes en poblaciones con un elevado nivel socioeconómico. Sonnenberg en 1990¹⁵ identificó a 12,014 pacientes con EII que provenían del sistema alemán de seguridad social, observando que existía una baja incidencia de estas enfermedades en obreros, ferrocarrileros y trabajadores no calificados, que en aquellos que trabajaban en oficinas o con elevados índices de responsabilidad. También encontró que aquellos sujetos que eran sedentarios y que realizaban su trabajo en oficinas eran más propensos a estas enfermedades.

Teorías para el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales: Las hipótesis más favorecidas para explicar la aparición de este tipo de padecimientos son:

1. Respuesta tóxica al contenido intestinal.
2. Presencia de microbios intestinales.
3. Contenido intestinal anormal.
4. Aumento de la absorción de moléculas de la luz intestinal.
5. Aumento de la respuesta inmune y no inmune al contenido normal de la luz intestinal.

Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales.

Parece ser que existen tres elementos que propician el desarrollo de las EII:¹⁶

1. Factores condicionantes, donde se incluyen factores ambientales y genéticos.
2. Factores promotores y causales, en donde se incluirían agentes microbianos.
3. Factores mediadores, en donde participarían los sistemas inmunes y no inmunes del organismo.

La participación de ellos en conjunto, pudiera explicar el desarrollo de las EII.

Factores ambientales: son múltiples los factores ambientales (*Cuadro II*) que se han postulado como causantes de las enfermedades inflamatorias del intestino. De ellos el tabaquismo ha sido el más extensamente estudiado.¹⁷⁻¹⁹ Los efectos del tabaquismo en las dos principales formas de EII son diferentes. Mientras que los fumadores tienen un riesgo disminuido de desarrollar CUCI, existe un riesgo mayor de desarrollar EC. Los resultados de un meta-análisis sugieren que el riesgo de desarrollar CUCI en fumadores activos es del 40%, comparados con

los no fumadores.²⁰ Esta asociación parece ser independiente de la historia genética de las personas y del género. El fumar también tiene un efecto en el curso de CUCI.²⁰ Se han informado menores tasas de hospitalización en pacientes con CUCI que fuman²⁰ y de "pouchitis"²¹ en pacientes que fueron sometidos a una colectomía.

En contraste, los pacientes con EC que fuman tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar o exacerbar la enfermedad.²² Este efecto ha sido más evidente en mujeres con EC.

También se ha observado, que los hijos de pacientes con CUCI o EC cuyos padres fuman, tienen un riesgo de 2 a 5 veces mayor de desarrollar la enfermedad.²³ Los mecanismos del porqué el tabaco predispone a la frecuencia y al curso de las enfermedades, no se conoce. Los mecanismos propuestos incluyen alteraciones en la producción de moco intestinal, reducción en el flujo sanguíneo rectal y alteraciones en el sistema inmune y en la producción de citocinas.

De los factores infecciosos, la exposición al virus del sarampión, fue la primera en señalarse como causal de la EC, cuando en Suecia en 1945 y 1954 se observó una epidemia de sarampión que coincidió con un aumento de casos de EC.⁴ Ekbom y cols.,²⁴ examinaron 25 mil expedientes de nacimientos en Uppsala, Suecia, encontrando que 3 niños, de cuatro mujeres infectadas de sarampión habían desarrollado EC, concluyendo que la exposición en útero al virus del sarampión era un factor de riesgo para EC. En contraste, Jones y cols.,²⁵ en 1997, no observaron casos de EC, en mujeres ex-

puestas a dicho virus. Otros agentes infecciosos que se han señalado como asociados a EII son: *E. coli*²⁶ y *Mycobacterium paratuberculosis*.²⁷

Factores familiares y genéticos: Una de las observaciones más consistentes en estudios de poblaciones de pacientes con EII es la elevada incidencia de CUCI y EC dentro de las familias del caso índice. Se han informado asociaciones tanto verticales como horizontales incluyendo, padre-hijo, padre-hija, madre-hijo, madre-hija, gemelo-gemelo, gemelo-gemelo. La frecuencia de la EII en parientes de primer grado puede ser del 40%.¹⁶ Asimismo también se ha demostrado que la EII ocurre en una elevada frecuencia dentro de las familias, de hecho, la presencia de un caso de EII en la familia es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en otros miembros de la familia.²⁷ Los hijos de pacientes con enfermedad de Crohn desarrollan la enfermedad a una edad más temprana de la que la desarrollaron sus padres y generalmente a la misma edad de otros miembros de su generación, fenómeno denominado *anticipación genética*.²⁸

El principal papel del sistema inmune en la patogénesis de la EII ha recaído en el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA).¹⁶ Varios estudios han informado una asociación entre HLA-DR2 y CUCI, la cual es más importante en pacientes que desarrollan pancolitis.²⁹ En caso de la EC, la mayoría de los estudios no han encontrado una fuerte asociación con los antígenos de HLA, aunque recientemente un metaanálisis demostró una asociación con HLA-A2 y con HLA-DR1 DQw5.³⁰

Hugot y cols.,³¹ localizaron un sitio en la región pericentrómica del cromosoma 16 la cual al parecer tiene una susceptibilidad para desarrollar la enfermedad de Crohn, recientemente informaron una mutación en la región NOD-2 en el cromosoma 16³² la cual tiene que ver con la destrucción por monocitos de las bacterias de la luz intestinal, lo cual parece estar implicado en la patogénesis de la EC.

En cuanto a la CUCI, se han informado sitios en los cromosomas 3, 7 y 12,³³⁻³⁵ que también son compartidos por la EC. Estos datos han generado la hipótesis de que ambas enfermedades tienen al menos algunos genes que predisponen al desarrollo de estas enfermedades.

Al parecer la suma de genes en un individuo afectado, es lo que condiciona la edad de inicio de la enfermedad, así como la intensidad y el comportamiento clínico del padecimiento (*Figura 1*).

Factores promotores: Una causa infecciosa que desarrolle las EII ha sido motivo de una extensa búsqueda en los últimos años, aunque hasta el momento no se ha identificado un patógeno específico. Sin embargo, pa-

Cuadro II. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de las enfermedades inflamatorias del intestino.

1. Eventos prenatales y posnatales.
2. Alimentación al seno materno.
3. Infecciones: sarampión, *E. coli*, *Mycobacterium paratuberculosis*.
4. Raza y grupos étnicos: raza blanca, judíos.
5. Edad y género.
6. Estado socioeconómico y ocupación.
7. Poblaciones urbanas.
8. Estrés y depresión.
9. Historia de transfusiones.
10. Cirugías: apendicectomía, amigdalectomía.
11. Tabaquismo.
12. Uso de anticonceptivos orales.
13. Tipo de dieta.
14. Nivel educativo.
15. Nivel de higiene personal y ambiental.
16. Actividad física.
17. Tipo de clima.
18. Nivel de contaminación ambiental.
19. Estaciones del año.

Enfermedad inflamatoria intestinal

recrecer que el contenido intestinal o las bacterias que en él habitan, tiene que ver con el inicio de la enfermedad.³⁶ Es factible que exista un estado de tolerancia a las bacterias habituales del intestino y que de alguna manera, posiblemente por predisposición genética, ese equilibrio, al romperse, desarrolle un proceso inflamatorio que se manifiesta como CUCI o EC. Esta hipótesis parece viable ya que los pacientes operados por EC a quienes se les dejó una ileostomía que excluye el íleo terminal, no presentan recurrencia de la enfermedad hasta que se realiza nuevamente la reanastomosis, indicando que algún contenido intestinal es el responsable de reiniciar el proceso inflamatorio.³⁷

Factores mediadores: Tanto el sistema inmune, como el no inmune, participan en las reacciones inflamatorias características de estos padecimientos.¹⁶ Se ha identificado una respuesta humorla, principalmente a cargo de IgG. De hecho, las dos formas de EII, pueden distinguirse al identificar las subclases de IgG: existe un incremento de IgG1 en CUCI y un aumento de IgG2 en EC.³⁸

Las razones de estos hallazgos se desconocen, pero existen pistas que orientan a bases genéticas como responsables del tipo de respuesta inmune que se desarrollará. También se ha informado de una disminución de IgA en pacientes con EII, lo cual posiblemente tiene que ver con una disminución de la respuesta inmune humorla a nivel intestinal.¹⁶

Se han encontrado anticuerpos contra leucocitos polimorfonucleares y anticuerpos antineutrófilos citoplásicos perinucleares (pANCA), los cuales aparecen con mayor frecuencia en pacientes con colitis ulcerativa en su forma grave.³⁹

La inmunidad celular también participa en la génesis de las EII. Un aspecto importante de las EII, especialmente la EC, es que la pared intestinal puede estar infiltrada en forma difusa por células del sistema inmune, en ausencia de inflamación morfológica, clínica o endoscópica.⁴⁰ Alteraciones ultraestructurales, aumento en los macrófagos CD68+ y grandes acúmulos de linfocitos, se han observado en pacientes con EC, con una mucosa intacta.⁴¹ El cómo y el porqué estas células inmunes se depositan en la pared intestinal son preguntas aún sin responder, pero que tienen que ver sin duda con la fisiopatología de estas enfermedades.

En términos generales se considera que la enfermedad de Crohn tiene que ver con la activación de la vía Th1, es decir con la inmunidad celular e hipersensibilidad retardada, mientras que la colitis ulcerativa activa la vía Th2, es decir la inmunidad humorla. Al parecer lo que decide qué vía debe de ser activada se encuentra en la susceptibilidad genética del individuo.

Las células no inmunes del intestino (células epiteliales, mesenquimatosas, células nerviosas y células endoteliales)¹⁶ participan en forma activa en el desarrollo y curso de la EC y el CUCI. Las células

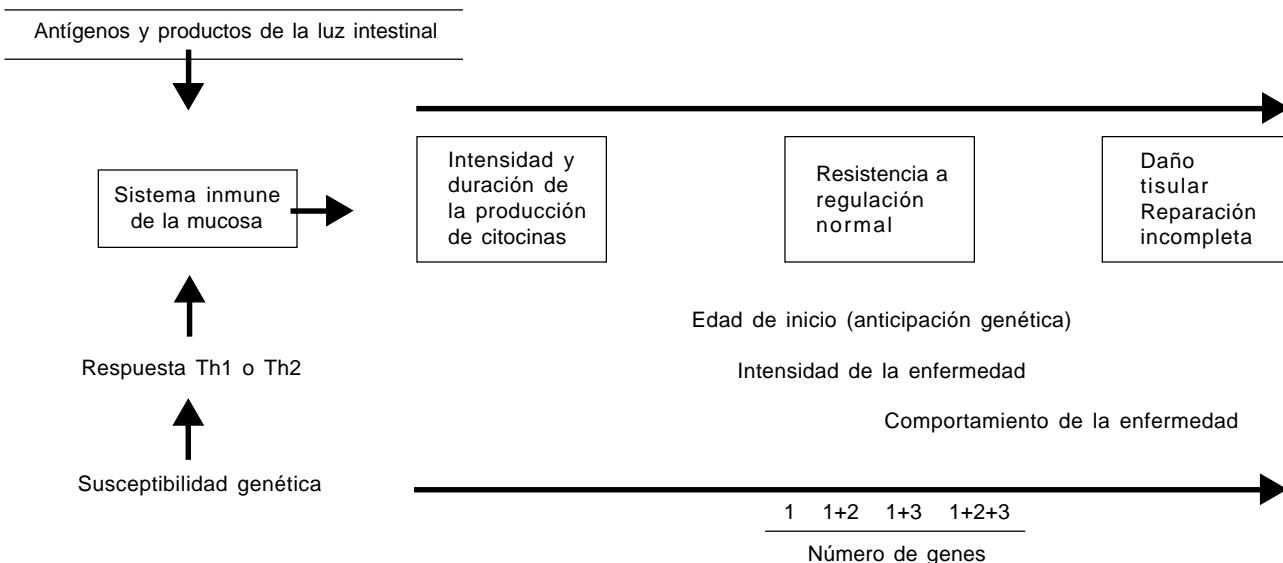


Figura 1. Patogénesis de las enfermedades inflamatorias del intestino. El tipo de respuesta inmune del organismo depende de varios genes y la activación de ellos condiciona el inicio, la intensidad y el comportamiento de la enfermedad.

epiteliales pueden expresar antígenos clase II y funcionar como células presentadoras de antígenos, jugando un papel fundamental en el proceso inflamatorio; presentan también receptores a citocinas IL-2, IL-15; secretan IL-7, la cual activa a mononucleares de la lámina propia; produce quemocinas, factor estimulante de colonias y factor de necrosis tisular-alfa; además expresan moléculas de adhesión para leucocitos. Por otra parte el epitelio del colon tiene una capacidad disminuida para inducir células T supresoras y aún más, activan células T cooperadoras CD4+, lo que produce una amplificación de la respuesta inmune y de la inflamación.⁴²

Las células mesenquimatosas, por su parte aumentan la producción de colágeno tipo III, lo cual tiene que ver con la patogénesis de la enfermedad de Crohn, al favorecer el desarrollo de fibrosis y estenosis intestinal característicos de esta enfermedad.⁴³

Las células nerviosas también son importantes al estimular la producción de histamina, lo cual lleva a una vasodilatación que permite a las células inflamatorias traspasar el endotelio y afectarlo, favoreciendo daño endotelial y un estado protrombótico.⁴⁴

Citocinas en EII: Al parecer existen ciertas citocinas que pueden distinguir a las dos enfermedades intestinales inflamatorias. En términos generales, la IL-2 y el interferón gamma, se observan más frecuentemente en pacientes con enfermedad de Crohn,

mientras que la aparición de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 es más común en quienes desarrollan CUCI.⁴⁵⁻⁴⁷

De hecho se ha sugerido, que las manifestaciones clínicas de las EII, son una expresión de las citocinas que intervienen; por ejemplo la IL-1 al favorecer la secreción de aniones e inducción de prostaglandinas y ciclooxygenasa dan origen a la diarrea clásica de estos padecimientos, así como las manifestaciones orgánicas que ocurren en CUCI y EC (*Figura 2*).

Conclusión

Como puede observarse, la aparición de las EII son un complejo mecanismo en el que al parecer interactúan factores genéticos y ambientales, por lo que en este momento no puede establecerse un elemento único como causante del problema. El uso de la biología molecular está comenzando a desentrañar las claves que originan el proceso inflamatorio y el conocimiento del genoma humano será un arma muy útil para conocer los sitios genéticos que originan el problema. Si a pesar de la tecnología tan sofisticada, no perdemos de vista la historia natural de las enfermedades inflamatorias del intestino y de la complejidad de sus manifestaciones clínicas, es probable que en poco tiempo se obtengan los frutos para entender completamente los mecanismos que causan el daño intestinal.

Referencias

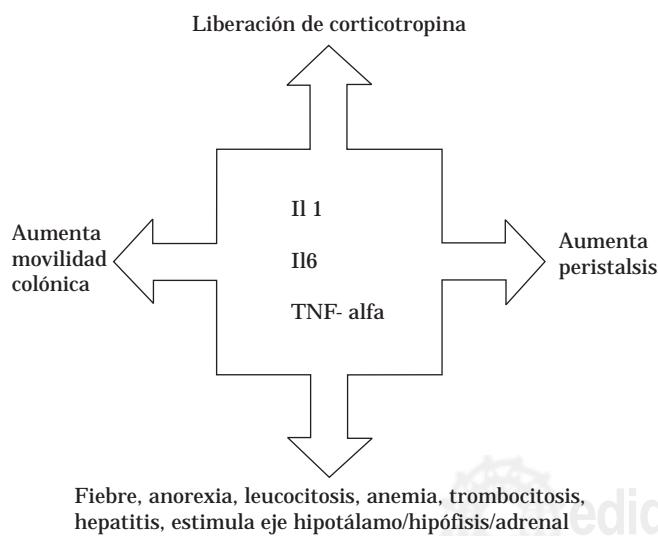


Figura 2. La expresión y tipo de citocinas condiciona los síntomas y signos que aparecen en el transcurso de las enfermedades inflamatorias del intestino.

1. Lashner BA. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 467-482.
2. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 143-49.
3. Bernstein D, Rogers A. Malignancy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 434-8.
4. Calkins BM, Mendeloff AI. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Shorter RG (eds): *Inflammatory Bowel Disease*, ed. 4. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
5. Stowe SP, Redmond SR, Stormont JM et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. *Gastroenterology* 1990; 98: 104-08.
6. Binder V, Both H, Hansen PK et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the county of Copenhagen 1962-1978. *Gastroenterology* 1982; 83: 563-9.
7. Ekbom A, Helmick C, Zack M et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100: 350-7.
8. Munkholm P, Langholz E, Haagen-Nielsen O et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen 1962-87: A 6-fold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:609-14.

9. Lapidus A, Bernell O, Hellers G et al. Incidence of Crohn's disease in Stockholm county 1955-1989. *Gut* 1997; 41: 480-4.
10. Polito JM, Childs B, Mellits ED et al. Crohn's disease: Influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 580-83.
11. Fleischer DE, Grimm IS, Friedman LS. Inflammatory bowel disease in older patients. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1303-13.
12. Calkins BM, Linienfeld AM, Garland CF et al. Trends in the incidence rate of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 913-8.
13. Hiatt RA, Kaufman L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined Northern California Population. *West J Med* 1988; 149: 541-5.
14. Roth MP, Petersen GM, McElree C et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 900-04.
15. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut* 1990; 31: 1037-42.
16. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
17. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR et al. Risk of ulcerative colitis among current and former cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316: 707-10.
18. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Nonsmoking: A feature of ulcerative colitis. *BMJ* 1982; 284: 706-8.
19. Logan RFA, Edmonds M, Somerville KW et al. Smoking and ulcerative colitis. *BMJ* 1984; 288: 751-4.
20. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-9.
21. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell MGW et al. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1992; 38: 362-6.
22. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD et al. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1147-52.
23. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB et al. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 356-60.
24. Ekbom A, Daszak P, Kraas W et al. Crohn's disease after intrauterine measles virus exposure. *Lancet* 1996; 348: 515-8.
25. Jones P, Fine P, Piracha S. Crohn's disease and measles. *Lancet* 1997; 349: 473-5.
26. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1998.
27. Lisby G, Andersen J, Engbaek K et al. *Mycobacterium paratuberculosis* in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by nested polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol* 1994; 9: 923-6.
28. Grandbastien B, Peeters M, Franchimont D et al. Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut* 1998; 42: 170-72.
29. Toyoda H, Wang S-J, Yang H-J et al. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 741-748.
30. Biemond I, Burnham WR, D'Amaro J et al. HLA-A and -B antigens in inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 934-40.
31. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-5.
32. O'Neill L. A gene for Crohn's disease is given the nod. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 398-9.
33. Parkes M, Satsangi J, Jewell DP, Weeks DE, Barmada MM, Duerr RH. Ulcerative colitis is more strongly linked to chromosome 12 than Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 311-5.
34. van Heel DA, Jewel DP. Genetics of inflammatory bowel disease—an update. *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64: 160-4.
35. Uthoff SM, Eichenberger MR, Lewis RK, Fox MP, Hamilton CJ, McAuliffe TL, Grimes HL, Galanduk S. Identification of candidate genes in ulcerative colitis and Crohn's disease using cDNA array technology. *Int J Oncol* 2001; 19: 803-10.
36. van Heel DA, McGovern DP, Jewell DP. Crohn's disease: genetic susceptibility, bacteria, and innate immunity. *Lancet* 2001; 357: 1902-4.
37. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 2: 771-774.
38. Kett K, Rognum TO, Brandtaeg P. Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 1987; 93: 919-924.
39. Shanahan F, Duer RH, Rother JI et al. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterology* 1992; 103: 456-461.
40. Yao K, Iwashita A, Yao T et al. Increased numbers of macrophages in noninflamed gastroduodenal mucosa of patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2260-2267.
41. Oberhuber G, Puspuk A, Oesterreicher C et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 698-706.
42. Mayer L, Eisenhardt D. Lack of induction of suppressor T cells by intestinal epithelial cells from patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1990; 86: 1255-1260.
43. Stallmach A, Scuppan D, Riese HH, Matthes H, Rieken EO. Increased collagen type III synthesis by fibroblast isolated from strictures of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 1920-1929.
44. Panes J. Inflammatory bowel disease: pathogenesis and targets for therapeutic interventions. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 159-65.
45. Madsen KL. Inflammatory bowel disease: lessons from the IL-10 gene-deficient mouse. *Clin Invest Med* 2001; 24: 250-7.
46. Lampinen M, Carlson M, Sangfelt P, Taha Y, Thorn M, Loof L, Raab Y, Venge P. IL-5 and TNF-alpha participate in recruitment of eosinophils to intestinal mucosa in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2004-9.
47. Goncalves NS, Ghaem-Maghami M, Monteleone G, Frankel G, Dougan G, Lewis DJ, Simmons CP, MacDonald TT. Critical role for tumor necrosis factor alpha in controlling the number of luminal pathogenic bacteria and immunopathology in infectious colitis. *Infect Immun*. 2001; 69: 6651-9.

Correspondencia:

Dr. Gustavo Arturo Rodríguez-Leal
Puente de Piedra 150-719 Torre 2.
Col. Toriello Guerra.
C.P. 14050.
México, D.F.
Teléfono : 56062277 Ext. 3004-4429.
E-mail: grodriguezleal@hotmail.com