



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ.**

**PRESENCIA DEL VIRUS DE EPSTEIN BARR EN LA
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS
ESTUDIADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ EN UN PERIODO DEL AÑO 2000 - 2010**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. KARINA VIANEY JIMÉNEZ TREJO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL

ASESORES METODOLÓGICOS:

DR. FRANCISCO JESÚS ARENAS HUERTERO

DR. JOSÉ MARIO PEREZPEÑA DIAZCONTI



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

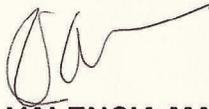
**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ**

**PRESENCIA DEL VIRUS EPSTEIN BARR EN LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL EN NIÑOS ESTUDIADOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ EN UN PERIODO
COMPRENDIDO DEL AÑO 2000 AL 2010**

**PROYECTO DE INVESTIGACION
TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

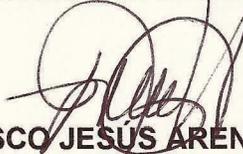
ESPECIALISTA EN PATOLOGIA PEDIÁTRICA

DIRECTOR DE TESIS:



DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL

ASESORES METODOLOGICOS:



DR. FRANCISCO JESUS ARENAS HUERTERO



DR. JOSÉ MARIO PEREZPEÑA DIAZCONTI

MEXICO, D.F. FEBRERO DE 2012

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios la fortaleza recibida para culminar una etapa más de mi vida.

Esta tesis está dedicada afectuosamente a aquellos que me enseñaron el arte y la ciencia de la medicina, así como a mis padres que me han brindado su comprensión y consejos en los momentos difíciles, a quienes agradezco el haber fomentado en mi el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida, y porque de manera constante me recuerdan a la humanidad por la que todo vale la pena.

Karina Vianey Jiménez Trejo.

CONTENIDO

1. Introducción	1
1.1. Enfermedad inflamatoria intestinal: definición y clasificaciones	2
1.2. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal	5
1.2.1. Tendencias geográficas	5
1.2.2. Tendencias en el tiempo	5
1.2.3. Tendencias en edad y género	5
1.2.4. Tendencias en raza y grupos étnicos	5
1.2.5. Diferencias urbano-rurales	5
1.2.6. Clase social y ocupación	5
1.3. Características histológicas de la EII	6
1.3.1. Colitis ulcerativa (CU)	6
1.3.2. Enfermedad de Crohn (EC)	6
1.4. Manifestaciones clínicas de la EII	7
1.4.1. Digestivas	7
1.4.2. Extradigestivas	8
1.5. Etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal	10
1.5.1. Factores condicionantes	10
1.5.2. Factores infecciosos	10
1.5.3. Factores familiares y genéticos	10
1.6. Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal	12
1.6.1. Inmunidad innata	15
1.6.2. Receptores de inmunidad innata	15
1.6.3. Receptores Toll like (TLR)	15

1.6.4. Receptores NOD	16
1.6.5. Células epiteliales	17
1.6.6. Células dendríticas	18
1.6.7. Los macrófagos	19
1.6.8. Defecto sistémico	20
1.6.9. Flora bacteriana y factores ambientales	20
1.6.10. Inmunidad adquirida	23
1.7. Diagnóstico	27
1.8. Tratamiento	29
2. Justificación	31
3. Diseño de estudio	33
3.1. Universo	33
3.2. Muestra	33
3.3. Criterios de selección	33
3.3.1. Criterios de inclusión	33
3.3.2. Criterios de exclusión	33
4. Material y métodos	34
5. Resultados	35
6. Discusión	39
7. Referencias	40

1 INTRODUCCION

El concepto de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de procesos inflamatorios inespecíficos y crónicos que afectan el tracto gastrointestinal. En niños se distinguen tres tipos; la colitis ulcerativa crónica (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI). Cada una de estas categorías reúne características clínicas, radiográficas e histológicas ⁽¹⁾ Estas entidades debutan en un 20% en la edad pediátrica ⁽²⁾. La colitis ulcerativa es una patología de extensión limitada ya que generalmente afecta al colon y al recto, cuando afecta al recto se denomina proctitis, si afecta al colon descendente, sigmoides y recto se denomina proctosigmoiditis y si todo el colon es afectado se denomina pancolitis. Al contrario de la CU la EC puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo desde la boca hasta el ano, si se afecta el íleon e íleon terminal se denomina ileítis, si se ve afectado el intestino delgado se denomina enteritis regional, cuando el colon está afectado se denomina colitis. La colitis indeterminada ha sido clasificada por muchos autores como el inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal en donde todavía no se han dado las características propias de la CU o de la EC y que en un futuro evolucionará hacia uno u otro diagnóstico o regresará a la normalidad ⁽¹⁾. Al contrario que en los adultos, en los cuales predominan los síntomas gastrointestinales, en los niños y adolescentes estos son con frecuencia muy sutiles e inespecíficos, esta situación retrasa el diagnóstico y la terapéutica es menos agresiva ⁽³⁾. Los nuevos avances en biología molecular y los hallazgos a nivel celular han proporcionado en los últimos años pistas que han iniciado una nueva era para desenmascarar los enigmas que estas enfermedades encierran, la incidencia de la EII varían según el área geográfica y dentro de las poblaciones en estudio. Existen teorías para el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales las más favorecidas son:

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

Parece que existen tres elementos que propician el desarrollo de EII, factores condicionantes (ambientales y genéticos), factores promotores y causales (agentes microbianos) y factores mediadores (sistemas inmunes y no inmunes). Dentro de los factores infecciosos la exposición al virus del sarampión se consideró un factor de riesgo para EC, se han señalado otros agentes infecciosos asociados a EII estos son E. Colli y Mycobacterium paratuberculosis ⁽⁴⁾.

La presencia del virus Epstein Barr en el tracto gastrointestinal de los pacientes con EII ha sido documentada por algunos autores ⁽⁵⁾. Sin embargo, No existen estudios que descarten o confirmen agentes infecciosos virales en la EII en niños, es por ello que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se realizó el estudio de la presencia del Virus Epstein Barr determinado por PCR en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

1.1 Enfermedad inflamatoria intestinal: definición y clasificaciones.

Definición: el término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) hace referencia a aquellos procesos inflamatorios crónicos e idiopáticos que afectan al tracto gastrointestinal, cuyas dos formas principales son la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), cuando la afectación es exclusivamente colónica no es posible distinguir entre colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, en esta situación se aplica el término de colitis indeterminada (CI) ⁽⁶⁾.

1.- colitis ulcerativa (CU): se puede definir como un proceso inflamatorio ulcerativo agudo, subagudo o crónico de la mucosa recto-colónica que se extiende de manera proximal y continua desde el recto hasta el ciego, en diferente grado.

2.- La enfermedad de Crohn (EC): se puede definir como un proceso inflamatorio crónico que puede afectar a cualquier región del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. La lesión inflamatoria es característicamente transmural, asimétrica y discontinua. La enfermedad se caracteriza por un curso clínico prolongado y variable, por la diversidad de las manifestaciones clínicas, por las complicaciones perianales y sistémicas ⁽⁷⁾.

3.- Colitis indeterminada (CI): el término colitis indeterminada es acuñado cuando se muestra solapamiento entre los signos característicos de la colitis ulcerativa y de la enfermedad de Crohn y en los cuales no es posible realizar un diagnóstico histológico diferencial. La mayoría de los casos diagnosticados de colitis indeterminada son temporales resultando finalmente en colitis ulcerativa ⁽⁸⁾.

Clasificaciones: la primera clasificación que se propuso para la EC estaba basada únicamente en la localización de las lesiones ⁽⁹⁾. Actualmente se acepta para la Enfermedad de Crohn la denominada clasificación de Viena ⁽¹⁰⁾, donde las definiciones se confinan según la edad de diagnóstico (A), la localización (L) y el comportamiento (B) de la enfermedad.

Así los pacientes se denominan A1 si han sido diagnosticados antes de los 16^a y A2 si lo han sido entre los 17^a - 40^a y después de los 40^a se denominan A3, en cuanto a la localización, se denominan L1 aquellos afectados en el íleon terminal, L2 a la afectación colónica, L3 a la ileocolónica y L4 a aquellos con afectación en el tramo alto del tubo digestivo, independientemente de que estén presentes en otras localizaciones. Según el comportamiento se le denomina B1 a la enfermedad inflamatoria no penetrante, B2 a la de carácter estenosante y B3 al fenotipo penetrante. En cuanto a la evolución se ha visto que el comportamiento de la EC es dinámico y cambia durante el transcurso de la enfermedad. También se clasifica al paciente por la presencia de la enfermedad perianal según haya o no abscesos, úlceras o fístulas perianales. Hay una revisión llamada "clasificación revisada de Montreal" ⁽¹¹⁾, las diferencias importantes están en el grupo A1, donde se ha separado a los pacientes con inicio antes de los 16^a, se ha agregado el modificador de tracto digestivo superior (L4) a las demás localizaciones y no sea incluido la forma perianal en las penetrantes, sino que se ha considerado un modificador aplicable a cualquiera de los subtipos. Se emplea el término fistulizante, aunque el origina es penetrante.

El patrón de comportamiento inflamatorio se considera transitorio, porque evoluciona frecuentemente a los patrones B¹ o B³ o mixtos. La enfermedad perianal debe clasificarse independiente de B³ y la L⁴ es una variación en la manifestación del fenotipo, que se añadiría sobre L¹, L² o L³.

Tabla 1 clasificación de Montreal para la Enfermedad de Crohn

Edad al diagnóstico		
(A)		
A1	16 ^a o menos	
A2	17 ^a – 40 ^a	
A3	Mayor 40 ^a	
Localización (L)		
L1	Íleon terminal	L1 + L4 (íleon terminal + tracto digestivo alto)
L2	Colon	L2 + L4 (colon + tracto digestivo alto)
L3	Ileocolónica	L3 + L4 (ileocolónica + tracto digestivo alto)
L4	Tracto digestivo alto	L3 + L4 (ileocolónica + tracto digestivo alto)
Patrón clínico		
(B)		
B1	No estenosante, no fistulizante. Inflamatorio	B1p (inflamatorio con afectación perianal asociada)
B2	Estenosante	B2p (estenosante con afectación perianal asociada)
B3	Fistulizante	B3p (fistulizante con afectación perianal asociada)

La Colitis ulcerosa (CU): se clasifica habitualmente según su extensión, actualmente se aceptan tres grupos, que determinan el empleo de diferentes estrategias terapéuticas y que presentan diferentes tasas de riesgo de cáncer colorectal ⁽¹¹⁾. La clasificación de Montreal propone una división de los pacientes según extensión y gravedad.

Tabla 2 clasificación de Montreal para Colitis Ulcerosa.

Extensión (E)
E1) proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea).
E2) Colitis izquierda (o colitis distal): afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
E3) Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.
Gravedad (S)
S0) Colitis en remisión (Colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.
S1) Colitis leve: cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG
S2) Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves
S3) Colitis grave: seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave.

1.2. EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) varía según el área geográfica y dentro de las poblaciones en estudio ⁽⁴⁾.

1.2.1 Tendencias geográficas: son más frecuentes en el hemisferio norte que en el sur, son más comunes en Estados Unidos de Norteamérica, Inglaterra, Noruega y Suecia y son menos frecuentes en países del sur de Europa, Sudáfrica y Australia ⁽⁴⁾.

La incidencia de varios países varía desde 0.5% en Japón hasta 12.8% en Noruega ⁽⁴⁾, en México no existen datos concluyentes aunque la incidencia de CU se cree que está entre 0.2 a 4.89%, mientras que para la EC se calcula 0.0008% a 1.11%. También se ha observado que dentro de un mismo país la presencia de la enfermedad es más común en el norte, y esto se le ha atribuido a los factores ambientales que pueden ser importantes en la patogénesis de estas enfermedades.

1.2.2 Tendencias en el tiempo: se ha observado cambios en la incidencia de estas enfermedades, las cuales han mostrado un incremento en términos generales.

1.2.3 Tendencias en edad y género: este grupo de enfermedades aparecen entre los 15 a 30 años, con un segundo pico después de los 60 años, la mediana de edad del diagnóstico ha aumentado de ser de 25 años a 32 años. Se considera que la aparición de la enfermedad en niños y jóvenes se debe más a una predisposición genética en la respuesta inmune aberrante a los antígenos de la luz intestinal, mientras que en los adultos añosos la aparición puede ser provocada por la exposición ambiental crónica. En lo que respecta al género en el caso de CI no existe predominancia, en cambio en la EC las mujeres parecen ser más afectadas.

1.2.4 Tendencias en raza y grupos étnicos: este grupo de enfermedades son más comunes en blancos comparados con la raza negra, asiática o mestiza. Las personas de origen judío tienen una incidencia de 2 a 4 veces mayor de CU y EC que los otros grupos étnicos.

1.2.5 Diferencias urbano-rurales: al parecer estas enfermedades son más comunes en las ciudades que en el campo, aunque no se puede descartar que sea debido a que hay mayores técnicas de detección en las áreas urbanas, sin poder descartarse exposiciones ambientales y diferentes estilos de vida.

1.2.6 Clase social y ocupación: Las EII son más frecuentes en poblaciones con un nivel elevado socioeconómico, o con alto nivel de responsabilidad, así como en sujetos sedentarios ⁽¹²⁾.

1.3 características histológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal.

1.3.1 Colitis ulcerativa (CU): La colitis ulcerativa se caracteriza por presentar alteraciones histológicas confinadas predominantemente a nivel de la mucosa, sin embargo existen diferencias histológicas en los cuadros de colitis ulcerativa activa y pasiva. En la colitis ulcerativa activa, la mucosa muestra un infiltrado difuso de linfocitos y células plasmáticas junto con capilares congestivos. Los neutrófilos están también presentes en el epitelio y luz de las criptas, dando lugar a criptitis y abscesos crípticos, ruptura de la mucosa que posteriormente se ulcera, las criptas que no se ulceran muestran disminución de las células caliciformes, distorsión y ramificación, el infiltrado por eosinófilos puede llegar a ser importante en algunos casos, cuando la enfermedad está inactiva la infiltración por células inflamatorias disminuye, se resuelven los abscesos crípticos y se recupera la población de células caliciformes, sin embargo, la arquitectura de las criptas permanece distorsionada⁽⁷⁾.

1.3.2 Enfermedad de Crohn (EC): el hallazgo más característico, pero no patognomónico de la EC es la presencia de granulomas que están presentes entre el 50 - 70% de los casos. El segundo hallazgo microscópico en importancia en la enfermedad de Crohn es la presencia de fístulas, éstas son profundas grietas que se extienden desde una superficie ulcerada hasta la submucosa y a menudo llegan hasta la muscular e incluso a la serosa. El infiltrado inflamatorio en la EC es típicamente transmural, la submucosa está engrosada y fibrótica, observándose a este nivel agregados de linfocitos diseminados que también se extienden a la capa muscular y superficie serosa. Además de estos hallazgos característicos existe infiltrado inflamatorio crónico inespecífico. Las criptas no se encuentran distorsionadas y aunque hay disminución de las células caliciformes en su epitelio, esta no es tan marcada como en la colitis ulcerativa ⁽⁷⁾.

1.4 Manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal.

1.4.1 Manifestaciones digestivas: La edad media de presentación de las EII pediátricas es alrededor de los 9 a 10 años, aunque existen casos en los que el diagnóstico se ha establecido en la etapa de lactancia ⁽³⁾. La sintomatología de las EII es muy variada y la frecuencia de los síntomas depende del tipo de enfermedad, aunque cuando la EC se limita al colon los síntomas pueden ser superponibles. No obstante la diarrea, el dolor abdominal, la rectorragia, la astenia, la pérdida de peso y la fiebre son los síntomas más frecuentes. La frecuencia de los síntomas al diagnóstico en niños y adolescentes con EC y CU se pueden observar en la tabla 3. El síntoma más característico de la CU es la diarrea mucosanguinolenta. Cuando solo está afectado el recto, se puede presentar de forma intermitente, sangre en unas heces que, por otra parte pueden estar bien formadas y parecer el cuadro de un pólipo rectal. Los retortijones en el hipogastrio, sobre todo antes de defecar, son un acompañante habitual de la diarrea, pero por lo general el dolor abdominal es menos importante que en la EC, la pérdida de peso y las alteraciones del crecimiento también suelen ser menos importantes en la CU que en la EC. Los síntomas iniciales de la EC son más sutiles y varían en función de la extensión y la localización anatómica de las lesiones inflamatorias. Cuando existe dolor abdominal aislado, anemia también aislada o pérdida de peso que en un principio no harían sospechar EII, una exploración cuidadosa pueden proporcionar indicios que orienten hacia su diagnóstico. Un estancamiento de la curva de crecimiento o un retraso puberal son signos muy inespecíficos de la enfermedad crónica, pero se debe sospechar la EC en el diagnóstico diferencial. Las lesiones perianales también pueden hacer sospechar el mismo diagnóstico. El cuadro clínico de dolor abdominal y diarrea, acompañado de pérdida de peso, apetito y con frecuencia fiebre, constituye el cuadro clásico de presentación de la EC.

1.4.2 Manifestaciones Extradigestivas: son frecuentes y pueden incluir síntomas diversos como artritis, uveítis, eritema nodoso, aftas orales recurrentes, afectación hepática. Las lesiones perianales pueden ser un síntoma aislado de presentación de la EC o bien acompañar a los síntomas digestivos.

El compromiso perianal es una complicación común en niños y adolescentes con EC, y puede preceder o coincidir en el tiempo con la aparición de la enfermedad primaria, o bien, aparecer durante el transcurso de la misma.

La EC puede presentarse como un retraso del crecimiento. Una curva de crecimiento lenta y un retraso en la maduración sexual pueden preceder al desarrollo de la clínica intestinal clásica y ser los síntomas guía en la presentación de la EC, esta alteración del crecimiento está directamente relacionada con la malnutrición secundaria a la reducción de la ingesta y de la absorción, así como a un incremento de los requerimientos y de las pérdidas de nutrientes. Además, la propia enfermedad tiene un potente efecto anorexígeno, probablemente debido a la producción excesiva de citocinas pro inflamatoria como la interleucina 1, o el factor de necrosis tumoral.

Tanto la EC como la CU pueden presentar, acompañando a los síntomas intestinales o incluso precediéndoles, manifestaciones extraintestinales. Los órganos que con mayor frecuencia están involucrados son la piel, las articulaciones, el hígado, los ojos y los huesos.

Desde el punto de vista clínico la CU tiende a tener un curso episódico con fases variables de remisión clínica. El sangrado rectal y el tenesmo son síntomas casi constantes. En contraste la EC tiene un curso clínico crónico y continuo. Y puede tener gran actividad sin los síntomas descritos anteriormente. Los casos en los que la diarrea severa sin sangre sea el síntoma predominante, serán muy sugestivos de EC. Así como también cuando hay enfermedad perianal indolora asociada. Los pacientes con CU pueden presentar también estenosis anal, fisuras y fístulas, pero las fístulas son bajas. Las fístulas en otros niveles del tracto intestinal como enteroenterales, coloenterales, colo o enterocutáneas en EII son específicas para la EC, sin embargo, se exceptúan las fístulas rectovaginales que se ven hasta en un 4% de los enfermos con CU. Los síntomas extraintestinales pueden ocurrir en cualquiera de las dos entidades. Epiescleritis, iritis, eritema nodoso, hipocratismo digital y aftas orales son más frecuentes en la EC. El pioderma gangrenoso y la artropatía periférica son acompañantes más repetidos de la CU.

Tabla 3 manifestaciones clínicas en una serie de 59 pacientes con EI

	EI % n=59	EC % n=33	CU% n=23	CI% n=3
Digestivas				
Diarrea	84.7	87.8	82.6	66.6
Rectorragia	74.5	54.5	100	100
Dolor abdominal	83	87.7	74	100
Tenesmo	37.2	36.3	34.6	33.3
Moco en heces	59.3	54.5	60.8	100
Vómitos	28.8	39.3	17.3	0
Anemia	66.1	87.8	34.6	33.3
Fisuras anales	20.3	20.3	4.3	33.3
Fistulas digestivas	18.6	30.3	0	33.3
Extradigestivas				
Astenia	64.4	84.8	39.1	33.3
Pérdida de peso	69.4	87.8	39.1	100
Eritema nodoso	8.4	15.1	0	0
Afectación ocular	1.6	3	0	0
Afectación articular	22	30.3	13	0
Afectación hepática	3.3	6	0	0
Afectación de las vías urinarias	3.3	6	0	0
Fiebre	50.8	75.7	21.7	0
Retraso del crecimiento	22	36.3	4.3	0
Retraso puberal	8.4	15.1	4.3	0
acropaquias	8.4	15.1	0	0

1.5 Etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La etiología de las EII es desconocida pero se han propuesto diferentes teorías para el desarrollo de las mismas

- Respuesta tóxica al contenido intestinal
- Presencia de microbios intestinales
- Contenido intestinal anormal
- Aumento de la absorción de moléculas de la luz intestinal
- Aumento de la respuesta inmune y no inmune al contenido normal de la luz intestinal.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de las EII parece ser que existen tres elementos involucrados.

1.5.1 Factores condicionantes, aquí se incluyen factores ambientales y genéticos. Los factores ambientales son múltiples (cuadro 1) de ellos el tabaquismo ha sido el más extensamente estudiado, los efectos son diferentes en las EII ya que para los fumadores tienen menor riesgo de desarrollar CU pero mayor riesgo de desarrollar EC. También se ha observado que los hijos de pacientes con CU o EC cuyos padres fuman tienen 2 a 5 veces mayor riesgo para desarrollar la enfermedad.

1.5.2 De los factores infecciosos: la exposición al virus del sarampión en un principio fue mencionada como condicionante para EC, otros agentes infecciosos asociados a la EII son E. Colli y Mycobacterium, y virus de Epstein Barr.

1.5.3 De los factores familiares y genéticos se ha observado elevada incidencia de CU y EC en familias, tanto vertical como horizontal. La presencia de un caso de EII en la familia es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad en otros miembros de la misma familia.

Los hijos de pacientes con EC desarrollan la enfermedad a una edad más temprana de la que la desarrollaron sus padres, lo que se ha denominado anticipación genética.

El principal papel del sistema inmune en la patogénesis de la EII ha recaído en el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) Hugot y cols. Localizaron un sitio en la región pericentrómica del cromosoma 16, y una mutación en la región NOD-2 del mismo cromosoma que tiene que ver con la destrucción por monocitos de las bacterias de la luz intestinal, lo que parece estar implicado en la patogénesis de la EC. En cuanto a CU se han informado sitios en los cromosomas 3,7 y 12 que también son compartidos por la EC.

Cuadro 1 Factores de riesgo relacionados con la EII

Eventos prenatales y post natales
Alimentación al seno materno
Infecciones: E Colli, sarampión, mycobacterium.
Raza y grupos étnicos
Edad y género
Estado socioeconómico y ocupación
Poblaciones urbanas
Historia de transfusiones
Estrés y depresión
Cirugías (apendicectomía y amigdalectomía)
Tabaquismo
Uso de anticonceptivos orales
Tipos de dieta
Nivel educativo
Nivel de higiene personal y ambiental
Actividad física
Tipo de clima
Nivel de contaminación ambiental
Estaciones del año

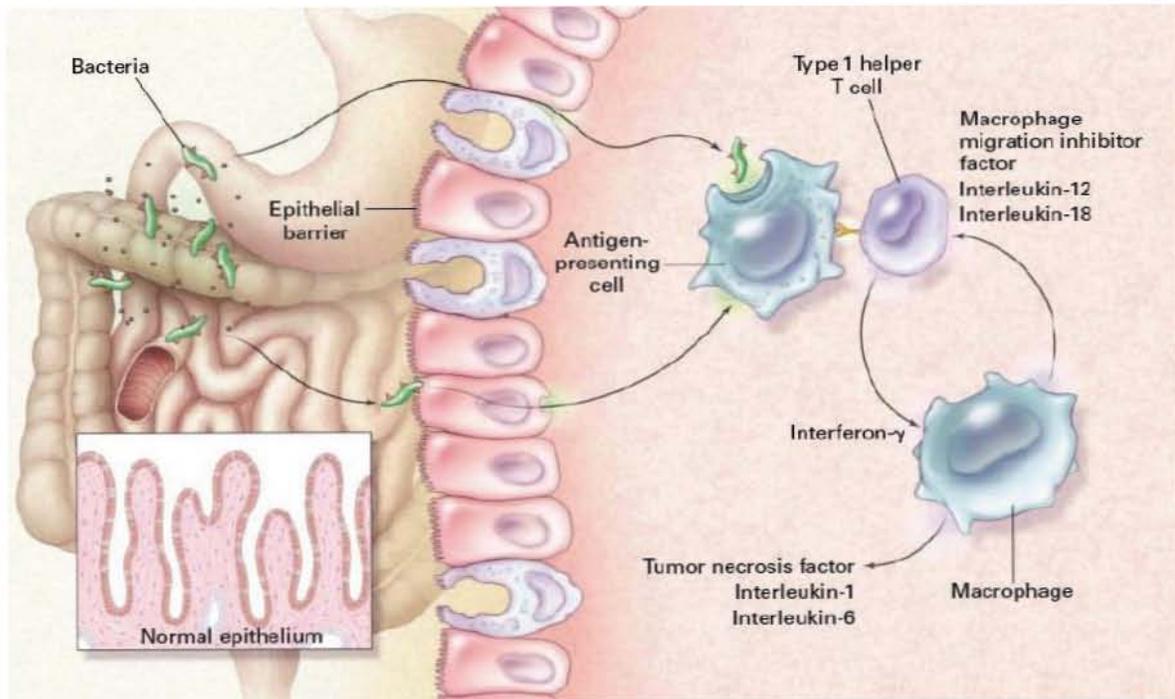
1.6 FISIOPATOLOGIA La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad compleja que incluye la Enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa (CU) y la colitis indeterminada (CI), su desarrollo requieren la interacción entre factores ambientales y la flora gastrointestinal en un individuo genéticamente susceptible. Dentro de los factores genéticos actualmente conocidos, tienen relevancia los relacionados con la inmunidad innata (receptores NOD2 para el muramildipéptido) y con la barrera epitelial (DLG5, proteína encargada de la polarización epitelial y el OCTN, molécula implicada en la detoxificación intracelular). Los factores ambientales como el tabaco, las infecciones gastrointestinales y los antiinflamatorios no esteroideos, desempeñan probablemente un rol iniciador o modificador de la enfermedad, por último la flora gastrointestinal ejerce un papel clave, pues sin ésta, no se desarrolla la enfermedad (3, 13, 14, 15,16).

GENETICA: los hallazgos de los polimorfismos del gen NOD2/CARD15 como factor genético de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn han permitido empezar a conocer la complejidad de esta enfermedad poligénica, así como valorar su interacción con otros genes y el medio, lo que en conjunto condiciona un fenotipo determinado (17,18).

En individuos sanos la mucosa intestinal se encuentra en un estado de inflamación controlada o fisiológica (7). El mantenimiento de la homeostasia de la mucosa se consigue mediante una capacidad contenida de respuesta a antígenos de la dieta y microflora residente, mientras se retiene la capacidad para una respuesta inmune efectiva contra patógenos. Errores en la interpretación o en la regulación en el reconocimiento antigénico o de su capacidad de respuesta rompen la homeostasia de la mucosa y predisponen al individuo a un proceso inflamatorio incontrolado o patológico (ver imagen 1).

El hecho de que la enfermedad inflamatoria intestinal se presente clínicamente de forma heterogénea (localización, gravedad, respuestas al tratamiento), se cree que es por el resultado de diferentes alteraciones en las vías inmunorreguladoras, lo que a su vez sería el reflejo de la variabilidad genética y de la influencia medioambiental (46).

Imagen 1. Estado fisiológico de la mucosa intestinal normal (adaptado 46)



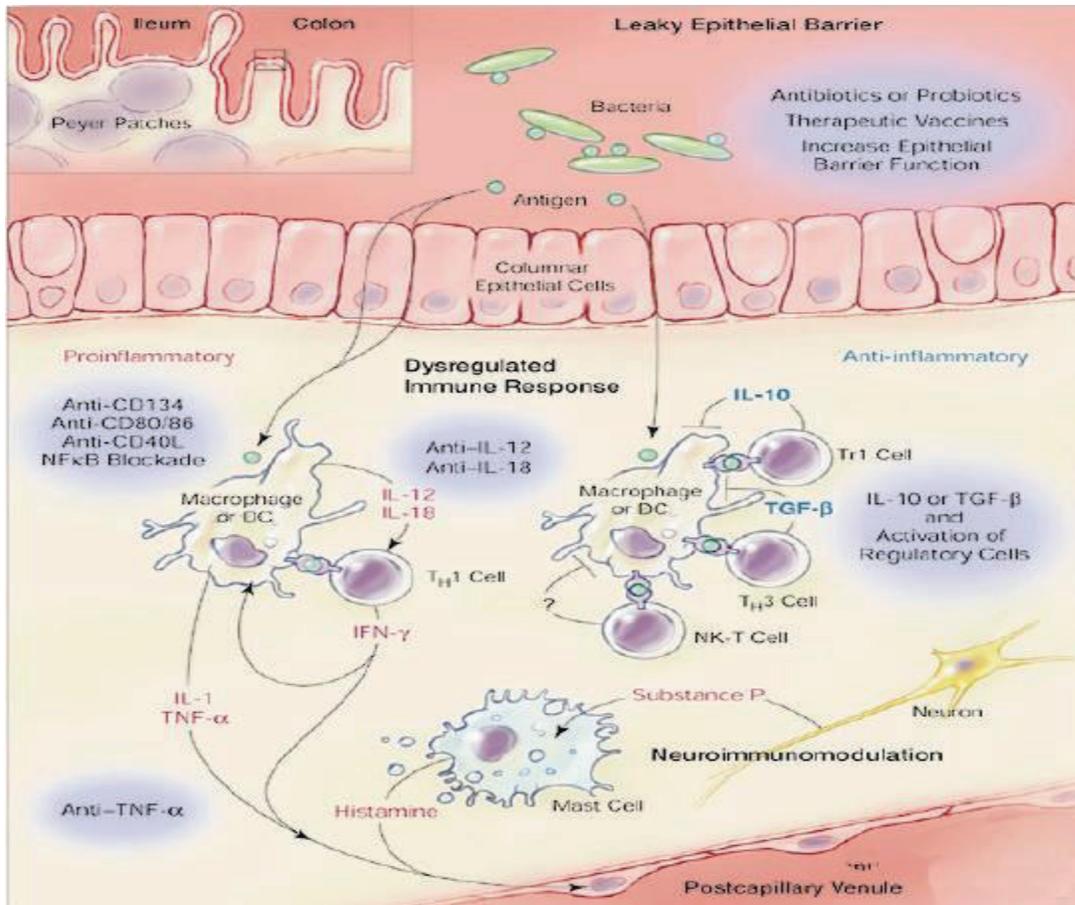


Imagen 2. Mucosa intestinal EII (adaptado 46)

Así pues, la enfermedad inflamatoria sería consecuencia de una compleja interacción entre factores genéticos, medioambientales y microbianos, que provocarían una inflamación mantenida en la mucosa intestinal, favorecida por la alteración de la barrera mucosa y por defectos en el sistema inmunológico (47).

1.6.1 INMUNIDAD INNATA: el sistema inmune innato es aquella porción del sistema inmune encargada de una respuesta rápida frente a una agresión, así como de coordinar la respuesta inmune adquirida (humoral y celular) y de mantener la inmunotolerancia frente a la flora y nutrientes. Para esto cuenta con un componente celular: barrera epitelial (enterocitos, células de Paneth, células troncales, células M), células dendríticas, macrófagos, células B y tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). Además cuenta con barreras como el moco, péptidos antimicrobianos como las defensinas y el peristaltismo, todos ellos de forma coordinada mediante los receptores de inmunidad innatas generarán una respuesta inflamatoria ante una señal de peligro, o si el microambiente no presenta alteración significativa generarán señales de inmunotolerancia.

1.6.2 Receptores de inmunidad innata: los receptores de la inmunidad innata pertenecen a varias familias proteicas (receptores Toll Like [TLR], NOD, proteínas de unión a peptidoglicano, lecitinas-C, receptores Fc y otros) que en conjunto se conocen como receptores de reconocimiento de patrones, ya que reconocen estructuras conservadas de los microorganismos (lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ADN, y ARN viral, etc.) se caracterizan por estar codificados por genes de la línea germinal, es decir, no son clonales como el receptor de un linfocito: por su localización ubicua y, algunos de ellos por mediar funciones homeostáticas no inmunes de la mucosa intestinal.

1.6.3 Receptores Toll like (TLR) se conocen once receptores glicoproteicos transmembrana que pertenecen a la superfamilia de receptores de interleucina 1 (IL-1) y que presentan tres particularidades estructurales: un extremo extracelular rico en leucinas, que cumple la función de unión al ligando; un pequeño dominio transmembrana y un segmento citoplasmático homólogo de Toll y receptor de IL-1, esencial para activar la cascada de señalización intracelular. Estos receptores son capaces de reconocer diversas estructuras conservadas de los microorganismos e incluso estructuras del huésped. Pueden localizarse en la membrana plasmática (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 Y TLR6) o intracelularmente (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9), lo que permite optimizar la captura de los ligandos. En la mucosa intestinal, su expresión puede ser constitutiva o inducible. En el epitelio, se expresan de forma constitutiva los receptores TLR2 Y TLR4 en la superficie apical, TLR5 en la baso lateral y TLR3, intracelularmente, lo que permite reconocer una amplia gama de productos derivados de patógenos e iniciar así una respuesta inmune a través de la secreción de péptidos antimicrobianos (β defensinas) y de citocinas proinflamatorias. Al activarse, vía TLR9, las células de Paneth liberan el contenido de sus

gránulos en las criptas. Estos gránulos son ricos en péptidos antimicrobianos que, además de su función lítica, son quimio tácticos para células dendríticas, monocitos y células T. las células dendríticas expresan todos los receptores Toll; así cuando son estimuladas, se produce en ellas un cambio morfo funcional que las transforma en células presentadoras de antígenos y con capacidad para modular la respuesta inmune hacia un patrón predominantemente Th1, Th2, linfocitos T reguladores o TH17.

Modelos murinos deficientes para receptores Toll like 2 y 4 o para un adaptador intracelular (MyD88) presentan una colitis más grave al ser inducida por agentes químicos y una mayor tasa de mortalidad, debido a una deficiente respuesta inflamatoria y homeostática de la mucosa intestinal ^(19,20).

1.6.4 Receptores NOD los receptores NOD1 o CARD4 y NOD2 o CARD15 pertenecen a la familia CATERPILLER(CARD, transcription enhancer, R [purine] binding, pyrin, lots of leucine repeats) y se caracterizan estructuralmente por presentar tres dominios: uno amino terminal efector, que activa distintos factores de transcripción nuclear (NF-κB, AP-1 y Elk) y modula la expresión de genes de la respuesta inflamatoria y apoptosis; otro, central (NOD) regulador, y el carboxiterminal, rico en leucinas (LRR) e implicado en el reconocimiento del ligando.

Ambos receptores son intracelulares: NOD1 tiene una distribución ubicua, mientras que NOD2 se expresa constitutivamente en las células mielomonocíticas, células dendríticas y células de Paneth y, de forma inducible, en el epitelio intestinal. Ambos reconocen pequeños fragmentos derivados del peptidoglicano, muramildipéptido en el caso del NOD2 y mesoácido diaminopimélico en el caso de NOD1. Su estimulación induce la secreción de múltiples mediadores inflamatorios que, en conjunto, modularán la respuesta inflamatoria, como citocinas, quimoquinas, factores hematopoyéticos y moléculas de adhesión. En las células de Paneth, el receptor NOD2 está implicado en la secreción de péptidos antibióticos (defensinas) ⁽⁴⁾.

Los polimorfismos del gen NOD2/CARD15 (R702W, G908R y el 1007fs) afectan preferentemente la región LRR encargada del reconocimiento del ligando y, en el caso de estos polimorfismos, se da un reconocimiento defectuoso del muramildipéptido y, por lo tanto, no se activa NFκB. Desde el punto de vista clínico estos polimorfismos confieren a los individuos portadores de un alelo un riesgo relativo para desarrollar la enfermedad de Crohn entre dos y cuatro veces mayor que la población en general y cuando son

homocigotos o heterocigotos compuestos un riesgo relativo entre quince y cuarenta veces mayor. Los pacientes portadores de los polimorfismos presentan una deficiente producción de interleucinas (TNF y IL-1 β) cuando sus células mononucleares de la sangre periférica son estimuladas con agonistas para NOD2 o coestimuladas con agonistas para NOD2 y receptores Toll like (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7 Y TLR8). Además, en estos pacientes se observa una relación inversa entre el número de alelos polimórficos y la producción de interleucinas proinflamatorias. Esto impediría generar una respuesta inflamatoria adecuada para controlar localmente la flora bacteriana, perpetuándose así la inflamación. Además, presentan una alteración en la producción de las interleucinas tipo Th1 y Th2. En los pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos para los polimorfismos de NOD2, cuando sus células mononucleares de sangre periférica son coestimuladas con agonistas para TLR2 y muramildipéptido, producen menos IL-10, interleucina Th2 ⁽²¹⁾.

Los pacientes con afectación ileal tienen una expresión disminuída de las α defensinas (HD5 Y HD6) en las células de Paneth en comparación con los controles sanos. Esta diferencia es más marcada en los pacientes portadores de alguno de los polimorfismos para el gen NOD2 y sobre todo para los homocigotos del polimorfismo 1007fs, lo que se asocia a una deficiente actividad bacteriana frente a *E. Colli* y *S. Aureus*, como las defensinas son poli péptidos con una potente acción bactericida e inflamatoria, su disminución podría explicar una alteración en los mecanismos defensivos de la mucosa intestinal para controlar focalmente la flora. Las células de Paneth se ubican preferentemente en el íleon, lo cual explicaría la alta afectación de dicha zona en la EC.

1.6.5 Células epiteliales la barrera que nos separa de la luz intestinal está compuesta por una monocapa celular, mayoritariamente formada por enterocitos, que mediante complejos de unión intercelular, generan un compartimiento luminal y otro baso lateral, separando así el medio externo del interno. Los enterocitos junto a otros tipos celulares (células troncales, células de Paneth, enterocromafines, células M, linfocitos intraepiteliales y células dendríticas), se encargan de desempeñar las diversas funciones de la mucosa gastrointestinal: barrera, regeneración, absorción, secreción, defensa e inmunotolerancia.

El modelo Murino SAMP1/YitFc desarrolla ileítis de forma espontánea. En un modelo quimérico (trasplante de la médula ósea de los ratones SAMP) a ratones wild typey

viceversa), se determinó que el defecto primario para desarrollar ileítis residía en el epitelio y no en los elementos hematopoyéticos trasplantados. El epitelio presentaba una permeabilidad aumentada que precedía a la aparición de la inflamación y que era independiente de la presencia de la flora; además, se acompañaba de una disminución de la expresión del ARN mensajero para la Claudina-2 y la ocludina, proteínas implicadas en los complejos de unión intercelulares (21).

En pacientes afectos de EC y en sus familiares también se han encontrado un aumento en la permeabilidad epitelial. Recientemente se ha descrito una alteración en las uniones fuertes en los pacientes con EC Inactiva, que podría permitir el paso de antígenos desde la luz intestinal a la mucosa, activando así el sistema inmune y perdiendo la tolerancia oral (22).

Las células epiteliales también interactúan con las células del sistema inmune y además, pueden actuar como células presentadoras de antígenos. En condiciones basales, éstas expresan en bajas cantidades los receptores Toll 2 y 4 en su superficie apical, el TLR5 en la región baso lateral, NOD1 intracelular y NOD2 en forma inducible. En estas condiciones, los enterocitos expresan las moléculas HLA1 clásicas y no clásicas (8CD1d y GP 18') y HLA II en el compartimiento baso lateral, pudiendo activar diferentes poblaciones de linfocitos CD4 y CD8, así como células NK (18). Ante una lesión secretan péptidos bactericidas (BPI), citocinas y quemoquinas como la IL-8 (neutrófilos), MCP-1 y MIP-1 β (macrófagos), MIP-3 α o CCL20 (células dendríticas y linfocitos) y eicosanoides con funciones pro y antiinflamatorias (19).

En los pacientes con EII, las células epiteliales de zonas afectadas y sanas activan linfocitos CD4, a diferencia de los controles sanos, que normalmente activan linfocitos CD8 supresores, estos linfocitos CD8, en condiciones normales, suprimen la producción de inmunoglobulinas (6). Todo ello sugiere la existencia de un defecto generalizado del epitelio en la regulación de la homeostasis inmune.

1.6.6. Células dendríticas las células dendríticas tienen un papel preponderante en el sistema inmune, dado que, en condiciones fisiológicas, son las encargadas de explorar el medio ambiente en el cual se encuentran, y dependiendo de su grado de activación, generar una respuesta inflamatoria o de tolerancia. En el sistema digestivo, se encuentran distribuidas en la lámina propia y en las placas de Peyer. Desde la lámina propia

extienden prolongaciones hacia la luz intestinal, a través de los enterocitos, manteniendo los complejos de unión intercelulares. Las células dendríticas gastrointestinales poseen un fenotipo no inflamatorio, determinado por factores solubles secretados por las células epiteliales. La linfopoyetina estromal tímica, secretada por los enterocitos, obliga a la célula dendrítica a producir IL-10, IL-6 Y TGF- β y a disminuir la producción de interleucinas proinflamatorias (IL-12) y la respuesta frente a agonistas de los receptores Toll 2 t 4, favoreciendo así funcionalmente una respuesta inmune Th2 (23). Esta tendencia Th2 se mantiene gracias a la linfopoyetina aun en presencia de patógenos típicamente inductores de respuesta Th1, como es la Salmonella. En los pacientes con EC, se encuentra disminuída o ausente la transcripción para dicha citocina (23).

La tolerancia oral es una característica fundamental de la mucosa gastrointestinal, dado que ésta se encuentra expuesta a una gran cantidad de microorganismos y antígenos alimentarios. Esta tolerancia depende de la integridad de la mucosa y de los órganos linfoides secundarios. Los antígenos y la flora son captados por las células dendríticas, principalmente a nivel del íleon, y llevados a través de los linfáticos hasta los ganglios mesentéricos, impidiendo así su acceso al resto del organismo. De esta manera se genera una respuesta inmune protectora local, dependiente de IgA, y se evita la inmunización generalizada (26). En los pacientes con EII, la tolerancia a los antígenos orales y la flora está comprometida; es así como en estos pacientes no puede inducirse tolerancia al administrar un antígeno por vía oral, a diferencia de los controles y además presentan una respuesta inmune contra antígenos de la flora (22,23).

En la EII, las células dendríticas de la lámina propia se incrementan en número, tienen una mayor expresión de los receptores Toll 2 y 4 poseen un fenotipo mielóide maduro. En la EC producen más IL-2, TNF α e IL-6 que las de los pacientes con CUCI con una producción de IL-10 igual o menor en ambas enfermedades respecto de los controles (29). Todo lo anterior genera un desequilibrio a favor del patrón inflamatorio.

1.6.7 Los macrófagos son células del sistema inmune con un importante rol en la homeostasis de la mucosa gastrointestinal. A diferencia de los monocitos, poseen un fenotipo no inflamatorio (no producen interleucinas proinflamatorias) y tampoco actúan como células presentadoras de antígenos, pero mantienen su capacidad fagocítica y bactericida; controlan así localmente la invasión de microorganismos en la mucosa. Este fenotipo es determinado en parte por factores solubles, principalmente TGF- β derivado de

mastocitos y células epiteliales ⁽³⁰⁾. Además tienen un rol importante en la regeneración del epitelio a nivel de las criptas ⁽³¹⁾.

En modelos murinos, así como en patologías donde se encuentra afectado el sistema monocito- macrofágico, como la Glucogenosis-1b, se desarrolla patología inflamatoria intestinal indistinguible de la EC o CU. En los pacientes con EII, los macrófagos de la lámina propia tienen un fenotipo inflamatorio, secretan interleucinas proinflamatorias y expresan moléculas de coestimulación como CD80 y CD86 en su superficie, lo que ayuda a perpetuar y aumentar la respuesta inflamatoria a nivel local.

1.6.8 Defecto sistémico en un estudio reciente, se ha descrito una deficiente respuesta de la inmunidad innata sistémica (no sólo del tracto gastrointestinal), independiente de los polimorfismos para NOD2, en los pacientes con EC y no en los pacientes con CUCI u otras patologías inflamatorias como la artritis reumatoide, así, los individuos afectados de EC presentan una deficiente infiltración de polimorfonucleares, de producción de interleucinas proinflamatorias como la IL-8 y IL-1 β y de la respuesta vasodilatadora en el antebrazo frente la inoculación de E. Colli ⁽²⁴⁾.

1.6.9 Flora y factores ambientales

Flora gastrointestinal. Nuestro aparato gastrointestinal es un extraordinario, complejo y dinámico modelo de simbiosis o mutualismo con la flora. Esta está compuesta por al menos, 13335 filotipos (subespecies) cuando se utilizan las técnicas de ARN ribosomal 16S; los bacterioides y firmicutes son las divisiones bacterianas dominantes. Además, existe evidencia de una importante contribución de los hongos ⁽³⁴⁾. La flora al interactuar con la mucosa, modula la expresión de genes implicados en diversas funciones, como la absorción de nutrientes (co-transportador Na⁺/glucosa, colipasa, apolipoproteínas, transportador de cobre y otros), inmunológicas o barrera (aumento de células B productoras de IgA, receptor polimérico Igs, componentes del mucus), metabolismo de xenobióticos y angiogénesis (angiogenina-3) ⁽²⁵⁾.

Funciones inmunes: la flora induce la producción de las angiogeninas, péptidos antimicrobianos, en las células de Paneth. Éstas ejercen no solo efecto bactericida, sino también fungicida, local y sistémico, además son selectivas, ya que no destruyen a los microorganismos de la flora ⁽²⁶⁾. Esta también contribuye a la regeneración del epitelio, mediante la activación de los macrófagos, por medio de los receptores Toll Like,

induciendo así la expresión de genes de factores de crecimiento epitelial, proteínas encargadas de la remodelación de la matriz extracelular y de la membrana basal (31). La flora ejerce un importante papel en el desarrollo de los órganos linfoides intestinales y sistémicos, es así como los animales libres de gérmenes tienen placas de Peyer hipoplásicas, escasas células plasmáticas productoras de IgA y linfocitos CD4 en la lámina propia; además, poseen un bazo y ganglios linfáticos pobremente estructurados e hipogammaglobulinemia (28).

Flora gastrointestinal: rol etiopatogénico en la enfermedad inflamatoria intestinal.

La flora del tubo digestivo desempeña un rol preponderante en el desarrollo de la EII. Es así como diversos modelos murinos criados en condiciones libres de gérmenes no desarrollan un proceso inflamatorio intestinal; solo se produce cuando son repoblados con la microbiota intestinal. No está claro si la respuesta inmune está dirigida contra un grupo de bacterias determinado o contra algunos de sus componentes se ha determinado que un antígeno dominante es la flagelina, al transferir linfocitos CD4 específicos a un ratón SCID (inmunodeprimido) éste desarrolla una colitis severa (28). En pacientes con EC, al infundir material fecal autólogo recogido desde una ostomía de descarga en el neo-íleon, se produce una infiltración en la lámina propia y epitelio de mononucleares, eosinófilos y polimorfonucleares (29). Las células mononucleares de la lámina propia de los pacientes con EII proliferan a diferencia de los controles sanos, al ser estimuladas con sonidos de la flora (30).

Factores ambientales.

Tabaco: la aparición de la EC se asocia al hábito tabáquico, de forma que los pacientes fumadores activos tienen un riesgo dos veces mayor que los no fumadores. Además, mantener el hábito tabáquico se asocia a un mayor riesgo de recurrencia, cirugía y necesidad de uso de corticoides e inmunosupresores, así como de progresión del fenotipo inflamatorio hacia un fenotipo fistulizante o estenosante. Por otro lado, se ha demostrado que el cese del hábito tabáquico tiene un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad (31). En cambio en la CU se observa asociación negativa entre el hábito tabáquico y la posibilidad de desarrollar la enfermedad para los fumadores activos (2). No se sabe que componente del tabaco es el causante de dichos efectos, ni tampoco porqué el tabaco tiene un efecto opuesto en EC y CU, el tabaco y, en particular, la nicotina, tiene un efecto inmunosupresor, afecta entre otras la función de los linfocitos, macrófagos y

células dendríticas. Los linfocitos tienen una menor capacidad de proliferación; los macrófagos presentan una capacidad fagocítica, lítica y de producción de interleucinas proinflamatorias disminuída, y las células dendríticas poseen una menor capacidad endocítica y una menor producción de IL-12 (43,44).

Antiinflamatorios no esteroideos. Se ha sugerido que el consumo de antiinflamatorios no esteroideos puede desencadenar brotes de actividad en los pacientes afectados de EII. Los pacientes con EC y CU no activa que consumen antiinflamatorios no esteroideos no selectivos durante cuatro semanas tienen entre 17 y 28% de posibilidades de presentar una recaída clínica. Los metabolitos del ácido araquidónico sintetizados por las ciclo oxigenasas (COX)1 Y 2 controlan o modulan diversas funciones en el tracto digestivo. Es así como la COX-2 modula la proliferación epitelial e inhibe la adherencia leucocitaria. La PGE2 es producida en forma constitutiva por las células estromales de la lámina propia, aumentando la producción de IL-10 de las células dendríticas, lo que modula la respuesta inmune hacia un tipo preferentemente Th2. Por lo tanto, la inhibición de una o ambas isoenzimas puede causar o retrasar la cicatrización de lesiones a lo largo del tracto digestivo y modular la respuesta inmune, más aún si actúa sobre un individuo genéticamente dispuesto al daño de la mucosa (32,33).

Infecciones gastrointestinales. Las infecciones del tubo digestivo se asocian con una mayor posibilidad de desarrollar EII. Es así como después de un episodio de gastroenteritis existe un riesgo relativo mayor de desarrollar EII. Este riesgo es mayor para la EC y, especialmente, durante el año siguiente a la infección (34).

Apendicectomía. La apendicectomía se asocia con una menor incidencia de CU. Los mecanismos por los cuales se produce son desconocidos. En el modelo murino deficiente de receptor T α , que espontáneamente desarrolla inflamación intestinal tipo CU, se observa que el tejido linfoide del apéndice tiene una mayor proliferación celular, produce una mayor cantidad de inmunoglobulina A y G, así como autoanticuerpos contra una proteína del citoesqueleto. La apendicectomía previene la aparición de la inflamación intestinal (35).

1.6.10 Inmunidad adquirida

Evolución: evidencia clínica y en modelos murinos. La EI es una entidad evolutiva, en los pacientes con EC, habitualmente, la localización se mantiene constante, pero el fenotipo tiende a cambiar o evolucionar durante la vida del individuo. Es así como, transcurrido un periodo de entre diez y veinte años de evolución de la enfermedad, una proporción importante de pacientes (45-60%) ha cambiado su fenotipo, principalmente del fenotipo inflamatorio al estenosante (27%) y perforante (29%) (36). En la CU, un porcentaje de los pacientes presenta una extensión proximal de su enfermedad con el tiempo. En modelos murinos ha podido estudiarse la evolución de la enfermedad. Se ha determinado que en la fase aguda de la enfermedad predominan las interleucinas Th1 como en IFN- γ y TNF y, en cambio, en la fase crónica, el patrón es mixto, Th1/Th2, con la elevación en la mucosa de la IL-5 e IL-13.50 (37). También ha podido demostrarse que, manipulando el proceso inflamatorio, al bloquear la acción NF-kB con oligonucleótidos anti sentido, estos ratones desarrollan menos fibrosis (37).

TGF- β : control de la inflamación. El TGF- β es una citocina con diversidad de funciones en los distintos tejidos de la economía. Modula múltiples aspectos del sistema inmune y destaca su rol en la tolerancia al regular la proliferación, diferenciación y supervivencia de los linfocitos. En el medio se encuentra inactivo al estar unido a la proteína asociada de latencia (LAP) o a la proteína de latencia unida a TGF- β (LTBP). Al ser liberado se une al receptor tetramérico 2 (TGF β RI/ TGF β RII), activa el TGF β RI que fosforila a Smad 2 y 3 y, posteriormente, se traslocan al núcleo junto con Smad 4, donde regulan la transcripción génica. La principal molécula reguladora Smad 7, compite con Smad 2 y 3 por su unión con el TGF β RI.

En la mucosa intestinal, el TGF- β 1 tiene un rol importante en el control de la inflamación y, por este motivo, en diversos modelos murinos deficientes para el receptor del TGF- β o Smad 3 desarrollan patología inflamatoria intestinal. En el intestino en condiciones fisiológicas, el TGF- β regula negativamente la actividad del NF-kB al inducir la expresión del I κ B α , reduce la expresión en los linfocitos de T-bet un factor de transcripción Th1 y disminuye la producción de citocinas Th1 (38).

Los mononucleares de la mucosa intestinal humana expresan niveles basales de Smad 3 fosforilado que aumentan al tratarse con TGF- β ; en cambio, en los pacientes con EII, éste se encuentra basalmente disminuido y no aumenta tras el estímulo con TGF- β . Dicho efecto se debe a un control postranscripcional del Smad 7, que en condiciones fisiológicas se degrada mediante la proteasoma y permite la acción de los Smad 2 y 3. En los pacientes con EC, el Smad 7 aumenta al no degradarse por medio de la proteasoma (39). Esto imposibilita la acción inmunorreguladora a nivel de la mucosa y favorece así la perpetuación del proceso inflamatorio local.

Linfocitos T reguladores. El control de la respuesta inmune y la prevención de la aparición de patología autoinmune precisan un fino control de la función de los linfocitos T. Es así como en el timo se produce una deleción de los linfocitos T auto reactivos a nivel central, pero además requiere de un control en la periferia, por la existencia de antígenos ocultos o de linfocitos con receptores con afinidad intermedia baja. Para realizar el control periférico, el organismo cuenta con los linfocitos T reguladores. Estos pueden ser centrales o naturales y periféricos o adquiridos. Los primeros son de origen tímico, expresan el factor de transcripción Foxp3 y en su superficie CD4, CD25 y actúan en el tejido linfoide secundario. Los periféricos o adquiridos se caracterizan por derivar de los linfocitos CD4 naive periféricos en respuesta a un proceso inflamatorio. Existen dos tipos: los Tr1, que se producen en un medio donde las células dendríticas producen elevados niveles de IL-10 y carecen del factor de transcripción Foxp3; y otros, que se desarrollan bajo la influencia de TGF- β , que induce la expresión del factor de transcripción Foxp3 y en su superficie poseen los marcadores CD4, CD25. La acción supresora la realizan por contacto directo y a través de citocinas como la IL-10 y el TGF- β . Ante un proceso inflamatorio, las células dendríticas activadas por los receptores Toll secretan IL-6 e IL-1 que revierten momentáneamente el efecto supresor de dichos linfocitos y permiten su expansión, permitiendo así al organismo, por un lado, controlar la noxa y, por otro disminuir el daño colateral al suprimir localmente linfocitos efectores(40).

En modelos murinos, se ha demostrado que la transferencia de linfocitos CD4,CD25 previene la aparición de inflamación intestinal y, además, logra revertir la inflamación intestinal ya existente cuando aquellos se transfieren en etapas más avanzadas. En los pacientes con EII, los linfocitos CD4+ CD25+ periféricos se encuentran disminuidos durante los periodos de actividad de la enfermedad, a diferencia de los pacientes con una diverticulitis (control inflamatorio), en los que aumentan considerablemente. En la lámina

propia, los linfocitos CD4+CD25+ aumentan en comparación con la mucosa no inflamada y el control sano, pero en cantidad inferior al control inflamatorio. Todo esto apunta a una generación inadecuada de linfocitos reguladores, tanto en la periferia como en la lámina propia, en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, probablemente, debido a un defecto en la acción del TGF- β , lo que impide controlar el proceso inflamatorio de manera local.

IL-17 E IL-23: eje de la cronicidad. Recientemente, se ha descrito Th17 como un nuevo linaje de linfocitos CD4 efector, distinto de los Th1 y Th2, relevante en procesos inmunes crónicos como la artritis reumatoide, la encefalitis autoinmune experimental y la patología intestinal inflamatoria crónica. La IL-17 es una interleucina que actúa sobre células epiteliales, endoteliales y fibroblastos, estimulando la producción de quemoquinas (CXCL8, CXCL6, CXCL1), factores de crecimiento (G-CSF, GM-CSF, IL-6) y moléculas de adhesión (ICAM-1) necesarias para el reclutamiento de neutrófilos, así como para la granulopoyesis ⁽³⁹⁾.

Los linfocitos Th17 se diferencian a partir de las células naive, en presencia de IL-6 y TGF- β , un proceso potenciado por la acción de la IL-1 β y el TNF- α e inhibido por el IFN γ (Th1) y la IL4 (Th2). La IL-23, interleucina producida principalmente por las células presentadoras de antígenos (dendríticas y macrófagos), es necesaria para expandir y estabilizar el linaje Th17, especialmente en los linfocitos memoria, que expresan su receptor y que son la población mayoritaria de linfocitos en la lámina propia intestinal. El TGF- β , además, aumenta la expresión del receptor para la IL-23 en los linfocitos T naive. En un medio pro inflamatorio, el TGF- β y la IL-6 inducen la producción de IL-7 y la IL-23 mantiene en el tiempo su producción, permitiendo así perpetuar el proceso inflamatorio ⁽⁴⁰⁾.

Desde el punto de vista anatómico, la subunidad p40 (subunidad común para la IL-12 e IL-23) se expresa basalmente en las células dendríticas del intestino delgado y especialmente en el íleon. Esta expresión es dependiente de la flora y de NF- κ B y se acompaña de una expresión de la IL-23. Esto podría explicar la marcada preferencia por la afectación ileal que presentan los pacientes con EC. Los ratones IL-10^{-/-} desarrollan colitis de forma espontánea, recientemente, se estableció que la cronicidad de la inflamación intestinal es dependiente de los linfocitos memoria de la lámina propia y de la integridad del eje IL-17/IL-23. Es así como los ratones deficientes de IL23 no desarrollan

inflamación crónica y el bloqueo de la IL-6 e IL-17 disminuye ⁽³⁹⁾. Esto tiene importancia desde un punto de vista clínico, porque el bloqueo de la IL-12 con anticuerpos anti p40 (subunidad común para la IL-12 y la IL-23) ha mostrado una inducción de la remisión clínica en un porcentaje significativo de pacientes con enfermedad de Crohn activa ⁽⁴¹⁾.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se ha determinado mediante PCR que la transcripción para p19 (IL-23) aumenta en la mucosa inflamada, en mayor cuantía en los pacientes con EC que en los pacientes con CU, y de ambos más que en controles inflamatorios. Por otro lado, se ha determinado que los niveles de IL-17 son elevados tanto en sangre como en la mucosa inflamada de los pacientes con EC Y CU, no así en las colitis infecciosas o isquémicas.

Los pacientes con EII presentan alteraciones en la respuesta inmune contra diversos antígenos lumbinales (bacterias, toxinas, etc.) este evento ha sido vinculado particularmente con la EC. Los mecanismos inmunorreguladores alterados hacen que la cascada inflamatoria en EC se active y se perpetúe con el tiempo, hay un aumento en la producción de citocinas con actividad proinflamatoria como la interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 8 y 12 (IL-8y12) e interferon gamma (INF γ). En la EC se encuentra aumentada la IL-18 que corresponde al factor inductor de INF γ , no así en la CUCI. Todas estas sustancias estimulan la secreción de otros mediadores de la inflamación como proteasas, citocinas, y metabolitos del ácido araquidónico que amplifican la respuesta activando adicionalmente los linfocitos T. en la EII los mediadores con propiedades de inmunosupresión como interleucina 4y10 (IL-4 e IL-10), factor de crecimiento transformador beta (TFG β) y el antagonista del receptor de la IL-1 pueden encontrarse disminuidos.

La fisiopatología de la inflamación crónica de la enfermedad está relacionada con el proceso inflamatorio desencadenado por un antígeno el cual se cree que es de origen bacteriano, los macrófagos procesan el antígeno y lo presentan a las células T CD4 mediante el complejo de histocompatibilidad HLA II. Después de la activación, los macrófagos elaboran citocinas pro inflamatorias, TNF- α e IL-2 que inducen la respuesta Th1, de manera alterna, la elaboración de IL-4 promueve la diferenciación a respuesta Th2 y la expresión de IL-11, una citocina anti-inflamatoria, las células son reclutadas desde la periferia mediante la expresión de integrinas, quimioquinas y la adhesión molecular como la molécula de adhesión intercelular ICAM-1, la elaboración de

neurotóxicos como la sustancia P pueden modificar la respuesta local. Una variedad de mediadores no específicos de la inflamación afectan y destruyen el tejido directamente, incluyéndose metabolitos de oxígeno reactivo, óxido nítrico, leucotrieno B₄, factor de activación de plaquetas y prostaglandinas. Finalmente la respuesta del huésped puede incluir mecanismos no específicos de restitución y reparación, los cuales parecen no ser suficientes y por el contrario ocasionar mayor inflamación; los ácidos grasos de cadena corta y factores de crecimiento pueden contribuir a este proceso, por lo tanto, la fisiopatología crónica de la EII se centra en un proceso cíclico entre la inflamación y los mecanismos del huésped.

1.7 Diagnóstico

No existe ninguna prueba que por sí misma diagnostique EC o la CU, el diagnóstico se realiza sobre la base de una historia clínica y con el apoyo radiológico del intestino delgado y colon, junto con la ileocolonoscopia y la toma de biopsias, se deben descartar otras causas de inflamación intestinal, por lo que es muy importante realizar cultivos de heces para descartar infección por Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, E. coli entero hemorrágico y Clostridium difficile. El estudio serológico es importante para descartar la infección por Yersinia o Entamoeba histolítica. También se debe realizar estudio coproparasitológico, en casos de riesgo se debe descartar la tuberculosis intestinal, tras el estudio del paciente entonces se puede llegar a tres categorías diagnósticas: EC, CU y Colitis indeterminada, este último diagnóstico se reserva para los niños que tienen un diagnóstico histológico de colitis, pero en los que es imposible, caracterizarla como CU o EC.

El diagnóstico de la EC en el niño se basa en la combinación de la historia clínica y los hallazgos radiológicos, endoscópicos e histológicos. La presencia de granulomas no caseificantes en la biopsia o la demostración de úlceras ileales en la endoscopia así como la presencia de ileítis histológica con una apariencia radiológica característica son hallazgos que permiten establecer el diagnóstico de EC.

Se debe realizar una historia clínica detallada y exploración física minuciosa con énfasis en la valoración del estado nutricional y en el desarrollo puberal, se debe solicitar una biometría hemática completa con plaquetas y velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y determinación de albúmina sérica. Una radiografía del carpo permite valorar la edad ósea y la maduración en los niños con retraso de crecimiento.

Los estudios de imagen son muy importantes para valorar la extensión de la enfermedad y tratar de diferenciar la EC de la CU. La ecografía abdominal puede ser una herramienta para la detección precoz de la EC en niños y también puede ser una excelente herramienta para el seguimiento de niños con EC.

Los estudios isotópicos con leucocitos marcados con Tc-HMPAO constituyen una técnica mínimamente invasiva, que es muy útil en el diagnóstico y en la estrategia terapéutica de las EII, ya que aporta información de la presencia, intensidad y extensión de la enfermedad, especialmente en el íleon terminal.

Las pruebas radiológicas con contraste de bario continúan teniendo un valor muy importante en el diagnóstico de las EII, pero las nuevas tecnologías como la tomografía computarizada (TC) y sobre todo la resonancia magnética (RM) son herramientas que proporcionan información valiosa en el diagnóstico y seguimiento de las EII.

En los casos de diarrea sanguinolenta en que se sospeche CU es importante realizar estudios como en la EC aunque los reactantes de la fase aguda se encontrarán menos alterados que en la EC y puede permanecer normales a pesar de presentar una inflamación extensa del colon.

Las determinaciones de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) y anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) pueden servir como screening de EII entre los niños con síntomas sugestivos y ayudar a diferenciar la CU donde los ANCA son más frecuentes de la EC donde son más frecuentes los ASCA, cuando estos test se combinan con el sangrado rectal, la hemoglobina y la VSG la sensibilidad mejora notablemente.

1.8 Tratamiento

La terapia de las EII está diseñada para inducir la remisión de la actividad de la enfermedad, mantener la remisión y prevenir las recaídas. En pediatría, un crecimiento normal y el desarrollo puberal son indicadores adicionales del éxito del tratamiento y del mantenimiento de la remisión.

Medidas nutricionales: la alimentación enteral mejora la nutrición, promueve el crecimiento y el desarrollo puberal y evita la toxicidad sistémica de los corticoides, la alimentación enteral también puede promover el mantenimiento de la remisión de los niños con EC. La terapia nutricional es de especial importancia en el tratamiento de complicaciones extraintestinales, como el retraso en el crecimiento y de la maduración sexual. En la CU la nutrición como terapia primaria tiene poco éxito.

Medidas farmacológicas: constituyen uno de los pilares fundamentales del tratamiento de las EII en niños y adolescentes.

Los aminosalicilatos, la sulfasalacina y el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, mesalamina o mesalazina) son fármacos de primera línea con modestos efectos antiinflamatorios, se usan para un grado de actividad leve a moderado de la enfermedad, para mantener la remisión y prevenir la recaída de la EC después de la cirugía. La mesalazina es actualmente más popular que la sulfasalacina debido a los efectos secundarios de ésta última. La dosificación del 5-ASA es de 50-100mg/kg/día máximo 4g/día. En tres a cuatro dosis. La dosis de sulfasalacina es de 25-40 mg/kg/día aumentando hasta 50-70mg/kg/día con un máximo de 4-6 g/día.

Los corticosteroides junto con la sulfasalacina y el 5-ASA han sido empleados como tratamiento primario tanto en la EC como en la CU, pero su toxicidad es el mayor inconveniente que presentan. La desmineralización ósea y el retraso del crecimiento son las principales desventajas de su uso. Las nuevas fórmulas de esteroides como la budesonida, tienen por objetivo obtener el máximo efecto en la mucosa intestinal y minimizar los efectos sistémicos. La dosis de prednisona en niños es de 1-2mg/kg/día máximo 60mg/kg/día, no está bien establecida la dosis de budesonida en niños por lo que se utiliza la de 8-9mg/kg/día del adulto.

Los antibióticos han sido empleados en el tratamiento de las EII, pero existen pocos datos acerca de su eficacia. El agente más utilizado es el metronidazol que parece ser seguro

en la EC perianal de los niños, la eficacia de las quinolonas como el ciprofloxacino no se ha estudiado en los niños con EII.

En niños, la seguridad y eficacia de los tratamientos con azatioprina y su metabolito 6-mercaptopurina, pueden considerarse en el tratamiento inicial de la EC en niños aunque dado el retraso en el comienzo de su acción se deban combinar con corticoides o terapia nutricional al menos durante tres meses. También se pueden utilizar para el mantenimiento de la remisión tanto en la EC como en la CU. Además se pueden utilizar como profilaxis después de la cirugía en la enfermedad perianal. La dosificación de azatioprina es de 2-2.5mg/kg/día en una sola dosis y la 6-mercaptopurina 1.5mg/kg/día en una sola dosis. Se puede mantener el tratamiento incluso durante cuatro años. Hay estudios pediátricos que ponen de manifiesto la eficacia de la ciclosporina en niños con CU severa que no responden a otros tratamientos, siendo así que con este fármaco se puede evitar una colectomía de urgencia.

Existe poca experiencia en el uso de metrotexate en niños con EC.

2 JUSTIFICACION

Es poco lo que se conoce a cerca de la presencia de infección por virus del Epstein-Barr (VEB) de la mucosa del colon, particularmente en la enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se cree que son diferentes en la composición de los linfocitos T-helper y en el patrón de secreción de citocinas. Algunas de las citocinas implicadas son factores de crecimiento para células infectadas por VEB (42).

El virus del Epstein-Barr es un virus del grupo herpes ubicuo que infecta a más del 90% de la población alrededor del mundo y está asociado con diversas condiciones malignas. La infección primaria ocurre tempranamente en la infancia y es generalmente asintomática (5).

Después de la infección primaria, el VEB se establece como una infección latente y asintomática de los linfocitos B, con restricción para la expresión de genes virales (5 y 42). Esto en los individuos inmunocompetentes se piensa que facilita el escape de células EBV infectadas de la citotoxicidad viral-específica o de la citotoxicidad mediada por células del huésped. El EBV se caracteriza por su habilidad para transformar el crecimiento de las células B en células de linaje linfoblastoide, este linaje celular produce y responde a factores de crecimiento, muchos de los cuales representan citocinas Th2 como IL-4, IL-5 e IL-10.

Los linfocitos T alterados responden con patrones de predominancia de células Th2, que han sido reportadas en una variedad de condiciones como enfermedad de injerto contra huésped, reacciones anti parasíticas y algunas reacciones inmunes antivirales (43). El infiltrado inflamatorio de la EC y la CUCI contienen altas proporciones de linfocitos T, sin embargo la expresión de las citocinas es diferente, en la EC la expresión de Th1 domina con incremento en la producción de IL-2, linfotóxina e interferon- γ en la CUCI los niveles de IL-2, IL-12 e interferon- γ no son elevados, en cambio hay un incremento en la IL-5 y EB13 que indican la presencia de Th2. Sin embargo, los niveles de CD30, un potencial marcador de activación del VEB están aumentados en la CU y no en la EC.

La presencia del virus Epstein Barr en el tracto gastrointestinal de los pacientes con EII ha sido documentada por algunos autores. Sin embargo, No existen estudios que descarten o confirmen agentes infecciosos virales en la EII en niños, es por ello que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se realizó el estudio de la asociación de EII y Virus Epstein Barr por RT-PCR.

3. DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo de una serie de casos. Se estudiaron todos los niños con diagnóstico de EII en el Hospital Infantil de México del año 2000 al 2010. La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de los libros de reportes de quirúrgicos en el departamento de anatomía patológica, para ello se utilizó un formato de captura con el programa de Microsoft office Excel 2007.

3.1. Universo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de EII, ya sea EC, CUCI, CI.

3.2. Muestra

Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México con diagnóstico de EII que contaron con biopsia y el bloque de parafina en el departamento de anatomía patológica del año 2000 a 2010.

3.3. Criterios de selección

3.3.1. Criterios de inclusión

- Bloques de parafina con diagnóstico de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa crónica idiopática y colitis indeterminada del año 2000 a 2010.

3.2.1. Criterios de exclusión

- Bloques de parafina que contengan material inadecuado para diagnóstico.
- Bloques de parafina que se encuentren extraviados.

4 Material y métodos

Tejidos: Los tejidos fueron fijados en formol al 10% e incluidos en un bloque de parafina en total 32 casos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (CU, EC y CI). Los diagnósticos fueron establecidos en base criterios histológicos, y fueron descartados los casos que se encontraron como biopsias de control, tomando en cuenta únicamente en cuenta la biopsia en donde se realizó el diagnóstico de EII.

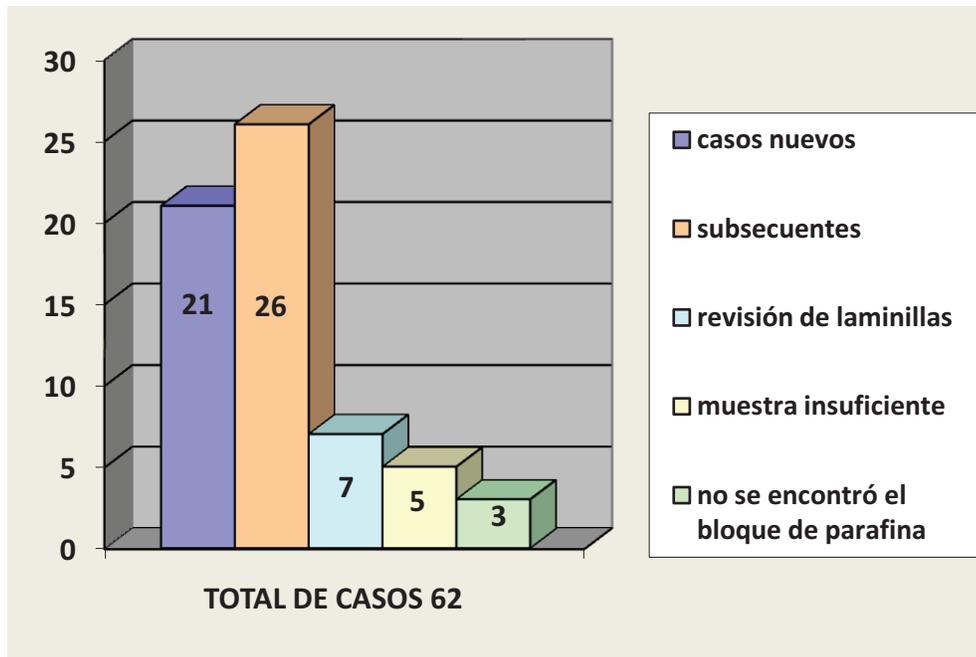
RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) : Para preparar la muestra se llevó a cabo la desparafinización mediante xileno al 100% se incubó durante 3 minutos a 50°C, posteriormente se centrifugó durante 2 minutos, se decantó el xileno y una vez formada una plaqueta se aplicó etanol al 100% dejando secar al aire libre. Posteriormente se realizó la digestión con proteasa incubándolo a 50°C durante 16 hrs. Para aislar el ácido nucleico, se preparó una solución de aislamiento con aditivo de aislamiento y etanol, pasando la mezcla a través de un filtro. Se lavó con solución wash1 y con wash 2/3, centrifugando posteriormente para eliminar residuos líquidos. Finalmente se realizó la digestión con nucleasa y la purificación final agregando a cada filtro DNasa e incubando durante 30 minutos, se lavó con solución wash1, wash 2/3, y se centrifugó para eliminar residuos líquidos se eluyó con agua libre de nucleasas a 95°C. La reacción para PCR de EBV se llevó a cabo de la siguiente forma: a cada tubo de 50 μ l se le agregó 1 μ l de DNA de cada muestra, buffer 10x, dNTPs, Mg²⁺, Taq, H₂O, oligo 2F, oligo 2I, y se colocaron el termociclador con 35 ciclos de 94°C /2min, 94°C /1 min, 52°C/90 seg, 72°C/ 4min.

Para la preparación del gel de poliacrilamida, se usó gel de acrilamida al 13%, posteriormente se llevó a cabo la reacción de electroforesis a 110 voltios durante 70 minutos, finalmente se agregaron las siguientes soluciones; fijadora durante 10 minutos, solución de plata durante 5 minutos, solución reveladora durante 5 minutos y solución de paro 5 minutos.

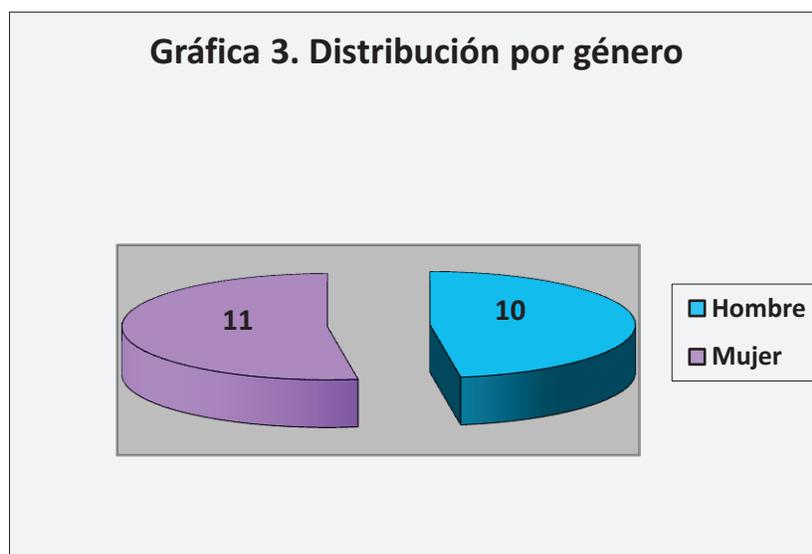
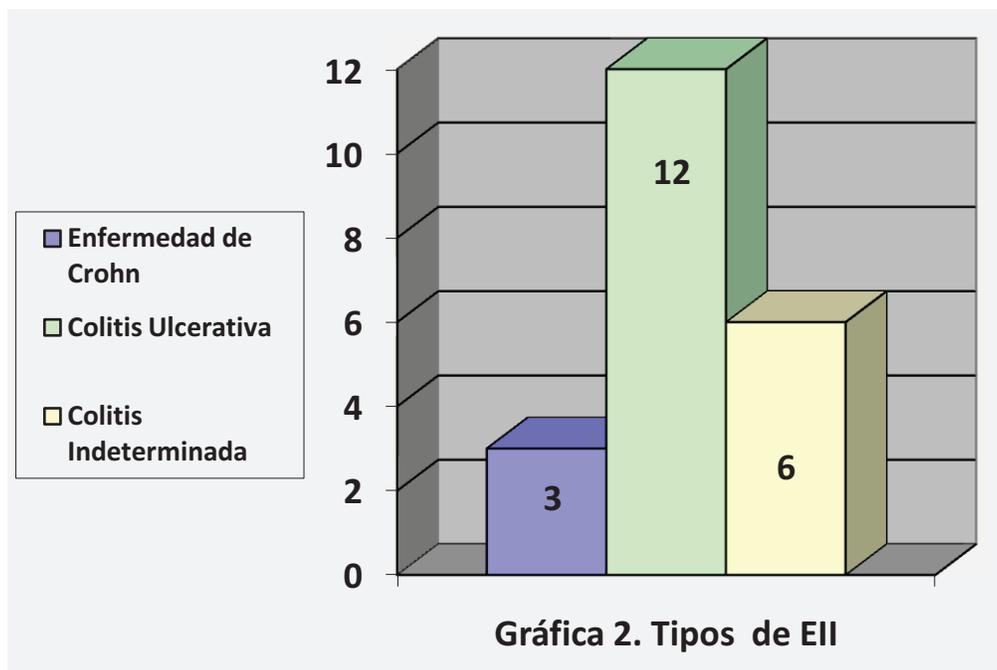
5. Resultados

Se obtuvieron 62 reportes de enfermedad inflamatoria intestinal, en un periodo comprendido de enero del año 2000 a diciembre del año 2010; de los cuales, 21 fueron nuevos casos y 26 fueron subsecuentes, 7 casos fueron muestras insuficientes debido al escaso material en los bloques de parafina, 5 casos fueron revisiones de laminillas por lo que no se contó con el bloque de parafina para obtener muestra y en 3 casos no fueron localizados los bloques de parafina en el archivo (gráfica 1).

4. Gráfica 1 Total de casos de EII

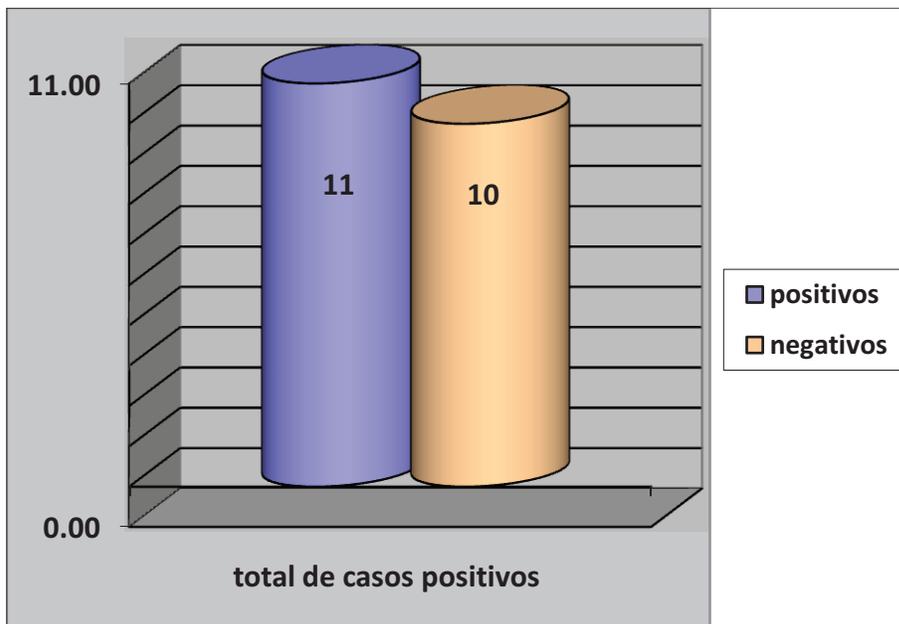


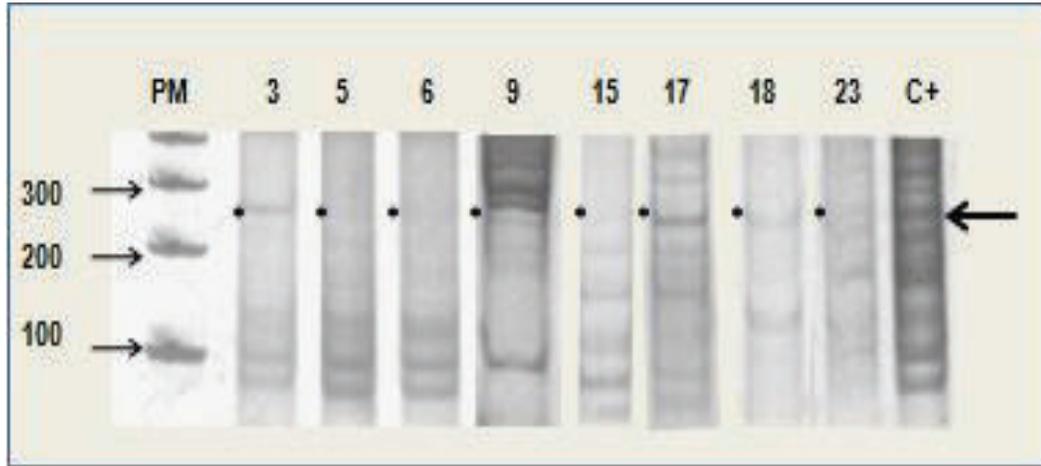
Se encontraron 3 casos de Enfermedad de Crohn, 6 casos de Colitis Indeterminada y 12 casos de Colitis Ulcerativa (gráfica 2), la distribución por género fue muy parecida (gráfica 3).



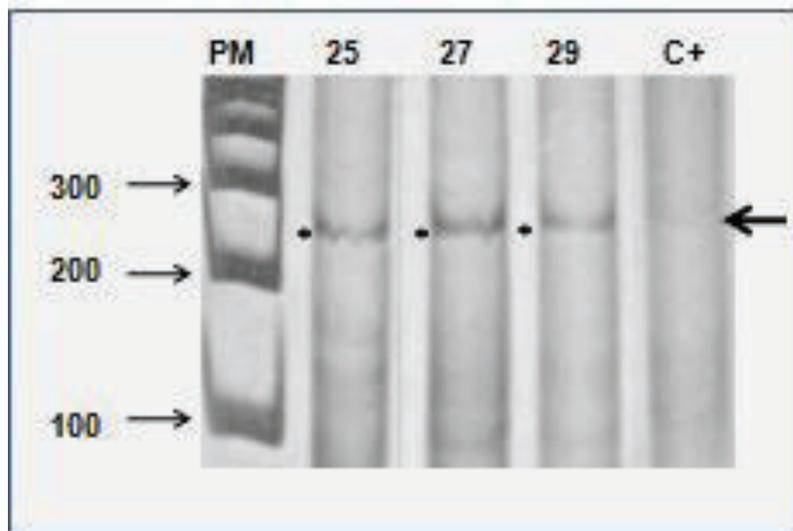
Del total de casos, se encontraron 11 positivos por RT-PCR para VEB-1 (gráfica 4)

Gráfica 4. Del total de casos estudiados fueron 11 positivos.





Gráfica 5. Análisis molecular de EII positivos para EBV. (*) Positivo para EBV-1 por PCR, con 250 pares de bases (pb), (C+) es el control positivo, EBV-1. (3, 5, 6, 9, 15 y 23) corresponden a Colitis Ulcerativa (CU), (17 y 18) corresponden a Colitis Indeterminada. (100, 200 y 300) corresponden a los pb, del peso molecular (PM).



Gráfica 6. Análisis molecular de EII positivos para EBV. (*) Positivo para EBV-1 por RT-PCR, con 250 pb, (C+) es el control positivo, EBV-1. (25) corresponde a Colitis Ulcerativa (CU), (27 y 29) corresponden a Colitis Indeterminada (CI). (100, 200 y 300) corresponden a los pares de bases, (PM) peso molecular

6. DISCUSIÓN

Recientemente ha incrementado la detección del número de linfocitos B que están infectados por virus de Epstein Barr, en la mucosa intestinal de muestras con Colitis Ulcerativa y en menor medida por Enfermedad de Crohn ⁽⁴⁸⁾, se estudiaron 21 casos diagnosticados como enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales el 52% resulto positivo para EBV-1, dentro de los casos positivos se observó que presentaron también mayor número de biopsias tomadas dentro del periodo estudiado, con números que van desde 6 biopsias previas en el caso de mayor número hasta una biopsia tomada, cabe mencionar que los de menor número de biopsias tomadas corresponden a los diagnósticos más recientes del 2008 al 2010, a diferencia de los anteriores. Estos datos sugieren que la infección por el virus de Epstein Barr podría estar involucrada en la patogénesis de la EII, se conoce que el uso de fármacos inmunomoduladores para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal es cada vez más frecuente, y las complicaciones infecciosas son uno de los efectos adversos más habituales asociados a este tipo de fármacos. El virus de Epstein Barr es un herpesvirus cuya primoinfección suele cursar de forma asintomática, aunque también puede tener un curso clínico agresivo o puede permanecer en estado latente, pudiendo desarrollar linfoma ⁽⁴⁹⁾.

Entonces la presencia del VEB en los casos que han presentado mayor número de biopsias puede sugerir que la infección viral, esté exacerbando la enfermedad inflamatoria intestinal, aunado a la posibilidad de tener una terapia inmunomoduladora que podría estar contribuyendo a perpetuar la infección viral.

7. REFERENCIAS

1. C. Bousoño García, E. Ramos Polo. Enfermedad inflamatoria intestinal, Bol pediátrico 2006; 46:91-99.
2. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. J Exp Med 1996; 184:707-15.
3. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. Gastroenterology 2001; 120:1093-99.
4. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Loannidis JP, differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. Am J Gastroenterol 2004; 99:2393-2404
5. Niedobitek G, Agathangelou A, Herbst H, Whitehead L, Wrigth DH, Young LS: Epstein-Barr virus infection in infectious mononucleosis virus latency, replication and Phenotype EBV-infected cells. J Pathol 1997; 182:151-159.
6. Bouna G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol.2003; 3:51-33.
7. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. The New England journal of medicine. 2002; 347:417-29.
8. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-colitis indeterminate. Journal of clinical pathology 1978; 31:567-77.
9. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB, Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. Gastroenterology 1975; 68:627-35.
10. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflammatory bowel disease. 2000; 6:8-15.
11. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnoltt ID, Berstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel

- disease: report of a Working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2005; A: 5-36.
12. Gustavo Arturo Rodríguez-Leal. Enfermedad inflamatoria intestinal: epidemiología y patogénesis. *Art Rev* 2001; 11:84-88.
 13. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Inmunol* 2005; 206:296-305.
 14. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Inmunol* 2005; 206:277-95.
 15. Bamias G, Nyce MR, De la Rue SA, Cominelli F: New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:895-904.
 16. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307:1915-1920.
 17. Gaya DR, Russell RK, Nimmo Er, Satsangi J. News Genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006; 367:1271-84.
 18. Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, Hampe J, Krawczack M. genetics of Crohn disease, and archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6:376-88.
 19. Rakoff-Nahoum S, Plagino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118:229-41
 20. Fukata M, Michelsen KS, Eri R, Thomas LS, HU B, Lukasek K, Nast CC, Lechago J Xu R, Naiki Y, Soliman A, Arditi M, Abreu MT. Toll like receptor-4 is required for intestinal response to epithelial injury and limiting bacterial translocation in a murine model of acute colitis. *AM J Physiol* 2005; 288:1055-65
 21. Van Heel DA, Ghosh S, Butler M, Hunt KA, Lundberg AM, Ahmad T, McGovern DP, Onnie C, Negoro K, Goldthorpe S, Foxwell BM, Mathew CG, Forbes A, Jewell DP, Playford RJ, Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2 associated Crohn's disease. *Lancet* 2005; 365:1794-96.

22. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohata N, Saab L, Tanabe T, Chen FF, Foster SJ, Duerr RH, Crohn's disease associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology* 2003;124:140-46
23. Ting JP, Davis BK. CATERPILLER: a novel gene family important in immunity, cell death, and diseases. *Immunol* 2005; 23:387-414.
24. J Panes J. Crohn's disease patients carrying NOD2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to structuring disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242:693-700.
25. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124:837-48.
26. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JL. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291:881-84.
27. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JL. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99:15451-455.
28. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122:107-18.
29. D'Haens GR, Geboes K, Pecters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeers P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114:262-67.
30. Duchmann R, Neurath MF, Meyer zum Buschenfelde KH. Responses to self and non-self intestinal microflora in health and inflammatory bowel disease. *Immunol* 1997; 148:589-94.
31. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093-99
32. Harizi H, Gualde N. The impact of eicosanoids on the crosstalk between innate and adaptive immunity: the key roles of dendritic cells. *Tissue Antigens* 2005; 65:507-14.

33. Martín GR, Wallece JL. Gastrointestinal inflammation: a central component of mucosal defense and repair. *Exp Med* 2006; 231:130-37.
34. García Rodríguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease I. *Gastroenterology* 2006; 130:1588-94.
35. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, Bhan AK. Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR-alpha mutant mice 2. *J Exp Med* 1996; 184:707-15.
36. Louis E., Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49:777-82.
37. Lawrance IC, Wu F, Leite AZ, Willis J, West GA, Fiocchi C, Chakravarti S. A murine model of chronic inflammation-induced intestinal fibrosis down-regulated by antisense NF-kappa B. *Gastroenterology* 2003; 125:1750-61.
38. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses, *Annu Rev Immunol* 2002;112:1200-09
39. Spencer DM, Veldman GM, Banerjee S, Willis J, Levine AD. Distinct inflammatory mechanisms mediate early versus late colitis in mice. *Gastroenterology* 2002; 122:94-105.
40. Bamias G, Martin C, Mishina M, Ross WG, Rivera-Nieves J, Marini M, Cominelli F. Proinflammatory effects of TH2 cytokines in a murine model of chronic small intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2005; 128:654-66.
41. Tilmann Spieker and Hermann Herbst, Distribution and phenotype of Epstein-Barr Virus- infected cells in inflammatory bowel disease. *American Journal of Pathology* 157; 1:51-57.
42. Rickinson AB, Kieff E: Epstein-Barr virus. *Fields Virology*, vol 2, ed 2. Edited by BN fields, DM Knipe, PM Howley. Philadelphia, Lippincott-raven 1996; 221:2397-2246.
43. L. Quero Acosta, F. Arguelles Martín. Enfermedad inflamatoria intestinal de la infancia. *Vox paedriatica* 2003; 11:7-15.

44. Juan Carlos Vitoria, Miguel Angel Gassull. Enfermedad inflamatoria intestinal, el niño. 2003; 5: 22-27.
45. Dubinsky MC, Taylor K, Targan SR, Rotter JL. Immunogenetic phenotypes in inflammatory bowel disease. World J gastroenterol 2006; 12:3645-50.
46. Podolski DK. Inflammatory bowel disease. The New England Journal of Medicine. 2002; 347:417-29.
47. Shanahan F. Crohn's disease. Lancet 2002; 6:474-81.