

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

Nada humano me es ajeno

COLEGIO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

LICENCIATURA EN CIENCIAS GENÓMICAS

**“IL-17 A e IL -10 en la progresión de la enfermedad del hígado esteatósico
asociado a la disfunción metabólica”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIADA EN CIENCIAS
GENÓMICAS

PRESENTA

Vázquez Ramos Dulce Cecilia

Directora de tesis

Dra. Helena Solleiro Villavicencio

Co-director

Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca

SISTEMA BIBLIOTECARIO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO COORDINACIÓN ACADÉMICA

RESTRICCIONES DE USO PARA LAS TESIS DIGITALES

DERECHOS RESERVADOS[©]

La presente obra y cada uno de sus elementos está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor; por la Ley de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, así como lo dispuesto por el Estatuto General Orgánico de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México; del mismo modo por lo establecido en el Acuerdo por el cual se aprueba la Norma mediante la que se Modifican, Adicionan y Derogan Diversas Disposiciones del Estatuto Orgánico de la Universidad de la Ciudad de México, aprobado por el Consejo de Gobierno el 29 de enero de 2002, con el objeto de definir las atribuciones de las diferentes unidades que forman la estructura de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México como organismo público autónomo y lo establecido en el Reglamento de Titulación de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Por lo que el uso de su contenido, así como cada una de las partes que lo integran y que están bajo la tutela de la Ley Federal de Derecho de Autor, obliga a quien haga uso de la presente obra a considerar que solo lo realizará si es para fines educativos, académicos, de investigación o informativos y se compromete a citar esta fuente, así como a su autor ó autores. Por lo tanto, queda prohibida su reproducción total o parcial y cualquier uso diferente a los ya mencionados, los cuales serán reclamados por el titular de los derechos y sancionados conforme a la legislación aplicable.

Índice general

Índice de figuras

Act1	Act-One
ALD	Enfermedad hepática alcohólica
ALT	Alanina aminotransferasa
AMPc (cAMP)	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	Análisis de varianza
APCs	Células presentadoras de antígeno
ATF-1	Factor de transcripción activador 1
BCA	Ácido bicinconínico
BSA	Albúmina sérica bovina
BUN	Nitrógeno ureico en sangre
CCl₄	Tetracloruro de carbono
CD4+	Linfocitos T cooperadores o auxiliares
CD8+	Linfocitos T citotóxicos
CREB-1	Proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP 1
CXCR3	Receptor de quimiocina con Motivo C-X-C número 3
DAMPs	Patrones moleculares asociados a daño
DC	Células dendríticas
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ELISA	Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima
ERK	Quinasa regulada por señales extracelulares
FOXP3	Factor de transcripción
HCC	Cáncer hepatocelular

HepG2	Línea celular humana derivada de carcinoma hepatocelular
HSCs	Células estrelladas hepáticas
IFN-γ	Interferón gamma
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-21	Interleucina 21
IL-22	Interleucina 22
IMC	Índice de masa corporal
JAK1	Janus cinasa 1
JNK	c-Jun N-terminal cinasa
LPS	Lipopolisacáridos
LSECs	Células endoteliales sinusoidales hepáticas
MAIT	Linfocitos MAIT
MASLD	Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica
MAFLD	Enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica
MetALD	Enfermedad hepática metabólica asociada al alcohol
Mtor	Cinasa reguladora central del crecimiento, metabolismo y supervivencia celular
NAFLD	Enfermedad del hígado graso no alcohólico
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
NEMO	NF- κ B Essential Modulator
NF-κB	Factor nuclear kappa B
NK	Células Natural Killer
NOTCH	Vía de señalización Notch (no es un acrónimo)
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
PBS	Solución salina tamponada con fosfato

PFA	Paraformaldehído
PKA	Proteína cinasa A
PKM2	Piruvato cinasa M2
RNAm	Ácido ribonucleico mensajero
RPM	Revoluciones por minuto
STAT3	Transductor de señales y activador de la transcripción 3
TECAN	Lector de ELISA
TGF-β, TGF-β1	Factor de crecimiento transformante beta / beta 1
Th1	Linfocitos T helper 1
Th2	Linfocitos T helper 2
Th17	Linfocitos T helper 17
TLR4	Receptor tipo Toll 4
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TRAF6	Factor asociado al receptor del TNF 6
Tregs	Células T reguladoras
TYK2	Tirosina cinasa 2

Índice de tablas

Características clínico-demográficas

Cuadro 1. Análisis clínico-demográficos de pacientes (n=47)..... 54

Cuadro 2. Perfil Bioquímico de pacientes (n=47) 54

Índice de figuras

Figura 1: Arquitectura hepática.	17
Figura 2: Progresión del daño hepático.....	24
Figura 3: Vía IL-17A	30
Figura 4: Vía de señalización de unión IL-10/IL-10R.....	34
Figura 5: Pesaje de biopsia hepática.....	49
Figura 6: Homogeneizado de biopsia hepática.....	49
Figura 7: Determinación de IL-10 por ELISA.....	52
Figura 8: Grados de esteatosis	56
Figura 9: IL-10 e IL-17A en esteatosis hepática	57
Figura 10: Inflamación hepática	58
Figura 11: IL-10 e IL-17A en la enfermedad hepática grasa	59
Figura 12: Clasificación de fibrosis hepática	60
Figura 13: IL-10 e IL-17A en la fibrosis hepática	61
Figura 14: Progresión del daño hepático	62
Figura 15: IL-10 e IL-17A en el daño hepático general	63
RESUMEN	13
 I. INTRODUCCIÓN	
1.1 El hígado: órgano central en metabolismo	14
1.2 Arquitectura hepática	15
1.3 Componentes celulares del hígado	17
1.4 Microambiente inmunológico hepático	18
1.5 Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).....	19
1.6 MASLD y comorbilidades metabólicas y complicaciones sistémicas	21
1.7 Evolución y revisión de la nomenclatura	21

1.8 Severidad y progresión de MASLD	23
1.9. Respuesta inmunológica en MASH.....	24
1.10 Interleucina 17 tipo A (IL-17A).....	25
1.10.1 Diferenciación de células Th17 y regulación por Treg.....	26
1.10.2 Producción, distribución y efectos de IL-17A	27
1.10.3 IL-17A en inflamación hepática y fibrosis	27
1.10.4 Relevancia clínica y terapéutica de la IL-17A.....	30
1.11 Interleucina 10 (IL-10)	31
1.11.1 Producción y regulación de IL-10	31
1.11.2 Receptor IL-10R y vías de señalización	31
1.11.3 IL-10 y tolerancia inmunitaria hepática	33
1.11.4 IL-10 en enfermedades hepáticas: inflamación, fibrosis y reparación	34
1.11.5 Implicaciones clínicas de la IL-10	34

2. ANTECEDENTES

2.1 Papel de IL-17A en MASLD, MASH y fibrosis	35
2.2. IL-17A y respuesta Th17 en inmunometabolismo	36
2.3 Evidencia en humanos. IL-17A como biomarcador inflamatorio y fibrogénico	37
2.4 Papel de IL-10 en MASLD, MASH y fibrosis	38
2.4.1 IL-10 como citocina antiinflamatoria y anti-fibrótica.....	38
2.4.2 IL-10 e inmunometabolismo	39
2.4.3 Evidencia del efecto de la IL-10 en humanos.....	40
2.5 Integración de efectos de las IL-17 e IL-10	40

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	42
4. JUSTIFICACIÓN.....	43
5. HIPÓTESIS.....	44
6. OBJETIVOS.....	45
6.1 Objetivo general.....	45
6.2 Objetivos particulares.....	45
7. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL.....	46
8. METODOLOGÍA	
8.1 Reclutamiento de pacientes.....	47
8.2 Obtención de muestras.....	48
8.3 Evaluación histológica del daño hepático.....	50
8.4 Determinación de la concentración hepática y plasmática de IL-17A, IL-10.....	50
8.4.1 Procesamiento de la muestra de hígado y plasma.....	50
8.4.2 Determinación de proteínas totales.....	51
8.4.3 Determinación de la concentración de IL-17A e IL-10.....	51
8.5. Análisis Estadístico.....	52
9. RESULTADOS	
9.1 Características clínico-demográficas.....	53
9.2. Relación de citocinas IL-17A, IL-10 con esteatosis hepática.....	56
9.3. Relación de citocinas IL-17A, IL-10 con inflamación.....	57

9.4. Relación de citocinas IL-17A, IL-10 con fibrosis hepática	59
9.5. Relación de citocinas IL-17A, IL-10 con daño hepático global	61
10. DISCUSIÓN	63
11. CONCLUSIÓN	66
12. REFERENCIAS	67
13. ANEXOS	
13.1 Consentimiento informado	78
13.2 Escalas de daño hepático	85

Integración del jurado.

Presidente	Dra. Lilia López Cánovas Universidad Autónoma de la Ciudad de México.
Secretario	Dra. Helena Solleiro Villavicencio. Universidad Autónoma de la Ciudad de México.
Vocal	Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca. CNM “20 de noviembre” ISSSTE.

DIRECTOR(A)

Dra. Helena Solleiro Villavicencio

CO-DIRECTOR

Juan Antonio Suárez Cuenca

Dedicatoria

Este logro lo dedico a mis padres que han luchado por educar a una mujer de bien y con grandes valores, que la han educado tan bien que donde quiera que esté es feliz, agradecida y respetuosa. Es un orgullo presentarles a todo mi alrededor este mérito, que es gracias a ellos, a su apoyo, su perseverancia y su constancia.

Mis padres han esperado este mérito desde hace bastante tiempo, imagino desde que inicié la carrera. Mi madre siempre ha expresado lo orgullosa que se siente de mí y quiero que se siga sintiendo de dicha forma. Confío que no dejará de sentirse así.

Esta dedicatoria también es para mis hermanos, mis cómplices y mis mejores amigos. Ellos siempre están en cada paso que doy, en las buenas y en las malas apoyándome.

Agradecimientos

Con el paso de los años he aprendido que la vida te mueve a lugares y con personas diferentes, pero adecuadas, y que llegan a ti aportando un granito de arena para tu crecimiento.

En algún momento me pregunté, ¿por qué no tengo lo que quiero?, Una pregunta con respuesta complicada. El luchar cada día por un objetivo o una meta a veces se torna difícil, sin embargo, no es imposible. El caminar de la mano de seres importantes para dicho crecimiento es de gran relevancia. Cada persona, cada lugar, cada experiencia vivida llega a ti por una razón. Me gusta pensar que esa razón es para avanzar en cada obstáculo que la vida misma te da. A veces esas personas llegan para enseñarte algo que aún hace falta aprender, algunas son fugaces y otras para toda la vida apoyándote en momentos menos esperados.

En mi vida he tenido a mucha gente a mi alrededor: gente que me aprecia, gente que me ama, otras que han llegado a odiarme y personas que procuran mi bienestar. Gracias a Dios, hay más personas que me aman.

Agradezco a Dios por darme a los mejores padres y a los mejores hermanos, gracias a ellos he logrado salir adelante. Cada palmada, cada palabra dicha por ellos siempre es mi aliento para levantarse y seguirle echando ganas. Agradezco a mi madre que amo y respeto, cada abrazo dado en la tristeza y en la alegría; cada regaño dado que corregía algún paso mal pisado, gracias a ella soy la gran mujer de ahora. Agradezco a mi padre que me cobijo cada que me enfermaba, al padre que me mimó y que todo el tiempo me dijo, “échale ganas para que trabajes en una empresa y ganes lo que quieras porque tú puedes”. Gracias a cada enseñanza que he tenido de ellos soy quien soy ahora. Gracias a mis hermanos que, a pesar de ser la hermana de en medio me tratan como la hermana menor, porque me cuidan y me animan a salir adelante. Mi familia es mi pilar y mi energía para avanzar en cada momento. Agradezco su apoyo y amor incondicional porque yo sé que ellos siempre estarán para mí, aunque a veces no tome las mejores decisiones, todo el tiempo están para mí. Mis padres han sido mis pilares en todo momento, con ellos he y seguiré dando cada paso con ellos de la mano. Ellos me dieron valores, me enseñaron a crecer de una forma

honestas, me dieron herramientas para poder superarme en la vida y sobre todo a ser agradecida con cada persona que llega a mí.

La universidad es la etapa más larga, compleja, pero también la más hermosa que he vivido, he tenido la dicha de aprender con los mejores profesores que me han dado materias que jamás imaginé lograr comprender y amar. A la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México por el financiamiento otorgado a través del proyecto SECTEI-158-2023 y al Colegio de Ciencia y Tecnología de la UACM por medio del proyecto UACM-CCYT-2025-CON-02.

Gracias a azares de la vida misma llegué con doctor buenas en la universidad que me ayudaron a formarme académica y profesionalmente.

Agradezco a la doctora Martha Yocupicio porque, gracias a ella, conocí la mejor parte de mí y me mostró un camino jamás conocido.

De la misma forma, agradezco infinitamente al Dr. Juan Suárez Cuenca, mi codirector de tesis. Le agradezco a Dios haber llegado a su laboratorio, es un ser humano con mucho que dar en este mundo. Su empatía, confianza y profesionalismo hacia conmigo me ayudó a mejorar y a crecer como tanto lo quise. Asimismo, agradezco a mi directora de tesis, la Dra. Helena Solleiro, que aceptó llevar conmigo este proyecto de tesis en colaboración con el doctor Juan. Gracias al apoyo que ella me brindó, logré llegar al hospital el 20 de noviembre para realizar el proceso de tesis.

Además, quiero agradecer a Alex Hernández, que me ha ayudado con todo este proceso, el que me enseñó a hacer los experimentos, el que me ha enseñado al manejo de proyectos junto con el Dr. Juan. Ellos me dieron la oportunidad que yo pedía a gritos.

Por último, agradezco a las personas que han estado conmigo en momentos difíciles, con quien he sostenido una grandiosa amistad incondicional, que me han ayudado a superarme y sobre todo que lo han hecho desde el amor. Agradezco la compañía, los consejos y los jalones de oreja que me ha dado mi querida amiga Brenda García. Agradezco la amistad, el apoyo y cariño de Andrea Coyotecatl. La gran amistad y enseñanza que me dio Ariel Gutiérrez. Agradezco los consejos y los momentos que

me ha brindado Gabriela, una amistad sincera y muy valiosa para mí. Agradezco a mis amigos que han sido por muchos años que siempre están al pendiente de mí, que me cuidan con amor y que me apoyan de manera incondicional: Enrique Lechuga, Edgar Yáñez y Alma Segundo. Una nueva amistad que ha llegado a mi vida y que le agradezco mucho por esos momentos de apoyo que me ha brindado Miguel Greehenbark Agradezco el apoyo de Olga, Jaqueline, Norma, Danna, Karina, que hicieron una instancia muy bonita en el servicio social.

Resumen

La enfermedad del hígado graso esteatósico asociada a la disfunción metabólica (MASLD) es una condición de daño hepático también conocida como “hígado graso” y se asocia a la obesidad. Dicha enfermedad tiene una prevalencia en América Latina que alcanza hasta el 44.4% y, a nivel mundial, se estima en torno al 30% de población adulta. La progresión de MASLD hacia esteatohepatitis e hígado graso con mayor daño inflamatorio y fibrótico implica una compleja interacción entre alteraciones metabólicas e inmunológicas. Entre los mediadores más relevantes destacan la interleucina 17A (IL-17A), con efectos proinflamatorios y profibróticos, y la interleucina 10 (IL-10), una citocina con funciones antiinflamatorias y antifibróticas. El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre el grado de progresión del daño hepático en MASLD y los niveles hepáticos y séricos de IL-17A e IL-10 en pacientes con obesidad.

Métodos: Diseño observacional, transversal analítico, en pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica. Se obtuvieron biopsias hepáticas y muestras de plasma periférico. La severidad de MASLD se evaluó mediante análisis histopatológico utilizando las escalas estandarizadas. Las concentraciones de IL-17A e IL-10 en hígado y plasma se determinaron mediante ELISA tipo sándwich. Se analizaron asociaciones entre los niveles de citocinas y los distintos grados de esteatosis, inflamación y fibrosis hepática.

Resultados: Se incluyeron 47 pacientes con distintos grados de daño hepático crónico y 5 controles. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de IL-17A e IL-10 según el grado de esteatosis. Sin embargo, los pacientes con mayor inflamación hepática mostraron incremento de IL-10 hepática y disminución de IL-17A hepática, acompañado por elevación plasmática de IL-17A. En fibrosis avanzada se observó un aumento de IL-10 plasmática.

Conclusiones: Los niveles de IL-17A e IL-10 se relacionan con la actividad inflamatoria y fibrótica de MASLD, sugiriendo que el equilibrio entre ambas citocinas participa en la progresión del daño hepático, así como su papel potencial como biomarcador inmunometabólico de severidad en MASLD.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 El hígado: órgano central en el metabolismo y la inmunidad

El hígado es un órgano esencial para la homeostasis metabólica, la detoxificación y la regulación inmunológica. Recibe aproximadamente el 75% de su flujo sanguíneo a través de la vena porta, lo que lo expone continuamente a antígenos y metabolitos derivados del intestino.

Entre sus funciones principales destacan:

- metabolismo de macronutrientes
- regulación del volumen sanguíneo
- señalización endocrina
- soporte inmunológico
- homeostasis lipídica y de colesterol
- metabolismo y eliminación de xenobióticos

La participación del hígado en el metabolismo intermediario de carbohidratos, lípidos y proteínas es crucial; por ejemplo, almacena glucógeno, participa en la gluconeogénesis durante el ayuno, oxida lípidos y sintetiza proteínas plasmáticas esenciales. También realiza el ciclo de la urea para la eliminación de desechos nitrogenados **(Zhao & Wehrens, 2024)**.

1.2 Arquitectura hepática

Estructuralmente, el hígado se divide en parénquima (formado por hepatocitos) y estroma (tejido conectivo y células estelares, endoteliales, sinusoidales, macrófagos, etc.) (**Böhm et al. 2023**).

El hígado está organizado en lobulillos hepáticos, considerados su unidad estructural y funcional. Cada lobulillo posee una forma hexagonal, con una vena central y tríadas portales (arteria hepática, vena porta y conducto biliar) ubicadas en cada vértice. Los hepatocitos se disponen en cordones radiales alrededor de la vena central, organizados en un complejo conocido como sinusoides hepáticos, por donde fluye sangre proveniente simultáneamente de la arteria hepática y de la vena porta.

La sangre fluye desde la tríada portal hacia la vena central; durante este trayecto se generan gradientes de oxígeno, nutrientes y metabolitos que definen la zonificación metabólica, dividiendo el lobulillo en tres zonas con funciones metabólicas diferenciadas:

- **Zona 1 (periportal):** mayor oxigenación y actividad oxidativa.
- **Zona 2 (intermedia).**
- **Zona 3 (pericentral):** mayor actividad de detoxificación.

Estos gradientes determinan que los hepatocitos cercanos a la tríada portal participen primero en la respuesta a antígenos intestinales, mientras que los hepatocitos pericentrales desempeñen funciones predominantes de biotransformación y depuración (Figura 1), (**Tholey, 2025**).

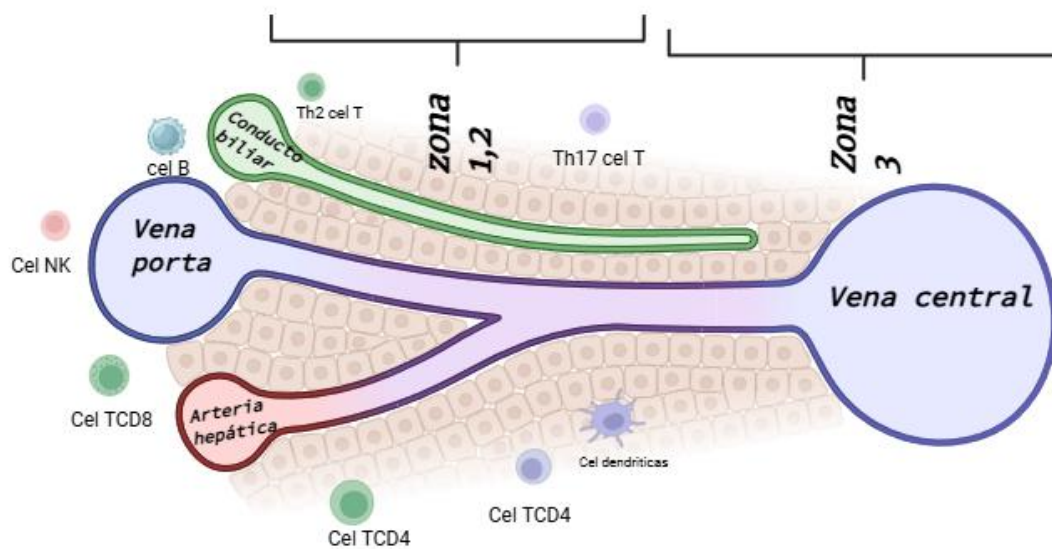


Figura 1: Arquitectura hepática. La figura muestra la distribución de células y estructuras dentro del sinusoides hepáticos; así como células de la respuesta inmune, (**Software para la creación de figuras e ilustraciones científicas imágenes BioRander.com, <https://www.biorender.com>**).

1.3 Componentes celulares del hígado

El hígado está compuesto por distintos tipos de células:

a) Hepatocitos y colangiocitos (células epiteliales). Los hepatocitos son las células del parénquima y constituyen la mayor parte del volumen hepático. Participan en funciones centrales, como el metabolismo energético, la síntesis proteica y la detoxificación.

Los **colangiocitos** representan la segunda población epitelial más abundante, recubren los conductos biliares y regulan la composición y el flujo de la bilis.

- b) Células estrelladas o “estelares” hepáticas (HSCs). Las HSCs residen en el espacio de Disse y pueden encontrarse en estado quiescente, almacenando vitamina A en gotas lipídicas. Frente al daño hepático, se activan, pierden progresivamente sus reservas de vitamina A y se convierten en miofibroblastos, responsables de una elevada producción de colágeno y de la fibrogénesis, evento central en la progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular.
- c) Células de Kupffer. Las células de Kupffer son macrófagos hepáticos residentes que constituyen aproximadamente el 5% de las células no parenquimatosas. Son la primera línea de defensa ante patógenos y toxinas de la circulación portal, actúan como células presentadoras de antígeno (APCs) y regulan respuestas pro- y antiinflamatorias durante la reparación hepática **(Zhou, 2023)**.
- d) Células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSECs). Las LSECs recubren las sinusoides y constituyen una barrera altamente especializada con fenestraciones de 50 a 180 nm, lo que permite una alta permeabilidad y un intercambio eficiente entre la sangre y los hepatocitos. Las LSECs se distinguen por formar parte de la pared vascular y no formar uniones estrechas, lo que genera una red sinusoidal altamente permeable que facilita el intercambio molecular entre la sangre y los hepatocitos y crea un microambiente propicio para la interacción con células inmunes, lo que contribuye a la respuesta inmune innata y a la homeostasis **(MacParland & Adams, 2021)**.

1.4 Microambiente inmunológico hepático.

El hígado alberga múltiples poblaciones inmunitarias innatas y adaptativas. Su distribución depende de señales como las quimiocinas, las moléculas de adhesión y los receptores de superficie **(He et al., 2023)**. Las células inmunitarias residentes interactúan con hepatocitos, LSECs y HSCs, respondiendo a la exposición continua a PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y DAMPs (patrones moleculares asociados a daño) procedentes de la circulación portal **(Cheng et al.,**

2021). Por otro lado, se ha observado que la permeabilidad intestinal participa regulando la disponibilidad de PAMPs, mientras que los hepatocitos bajo estrés lipotóxico liberan ADN mitocondrial y proteínas de choque térmico que activan el inflamasoma NLRP3 e IL-1B (**He et al., 2023**), (**Robinson et al., 2016**), (**Robinson et al., 2016**).

En particular, las células de Kupffer, son macrófagos residentes del hígado, que con el estímulo de PAMPs/DAMPs pueden activarse y participar en la respuesta inmune mediante la secreción de citocinas como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 y TGF- β , que regulan la inflamación y fibrosis, además de contribuir a un microambiente que promueve la diferenciación de células Tregs, la resistencia a la insulina en los hepatocitos y activan las células estelares para la producción de colágeno (**He et al., 2023**).

Por otro lado, las células Th17 secretan IL-17A, IL-17F e IL-22. En particular, IL-17A estimula los receptores con dominio SEFIR en hepatocitos y células estelares. En el contexto de MASLD, el efecto de IL-17A es inducir la secreción de quimiocinas (CXCL1 y CXCL2), que favorece la llegada masiva de neutrófilos y potencia la inflamación y fibrosis.

Las células Natural Killer conforman el 50% de los linfocitos hepáticos. Estas células secretan IFN-gamma, que durante la MASLD es capaz de inducir apoptosis en HSCs activadas, constituyendo un mecanismo anti-fibrótico. (**Giles et al. 2015**), (**He et al., 2023**).

Las LSECs expresan moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1, que en el contexto de MASLD facilitan la marginación y diapédesis de leucocitos circulantes hacia el parénquima hepático.

Las HSCs son fibroblastos hepáticos que en su estado quiescente almacenan vitamina A y producen cantidades reguladas de matriz extracelular. Sin embargo, muestran un estado de activación durante la MASLD, con la producción de TGF- β , CCL2 e IL-17A; y si se transforman a miofibroblastos, producen cantidades excesivas de matriz extracelular, que se acumulan y favorecen la fibrosis progresiva del hígado (**Tan et al. 2013**).

1.5 Enfermedad hepática esteatósica asociada a la disfunción metabólica (MASLD).

La enfermedad hepática esteatósica asociada a la disfunción metabólica (MASLD, por sus siglas en inglés, Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease) constituye actualmente un problema de salud pública global. Se estima que MASLD afecta aproximadamente al 30% de la población adulta mundial, lo que aumentó del 22% al 37% entre 1991 y 2019. Cabe mencionar que la frecuencia de MASLD se correlaciona estrechamente con el incremento de la obesidad y sus comorbilidades **(Chan et al., 2023)**.

Un meta-análisis global publicado en 2020 examinó la prevalencia de hígado graso en población con sobrepeso y obesidad, demostrando que la epidemia global de obesidad contribuye de manera significativa al aumento de la MASLD **(Quek, J., et al., 2023)**. En 2023, un estudio realizado en población hispano-mexicana (n=572) utilizó evaluaciones no invasivas y parámetros clínicos para estimar la presencia de MASLD, encontrando una prevalencia del 37% de MAFLD en pacientes con obesidad y sobrepeso; mientras que, en México, la prevalencia estimada es aún mayor, alcanzando el 41.3% en población adulta **(Palma-Luna et al., 2025)**.

La presencia de MASLD adquiere una relevancia particular debido a su progresión hacia esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y, finalmente, cirrosis; así como un mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Además, cuando ha avanzado a la etapa de cirrosis, el trasplante hepático es el único tratamiento que realmente beneficia al paciente, pero con pocas probabilidades de realizarse, ya que no es ampliamente disponible en todos los sistemas de salud **(Lim, 2017)**.

En este sentido, entre el 12% y el 40% de los pacientes con MASLD progresan a MASH en 8–13 años. Mientras que alrededor del 15% de los pacientes con MASH con y fibrosis incipiente (fibrosis tipo 1 o F1 en la clasificación de Kleiner, ver anexo 2) progresan a cirrosis hepática, y este porcentaje aumenta al 25% cuando existe

fibrosis avanzada precirrótica. Entre el 10% y el 25% de los pacientes con MASH desarrollan fibrosis avanzada o cirrosis. La mortalidad aumenta significativamente cuando se presenta hipertensión portal o descompensación **(Targher et al., 2016)**. En cirrosis compensada, el 7 % desarrolla HCC en 10 años, y cerca del 50% requiere trasplante o fallece **(Hagström et al., 2024)**.

1.6 MASLD y comorbilidades metabólicas y complicaciones sistémicas

La MASLD se asocia significativamente con distintas comorbilidades, por ejemplo:

- diabetes mellitus tipo 2 (DM2)
- enfermedad cardiovascular (ECV)
- adiposidad abdominal
- sarcopenia

La DM2 y el mal control glucémico incrementan el riesgo de descompensación hepática, de HCC y de mortalidad.

1.7 Evolución y revisión de la nomenclatura

La primera denominación formal de hígado graso fue propuesta en 1980 por Jurgen Ludwig. Posteriormente, se adoptó el término NAFLD por sus siglas en inglés: “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease”, limitado a describir el espectro histológico que abarca desde esteatosis simple (NAFLD) hasta esteatohepatitis (NASH, “Non-Alcoholic Steato-Hepatitis”) **(Mladeníć et al., 2024)** Sin embargo, el término “no alcohólico” se ha considerado impreciso y estigmatizante, además de insuficiente para capturar la complejidad etiológica de la enfermedad, por lo que en 2020, Eslam et al. propusieron el término MAFLD (Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease), que

incluye a pacientes con hígado graso, independientemente de la cantidad de alcohol ingerida (**Chrysavgis & chakongitas, 2024**).

En junio de 2023 se organizó un consenso Delphi (que se refiere a una reunión multidisciplinaria de expertos en un tema, con actividades sistemáticas de comunicación grupal, dirigido a lograr consenso y retroalimentaciones, hasta alcanzar un nivel predefinido de acuerdo), para establecer la nomenclatura de la enfermedad del hígado graso, en la que se reemplazó MAFLD por MASLD, con el fin de reflejar mejor los factores metabólicos involucrados en su fisiopatología. Paralelamente, se introdujo el término MASH, que sustituye a NASH, para referirse a la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica. Una ventaja del término MASLD es que su definición incluye factores de riesgo cardiometabólico, lo cual facilita un enfoque multidisciplinario que involucra hepatología, cardiología, endocrinología, medicina interna y general (**Chan et al., 2023**).

En este sentido, diversos estudios respaldan el beneficio de la nueva nomenclatura:

- Linfeng demostraron que los criterios de MASLD son mejores para identificar pacientes con riesgo de diabetes tipo 2 (**He et al., 2024**)
- Arka De et al. reportaron que MASLD clasifica de manera más adecuada a los pacientes delgados con esteatosis en comparación con MAFLD (**De et al., 2024**).
- Otros estudios mostraron que MASLD abarca un mayor número de pacientes debido a la inclusión de individuos con alteraciones metabólicas, pero no obesos (**Ramírez-Mejía et al., 2024**).

Finalmente, la nomenclatura establece MetALD como entidad independiente para definir pacientes con factores metabólicos y consumo moderado de bebidas alcohólicas, así como ALD para personas con consumo robusto de alcohol. Un metaanálisis reciente con casi 10 millones de participantes destacó la importancia clínica de distinguir entre MASLD, MetALD y ALD **(Ciardullo *et al.*, 2024)**.

Actualmente no existe un fármaco aprobado específicamente para MASLD, por lo que el tratamiento de primera línea continua siendo el cambio en el estilo de vida, complementado con medicamentos hipolipemiantes y antidiabéticos cuando corresponde **(Li *et al.*, 2024)**.

1.8 Gravedad y progresión de MASLD

MASLD se diagnostica cuando más del 5% de los hepatocitos presentan infiltración de grasa (evidenciada por imagen, histología o biomarcadores), además de al menos un factor de riesgo metabólico, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y/o dislipidemia **(Huang *et al.*, 2026)**.

MASLD presenta una evolución heterogénea en el 20% de los pacientes, quienes progresan aceleradamente hacia MASH y fibrosis. La progresión se asocia principalmente a complicaciones hepáticas, riesgo de carcinoma hepatocelular y desarrollo de enfermedad cardiovascular **(Alpízar Salazar *et al.*, 2025)**

Durante la progresión del daño hepático, se pueden encontrar los siguientes hallazgos:

- Infiltración de células inmunitarias, incluyendo linfocitos T $\gamma\delta$ y linfocitos T dobles negativos (CD4– CD8–).
- Predominio de citocinas proinflamatorias como IL-17A

- Reclutamiento de células mieloides
- Activación sostenida de linfocitos B y T CD8+
- Activación de células estrelladas hepáticas y progresión a fibrosis
- Lipotoxicidad, generada por el desequilibrio energético y la exposición persistente a ácidos grasos, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y muerte hepatocelular (Figura 2) (Mladeníć *et al.*, 2024), (Li *et al.*, 2024).

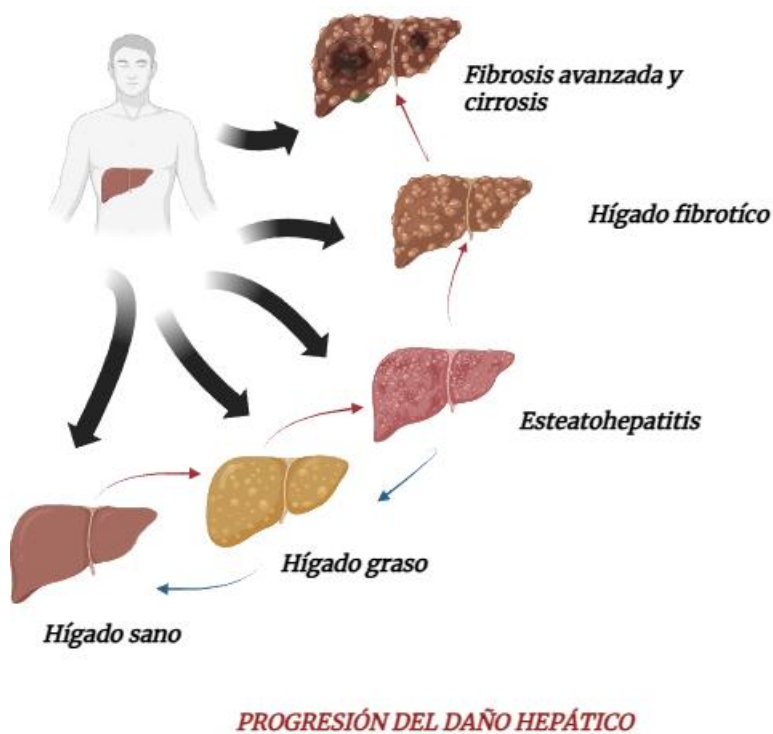


Figura 2: Progresión del daño hepático en la MASLD. Se muestra el avance del daño en el hígado por la acumulación de grasa inicial-severa (Software para la creación de figuras e ilustraciones científicas imágenes BioRender.com, <https://www.biorender.com>).

1.9. Respuesta inmunológica en MASH

La progresión hacia MASH implica la participación de la inmunidad adaptativa, con infiltración de linfocitos B y T en el parénquima hepático. Estas células activan la respuesta inmune de forma significativa:

- Las células B liberan citocinas proinflamatorias que activan a macrófagos y HSCs.
- Las células T CD8+, especialmente las residentes en tejido, son predominantes en el hígado y participan tanto en la homeostasis como en la inflamación.
- Las células T CD4+ incluyen subtipos con funciones específicas:
 - Th17, productoras de IL-17A e IL-22, relacionadas con la inflamación y la reparación.
 - Tregs, productoras de IL-10 y TGF- β , mantienen la tolerancia inmune.

De hecho, el desequilibrio entre Th17 y Tregs se considera un factor clave en la progresión de MASLD hacia MASH y fibrosis (**Abdelnabi et al., 2024**).

1.10 Interleucina 17 tipo A (IL-17A)

La interleucina 17 (IL-17) corresponde a una familia de citocinas proinflamatorias con un papel central en la defensa contra patógenos extracelulares y en múltiples enfermedades autoinmunes. La proteína IL-17 A es codificada por el gen IL17A, que se localiza en el cromosoma 6, posición 6p12.2. Es una glicoproteína de 35 kDa (**Gaffen, S. L. 2009**), y pertenece a la familia de las citocinas pro-inflamatorias de IL-17, constituidas por IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F. En particular, la IL-17A, es producida principalmente por linfocitos T helper 17, y se le puede encontrar en la piel, los tejidos mucosos y el hígado. IL-17A es el miembro de la familia más descrito y caracterizado (**Giles, Moreno-Fernandez & Divanovic, 2015**).

La IL-17A está conformada por un complejo heterodimérico que al ensamblarse puede transmitir la señal de inflamación al interior de la célula. Sin embargo, el efecto

de IL-17A depende de la unión a su receptor específico, formado por la subunidad IL-17RA e IL-17RC (**Gaffen, 2009**), (**Li, 2008**). La IL-17A también cuenta con dominios de señalización SEFIR que interactúan con los receptores del factor de elongación (SEF) y también puede interactuar con receptores de la interleucina-1 (IL-1R). SEF, proviene de una familia de proteínas que inhiben factores de crecimiento e IL-1R la cual es fundamental en la inflamación (**Novatchkova, et al., 2003**).

Durante el mecanismo de señalización intracelular, el dominio SEFIR de la IL-17A interactúa con la proteína Act1, y funciona como puente entre el receptor y el interior de la célula, (**Amatya et al., 2017a**), (**Amatya et al., 2017b**).

La cascada de inflamación de la vía de IL-17a ocurre de la siguiente manera. IL-17A se une a su complejo receptor (IL17RA/IL-17RC), los dominios SEFIR modifican su conformación para unirse a la proteína Act1 (también conocida como CIKS) para activar la vía de señalización intracelular a través de los factores NF- κ B y JNK/SAPK, que a su vez activan la expresión de genes de inflamación (**Gaffen, 2009**).

La señalización de la vía de IL-17A es esencial en la inmunidad de mucosas y piel, pero también contribuye al desarrollo de inflamación crónica, como ocurre en artritis reumatoide y psoriasis (**Gu et al., 2013**).

1.10.1 Diferenciación de células Th17 y regulación por Treg

La respuesta Th17 deriva de la diferenciación de linfocitos T vírgenes, proceso mediado por un entorno de citocinas proinflamatorias. Su desarrollo requiere TGF- β a bajas concentraciones, junto con IL-6 e IL-21, lo que induce la expresión de IL-23R y permite la estabilización del fenotipo Th17. Por el contrario, altas concentraciones de TGF- β suprimen IL-23R y favorecen la expansión de células T reguladoras (Treg) mediante la expresión del factor de transcripción FOXP3, que antagoniza la función del factor de transcripción ROR γ t, factor clave en las células Th17. Además, las

células Th17 pueden ser inhibidas por IFN- γ e IL-4, que promueven respuestas Th1 y Th2, respectivamente (**Chackelevicius et al., 2016**).

Las células Treg regulan la actividad de las células Th17 y mantienen el equilibrio entre tolerancia e inmunidad, lo cual resulta especialmente relevante en NASH/MASH (**Tang et al., 2011**).

1.10.2 Producción, distribución y efectos de la IL-17^a

La IL-17A es una citocina se produce ampliamente en piel, mucosas y tejido hepático. Aunque su origen principal proviene de las células Th17, también puede ser secretada por diversas poblaciones celulares inmunitarias, incluyendo células T CD8+, células $\gamma\delta$ T, células NK, células linfoides innatas, neutrófilos, eosinófilos y monocitos.

La IL-17A desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria y en la protección frente a bacterias y hongos. Los efectos biológicos de IL-17A dependen de su interacción con su receptor heterodimérico IL-17RA/IL-17RC; posteriormente se activan varias vías de señalización, como NF- κ B, TRAF6, Act1, JNK, ERK y STAT3. La activación de NF- κ B es particularmente relevante por inducir la transcripción de múltiples genes proinflamatorios (**Meng et al., 2012**) y de esta forma, la IL-17A es capaz de reclutar neutrófilos, mientras que su actividad se equilibra por citocinas anti-inflamatorias como IL-10, IL-35 y factor de crecimiento transformante TGF- β (**Mills, 2023**).

1.10.3 IL-17A en inflamación hepática y fibrosis

IL-17A desempeña un papel crucial en diversos tipos de daño hepático, incluyendo hepatitis alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular, dado que promueve inflamación sostenida y daño tisular. IL-17A favorece el reclutamiento de neutrófilos en el hígado lesionado y participa de manera directa en la activación de

células estrelladas hepáticas (HSCs), favoreciendo la producción de colágeno y la progresión de fibrosis (Li *et al.*, 2021).

En el hígado lesionado, la apoptosis hepatocelular desencadena la liberación de citocinas pro-fibróticas como TGF- β 1, mediante la activación de HSCs y la secreción de colágeno tipo I. Tanto macrófagos residentes (células de Kupffer) como monocitos derivados de médula ósea expresan TGF- β 1 y amplifican la cascada inflamatoria, potenciando la acción de IL-17A (Meng *et al.*, 2012).

La IL-17 A activara a las HSCs por medio de la vía Act1/NF-Kb. Por medio de la unión del dímero de IL-17 A al receptor heterométrico IL-17RA/RC, produciendo un cambio conformacional que expone dominios internos llamados SEFIR. La proteína Act1 se une al receptor mediante una interacción homotípica (SEFIR-SEFIR) la cual actúa como un puente. Act1 tiene actividad de ubiquitina ligasa (E3 ligasa) colocando residuos de ubiquitina (cadena K63) a la proteína, las cuales no son de ayuda a distribuir proteínas, pero si a reclutar a TFAF6 (TNF Receptor asociado a factor 6) lo cual hacen un andamio molecular el cual activa a una quinasa superior llamada TAK1 (factor de crecimiento beta activador de quinasa 1). IKK fosforila y activa al complejo IKK (kB quinasa), que consta de tres subunidades, IKK Alpha, IKK beta e IKK gama (NEMO). En una célula en reposo, el factor de transcripción NF-kB se encuentra secuestrado en el citoplasma por una proteína inhibidora llamada I κ B la cual es fosforilada y activada por IKK. I κ B secuestra a NF pero al ser fosforilado es degradado por el proteasoma, una vez liberado el factor se transloca al núcleo (Amatya, *et al.*, 2017), (Gaffen, 2009), (Li., *et al.*, 2014)

La IL-17 A, las células TH17/Tregs son las principales durante la transición de MASLD a fibrosis avanzada, ya que esta cascada de señalización se conecta con la lipotoxicidad con la síntesis de matriz extracelular.

En el metabolismo, la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad es el primer paso en el daño por MASLD con IL-17 A que activa la vía de la quinasa JNK (c-Jun- N quinasa terminal) y la vía de IKK en los hepatocitos. Estas quinasas actúan fosforilando e inhibiendo los residuos de serina del sustrato del receptor de Insulina 1 (IRS-1), impide que su fosforilación normal en tirosina. El resultado del bloqueo es la inhibición de la

señal de insulina, lo cual lleva a una esteatosis y prolonga la hiperglucemia, lo que se genera la inflamación metabólica **(Gomes., et al., 2016), (Tominaga., et al., 2022)**.

Histopatológicamente, MASLD puede progresar a MASH caracterizado por inflamación lobular y balonización. Las células Th17 aumentan en el hígado y el tejido adiposo en la obesidad, promoviendo la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática y un estado de inflamación metabólica crónica. En contraste, las células Th2 y Treg presentes en el tejido adiposo magro favorecen la sensibilidad a la insulina **(Van der Zande et al., 2023)**. La relación Th17/Treg constituye un eje crítico entre tolerancia e inflamación; su desequilibrio promueve la progresión de la MASLD hacia la enfermedad avanzada **(Tang et al., 2011)**. Paralelamente, las células T invariantes asociadas a las mucosas, son altamente abundantes en el hígado (30–40% de células T CD8+) y producen IL-17A junto con IFN- γ y TNF- α , contribuyendo a inflamación y fibrosis **(Yang Zhou J., 2023)**.

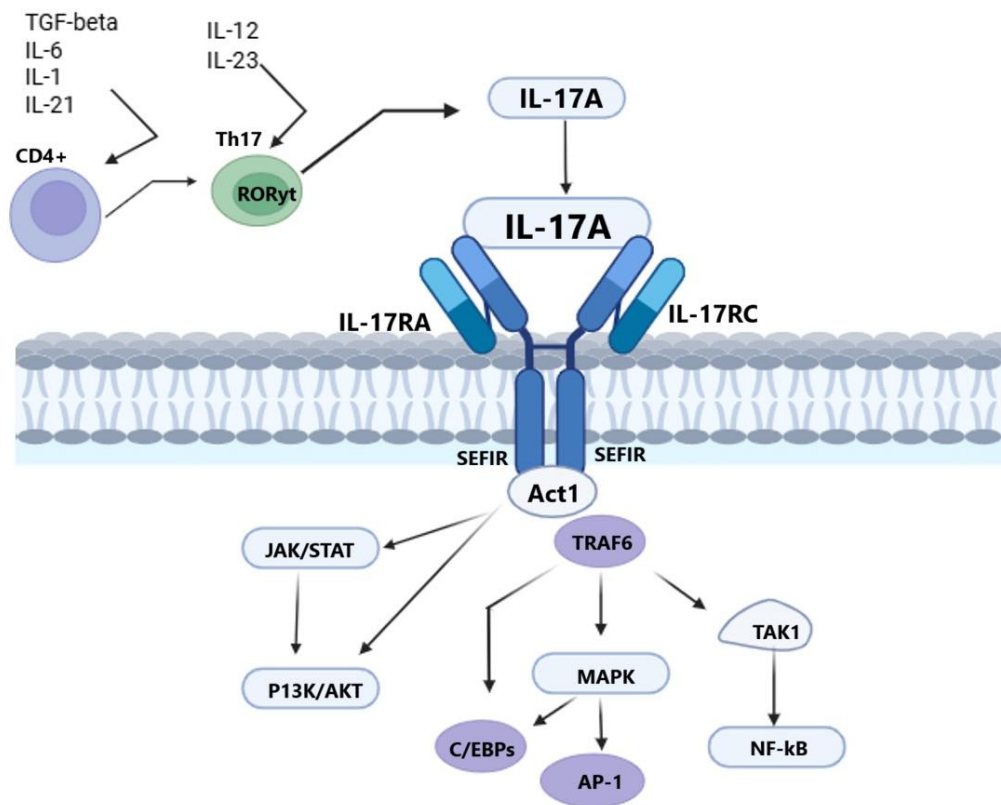


Figura 3. Vía IL-17 A. La IL-17A se une al receptor heterodimérico compuesto por IL-17RA e IL-17RC. El receptor de la IL-17A es reclutado por el activador 1 de NF- κ B (Act1), la proteína Act1 contiene un dominio SEFIR necesario para la unión de la IL-17 A con ACT1. La señalización de la IL-17A activa el factor de transcripción proteína activadora-1 (AP-1), el factor asociado al receptor de TNF TRAF6, NF- κ B, la quinasa N-terminal Jun (JNK), Erk1/2 y p38, las proteínas de unión a CCAAT/enhancer (C/EBP), la quinasa Janus (JAK) y la quinasa de fosoinositol-3 (PI3K). También induce varias citocinas proinflamatorias, como: IL-1 β , IL-6, TNF α y CCL2 (Software para la creación de figuras e ilustraciones científicas imágenes BioRander.com, <https://www.biorender.com>).

1.10.4 Relevancia clínica y terapéutica de la IL-17A

Debido a su participación en la progresión del daño hepático, se ha propuesto que la desregulación de IL-17A puede conducir a patologías inflamatorias severas. Por lo tanto, la vía de IL-17A se considera un blanco terapéutico prometedor para enfermedades inflamatorias, metabólicas y hepáticas (**Gu, 2013**). La IL-17A no solo amplifica la respuesta inflamatoria, también actúa directamente sobre las células del hígado (Figura 3). IL-17A ha sido de gran relevancia en la clínica, ya que una de las estrategias terapéuticas en enfermedades inmuno-mediadas es el bloqueo de la vía IL-17A, mediante anticuerpos monoclonales o inhibidores farmacológicos del receptor IL-17RA. Por ejemplo, el tratamiento de enfermedad hepática y psoriasis co-existente, mediante los inhibidores de IL17RA **Brodalumab** y **Secukinumab** ha mostrado una reducción significativa en los índices de fibrosis hepática, evaluados por los indicadores FIB-4 (herramienta clínica no invasiva basada en datos como edad, transaminasas y recuento de plaquetas, y utilizada para estimar el riesgo de fibrosis hepática avanzada) (**Sterling et al., 2006**) y elastografía hepática (estudio de imagen, no invasivo que evalúa la rigidez del hígado y por ende el grado de avance de fibrosis) (**Tominaga et al. 2022**).

Por un lado, **Brodalumab** es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2), el cual utiliza un mecanismo de antagonismo competitivo directo, mediante el cual se une específicamente a la subunidad IL-17RA del receptor de la IL-17A. El uso de brodalumab resulta en un bloqueo multi-ligando que impide el acoplamiento de varias citocinas de la familia IL-17; con el consecuente bloqueo de señalización de IL-17A, IL-17F, IL-17A/F e IL-17E. Esta inhibición de la vía de señalización de IL-17A impide el reclutamiento de la proteína adaptadora Act1, evitando la activación de las vías NF- κ B y MAPK, así como la transcripción de genes pro-inflamatorios y pro-fibróticos en el hígado como el colágeno tipo 1 (**Gaffen, 2009**), (**Lebwohl et al. 2015**), (**Russell, et al. 2014**). Por otro lado, **Secukinumab** es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano y aprobado para bloquear directamente a la IL-17A. A diferencia de **Brodalumab**, el **Secukinumab** se une al ligando IL-17A e impide su interacción con el receptor a nivel celular, por ejemplo, en las células de Kupffer, donde reduce el estrés oxidativo hepatocelular. **Secukinumab** se ha utilizado para reducir la fibrosis en MASLD, lo cual se ha documentado a través de marcadores como el índice FIB-4, y los niveles plasmáticos de la enzima de daño hepático ALT (**Baeten et al., 2015**; **Tominaga et al. 2022**).

1.11 Interleucina 10 (IL-10)

La **IL-10** es una citocina anti-inflamatoria fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria hepática. La forma biológicamente activa en el ser humano es un homodímero soluble de aproximadamente 36 kDa. La IL-10 está formada por dos cadenas polipeptídicas idénticas (monómeros) de 160 aminoácidos cada una. La estructura proteica de la IL-10 tiene forma de hélices agrupadas (bundle), característica que comparte con otros miembros de la familia de las citocinas helicoidales. **(Zdanov et al.,1995)**

Su función principal es limitar la inflamación excesiva y proteger al hígado frente al daño tisular, especialmente durante procesos inflamatorios como la hepatitis viral, el daño isquémico o las enfermedades metabólicas. El reconocimiento y la acción de IL-10 permiten mantener la homeostasis inmunológica evitando respuestas inflamatorias descontroladas **(Zhang & Wang, 2006)**.

1.11.1 Producción y regulación de IL-10

IL-10 es producida por múltiples poblaciones inmunes relevantes en la enfermedad hepática crónica, incluidos macrófagos, células T, células B, células dendríticas (DC) y células NK, así como por células no inmunes del microambiente hepático. La citocina reprime las respuestas proinflamatorias y limita el daño tisular, convirtiéndose en una de las principales citocinas inmunorreguladoras **(Ouyang et al., 2011)**.

Diversas señales endógenas y exógenas, como el estrés, TNF- α y fármacos que aumentan la AMPc, pueden inducir la producción de IL-10 mediante la vía cAMP/PKA/CREB-1/ATF-1 **(García et al., 2025)**.

1.11.2 Receptor IL-10R y vías de señalización

La IL-10 ejerce su acción a través del receptor IL-10R, expresado en diversas células inmunes hepáticas. La unión de IL-10 al dominio extracelular de receptor IL-10R1

activa la fosforilación de las cinasas JAK1 (Cinasa Janus 1) y TYK2 (Tirosina cinasa-2) asociadas al receptor, las cuales están estrechamente ligadas con IL-10R1 e IL-10R2. Las cinasas fosforilan los residuos específicos de tirosina (Y446 e Y496) en el dominio intracelular de la cadena IL-10R1. Dichos dominios fosforilados sirven como sitios de acoplamiento temporal para el factor de transcripción STAT3 (Transductor de señalización y activador de transcripción-3) a través de su dominio SHS (Src Homologo-2). STAT3 se homodimeriza y se transloca al núcleo, donde se une con alta afinidad a los sitios promotores de transcripción de diversos genes inducidos por la IL-10 (Figura 4). Es de notar que el mediador de la IL-10, STAT3 es capaz de actuar a través de vías como SOCS3 que interfieren la translocación nuclear de NF- κ B y degrada componentes de su vía de señalización, impidiendo la producción de citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL12), además de reducir la activación de macrófagos (**Zhang & Wang, 2006**).

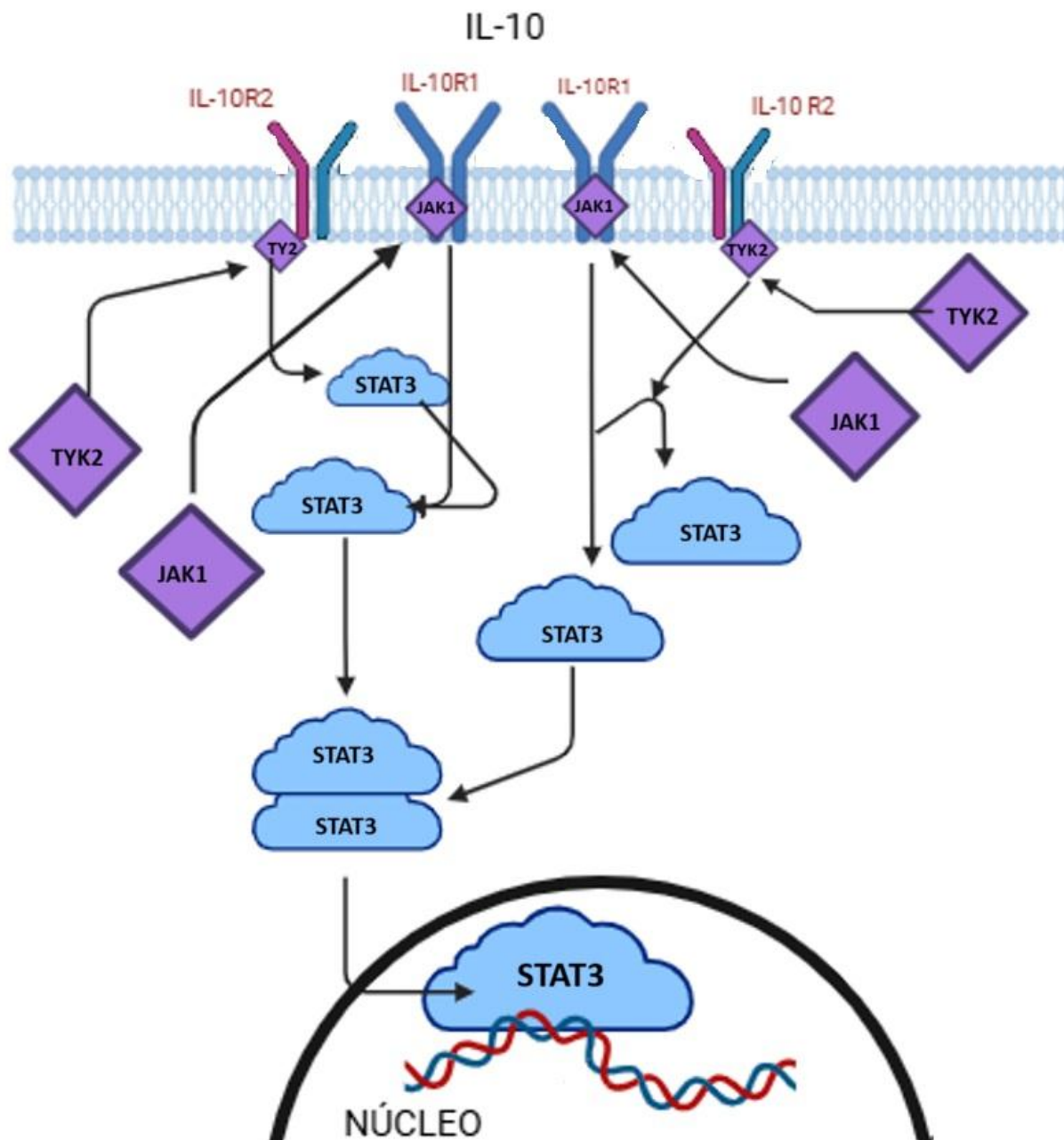


Figura 4. Vía de señalización de unión IL-10/IL-10R. La IL-10 se une al receptor RI de alta afinidad y R2 de baja afinidad. Una vez que la IL-10 se une primero al receptor IL-10R1 surgiendo un cambio conformacional este complejo recluta al receptor IL-R2. Con la unión de IL-10/IL-10R1 y R2 inicia la señalización a través de las quinasas JAK1 y JAK2 (modificada de Thermo Fisher Scientific, s.f.).

1.11.3 IL-10 y tolerancia inmunitaria hepática

La IL-10 desempeña un papel destacado en la tolerancia inmunitaria, modulando la activación de macrófagos, células T y células dendríticas. En particular, IL-10 inhibe la activación de las células Kupffer, principal población de macrófagos residentes del hígado, lo que previene respuestas inflamatorias exacerbadas y favorece el equilibrio inmunológico hepático **(Nardone et al., 2020)**.

Por otro lado, las células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSEC) favorecen el equilibrio antiinflamatorio al inducir la expresión de IL-10 en las células Th1 en diferenciación, mediante la vía de señalización NOTCH **(Yu et al., 2019)**.

1.11.4 La IL-10 en enfermedades hepáticas: inflamación, fibrosis y reparación

La IL-10 es esencial para limitar la inflamación durante la hepatitis aguda y crónica. Inhibe la capacidad de los monocitos y macrófagos para presentar antígenos y también reduce la infiltración de neutrófilos en el hígado. De esta manera regula la activación excesiva de la respuesta inmune **(Zhang y Wang, 2006) (Nardone et al., 2020)**.

Por otro lado, IL-10 también regula la fibrosis hepática, caracterizada por un exceso de matriz extracelular secundario a daño persistente. En este microambiente, la IL-10 desempeña varias funciones anti-fibróticas claves: suprime la expresión de genes fibrogénicos como TGFB1 (del inglés, Transforming Growth Factor beta 1), CTGF (Connective Tissue Growth Factor / CCN2) y PDGFB (del inglés, Platelet-derived growth factor B). Como inhibe la activación de HSCs, eliminación de HSCs activadas y favorece la degradación de colágena **(Yu et al., 2019) (Chen et al., 2024)**.

1.11.5 Implicaciones clínicas de la IL-10

La IL-10 es esencial para el control de la inflamación en enfermedades infecciosas y metabólicas. Su capacidad para suprimir la activación inmunológica la posiciona como

una molécula con alto potencial terapéutico en hepatitis, isquemia-reperfusión, fibrosis hepática y patologías asociadas a MASLD/MASH (**Cuadrado et al., 2025**).

La IL-10/TNF- α se ha propuesto como un marcador no invasivo de severidad. Los niveles de IL-10 en suero son bajos se relaciona a una gravedad de cambios en el parénquima hepático. Se concluye que estos marcadores son un predictor más sensible de daño histológico en la evaluación de severidad de hígado graso y la activación de la enfermedad (**Bălănescu et al., 2012**), (**Tacke, 2024**).

Así mismo el efecto de IL-10 como efecto anti-fibrótico. La IL-10 inhibe la activación de HSC. Además de promover la apoptosis, lo cual ayuda a limitar el daño hepático permanente (**Zhang & Wang, 2014**).

Finalmente, se demostró que la disminución de los niveles de IL-10 en hígado y suero correlaciona con un aumento de la inflamación lobulillar, actuando como biomarcador de progresión en MASLD. Adicionalmente, investigaciones indican que la correlación inversa entre citocinas proinflamatorias e IL-10 es más acentuada en pacientes con comorbilidades, reforzando el uso del índice IL-10/TNF- α (**Solleiro-Villavicencio et al., 2024**), (**Hasan et al., 2021**).

2. ANTECEDENTES

Tanto MASLD como su progresión hacia la esteatohepatitis (MASH, Metabolic Dysfunction–Associated Steato-Hepatitis) y la fibrosis constituyen un proceso multifactorial en el que participan mecanismos inmunometabólicos complejos. En este contexto, las interleucinas IL-17A e IL-10 se han identificado como reguladoras clave de procesos proinflamatorios y antiinflamatorios, respectivamente. Su desequilibrio contribuye al daño hepático, a la disfunción metabólica y a la fibrosis.

2.1 Papel de IL-17A en MASLD, MASH y fibrosis

La IL-17A ejerce efectos proinflamatorios, profibróticos y esteatogénicos. Se ha demostrado que IL-17A puede inducir esteatosis *in vitro* en hepatocitos inmortalizados

HepG2 al interferir con la señalización de la insulina y al promover la resistencia hepática a la insulina. Además, en modelos murinos BALB-c, la activación del eje IL-17 acelera la progresión de la MASLD, especialmente en condiciones de obesidad. La estimulación de cortes de hígado humano con IL-17A incrementa la expresión de marcadores inflamatorios y fibrogénicos como TGF- β , señalando esta vía como un potencial blanco terapéutico **(Tang et al., 2011), (Harley et al., 2014), (Kartasheva-Ebertz et al., 2022)**.

La inhibición farmacológica de IL-17A es prometedora. En ratones con hígado graso inducido por dieta alta en grasas, el uso de anticuerpos anti-IL-17 atenúa la acumulación lipídica al modular la vía JNK-PPAR α y reducir el metabolismo lipogénico **(Wang, Duncan and Shi, 2013)**. Asimismo, la neutralización de IL-17A protege del daño hepático inducido por LPS, reduce la ALT sérica y limita la progresión hacia MASH.

Respecto a su efecto fibrogénico, la IL-17A induce directamente la expresión de colágeno en HSC mediante la vía de activación de STAT3. Se ha documentado un menor daño hepático en el modelo de ligadura del conducto biliar en ratones deficientes en IL-17 **(Weiskirchen & Tacke, 2014), (Meng et al., 2012)**. Paralelamente, la IL17A promueve apoptosis hepatocelular a través de ERK1/2-p65, acelerando inflamación y progresión de la fibrosis en modelos experimentales de NASH **(Pan et al., 2019)**.

2.2. IL-17A y respuesta Th17 en inmunometabolismo

La acumulación de células Th17 en el tejido adiposo y el hígado durante la obesidad se relaciona con la resistencia a la insulina y la progresión de la MASLD. La activación de la vía glucolítica dependiente de PKM2 (isoforma 2 tipo muscular de la Cinasa de Piruvato) potencia esta respuesta inflamatoria **(Ma et al., 2024)**.

Asimismo, en condiciones inflamatorias, los hepatocitos presentan el derivado de riboflovina 5-A-RU a las células MAIT y también secretan IL-17. Con la activación de las células MAIT se secretan grandes cantidades de que producen grandes cantidades de células $T\gamma\delta$ y IL-17 A, también participan en la patogénesis de MASLD/MASH inducida por estrés oxidativo (**Zhou et al., 2023**); las MAIT son células asociadas con la supresión de la inflamación en MASLD, pero también tienen una mayor acumulación hepática junto con las propiedades pro-inflamatorias/pro-fibroticas. La señalización IL-17A o la reducción del reclutamiento Th17 dependiente de CXCR3 (Receptor de quimiocinas con Motivo C-X-C número 3) disminuyen la severidad de MASLD, ya que los linfocitos Th17 que tienen al receptor CXCR3 detectan la señal y viajan desde la sangre o el bazo hacia el interior del hígado.

En modelos murinos $Ccr2^{-/-}$ carecen de MO-M (los Mo-M exhiben fenotipos pro-inflamatorios los cuales aumentan la progresión de la enfermedad) este tipo de modelo muestra una disminución de esteatosis impulsada por la dieta CDAA (deficiencia de colina, aminoácidos purificados), infiltración de células hepáticas inflamatorias y fibrosis (**van der Zande et al., 2023**), (**Sawada et al., 2023**)

2.3. Evidencia en humanos. IL-17A como biomarcador inflamatorio y fibrogénico

Existe evidencia del impacto de la IL-17A en la enfermedad hepática esteatósica en humanos (**Tang et al., 2011**). Se ha observado que los niveles plasmáticos de IL-17A aumentan en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C y MASH (**Vujovic, Kaplinsky y Andresen 2023**). Por otro lado, se sabe que la expresión de IL17A en el hígado humano es mayor que en la sangre periférica, especialmente en estadios tempranos de fibrosis (F0-F1). Esta mayor expresión se cree que favorece la expresión de TGF- β 1, la producción de colágeno e IL-6, lo que inicia la activación de vías fibrogénicas. Por lo tanto, la expresión de IL-17A podría desempeñar un papel como marcador temprano de daño fibrótico (**Kartasheva-Ebertz et al., 2022**).

En estudios recientes (2024) se ha observado una sinergia entre IL-17A y TLR4, que potencia un ambiente inflamatorio y pro-fibrótico y, más aún, sugiere el papel

regulador de la microbiota intestinal sobre el hígado graso. Por otro lado, una mayor expresión plasmática de IL-17A/F, acompañada del aumento del índice de masa corporal y del riesgo cardiometabólico, correlaciona con el grado de avance de la estatois hepática **(Coste y Delmas, 2024)**. Además, IL-17A parece relacionarse con la lipotoxicidad hepática, ya que estudios de aleatorización mendeliana demostraron que la interacción entre IL-17 e IL-1 β se asocia con la elevación de triglicéridos y un mayor riesgo de MAFLD **(Fu et al., 2022)**.

2.4. Papel de IL-10 en MASLD, MASH y fibrosis

2.4.1 La IL-10 como citocina antiinflamatoria y antifibrótica

La IL-10 es una citocina pleiotrópica con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. En modelos murinos de daño hepático crónico se ha observado que la IL-10 regula la autofagia en las HSC y previene su activación al inhibir las vías de mTOR y STAT3 **(Chen et al., 2022)**.

En otras estrategias experimentales, como el modelo de ratones deficientes en IL-10, se ha observado una fibrosis más severa cuando se induce daño hepático por CCl₄ **(Nga et al., 2021)**.

La IL-10 también promueve la polarización de macrófagos hacia el fenotipo M2, lo cual se ha documentado en modelos murinos (C57BL/6 y ratones deficientes en iNKT (J α 18^{-/-} o CD1d^{-/-}). Este efecto resulta en la limitación de la inflamación lobulillar hepática **(Lynch et al., 2015) (Tran et al., 2020)**.

En otras estrategias experimentales, el uso del pan-agonista de PPAR llamado lanifibranor se asocia a mejoría del daño hepático en MASLD en pacientes. Este medicamento también induce el incremento de citocinas protectoras como IL-10.

Otros medicamentos como los análogos GLP-1, semaglutida o liraglutida promueven la pérdida de peso y limitan la respuesta inflamatoria de bajo grado, que se asocia con la recuperación de los niveles endógenos de la IL-10. **(Francque *et al.*, 2021) (Newsome *et al.*, 2021) (Wang *et al.*, 2023).**

2.4.2 La IL-10 e inmunometabolismo

El inmunometabolismo se refiere a entender como las rutas metabólicas (glucólisis, oxidación de ácidos grasos, metabolismo mitocondrial) influyen en la activación, diferenciación y función de células inmunes. Particularmente en MASLD, el inmunometabolismo juega un papel central porque el exceso de nutrientes, lipotoxicidad y estrés oxidativo generan una reprogramación metabólica de células inmunes.

En este sentido, la IL-10 es capaz de programar a las mitocondrias y al flujo de glucosa en los macrófagos y linfocitos hepáticos, para inhibir su potencial inflamatorio. Por otro lado, la IL-10 inhibe la glicolisis aerobia (efecto Warburg) en macrófagos de MASLD. Brevemente, las células pro-inflamatorias (macrófagos M1) activan vías metabólicas como la glicolisis aeróbica, pero IL-10 la inhibe ya que impide la translocación de GLUT1 a la membrana reduciendo la entrada de glucosa a la mitocondria. Al limitar el metabolismo aerobio de la glucosa la IL-10 impide la producción de moléculas necesarias para la síntesis de citocinas pro-inflamatorias como IL-1 beta, lo cual detiene las vías de señalización como Jak/stat3, entre otras.

El inmunometabolismo del MASH se caracteriza por mitocondrias disfuncionales que liberan ROS (especies reactivas de oxígeno) y DNA mitocondrial al citosol, activando el inflamasoma. La IL-10 evita la activación del inflamosoma-NLRP3 y promueve la mitofagia (eliminación de mitocondrias dañadas) a través de las vías de señalización de STAT3, con un efecto de “limpieza” de mitocondrias en macrófagos.

Finalmente, IL-10 participa con la activación de SREBP-1c, que tiene efectos sobre el metabolismo lipídico intracelular tanto en los hepatocitos como en macrófagos, con efectos de mejoría de esteatosis hepática y evitar que los macrófagos se vuelvan

“espumosos”, aterogénicos, respectivamente (Lp et al., 2017) (Mills, E. L & O’Neill, L.A 2016) (timishina et al., 2021) (Luo et al., 2024) (Zhu, L & Wang, J. 2024) (Chen et al., 2022).

2.4.3 Evidencia del efecto de la IL-10 en humanos

En pacientes con obesidad que padecen MASLD, se ha observado que el avance de la esteatosis a fibrosis hepática se relaciona con la disminución progresiva de IL-10 y el aumento de TNF- α , lo que coincide con la inflamación lobulillar moderada a severa, sugiriendo que su reducción acompaña la progresión del daño histológico (Solleiro-Villavicencio et al., 2024).

Por otro lado, el consumo de una dieta de restricción calórica y suplementada con oleiletanolamida (OEA) es capaz de incrementar los niveles séricos de IL-10, e inducir mejoría inflamatoria y metabólica en pacientes con MASLD (Tutunchi et al., 2021).

2.5. Integración de efectos clínicos de las IL-17 e IL-10

La evidencia de modelos experimentales y estudios en humanos demuestran que la IL-17A es un mediador clave en la progresión de MASLD hacia NASH y fibrosis, actuando a través de mecanismos inflamatorios, inmunometabólicos y profibróticos. Por el contrario, la IL-10 ejerce efectos protectores al regular la inflamación y la activación de las HSC.

El equilibrio entre ambas citocinas parece determinar la gravedad del daño hepático. mientras que su desequilibrio IL-10 e IL-17A es el principal determinante de la progresión de la MASLD hacia estudios avanzados (MASLD y cirrosis). De hecho, se ha acuñado un índice IL-10/IL-17A, basado en las determinaciones de estas citocinas

en distintas muestras biológicas como plasma sanguíneo o saliva, y que tiene impacto en la clínica:

Por ejemplo, el índice IL-10/IL-17A determinado en saliva ha mostrado ser un marcador de respuesta nutricia a intervenciones alimentarias en niños (**Magrone & Jirillo, 2015**).

Por otro lado, el índice IL-10/IL-17A determinado en plasma puede correlacionar con el grado de severidad clínica de enfermedades autoinmunes como el lupus, así como la severidad e incluso pronóstico de mortalidad en otras enfermedades como la neumopatía crónica y COVID-19 (**Imai et al., 2025**). (**Li et al., 2025**), (**Jiang et al., 2018**), (**Cîrjaliu et al., 2024**).

Particularmente en pacientes con obesidad mórbida y MASLD, se encontró un índice IL-10/IL-17A elevado en circulación de sangre periférica y de vena porta, lo cual disminuyó posterior a la cirugía bariátrica (**Abdelnabi et al., 2024**).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades metabólicas tienen elevada prevalencia en México y en el mundo, alcanzando valores de hasta el 42.5%, además de que la mortalidad general de pacientes con MASLD ha aumentado significativamente en años recientes.

A pesar de que se han descrito mediadores que podrían participar en el desarrollo y progresión de MASLD, tales como el equilibrio de las citocinas IL-17A e IL-10 y el metabolismo oxidativo, no existen estudios dirigidos específicamente para caracterizar estos mediadores en el contexto de progresión del daño de MASLD.

4. JUSTIFICACIÓN

La MASLD representa una de las principales causas de enfermedad hepática crónica a nivel mundial, con una elevada prevalencia en pacientes con obesidad y un riesgo significativo de progresión hacia esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. A pesar de su impacto clínico, los mecanismos inmunológicos que determinan la progresión del daño hepático aún no se comprenden completamente.

Algunos mediadores inmunometabólicos como las citocinas IL-17A e IL-10 desempeñan funciones opuestas en la regulación de la respuesta inflamatoria, promoviendo procesos proinflamatorios y antifibróticos, respectivamente. Aunque la relación entre sus niveles hepáticos y séricos durante las etapas de severidad de MASLD no se ha caracterizado a profundidad.

Por lo que sería deseable evaluar la asociación entre las concentraciones hepáticas y séricas de IL-17A e IL-10 y la severidad del daño hepático en pacientes con obesidad. Ya que dicha caracterización podría contribuir a un mejor entendimiento de la fisiopatología de MASLD, facilitar la estratificación de riesgo y ofrecer nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas.

HIPÓTESIS

El grado de progresión del daño en MASLD se relaciona con los niveles hepáticos de las citocinas IL-17A e IL-10 en pacientes con obesidad

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar la relación entre el grado de progresión del daño en MASLD y los niveles hepáticos de las citocinas IL-17A e IL-10 en pacientes con obesidad.

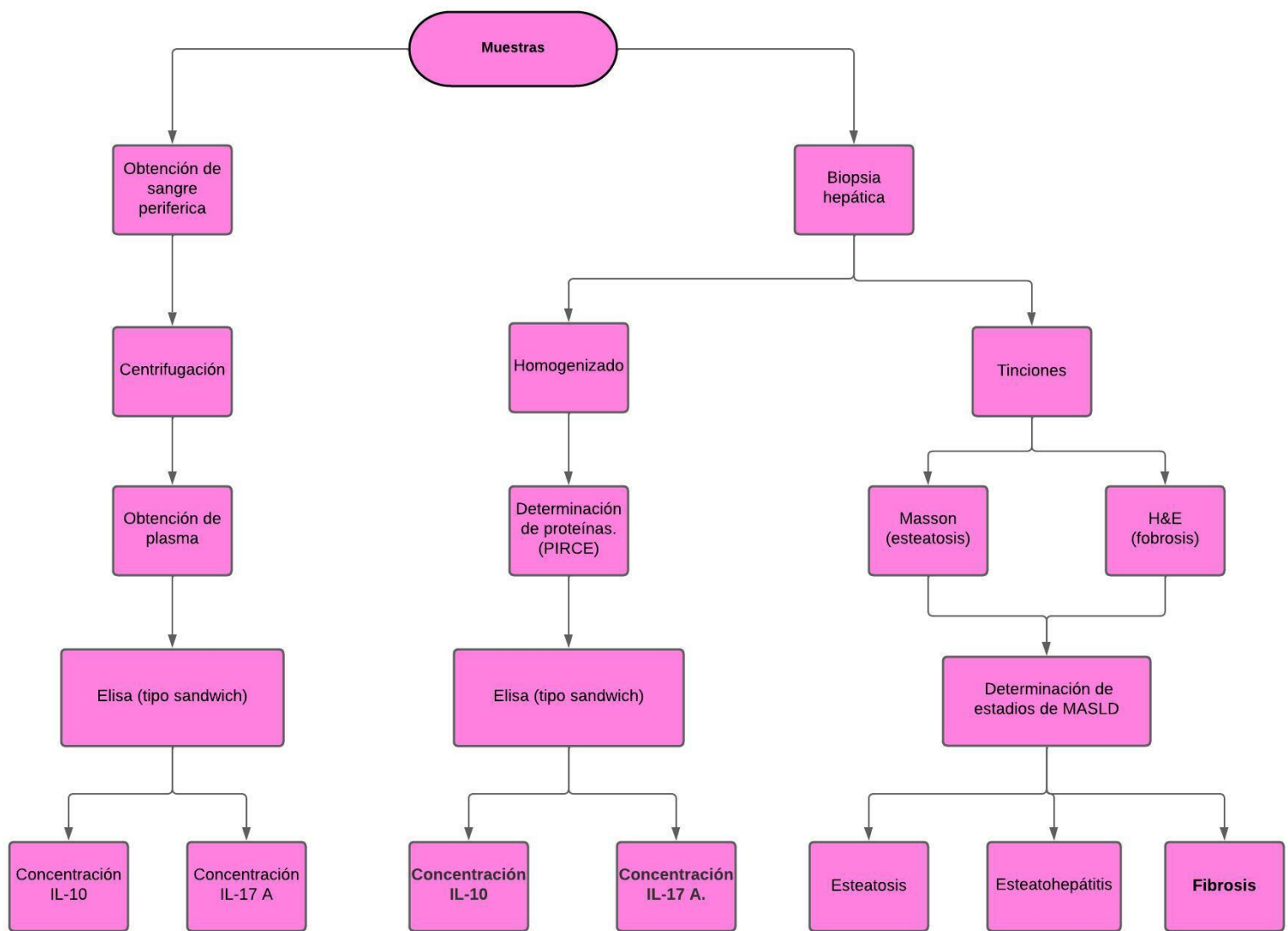
6.2 Objetivos específicos.

- Determinar el grado de progresión de daño de MASLD en muestras de hígado de pacientes con obesidad.
- Determinar los niveles hepáticos de IL-17A e IL-10 en pacientes que padecen obesidad.
- Analizar la relación entre los niveles hepáticos de IL-17 A e IL-10 con la progresión de daño en MASLD.

Objetivos secundarios.

- Determinar los niveles séricos de IL-17A e IL-10 en pacientes que padecen obesidad.
- Analizar la relación entre los niveles séricos de IL-17 A e IL-10 con la progresión de daño en MASLD.

7. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL



8. METODOLOGÍA

8.1 Reclutamiento de pacientes. Para participar en el estudio, los pacientes debían leer y firmar el consentimiento informado (ver ANEXO 1), además de cumplir con las características establecidas en los criterios de selección, que se muestra a continuación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN	NO INCLUSIÓN	ELIMINACIÓN
Hombres y mujeres	Consumo significativo de alcohol (>20-30 g/día).	Embarazo o lactancia	Desarrollo de una enfermedad grave durante el estudio.
Edad >18 años.	Otras enfermedades hepáticas (hepatitis B o C, hemacromatosis, wilson).	Participación simultánea en otro ensayo clínico.	Decisión voluntaria de abandonar el estudio.
Firma de consentimiento informado de pacientes.	Uso de fármacos hepatotóxicos o corticoides (alteran las citocinas)	Imposibilidad de realizar el seguimiento.	
Diagnóstico de hígado graso confirmado mediante biopsia hepática	Enfermedades autoinmunes o infecciones activas.		
Co-morbilidades (obesidad, diabetes tipo 2 o hipertensión).	IMC < 18.5 kg/m ² .		

8.2 Obtención de muestras biológicas. Para el procesamiento de tejido hepático, durante el acto quirúrgico bariátrico, el cirujano responsable obtuvo una biopsia de hígado de 1cm³. Cabe mencionar, que este procedimiento se realiza de forma habitual en caso de observar cambios macroscópicos de daño hepático, incluso aunque el paciente no participe en algún protocolo de investigación. El tejido hepático obtenido, se dividió en dos porciones: una porción se congeló y almacenó a -80°C, y la otra se fijó en paraformaldehído (PFA) 4% y se sometió a preparación histológica de inclusión en parafina. Para obtener el plasma sanguíneo, se adquirió una muestra de sangre de vena periférica, en tubo con EDTA, la cual se centrifugó a 4500 rpm durante 10 minutos a 4°C para obtener plasma. Tras la centrifugación, el plasma se alicuotó en tubos eppendorf de 1.5mL y se almacenó a -80°C para su uso posterior (figuras 5 y 6).



Figura 5: Pesaje de biopsia hepática. Se pesa el tejido antes de ser homogenizado.

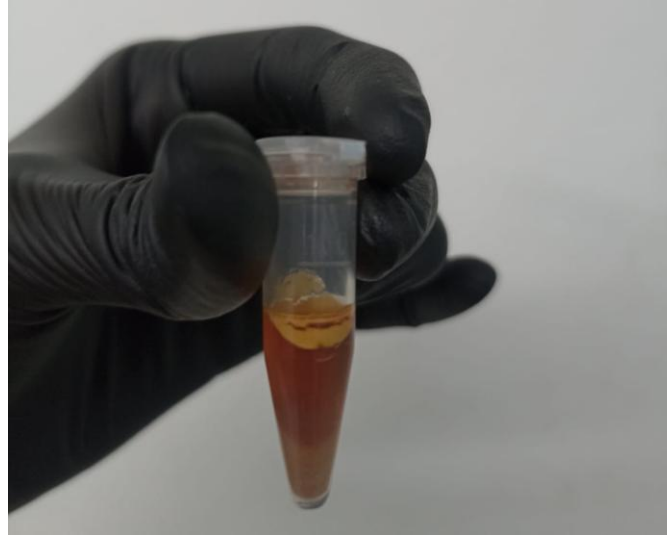


Figura 6: Homogenizado de biopsia hepática. Se muestra la biopsia homogenizada de paciente con obesidad mórbida

8.3 Evaluación histológica del daño hepático. La muestra de hígado previamente fijada en PFA al 4 % se utilizó para la evaluación de la severidad de MASLD. Se realizaron cortes histológicos que se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) y Masson. Posteriormente, se revisó el grado de daño hepático en conjunto con el médico patólogo experto, utilizando las escalas de Kleiner/cols y NASH Activity Score (ver Anexo 1). Con base en esta evaluación se encuentran características histológicas asociadas al daño hepático clasificados como:

- La esteatosis se clasifica en 3 grados de severidad: grado 0, 1, 2, 3 donde únicamente se observa la grasa infiltrada en el tejido.
- La esteatohepatitis es caracterizada por la necro-inflamación de los hepatocitos y la presencia de linfocitos T, observado por la tinción H&E.
- La progresión de fibrosis con daño en los tejidos desde diferentes etapas F0-F3 y FIV (cirrosis) visualizado con la tinción de MASSON.

8.4 Determinación de las concentraciones hepática y plasmática de IL-17A e IL-10.

8.4.1 Procesamiento de la muestra de hígado y de plasma. El tejido hepático se homogeneizó mecánicamente, y con ayuda de un buffer de lisis. Brevemente, los tejidos hepáticos almacenados a -80°C fueron pesados en una balanza analítica, normalizando a porciones de 80 a 100 mg para garantizar la uniformidad. Posteriormente, se colocó en un criotubo y se añadieron 200 μL de buffer de lisis (20 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, además PMSF 1 mM, Na_3VO_4 1 mM) y 200 μL de PBS 1X (8.0 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.44 g Na_2HPO_4 , 0.24 g KH_2PO_4 y agua destilada para aforar a 1L, ajustar pH 7.4), lo que facilitó la homogeneización tisular (Homogeneizador de alta velocidad para tejidos (Tissue-Tearor®) Modelo 985370-04, para procesamiento de muestras de 0.5–5.0 mL, rango de velocidad de 5,000–35,000 rpm, alimentación eléctrica de 120 V CA, equipado con sonda de homogenización de 4.8 cm de longitud efectiva). El lisado se incubó durante 20 minutos, en frío para asegurar una homogeneización completa y sin pérdida proteica, con agitación periódica. A continuación, se centrifugó a 1000g durante 15 minutos a 4°C , y se recuperó el sobrenadante cuidadosamente sin perturbar el pellet formado. Finalmente, se realizaron dos lavados adicionales con PBS 1X y se centrifugó a 1000g rpm durante 10 minutos, ajustando el volumen final a 1 mL. Las muestras se almacenaron a -80°C .

En el caso del plasma sanguíneo, las muestras se obtuvieron directamente del plasma alicuotado en tubos eppendorf, que fueron almacenados a -80°C , como se indicó anteriormente.

8.4.2 Determinación de proteínas totales. La determinación de proteínas se realizó mediante el método de BCA (Pierce), el cual es una técnica colorimétrica que utiliza al ácido bicinconínico con la interacción de iones de Cu^{2+} a Cu^{1+} . Lo que permite una detección altamente sensible y específica. Para llevar a cabo dicho proceso, se realizó una curva estándar por duplicado utilizando BSA, preparando diluciones seriadas que abarcaban diferentes concentraciones (500 $\mu\text{g/mL}$, 250 $\mu\text{g/mL}$, 125 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$, 5 $\mu\text{g/mL}$). Se preparó un diluyente compuesto por 10 μL de buffer de lisis y 1990 μL de PBS 1X. Luego, se dispusieron 25 μL de cada concentración en los respectivos pozos por duplicado. Las muestras biológicas se diluyeron con un factor

de 1:10, añadiendo 5 μL de muestra y 45 μL de PBS 1X en cada pozo, inmediatamente después de la curva estándar. Posteriormente, se agregó 200 μL de la solución WR Pierce en cada pozo. La placa se incubó a 37°C durante 30 minutos, y posteriormente se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las muestras fueron analizadas midiendo su absorbancia a 540 nm y la concentración proteica se estimó mediante la comparación con una curva estándar.

8.4.3 Determinación de la concentración de IL-17A e IL-10. La determinación de las concentraciones de IL-17A e IL-10 en hígado y plasma se realizó mediante ELISA tipo sándwich. Brevemente, se agregaron 100 μL de lisado hepático en los pocillos de la placa de ELISA (cada pocillo se recubierto previamente con un anticuerpo específico contra IL-17A o IL-10 en el fondo). Se incubó durante 2.5 horas a temperatura ambiente con agitación suave. Posteriormente se realizaron lavados, y se agregó reactivo de anticuerpo secundario que contiene conjugado de biotina-estreptavidina HRP, para revelar color se utiliza sustrato TMB (tetrametilbencidina) por 20 min en oscuridad a 37°C. Después de desarrollar el color, se agregaron 50 μL de solución de paro en cada pozo. Por último, la absorbancia se cuantificó en lector de ELISA (TECAN) a 540 nm, y la concentración de proteína se tomó mediante la comparación con una curva estándar (figura 7).

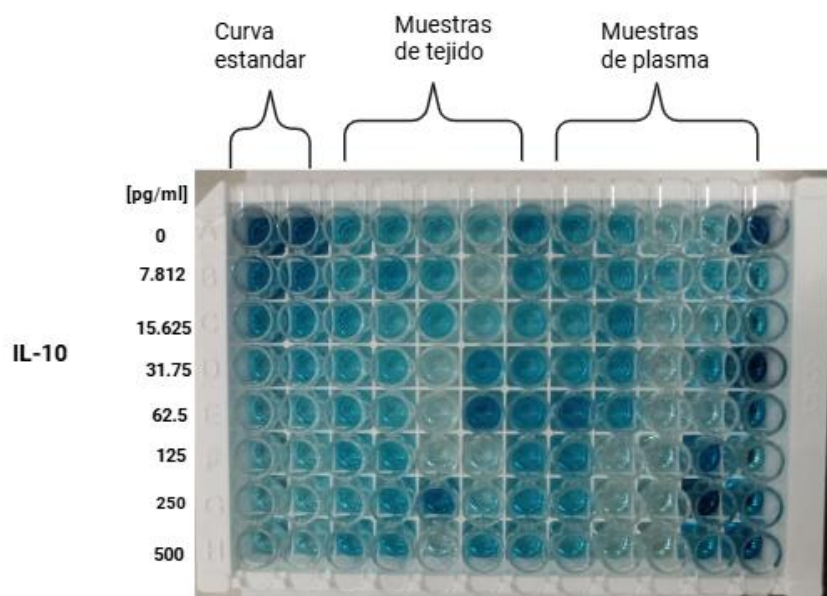


Figura 7: Se observa la distribución de muestras a analizar y concentración de curva estañar en placa de Elisa tipo sándwich. Placa con muestras séricas y hepáticas de pacientes con obesidad mórbida. Esta imagen es antes de colocar la solución de paro (stop solution) en la técnica de ELISA.

8.5. Análisis Estadístico. Las variables cualitativas fueron presentadas en frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables cuantitativas se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y/o la de Shapiro-Wilk. Las variables se resumieron como media $\pm$ desviación estándar (D.E.), y se compararon mediante las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, independientes o no relacionados. En todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad Prism, versión 5.01.

9. RESULTADOS

9.1 Características clínico-demográficas en pacientes con obesidad mórbida.

La población de estudio se constituyó por 47 pacientes con algún grado de daño hepático crónico, y se incluyeron 5 sujetos controles sanos sin factores de riesgo ni evidencia de daño hepático. Los datos clínico-demográficos y bioquímicos se muestran en los Cuadros 1 y 2, respectivamente.

Para su análisis, los pacientes con enfermedad hepática crónica se dividieron en función de la severidad de la esteatosis, la inflamación y la fibrosis. En este sentido, los pacientes con mayor esteatosis e inflamación se caracterizaron por menor peso e IMC, así como por un BUN y una bilirrubina directa más elevados, acompañados por menor albúmina sérica (cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Análisis clínico-demográficos en pacientes con obesidad mórbida. (n=47)

	Esteatosis (G0 – G2; n=14)	Esteatosis e inflamación (G3; n=12)	Fibrosis (F1; n=11)	Fibrosis (F2; n=10)
Edad (años)	45 ± 12.2	45±11.32	50.2±10.55	47±11.53
Sexo masculino	0 (0)	3 (25)	5 (45.4)	5 (10)
Talla (metros)	1.55 ± 0.06	1.55±0.04	1.55±0.022	1.56±0.07
Peso (kg)	119.3 ± 24.1	109.8±11.62	104.6±8.26*	97.83±15.67*
IMC (kg/m2)	49.6 ± 8.5	44.8 ± 4.2	45.9 ± 3.9	39.9 ± 2.6*
Co-morbilidades				
Diabetes	6 (42.8)	5 (41.6)	3 (27.3)	3 (30.0)
Hipertensión arterial	5 (35.7)	3 (25.0)	4 (36.4)	4 (40.0)
Dislipidemia	2 (14.3)	4 (33.3)	4 (36.4)	2 (20.0)
Ninguna	1 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
(*) p≤0.05. Abreviaturas: IMC, Índice de masa corporal. El grupo control se definió como el grupo con menor grado de daño hepático (esteatosis G0-G2).				

Cuadro 2. Perfil Bioquímico de pacientes con obesidad mórbida (n=47).

	Esteatosis (G0 – G2)	Esteatosis e inflamación (G3)	Fibrosis (F1)	Fibrosis (F2)
Glucosa (mg/dL)	93.8±23.2	93±21.5	109.8±21.3	111±31.6
Creatinina (mg/dL)	0.61±0.1	0.65±.12.0	0.70±0.19	0.7±0.28
BUN (mg/dL)	12.6±6.3	11.2±2.9	19.8±10.06*	10.7±4.16
Bilirrubina total (mg/dL)	0.72±0.30	0.66±0.17	0.81±0.34	0.53±0.17
BD (mg/dL)	0.25±0.13	0.23±0.08	0.34±0.14*	0.18±0.06
BI (mg/dL)	0.45±0.18	0.43±0.17	0.47±0.46	0.35±0.12
FA (mg/dL)	82.17±22.6	78±20.6	79.4±25.9	70.36±22.19
AST (U/L)	32.5±24.73	36.2±8.53	36±25.8	22.33±9.86
ALT (U/L)	48.1±54.7	43.5±8.6	26.8±14.1	27.0±19.1
ALB (gr/dL)	4.13±0.15	4.30±0.28	4.30±0.21	3.76±0.95*
(*) p≤0.05. Abreviaturas: BUN, nitrógeno ureico en sangre, BD, bilirrubina directa, BI, bilirrubina indirecta, FA, fosfatasa alcalina, AST, aspartato aminotransferasa, ALT, alanina aminotransferasa, ALB, albúmina. El grupo control se definió como el grupo con menor grado de daño hepático (esteatosis G0-G2).				

9.2. Relación de citocinas IL-17A, IL-10 con esteatosis hepática

Posteriormente, se analizó la expresión hepática y plasmática de las citocinas IL-10 e IL-17; en función del grado progresivo de esteatosis; sin encontrar diferencias significativas (figura 8 y figura 9).

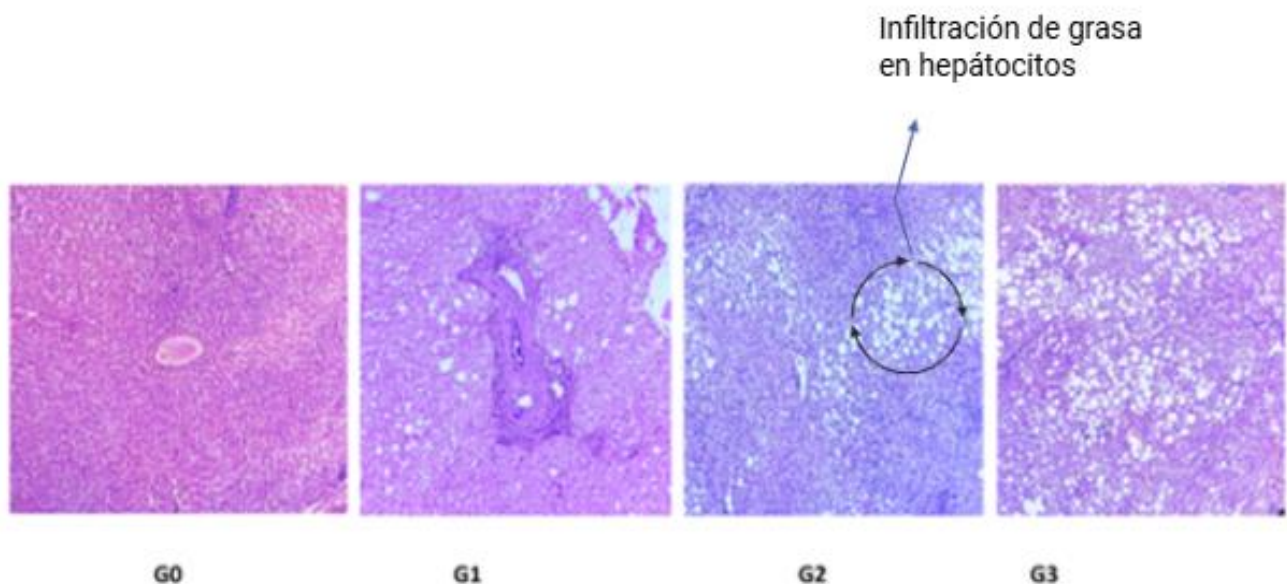


Figura 8: Grados de esteatosis. Para visualizar el grado de esteatosis histológicamente se realizó la tinción de H&E (Hematoxilina y Eosina), con el color azul de la hematoxilina se tiñe los núcleos celulares y con el color rosa/rojo de la eosina se tiñe el citoplasma y la matriz extracelular. La figura muestra la infiltración de grasa en los hepatocitos, en G0 tenemos un tejido con <5% de grasa, en G1 del 5-33%, G2 del 34-66% y en G3 >66% (véase en el anexo 2).

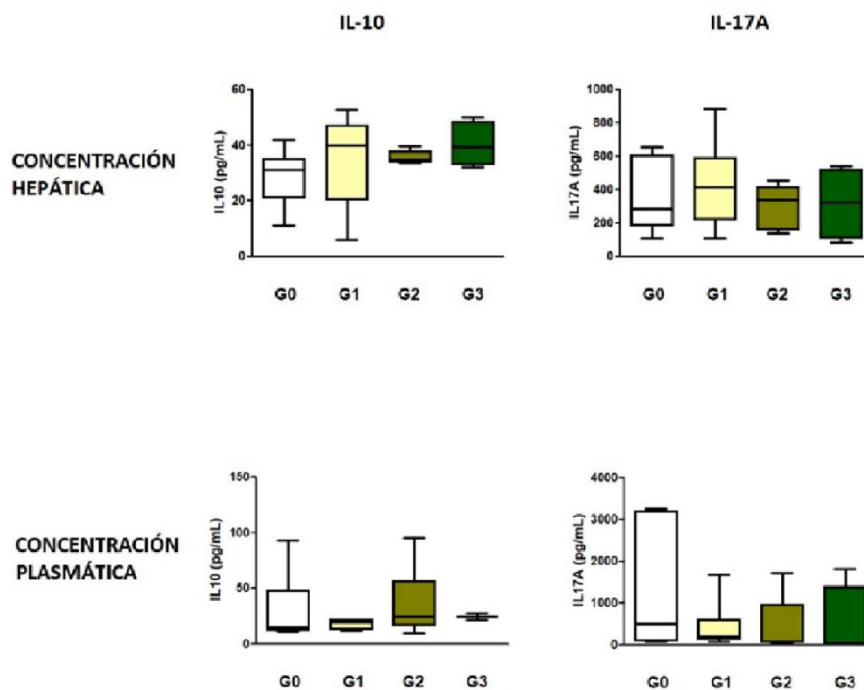


Figura 9. IL-10 e IL-17A en esteatosis hepática. Se muestran las concentraciones hepáticas y plasmáticas de IL-10 e IL-17A en relación con la progresión de la esteatosis hepática. Análisis ANOVA para explorar probables diferencias entre los grupos de distintos grados de esteatosis (G0 hasta G3), y posteriormente T-student no pareada para comparar uno contra otro (ej G0 vs G1, etc). (*) = $p < 0.05$. Se observa en el eje X los grados de esteatosis comparados con el eje Y donde se mide la IL-10 y/o IL-17 A en pg/mL.

9.3. Comparación de citocinas IL-17A, IL-10 con inflamación

Sin embargo, al analizar el perfil de expresión de las citocinas relacionadas con el grado de inflamación, se identificó una mayor expresión hepática de IL-10 y una menor expresión de IL-17A en los casos con mayor inflamación; mientras que, a nivel plasmático, este perfil se acompañó de una elevación de IL-17A (Figura 10 y 11).

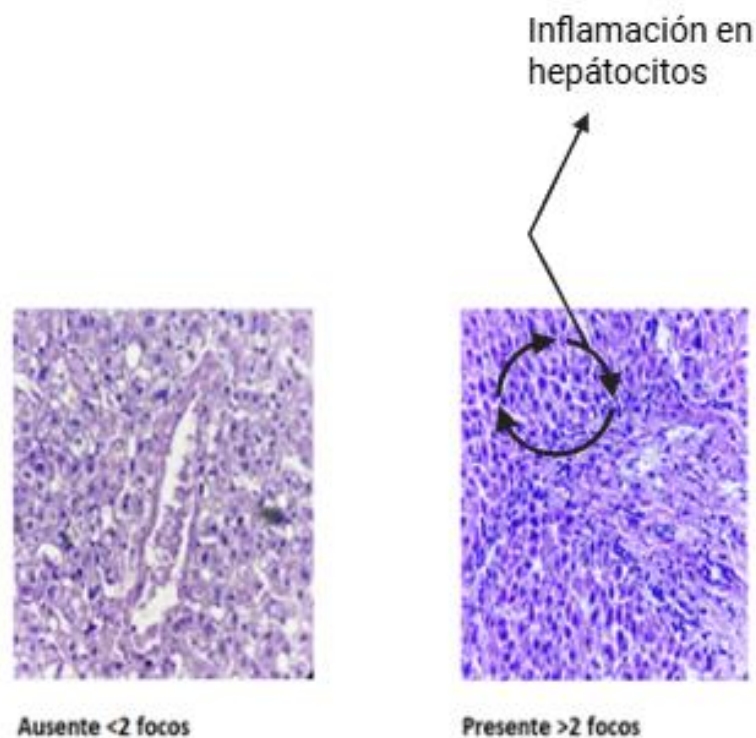


Figura 10. Inflamación hepática. Se muestran los tipos de inflamación hepática, presente y ausente de forma concentrada en focos localizados en el tejido teñido con H&E.

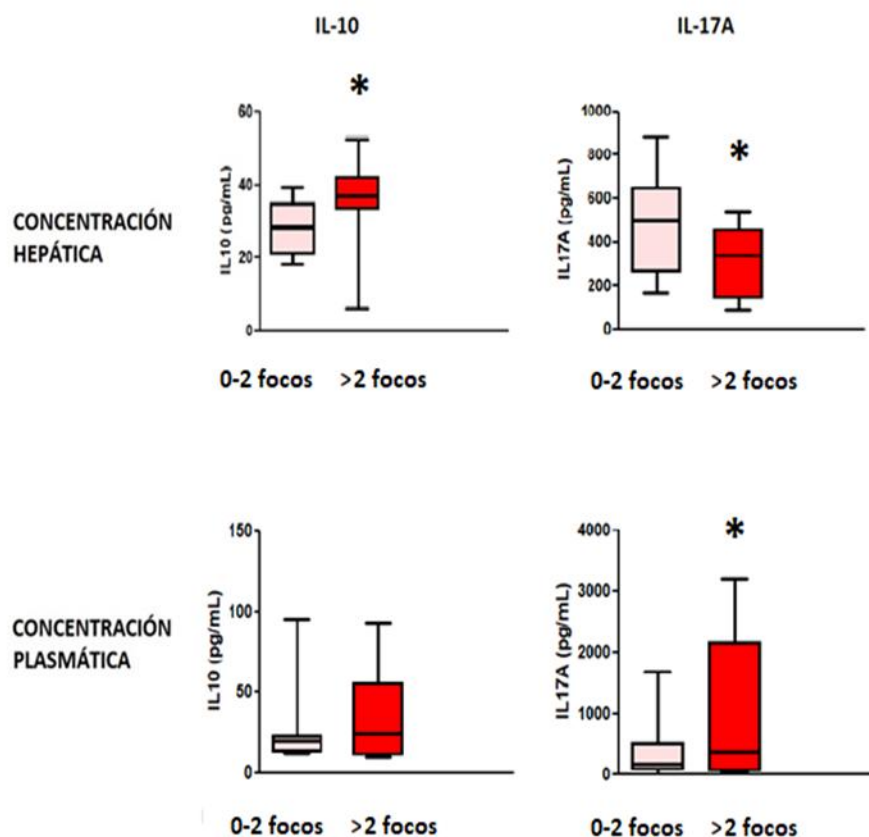


Figura 11. IL-10 e IL-17A en la enfermedad hepática grasa. Se muestran las concentraciones hepáticas y plasmáticas de IL-10 e IL-17A en relación con el grado de inflamación hepática. Análisis T-student para comparar severidad de inflamación (severidad leve vs avanzada). (*) = $p < 0.05$. Se observa en el eje X los focos de la inflamación hepática y en el eje Y se muestra la interleucina medida, IL-10 y/o IL-17 A en pg/mL.

9.4. Relación de citocinas IL-17A, IL-10 con fibrosis hepática

Además, el análisis de citocinas en función de la progresión fibrótica hepática mostró la elevación de IL-10 plasmática en los casos de fibrosis avanzada, así como la disminución de IL-10 plasmática en los casos de fibrosis incipiente (Figura 12 y figura 13). No se observaron cambios en IL-17A.

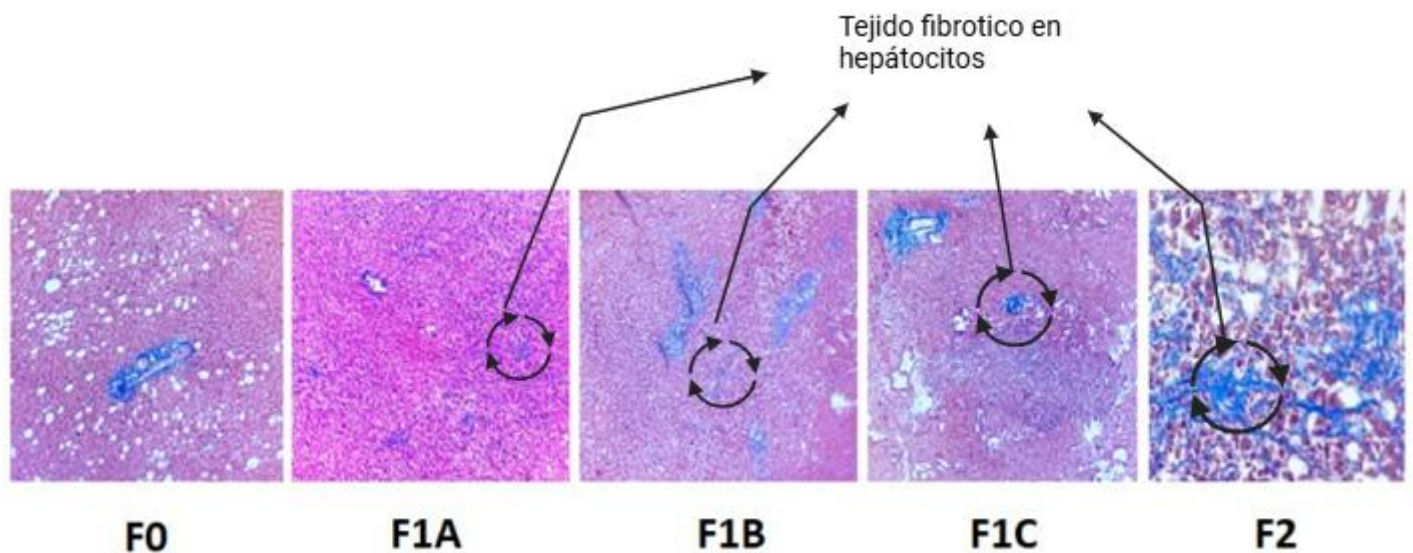


Figura 12. Clasificación de fibrosis hepática. Tejido hepático con tinción de tricrómico de MASSON, la cual tiñe las fibras de colágeno de color azul, mostrando el tipo de daño que existe en el tejido. F0 no se observa tejido fibrótico. F1 moderada-grave, se subdivide en 3 subestadios, (a, b y c) dependiendo de su localización hepática. Por último, F2 moderada; se observan abundantes fibras de colágeno en el tejido hepático.

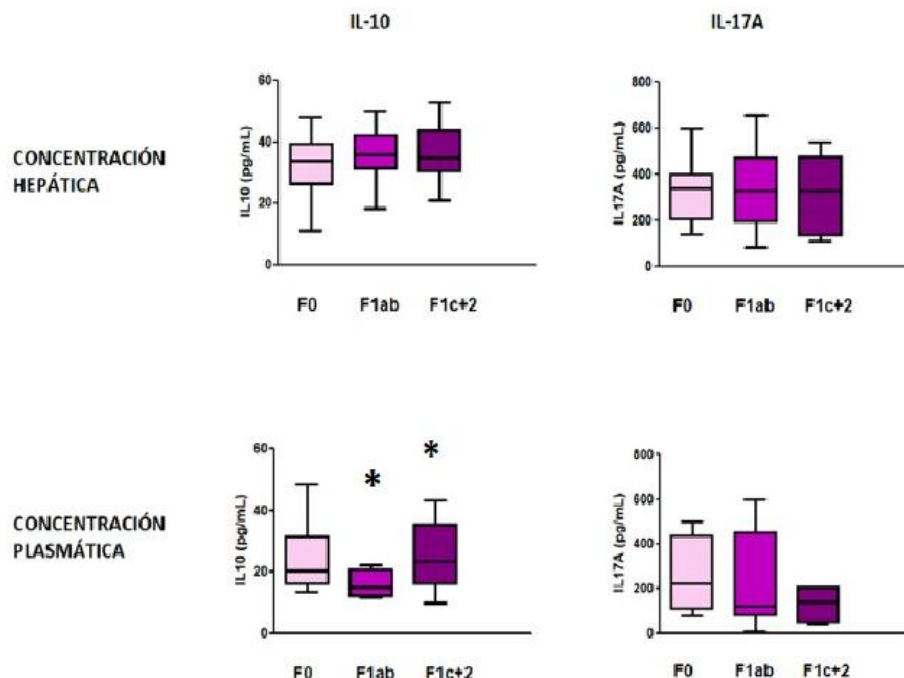


Figura 13. IL-10 e IL-17A en la fibrosis hepática. Se muestran las concentraciones hepáticas y plasmáticas de IL-10 e IL-17A en relación con el grado de fibrosis hepática. Análisis ANOVA para explorar probables diferencias entre los grupos de distintos grados de fibrosis (F0 hasta F4), y posteriormente T-student no pareada para comparar uno contra otro (ej F0 vs F1, etc). (*) = $p < 0.05$. Se encuentra en el eje X la comparación de los subgrupos de fibrosis y en el eje Y se localiza la concentración de IL10 y/o IL17 A en pg/mL.

9.5. Relación de citocinas IL-17A, IL-10 con daño hepático global

Finalmente, al comparar los 3 grupos de progresión de daño hepático (esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis) la esteatohepatitis se acompañó de niveles más elevados de IL-17A, que disminuyeron en los casos de fibrosis a nivel plasmático. Paralelamente, la expresión hepática de IL-17A disminuyó en la esteatohepatitis. Además, no hubo modificación significativa de la citocina IL-10, tanto en la plasmática como en la expresión hepática, en relación con la progresión del daño hepático (figura 14 y figura 15).

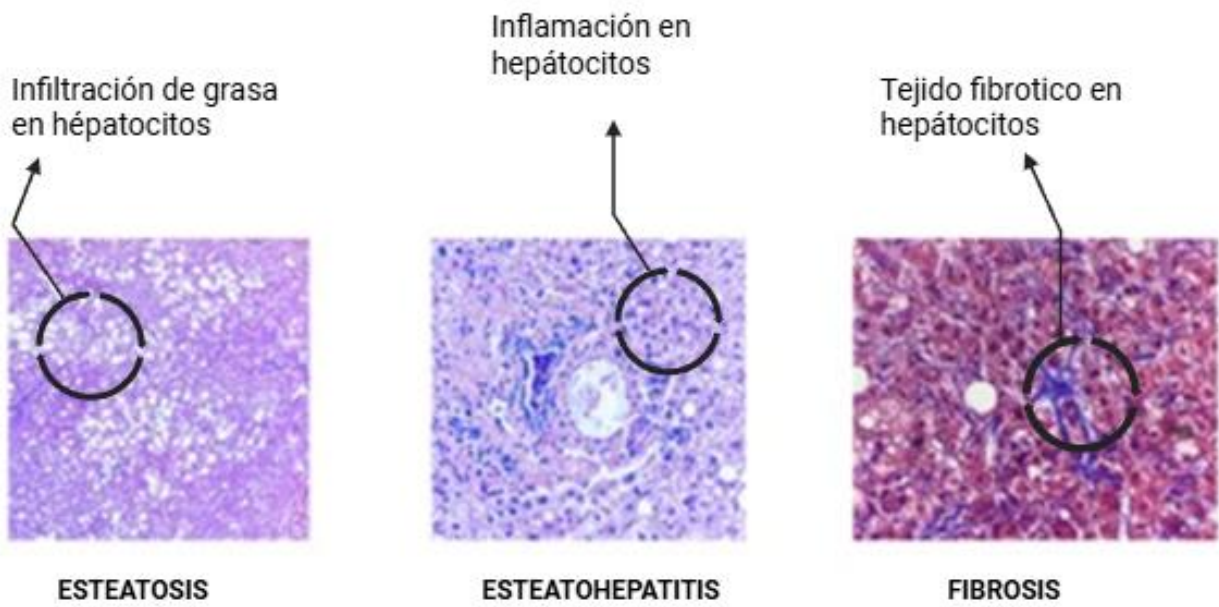


Figura 14. Progresión del daño hepático. Esta imagen muestra el daño hepático progresivo clasificado en 3 estadios, esteatosis, inflamación y fibrosis.

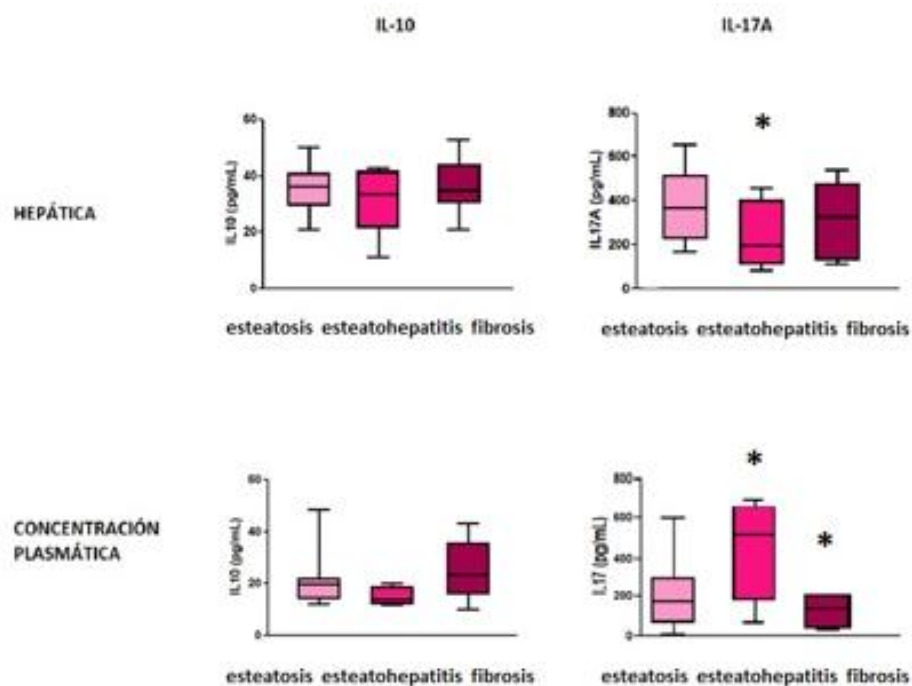


Figura 15. IL-10 e IL-17A en el daño hepático general. Se muestran las concentraciones hepáticas y plasmáticas de IL-10 e IL-17A en relación con el grado de daño hepático general. Análisis ANOV para explorar probables diferencias entre los grupos de distintos grados de esteatohepatitis y fibrosis (severidad leve vs avanzada), y posteriormente T-student no pareada para comparar uno contra otro. (*) = $p < 0.05$. Se muestra en el eje X se encuentran los estadios de la enfermedad y en el eje Y la medición de IL-10 y/o IL-17 A.

10. DISCUSIÓN

En este estudio se evaluaron parámetros clínicos, bioquímicos e inmunológicos de pacientes con enfermedad hepática crónica, y se compararon en función de la severidad del daño hepático, determinado por el grado de esteatosis, inflamación y fibrosis. Los hallazgos obtenidos reflejan que la IL-17A puede ser un buen marcador circulante de inflamación hepática, mientras que la IL-10 muestra capacidad como marcador plasmático de fibrosis hepática; por otro lado, se observó un patrón de expresión regulatoria recíproca de las citocinas a nivel hepático.

Respecto al grado de esteatosis hepática, en nuestro estudio no observamos cambios significativos en las citocinas. Sin embargo, un estudio similar de 2012 Henao-Mejia *et al*, estudiaron a pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica donde se obtuvo una biopsia hepática y además se determinó la concentración plasmática y hepática de la IL-10. Se observó que los pacientes con MASH presentaron una concentración de la IL-10 menor que la de los pacientes con esteatosis simple (Henao-Mejia *et al.*, 2012). Las diferencias con nuestro estudio se pueden deber a diferencias en los criterios de clasificación histológica, ya que Henao-Mejia *et al.*, también incluyeron inflamación adicional a la esteatosis.

En el presente estudio, la IL-10 plasmática mostró una reducción significativa en casos de fibrosis inicial. Estos hallazgos son similares a los reportes del grupo de **Solleiro H, *et al***, quienes en 2024 evidenciaron una menor expresión transcripcional de IL-10 junto con su concentración plasmática disminuida, que coincidió con mayor inflamación lobulillar. Brevemente, el estudio comparó las concentraciones de RNAm de IL-10 en muestra hepática, así como menor concentración plasmática de IL-10 en grupos de inflamación severa vs. moderada, evaluada en biopsias hepáticas de pacientes con obesidad mórbida (**Solleiro-Villavicencio *et al.*, 2024**), lo cual resalta el papel inmunorregulador de la IL-10.

Interesantemente, se observó un aumento de la expresión hepática de IL-10 en los casos de inflamación. Este hallazgo puede interpretarse como un intento compensatorio del sistema inmune por limitar la activación de las células estrelladas hepáticas y el depósito de matriz extracelular, dado el papel antifibrótico atribuido a IL-10 en modelos experimentales (**Louis *et al.*, 1998**), (**Dienes y Drebber, 2010**). Sin embargo, la IL-10 no mostró cambios respecto al grado de esteatosis, lo cual sugiere que la esteatosis hepática tiene un pobre efecto de la respuesta inflamatoria mediada por IL-10 (**Baffy, 2009**), (**Arrese *et al.*, 2016**).

Por otro lado, el presente estudio determinó la expresión plasmática y hepática de IL-17A; donde la progresión fibrótica inicial se acompañó del incremento de la IL17A plasmática, así como su menor expresión hepática. Estos cambios sugieren una posible interregulación entre IL-17A circulante y hepática, lo cual es razonable basado en los siguientes mecanismos potenciales:

- Redistribución de la respuesta Th17 (eje hígado–periferia). En etapas tempranas de fibrosis, las células Th17 pueden **migrar fuera del hígado hacia la circulación** reduciendo la expresión hepática, pero aumentando la plasmática (**Hammerich & Tacke, F. 2014**), (**Oo, Y.H. et al., 2012**), (**Seki & Schwabe, R.F. 2015**).
- Regulación intrahepática supresora (IL-10 / Treg). En etapas iniciales puede existir una respuesta contrarreguladora intrahepática, que inhibe localmente a la IL-17A; y que podría estar relacionada con la expresión local de la IL-10 (**Saraiva, M., & O’Garra, 2010**), (**Huber et al., 2011**), (**Xu et al., 2020**).
- Secuestro hepático de la IL-17A. La IL-17A producida en el hígado puede consumirse rápidamente **por células hepáticas inflamatorias**, reduciendo su detección tisular (**Meng, F., et al., 2012**), (**Tan, Z., et al., 2013**), (**Fabre, T., et al., 2018**).
- Efecto del inmunometabolismo. El ambiente metabólico en el hígado podría favorecer la producción periférica de IL-17A pero no necesariamente la producción hepática (**Shi, Y., et al., 2011**), (**O’Neill, L.A., et al., 2016**), (**Wang, X., Proud, C. G., 2015**).

Por otro lado, se observa la disminución de IL-17A circulante en estadios avanzados de fibrosis, lo cual es consistente con la dinámica del daño hepático inicial ligada a IL-17A, que ya se ha reportado (**Hammerich et al., 2011**), (**Meng et al., 2012**).

Finalmente, al comparar los tres estadios de progresión del daño hepático (esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis), se observó que la esteatohepatitis se asoció con un aumento de IL-17A plasmática y una disminución de su expresión hepática, sin cambios significativos en IL-10. Este comportamiento podría reflejar la transición entre un estado proinflamatorio y uno profibrótico, en el cual IL-17A desempeña un papel protagónico en la perpetuación del daño tisular y la infiltración de linfocitos Th17 (**Harada, K, et al., 2018**), (**Gao, B y Bataller, R, 2011**).

Los IL-17A puede contribuir a la progresión fibrótica al amplificar la activación de las HSC. Tras unirse al complejo IL-17RA/IL-17RC, la IL-17A activa vías JNK/NF- κ B/STAT3 y aumenta la expresión de TGF- β RII, lo que potencia la señalización

SMAD2/3 inducida por TGF- β . Este efecto incrementa la expresión de α -SMA, COL1A1 y TIMP-1, favorece la acumulación de matriz extracelular y perpetúa un microambiente inflamatorio profibrótico mediado por macrófagos, neutrófilos y citocinas como IL-6, TNF- α , PDGF y TGF- β . En un estudio reciente en humanos, la expresión de IL-17A precedió el aumento de TGF- β 1, que se relacionó con la severidad fibrótica. Eso sugiere que en fibrosis avanzada la IL-17A puede seguir siendo biológicamente importante, aunque ya no necesariamente sea el marcador tisular dominante; ya que puede iniciar y amplificar el proceso fibrótico, que después es mantenido por mecanismos de HSC y TGF- β . (**Kartasheva-Ebertz et al., 2022**), (**Fabre et al., 2014**).

Estos resultados deberán comprobarse en futuros estudios con un mayor tamaño de muestra y un diseño longitudinal, que permitan evaluar la utilidad de IL-10 e IL-17A como biomarcadores inmunológicos de progresión hepática o como objetivos terapéuticos para frenar la transición hacia etapas irreversibles de daño hepático.

El presente estudio tiene las limitaciones de ser un diseño observacional transversal analítico y comparativo, mientras que el daño hepático por MASLD es un daño dinámico que no se replicó fielmente en este modelo. Otra limitación también es el tamaño de muestra pequeño. Sin embargo, una fortaleza es el estudio directo en muestra de biopsia hepática y la comparación entre las características de expresión hepática y plasmáticas de citocinas con efectos biológicos.

11. CONCLUSIÓN

La esteatohepatitis se asoció con un aumento de IL-17A plasmática, la mayor expresión hepática de IL-10 se relacionó con la progresión fibrótica, sugiriendo su potencial como biomarcadores a distintos niveles. Los hallazgos también sugieren una eventual interregulación entre la expresión hepática y circulante de IL-17A durante el curso del daño hepático.

11. REFERENCIAS

- Abdelnabi, M.N., Hassan, G.S. and Shoukry, N.H. (2024) 'Role of the type 3 cytokines IL-17 and IL-22 in modulating metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease', *Frontiers in Immunology*, 15, p. 1437046. doi: 10.3389/fimmu.2024.1437046.
- Alpízar Salazar, M., Olguín Reyes, S.E., et al. (2025) 'Natural history of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: from metabolic syndrome to hepatocellular carcinoma', *Medicina*, 61(1), p. 88. doi: 10.3390/medicina61010088.
- Amatya, N., Garg, A. V. y Gaffen, S. L. (2017). Mechanisms of IL-17 Receptor Signaling and Its Role in Autoinflammatory Diseases. *Journal of Immunology*, 199(11), pp. 3715-3722.
- Amatya, N., Garg, A. V., y Gaffen, S. L. (2017). IL-17 signaling: The Yin and the Yang of cytokine responses. *Trends in Immunology*, 38(5), 310–322. doi.org
- Baeten, D. et al. (2015). Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *The New England Journal of Medicine*, 373(26), pp. 2534-2548. Disponible en: *The New England Journal of Medicine*.
- Balanescu, S., Balanescu, P. y Tanasescu, C. (2012). The relationship between insulin resistance and plasma levels of IL-10 and TNF-alpha in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Internal Medicine*, 50(1), pp. 11-18.
- Böhm, E.W., Buonfiglio, F., Voigt, A.M., et al. (2023) 'Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases', *Redox Biology*, 68, p. 102967. doi: 10.1016/j.redox.2023.102967.
- Chan, W.K., Chuah, K.H., Rajaram, R.B., et al. (2023) 'Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): a state-of-the-art review', *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 32(3), pp. 197–213. doi: 10.7570/jomes23052.
- Chen, D., Chen, J., Chen, Y., Chen, F., Wang, X. y Huang, Y. (2022). Interleukin-10 regulates starvation-induced autophagy through the STAT3-mTOR-p70s6k axis in hepatic stellate cells. *Experimental Biology and Medicine*, 247(10), pp. 832–841. doi: 10.1177/15353702221080435.
- Chen, J., Guo, Q., Chen, Q., et al. (2022) 'Interleukin 10 inhibits oxidative stress-induced autophagosome formation in hepatic stellate cells by activating the mTOR-

- STAT3 pathway', *Exp Cell Res*, 411(2), p. 113001. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.113001.
- Chen, Y., Huang, Y., Huang, R., et al. (2024) 'Interleukin-10 gene intervention ameliorates liver fibrosis by enhancing the immune function of natural killer cells in liver tissue', *Int Immunopharmacol*, 127, p. 111341. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111341.
 - Chrysavgis, L. and Cholongitas, E. (2024) 'From NAFLD to MASLD: what does it mean?', *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 18(6), pp. 217–221. doi: 10.1080/17474124.2024.2374472.
 - Ciardullo, S., Mantovani, A., Morieri, M.L., et al. (2024) 'Impact of MASLD and MetALD on clinical outcomes: a meta-analysis of preliminary evidence', *Liver International*, 44(8), pp. 1762–1767. doi: 10.1111/liv.15939.
 - Cîrjaliu, R. E., Cîrjaliu, I. T., Tofolean, I., & Fildan, A. (2024). Predictive value and diagnostic potential of IL-10, IL-17A, IL-1 β , IL-6, CXCL, and MCP for severe COVID-19 and COVID-19 mortality. *Biomedicines*, 12(7), 1532. doi.org.
 - De, A., Bhagat, N., Mehta, M., Taneja, S. and Duseja, A. (2024) 'Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) definition is better than MAFLD criteria for lean patients with NAFLD', *Journal of Hepatology*, 80(2), pp. e61–e62. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.031.
 - Eslam, M., Newsome, P.N., Sarin, S.K., et al. (2020) 'A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement', *J Hepatol*, 73(1), pp. 202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
 - European Association for the Study of the Liver. (2021). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*, 75(3), 659–689.
 - Fabre, T., Kared, H., Friedman, S. L., & Shoukry, N. H. (2014). IL-17A enhances the expression of profibrotic genes through upregulation of the TGF- β receptor on hepatic stellate cells in a JNK-dependent manner. *The Journal of Immunology*, 193(8), 3925-3933. doi: 10.4049/jimmunol.1400861
 - Fabre, T., Molina, M. F., Soucy, G., Goulet, J. P., Willems, B., Villeneuve, J. P., & Shoukry, N. H. (2018). Type 3 cytokines IL-17A and IL-22 drive TGF- β -dependent hepatic stellate cell activation and liver fibrosis in mice and humans. *Journal of Hepatology*, 68(4), 717-729. *Journal of Hepatology*.

- Francque, S. M., Bedossa, P., Ratziu, V., Anstee, Q. M., Bugianesi, E., Sanyal, A. J., Loomba, R., Harrison, S. A., Balabane, A., Hallakou-Bozec, S. y Broqua, P. (2021). A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *New England Journal of Medicine*, 385(17), pp. 1547-1558. doi: 10.1056/NEJMoa2036205.
- Gaffen, S. L. (2009). Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature Reviews Immunology*, 9(8), pp. 556-567. Disponible en: *Nature Reviews Immunology*.
- García-Yagüe, Á. J., Cañizares-Moscato, L., Encinar, J. A., Cazalla, E., Fernández-Ginés, R., Escoll, M., Rojo, A. I., & Cuadrado, A. (2025). A novel β -TrCP1/NRF2 interaction inhibitor for effective anti-inflammatory therapy. *Journal of Biomedical Science*, 32(1), 65. doi.org.
- Giles, D. A., Moreno-Fernandez, M. E. y Divanovic, S. (2016). Regulation of Inflammation by IL-17A and IL-10 in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Immunology*, 196(1_Supplement), pp. 120.12.
- Giles, D.A., Moreno-Fernandez, M.E. y Divanovic, S. (2015) 'IL-17 Axis Driven Inflammation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression', *Current Drug Targets*, 16(12), pp. 1315-1323. Disponible en: doi.org.
- Gomes, A. L. et al. (2016). Metabolic Inflammation-Associated STAT3 Kinase Activation Promotes HCC via IL-6 and IL-17. *Cancer Cell*, 30(2), pp. 228-241. Disponible en: *Cancer Cell*.
- Gu, C., Wu, L., and Li, X. (2013) 'IL-17 family: cytokines, receptors and signaling', *Cytokine*, 64(2), pp. 477–485. doi: 10.1016/j.cyto.2013.07.022.
- Hagström, H., Shang, Y., Hegmar, H. and Nasr, P. (2024) 'Natural history and progression of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), pp. 944–956. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00193-6.
- Hammerich, L., & Tacke, F. (2014). Role of gamma-delta T cells in liver inflammation and fibrosis. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5(2), 107–113.
- Hasan, S. T., Al-Gubory, K. H. y Al-Hussaniy, H. (2021). IL-1 β and IL-10: diagnostic and prognostic potential of cytokines in the assessment of progression of non-

- alcoholic fatty liver disease in patients with hypertension. *EUREKA: Health Sciences*, (4), pp. 3-11. doi: 10.21303/2461-4262.2021.001854.
- He, B., Wu, L., y Zhang, J. (2023). Liver immunology: Liver-resident lymphocytes and T cell responses in liver diseases. *Frontiers in Immunology*, 14, 1114605. doi.org.
 - He, L., Zheng, W., Qiu, K., Kong, W. and Zeng, T. (2024) 'Changing from NAFLD to MASLD: the new definition can more accurately identify individuals at higher risk for diabetes', *Journal of Hepatology*, 80(2), pp. e85–e87. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.035.
 - He, S., Zhang, J., He, J., Luo, W. y Zhao, R. (2023) 'Innate immunity and early liver inflammation', *Frontiers in Immunology*, 14, art. 1184310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1184310.
 - Huang, G., Chen, R., Chen, M., et al. (2026) Transfer and beyond: emerging strategies and trends in two-dimensional material device fabrication', *Chemical Society Reviews*. doi: 10.1039/d5cs00531k.
 - Huber, S., Gagliani, N., Zenewicz, L. A., Huber, F. J., Westendorf, A., Buckler, J., ... & Flavell, R. A. (2011). IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(11), 4438–4448. JCI.
 - Ip, W. K., Hoshi, N., Shouval, D. S., Snapper, S. y Medzhitov, R. (2017). Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*, 356(6337), pp. 513-519. doi: 10.1126/science.aal3535.
 - Jiang, S., Shan, F., Zhang, Y., Jiang, L., & Cheng, Z. (2018). Increased serum IL-17 and decreased serum IL-10 and IL-35 levels correlate with the progression of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 2483–2494. doi.org.
 - Kartasheva-Ebertz, D., Gaston, J., Lair-Mehiri, L., Mottez, E., Buivan, T. P., Massault, P. P., Scatton, O., Gaujoux, S., Vaillant, J. C., Pol, S., & Lagaye, S. (2022). IL-17A in Human Liver: Significant Source of Inflammation and Trigger of Liver Fibrosis Initiation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9773. doi: 10.3390/ijms23179773.
 - Keisuke Sawada, Hak Chung, Samir Softic, Maria E. Moreno-Fernandez, Senad Divanovic. (2023). The bidirectional immune crosstalk in metabolic dysfunction-

- associated steatotic liver disease, *Cell Metabolism*, Volume 35, Issue 11, Pages 1852-1871, ISSN 1550-4131, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.10.009>.
- Kleiner, D.E., Brunt, E.M., Van Natta, M., Behling, C., Contos, M.J., Cummings, O.W., Ferrell, L.D., Liu, Y.C., Torbenson, M.S., Unalp-Arida, A., Yeh, M., McCullough, A.J. and Sanyal, A.J. (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41(6), pp. 1313–1321. <https://doi.org/10.1002/hep.20701>.
 - Lebwohl, M. G. et al. (2015). Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Etanercept or Placebo in Psoriasis. *The New England Journal of Medicine*, 373(14), pp. 1318-1328. Disponible en: *The New England Journal of Medicine*.
 - Lekakis, V., & Papatheodoridis, G.V. (2024) 'Natural history of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease', *Eur J Intern Med*, 122, pp. 3–10. doi: 10.1016/j.ejim.2023.11.005.
 - Li, N., Yamamoto, G., Fuji, H. and Kisseleva, T. (2021) 'Interleukin-17 in liver disease pathogenesis', *Seminars in Liver Disease*, 41(4), pp. 507–515. doi: 10.1055/s-0041-1730926.
 - Li, X. (2008) 'Act1, a central adaptor in IL-17 signaling', *Cytokine*, 41(2), pp. 105-113. Disponible en: [doi.org](https://doi.org/10.1016/j.cytok.2007.12.001)
 - Li, X., Mai, J., Virtue, A. et al. (2014). IL-17 receptor lineage signaling and effector pathways in inflammation. *Cytokine*, 70(2), pp. 92-100.
 - Li, Y., Li, H., Kyttaris, V. C., & Tsokos, G. C. (2025). IL-17+/IL-10+ ratio in TCRαβ+ CD4- CD8- T cells as a marker of disease activity in lupus-prone mice and patients with systemic lupus erythematosus. *ACR Open Rheumatology*, 7(10), 612–621. <https://doi.org/10.1002/acr2.70108>.
 - Li, Y., Yang, P., Ye, J., et al. (2024) 'Updated mechanisms of MASLD pathogenesis', *Lipids in Health and Disease*, 23(1), p. 117. doi: 10.1186/s12944-024-02108-x.
 - Lim, S. (2017) 'Journal of Obesity & Metabolic Syndrome: A new international journal targeting the pathophysiology and treatment of obesity and metabolic syndrome', *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 26(2), pp. 81–83. doi: 10.7570/jomes.2017.26.2.81.

- Luo, W., Xu, Q., Wang, Q., Zhang, H. y Wang, J. (2024). Interleukin-10: A master regulator of metabolic homeostasis and immune responses in MASLD. *Frontiers in Endocrinology*, 15, pp. 1345678. doi: 10.3389/fendo.2024.1345678.
- Lynch, L., Michelet, X., Zhang, S., Brennan, P. J., Moseman, A., Marcinak, P., Costello, P. S., Conroy, H., Nowarski, R., Hu, J., Knight, C., Lack, N., Sharpe, A. H., Brenner, M. B., Medzhitov, R. y Van Kaer, L. (2015). iNKT Cells and Type II NKT Cells Inversely Regulate Adipose Tissue Inflammation and Control Metabolic Disease. *Cell Metabolism*, 21(3), pp. 453-465. doi: 10.1016/j.cmet.2015.02.003.
- MacParland, S. A. y Adams, D. H. (2021) 'The immune niche of the liver', *Clinical Science*, 135(20), pp. 2445–2466. doi: 10.1042/CS20190654.
- Magrone, T., & Jirillo, E. (2015). Childhood obesity: immune response and nutritional approaches. *Frontiers in Immunology*, 6, 76. doi.org.
- Meng, F., Wang, K., Aoyama, T., et al. (2012) 'Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice', *Gastroenterology*, 143(3), pp. 765–776.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.049.
- Mills, E. L. y O'Neill, L. A. (2016). Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory strategy. *Nature Immunology*, 17(1), pp. 4-8. doi: 10.1038/ni.3340.
- Mills, K.H.G. (2023) 'IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology', *Nature Reviews Immunology*, 23(1), pp. 38–54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9.
- Mladenčić, K., Lenartić, M., Marinović, S., Polić, B. and Wensveen, F.M. (2024) 'The "Domino effect" in MASLD: the inflammatory cascade of steatohepatitis', *European Journal of Immunology*, 54(4), p. e2149641. doi: 10.1002/eji.202149641.
- Nardone, A., Oliva, G., Matteis, G., & Rossi, M. (2020). Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review of the immune-mediated mechanism. *Pathology - Research and Practice*, 216(11), 153182. doi.org
- Newsome, P. N., Buchholtz, K., Cusi, K., Linder, M., Okanoue, T., Ratziu, V., Sanyal, A. J., Sejling, A. S., Harrison, S. A. y LEADERS FREE Investigators. (2021). A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 384(12), pp. 1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.

- Nga, H.T., Moon, J.S., Tian, J., et al. (2021) 'Interleukin-10 Attenuates Liver Fibrosis Exacerbated by Thermoneutrality', *Front Med (Lausanne)*, 8, p. 672658. doi: 10.3389/fmed.2021.672658.
- Novatchkova, M., Leibbrandt, A., Werzowa, J., Neubüser, A. y Eisenhaber, F. (2003) 'The SEFIR domain: a novel protein domain associated with microbial resistance and inflammation', *Trends in Biochemical Sciences*, 28(5), pp. 226-229.
- O'Neill, L. A., Kishton, R. J., & Rathmell, J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology*, 16(9), 553-565. PubMed.
- Oo, Y. H., Banz, V., Kavanagh, D., Liaskou, E., Withers, D. R., Humphreys, E., Reynolds, G. M., Strauss, O., Curbishley, S. M., Adams, D. H., & Hübscher, S. G. (2012). CXCR3-dependent recruitment and CCR6-mediated positioning of Th17 cells in the inflamed liver. *Journal of Immunology*, 189(11), 5483–5491. *Journal of Immunology*
- Palma-Lara, I., Ortiz-López, M.G., et al. (2025) 'A landscape of liver cirrhosis and transplantation in Mexico: changing leading causes and transplant as response', *Annals of Hepatology*, 30(1), p. 101562. doi: 10.1016/j.aohep.2024.101562.
- Quek, J., Chan, K.E., Wong, Z.Y., et al. (2023) 'Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 8(1), pp. 20–30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
- Ramírez-Mejía, M.M., Jiménez-Gutiérrez, C., et al. (2024) 'Breaking new ground: ¿MASLD vs. MAFLD—Which holds the key for risk stratification?', *Hepatol Int*, 18(1), pp. 168–178. doi: 10.1007/s12072-023-10620-y.
- Robinson, M. W., Harmon, C., y O'Farrelly, C. (2016). The innate immune liver: Implications for drug-induced liver injury. *Frontiers in Genetics*, 7, Artículo 34. doi.org.
- Robinson, M.W., Harmon, C. y O'Farrelly, C. (2026), 'Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis', *Cellular & Molecular Immunology*, 13(3), pp. 267-276.
- Russell, C. B. et al. (2014). Design of brodalumab, a fully humanized monoclonal antibody that targets the interleukin-17 receptor A. *Journal of Investigative Dermatology*, 134, p. S65. Disponible en: *Journal of Investigative Dermatology*.

- Saraiva, M., & O'Garra, A. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nature Reviews Immunology*, 10(3), 170–181. *Nature Reviews Immunology*.
- Seki, E., & Schwabe, R. F. (2015). Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*, 15(5), 309–321.
- Shi, Y., De Maria, A., Bennett, T., Shiels, A., & Bassnett, S. (2011). A role for EphA2 in cell migration and refractive organization of the ocular lens. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(1), 551-559. *IOVS/ARVO*
- Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., et al. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43(6), 1317–1325.
- Tacke, F. (2024). Cytokine patterns as non-invasive biomarkers in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Journal of Hepatology Reports*, 6(2), pp. 1009-1015.
- Tan, Z., Qian, X., Barbacioru, C., Manocha, E., Qu, R., Guillaud, G., & Liu, S. (2013). Clearance of persistent hepatitis B virus infection in Chinese patients is associated with a distinct subset of memory CD8+ T cells. *Hepatology*, 58(4), 1248-1261. doi: 10.1002/hep.26466.
- Tang, Y., Bian, Z., Zhao, L., et al. (2011) 'Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease', *Clinical and Experimental Immunology*, 166(2), pp. 281–290. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04471.x.
- Targher, G., Byrne, C.D., Lonardo, A., et al. (2016) 'Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis', *J Hepatol*, 65(3), pp. 589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
- Thermo Fisher Scientific. (s.f.). Vía de señalización de IL-10. Recuperado el 1 de febrero de 2026, de www.thermofisher.com.
- Tholey, D. (2025, agosto). Estructura y función del hígado. Manual MSD Versión para Profesionales. Recuperado el 4 de junio de 2026, de Manual MSD.
- Timilshina, M., You, Z., Lacher, S. M., Haak, S., Hernandez, S. B., Kanabar, V., Solanki, H., Gaffen, S. L., McGeachy, M. J., Biswas, P. S. y Waisman, A. (2021). IL-10 focuses Th17 cell responses by limiting glycolysis and promoting mitochondrial health. *Nature Communications*, 12(1), pp. 4882. doi: 10.1038/s41467-021-25114-z.

- Tominaga, K. et al. (2022). Effects of interleukin-17 inhibitors on hepatic fibrosis index in patients with psoriasis and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, 28(4), pp. 883-893.
- Tran, S., Baba, I., Poupel, L., Dussaud, S., Moreau, M., G lineau, A., Marcelin, G., Magr , G., Dauba, A., Salem, J. E., Cl ment, K., Guinamard, R., Gautier, E. L. y Yvan-Charvet, L. (2020). Impaired Kupffer Cell Self-Renewal Alters the Liver Response to Lipid Overload during Non-alcoholic Steatohepatitis. *Immunity*, 53(3), pp. 627-640. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.003.
- Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D.H. (2017) 'The liver', *Curr Biol*, 27(21), pp. R1147–R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
- Van der Zande, H. J. et al. (2023) 'Inhibition of IL-17A signaling or reduction of CXCR3-dependent Th17 cell recruitment attenuates MASLD severity in mice', *Cell Metabolism*, 35(11), pp. 1951-1967. doi: 10.1016/j.cmet.2023.10.003.
- Wang, L., Zhang, J., Chen, L., Yuan, G., Wang, X., Feng, B. y Li, M. (2023). Liraglutide ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by modulating the IL-10-mediated anti-inflammatory response in hepatic macrophages. *International Immunopharmacology*, 114, pp. 109520. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109520.
- Wang, X., Proud, C. G. (2015). The mTOR Pathway: Effect of Insulin on Amino Acid Metabolism. *Cell Metabolism*, 22(1), 1–3. doi:10.1016/j.cmet.2015.06.012
- Xu, X. Y., Ding, H. G., Li, W. G., Xu, J. H., Han, Y., Jia, J. D., ... & Zhuang, H. (2020). Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis (abbreviated version). *Hepatology International*, 14(5), 653–674. PubMed
- Yang, A.H., Tincopa, M.A., Tavaglione, F., et al. (2024) 'Prevalence of steatotic liver disease, advanced fibrosis and cirrhosis among community-dwelling overweight and obese individuals in the USA', *Gut*, 73(12), pp. 2045–2053. doi: 10.1136/gutjnl-2024-332917.
- Zajkowska, M., & Mroczko, B. (2022) 'Chemokines in Primary Liver Cancer', *Int J Mol Sci*, 23(16), p. 8846. doi: 10.3390/ijms23168846.
- Zdanov, A., Schalk-Hihi, C., Gustchina, A., Tsang, M., Weatherbee, J. y Wlodawer, A. (1995). Crystal structure of interleukin-10 reveals the similarity of structural folds with interferon-gamma. *Structure*, 3(6), pp. 591-601.
- Zhang, L.J., & Wang, X.Z. (2006) 'Interleukin-10 and chronic liver disease', *World J Gastroenterol*, 12(11), pp. 1681–1685. doi: 10.3748/wjg.v12.i11.1681.

- Zhao, S. and Wehrens, X.H.T. (2024) 'Pathways to precision medicine: deciphering the secrets of physiological and pathological atrial enlargement', Clinical Science (London), 138(18), pp. 1173–1177. doi: 10.1042/CS20241421.
- Zhou, J., Wehrens, X.H.T. and Yang, S. (2023) 'Innate immunity and early liver inflammation', Frontiers in Immunology, 14, p. 1175147. doi: 10.3389/fimmu.2023.1175147.
- Zhou, Y.J. (2023) 'Innate immunity and early liver inflammation', Frontiers in Immunology, 14, p. 1175147. doi: 10.3389/fimmu.2023.1175147.
- Zhu, L. y Wang, J. (2024). Decreased Hepatic and Serum Levels of IL-10 Concur with MASH. Medicina (Kaunas), 60(6), pp. 862. doi: 10.3390/medicina60060862.

13. ANEXOS

13.1 Consentimiento informado y carta de privacidad de documentos.

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: 2025-119-04. IL-17A e IL-10 en la progresión del daño en hígado graso metabólico.

Lugar y fecha.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de _____. Lo anterior con la finalidad de: *justificación* _____.

Su participación en el estudio consiste en: *Detallar en qué consiste y la frecuencia: toma de muestras, administración de medicamentos, control por la consulta externa, toma de estudios de laboratorio y/o gabinete, llenado de cuestionarios o cualquier otra acción que el paciente tuviera que llevar a cabo. Si es el caso, el investigador deberá referir lo pertinente a su intervención, si es un procedimiento y/ o tratamiento aprobado, probado o en experimentación y el porqué de proponerlo en el proyecto.*

Sólo cuando corresponda: se le solicitará informe sobre cambio de domicilio, estado de salud o cualquier otra acción que pudiera modificar los resultados del estudio.

RIESGOS Y BENEFICIOS: Su participación conlleva un riesgo mínimo para su salud, ya que al obtener el tejido puede causar un pequeño sangrado que se controla en la cirugía misma. Por otro lado, se realiza una toma de muestra sanguínea que puede causar un pequeño hematoma, el cual se toman datos generales los cuales serán resguardados únicamente por personal médico que participa en el protocolo. Debido los riesgos mínimos que pudiera implicar dicho procedimiento, el CMN “20 de noviembre” y colaboradores nos comprometemos a proporcionar el tratamiento correspondiente a las molestias causadas por la intervención quirúrgica con la biopsia. Los beneficios, Generación de conocimiento de vanguardia, que posicionen el alto nivel académico de la institución. Así como el mejor entendimiento del equilibrio entre mediadores pro- y anti-inflamatorios en la progresión de daño en MASLD, con un papel potencial como blancos terapéuticos en el futuro. A demás, al analizar la biopsia con patología se podrá conocer el diagnóstico de la enfermedad del hígado graso. Con la muestra sanguínea podrá tener un control clínico que le ayudara a saber que elementos químicos de su cuerpo están elevados o normales. Dicho acto beneficiara a un número mayor de pacientes para que los investigadores encuentren nuevas formas de atender la enfermedad.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: este estudio conlleva a un riesgo mayor al mínimo. En caso de presentar alguna situación y/o alteración secundaria a la toma de las muestras mencionadas se dará atención en ese momento, siguiendo los protocolos de atención medica establecidos por el hospital “20 de Noviembre”.

Especificar lo que corresponda, ejemplo: Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN “20 de Noviembre” nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: *Si es el caso, el investigador deberá referir lo pertinente a procedimientos y/ o tratamientos alternativos existentes, diferentes a los propuestos en su proyecto.*

Los colaboradores involucrados son especialista altamente calificados, para llevar a cabo las actividades pertinentes para el óptimo trato médico-paciente, de la enfermedad que le afecta cuya se maneja dentro de lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 para consumir proyectos de investigación para la salud en seres humanos y dentro de lo que establece la normativa vigente por personal facultado y autorizado.

La NOM-253-SSA1-2012 permite la disposición de sangre humana y sus componentes con fines de análisis molecular. Por otro lado, la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA-1994, para la disposición de órganos y tejidos de seres humanos con fines de análisis moleculares.

Este protocolo es regido de acuerdo al artículo 17 de la ley general de salud como investigación con riesgo mínimo ya que es un estudio prospectivo a través de procedimientos comunes o de tratamiento rutinario.

El residuo de tejido que es obtenido se considera como un desecho donde se aplicaría el artículo 342, del décimo cuarto, Capítulo III, donde textualmente menciona: “Cualquier órgano o tejido que haya sido extraído, desprendido o seccionado por intervención quirúrgica, accidente o hecho ilícito y que sanitariamente constituya un deshecho, deberá ser manejado en condiciones higiénicas y su destino final se hará conforme a las disposiciones generales aplicables, salvo que se requiera para fines terapéuticos, de docencia o de investigación, en cuyo caso los establecimientos de salud podrán disponer de ellos o remitirlos a instituciones docentes autorizadas por la Secretaría de Salud, en los

términos de esta Ley y demás disposiciones generales aplicables”. Además, se pedirá firmar una carta de consentimiento a los pacientes para el uso del material biológico (considerado como desecho) para análisis posteriores de pruebas moleculares.

Para salvaguardar la Bioseguridad de los investigadores se realizará lo siguiente:

Como procedimiento de rutina se realizan análisis preoperatorios a los pacientes que se someten a cirugía bariátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, por lo que se realiza una batería de análisis a los tejidos donados (VIH y Virus de la hepatitis B y C), conservando solo aquellos que son negativos para dicha batería de análisis.

Asimismo, dentro del quirófano y en el laboratorio, se tomarán en cuenta las siguientes consideraciones de bioseguridad:

- 1. Lavado de manos antes y después de cada procedimiento.*
- 2. Ventilación e iluminación adecuada de ambientes.*
- 3. Uso de guantes, mascarillas, batas y lentes protectores.*
- 4. Desinfección y esterilización de instrumental.*
- 5. Manejo apropiado de material punzo cortante.*
- 6. Limpieza y descontaminación de ambientes, muebles e implementos utilizados.*
- 7. Manejo y eliminación segura de los desechos químicos y biológicos.*
- 8. Prevención y atención de accidentes ocupacionales.*

Por último, el trabajo de laboratorio será realizado en el laboratorio de metabolismo experimental e investigación clínica del CMN “20 de Noviembre del ISSSTE”. Donde se cuenta con un gabinete de bioseguridad grado II para la manipulación del tejido y cuantificación de proteínas en suero.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmo haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Si procede: Así mismo manifiesto que se ha obtenido el ASENTIMIENTO del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio._____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio._____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: _____

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre y firma

Teléfono de contacto: _____

Debe especificarse que: El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

Nota: La Carta de Consentimiento debe contener el membrete oficial vigente, tiene diferencias respecto al de la “Guía para la elaboración del protocolo de investigación”, por lo que deberá presentarse en archivo electrónico y en impreso independientes.

13.2 Escalas de daño hepático.

La Guía para identificar el grado de enfermedad de hígado graso (Kleiner y Cols), este diagnóstico realizado por parte de patología que muestra el daño histológico.

ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO (KLEINER Y COLS)

ESTEATOSIS:

- < 5% 0 PUNTOS
- 5-33% 1 PUNTO
- 34-66% 2 PUNTOS
- >66% 3 PUNTOS

INFLAMACIÓN LOBAR:

- NO HAY: 0 PUNTOS
- <2 FOCOS 1 PUNTO
- 2-4 FOCOS 2 PUNTOS
- >4 FOCOS 3 PUNTOS

DEGENERACION GLOBOSA:

- NO HAY 0 PUNTOS
- UNA POCAS 1 PUNTO
- MUCHAS CÉLULAS 2 PUNTOS

ESTADIO DE FIBROSIS: ESTADIO

NO HA FIBROSIS

- FIBROSIS LEVE, ZONA 3 PERISINUSOIDAL 0
- FIBROSIS MODERADA, ZONA 3 PERISINUSOIDAL 1A
- FIBROSIS PORTA/PERIPORTAL 1B
- FIBROSIS PERINSINUSOIDAL ZONA 3 Y PORTAL/PERIPORTAL 1C
- FIBROSIS FORMANDO PUENTES 2
- CIRROSIS 3
- 4

Guía *NAFLD Activity Score*. El comité de patología de la red de investigación clínica de NAFLD diseño y validó el sistema de puntaje con las características histológicas donde abarcan las lesiones de la enfermedad con fines de realizar un diagnostico objetivo. Este sistema de puntuación asimila de 0-8 puntos totales,.....

Características histológicas	Puntuación
Esteatosis (G0,G1,G2,G3)	0-3 PUNTOS
Inflamación Lobulillar	0-3 PUNTOS

Ballooning (Abombamiento de hepatocitos)	0-2 PUNTOS
--	------------

Para el diagnóstico:

<3 puntos:

- Diagnóstico de esteatosis simple.

De 3 a 4 puntos:

- Paciente con esteatosis limítrofe.

≥ a 5 puntos:

- Diagnóstico de esteatohepatitis.

Con respecto a la fibrosis, se mide en diferentes grados, como: **(Kleiner, D.E et al., 2005)**

- F0
- F1
- F2
- F3
- Cirrosis.