



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



TÍTULO

**PREVALENCIA DE LAS ENTEROPATÍAS Y SU CORRELACIÓN CON LA
INMUNOHISTOQUÍMICA EN BIOPSIAS DE INTESTINO DELGADO**

TESIS QUE PRESENTA

DR. JONATÁN MENDOZA RAMÍREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR

DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



DOCTORA

DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE

GASTROENTEROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE

GASTROENTEROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BENIGNO BERMUDEZ GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 26/06/2013

M.C. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Prevalencia de las enteropatías y su correlación con la inmunohistoquímica en biopsias de intestino delgado

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2013-3601-107 |

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Gloria y Efraín, por su amor y apoyo incondicional, reconocimiento de los logros obtenidos y por sus palabras de aliento para superar cada desafío durante esta etapa en mi formación como médico especialista.

A mis hermanos, Juan Edgar y Efraín, por estar siempre acompañándome, a pesar de la distancia

A la Dra. Nayeli Ortiz, por su guía profesional, disposición y enseñanza de excelente calidad.

ÍNDICE

| | Página |
|-------------------------------------|--------|
| 1. RESUMEN | 6 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 9 |
| Marco conceptual | 9 |
| Justificación | 33 |
| Planteamiento del problema | 34 |
| Objetivos | 34 |
| 3. MÁTERIAL Y MÉTODOS | 35 |
| Diseño del estudio | 35 |
| Universo de trabajo | 35 |
| Criterios de selección | 35 |
| Realización del estudio | 36 |
| Descripción de las variables | 39 |
| Tamaño de la muestra | 43 |
| Análisis estadístico | 44 |
| Recursos para el estudio | 44 |
| Preceptos éticos | 44 |
| 4. RESULTADOS | 46 |
| 5. DISCUSIÓN | 67 |
| 6. CONCLUSIÓN | 69 |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 70 |
| 8. ANEXOS | 73 |

RESUMEN

ANTECEDENTES: Se emplea el término enteropatía para designar a las afecciones del intestino delgado (ID). Existen múltiples etiologías, pero se desconoce la prevalencia en nuestra población. El diagnóstico se basa en hallazgos histológicos (prueba de oro), pruebas serológicas y de inmunohistoquímica.

OBJETIVO: Conocer la prevalencia de las enteropatías en pacientes con síndrome de absorción intestinal deficiente con biopsias de ID, y su correlación con la inmunohistoquímica en el HE del CMN Siglo XXI de marzo 2006 a febrero 2012.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal. Se incluyeron adultos, de raza mexicana, con diagnóstico de síndrome de absorción intestinal deficiente; que contaran con biopsias de intestino delgado y estudio histopatológico. Se excluyeron pacientes con enfermedad colónica, pólipos y neoplasias. Se utilizaron dos especímenes de intestino delgado fijados en formalina al 10% e incluidos en bloques de parafina. De cada espécimen se realizaron 4 cortes en serie de 4 micras cada uno, para la aplicación de los anticuerpos CD3, CD4 y CD8 de manera automatizada a una dilución de 1:100, con el objetivo de diferenciar la distribución de los linfocitos intraepiteliales (LIE) o en la lámina propia (LLP). El resultado fue interpretado por un patólogo experto en inmunohistoquímica (PP), realizando la evaluación de acuerdo al grado de atrofia de vellosidades con una escala de 0-3, (0=ausencia de atrofia o normal; 1=leve, 2=moderada, 3=severa); cuantificación de los linfocitos intraepiteliales y subepiteliales de acuerdo al porcentaje del área total de las vellosidades evaluadas o el porcentaje del área de la lámina propia con infiltración de células inflamatorias (0=<5%, 1=5-30%, 2=30-60%, 3=>60%).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Para el análisis se utilizó χ^2 y coeficiente de correlación de Spearman (no paramétrica). Se consideró un valor significativo $p \leq 0.05$

RESULTADOS: Se realizaron 834 biopsias de ID en el periodo comprendido, solo 93 casos cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio. La edad promedio fue 48.3 años (\pm 17.4). El 42% no presentaba comorbilidad, el 13% presentó enfermedades reumatológicas, 11% hipotiroidismo, 7% hipertensión arterial y 5% diabetes mellitus. Los inhibidores de la bomba de protones se utilizaron con alta frecuencia (38%). En la endoscopia, el hallazgo más común fue la enfermedad ácido péptica (40%); el 28% de los pacientes tuvieron colonoscopia normal. Por histopatología se reportó: atrofia de vellosidades y linfocitosis intraepitelial (41%), linfocitosis intraepitelial aislada (38%) y atrofia de vellosidades (17%). Se observó una correlación significativa entre infiltrado intraepitelial por CD4 y el grado de atrofia ($\rho=0.264$, $p=0.01$), así mismo los linfocitos de lámina propia CD3 y CD4 ($\rho=0.645$, $p=0.000$), y CD3 y CD8 ($\rho=0.457$, $p=0.000$)

CONCLUSIONES: La prevalencia de enteropatías fue del 10%. Los hallazgos histopatológicos como única herramienta diagnóstica tienen utilidad limitada en el estudio de las enteropatías, siendo concluyente en menos del 50%. Las técnicas actuales de inmunohistoquímica incrementan la probabilidad de llegar a un diagnóstico de certeza.

IDENTIFICACIÓN

Datos del alumno

Apellido paterno: Mendoza
Apellido materno: Ramírez
Nombre: Jonatán
Teléfono: 55-20-26-42-57
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad: Facultad de Medicina
Médico Residente de Tercer Año de Gastroenterología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. cuenta: 512212102
Correo electrónico: jomed85@hotmail.com

Datos del asesor:

Apellido paterno: Ortíz
Apellido materno: Olvera
Nombre: Nayeli Xochiquetzal

Datos de la tesis:

Título: Prevalencia de las enteropatías y su correlación con la inmunohistoquímica en biopsias de intestino delgado

No. de páginas: 77

Año: 2015

Número de registro: R-2013-3601-107

INTRODUCCIÓN

Se emplea el término enteropatía para designar a las afecciones del intestino. Existe múltiples etiologías de las enteropatías, entre las que destacan la autoinmune (manifestada principalmente durante la infancia), la inflamatoria (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), secundaria a medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos), asociada a agentes biológicos (virus, bacterias y parásitos), la enfermedad celiaca, el esprue tropical, la enfermedad de Whipple, enteropatía por deficiencias enzimáticas o neoplasias. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: diarrea y alteraciones en la absorción, pérdida de peso, dolor abdominal, náusea y vómito y en ocasiones fiebre, anomalías en las transaminasas, osteoporosis e infertilidad (1).

El diagnóstico histológico permanece como la prueba de oro, con hallazgo de atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e inflamación de la lámina propia; sin embargo, se han desarrollado diversas pruebas serológicas y de inmunohistoquímica para confirmar el mismo.

ENFERMEDAD CELIACA

La enfermedad celiaca (EC), llamada también enteropatía sensible al gluten, es una enfermedad crónica mediada inmunológicamente que se presenta en población genéticamente predispuesta (1). La prevalencia de la EC en los Estados Unidos es de 0.8% pero la gran mayoría de los pacientes no se diagnostican (3).

La EC es una de las enfermedades autoinmunes del aparato digestivo mejor comprendidas. Los componentes clave comprenden un fondo genético específico (HLA-DQ2 o -DQ8) y la exposición a un grupo específico de proteínas denominadas prolaminas, que son ricas en aminoácidos prolina y glutamina, y se encuentran como

gliadina en el trigo, secalinas en el centeno y hordeinas en la cebada. El desarrollo de la enfermedad comprende el paso de los péptidos de gliadina (procedentes de la dieta, incluyendo el gluten del trigo) desde la luz intestinal hacia la lamina propia; dentro de ésta, la transglutaminasa tisular (TTG) desamida el péptido de gliadina, logrando que se adapte mejor en la molécula del antígeno leucocitario humano (HLA) clase II (ej. HLA- DQ2). Posteriormente es presentado a la célula T-colaboradora (T-helper) resultando en una cascada de señalización inmunológica que da como resultado daño tisular.

La presentación clínica se puede dividir en 4 categorías clínicas:

- Enfermedad clásica: Presenta el cuadro clínico “clásico” de absorción deficiente con diarrea (especialmente esteatorrea), pérdida de peso, y deficiencias de vitaminas y otros nutrientes, serología positiva y hallazgos histológicos de atrofia de las vellosidades. Todas estas características se resuelven con la dieta libre en gluten
- Enfermedad atípica: Se manifiesta por síntomas menores como fatiga, anemia, artritis, defectos en el esmalte dental, anormalidades en las transaminasas, osteoporosis e infertilidad. La mayoría de estos pacientes tienen serología positiva y hallazgos típicos en las muestras de biopsia.
- Enfermedad asintomática (silente): Se identifican mediante la serología positiva. Pueden presentar hiperplasia de las criptas o atrofia de las vellosidades en las biopsias, pero estos hallazgos no se acompañan de síntomas clínicos. La indicación de dieta libre de gluten puede mejorar los síntomas menores como la fatiga.
- Enfermedad latente: Los pacientes no tienen o presentan síntomas menores con una dieta con contenido normal de gluten, y poseen una mucosa yeyunal normal. Se puede subdividir en dos categorías: aquellos pacientes con mucosa normal y

dieta normal de gluten y que desarrollan posteriormente enfermedad celiaca y aquellos pacientes con presentación temprana de enfermedad celiaca (generalmente en la niñez) que se recuperan con una dieta libre de gluten y que permanecen silentes cuando el gluten es reintroducido a la dieta. **(1)**

Se puede emplear el término “enfermedad celiaca potencial” para describir una serología positiva con una biopsia normal; o también se puede intercambiar por el término de sensibilidad al gluten, definido como la condición de algunas alteraciones morfológicas, inmunológicas o funcionales que responden a la eliminación del gluten.

Se ha descrito a la EC sin respuesta como una falla terapéutica a la dieta libre de gluten. Puede ser primaria (ej. una persona que nunca respondió a la dieta libre en gluten) o recurrencia de los síntomas posterior a un año (enfermedad secundaria). Se presenta del 17% al 30%. La mayoría de los casos se relacionan con la ingesta inadvertida de diminutas, pero cantidades clínicamente significativas, de gluten o por el no apego a la dieta.

La EC se clasifica como refractaria cuando los síntomas persisten (primaria) o recurren (secundaria) a pesar de la dieta estricta libre de gluten y cuando otras causas ya han sido descartadas. Se subdivide en tipo I y II con una población fenotípicamente normal o aberrante de linfocitos T intraepiteliales, respectivamente. El tipo I tiene más probabilidad de responder al tratamiento inmunosupresor, mientras que el tipo II es más resistente y comúnmente evolucionan hacia la enteropatía asociada con linfoma de células T (EATL). **(2)**

Una gran variedad de estudios serológicos se han desarrollado para el diagnóstico **(Tabla 1) (1)**.

Las pruebas de escrutinio son: el anticuerpo IgA anti-endomisio (IgA EMA) y el anticuerpo IgA transglutaminasa tisular (IgA anti-tTG); los cuales poseen una certeza diagnóstica equivalente.

El EMA se realiza mediante inmunofluorescencia indirecta utilizando como sustrato el esófago del mono, yeyuno humano o el cordón umbilical humano. Los EMAs se unen a la tTG del músculo liso, y el resultado se reporta como un título. Los EMAs son moderadamente sensibles y altamente específicos para la EC pero rápidamente se vuelven negativos cuando el paciente inicia la dieta libre de glúten. La desventaja del EMA es su realización manual con un costo más elevado, una variabilidad interoperador y entre cada laboratorio. **(1)**. Puede ser clínicamente útil si el resultado de la prueba de tTG es incierta. Una prueba positiva IgA EMA es una evidencia fuerte de EC en pacientes con lesiones intestinales no atróficas. **(4)**

El tTG es una prueba altamente sensible y específica, ampliamente disponible como una prueba inmunoabsorbente ligada a enzima. **(1)** Los sustratos pueden ser hígado de cerdo de Guinea (primera generación), derivados de eritrocitos humanos o recombinantes humanos. Por su simplicidad y efectividad en el diagnóstico, ésta es la prueba de elección para el diagnóstico **(4)**. Se han reportado resultados falsos positivos en pacientes con enfermedad de Crohn **(1)**, enfermedades autoinmunes o hepatopatías crónicas **(2)**.

Zanini y cols, reportaron que la elevación de más de 5 veces el valor normal de anticuerpos antitransglutaminasa tisular es predictor de atrofia de las vellosidades, con especificidad del 100%, lo cual puede evitar la toma de biopsia intestinal en un tercio de los pacientes. **(5)**

Al utilizarse simultáneamente los anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa tisular, poseen una sensibilidad y especificidad combinada de más del 90% en la población con

alta prevalencia de enfermedad celiaca. Sin embargo, en caso de que la prevalencia sea de 1%, el valor predictivo positivo de estas pruebas disminuye hasta ser menor de 80%.

(2)

Los anticuerpos antigliadina IgG e IgA, que se reportan como títulos, son menos sensibles y específicos en el diagnóstico **(1)**.

La realización del genotipo del HLA puede ayudar a excluir la EC en los pacientes en quienes el diagnóstico es equívoco o con antecedentes familiares de dicha enfermedad. Noventa y nueve por ciento de los portadores de enfermedad celiaca poseen el haplotipo HLA-DQ2 (heterodímero DQA1*05/DQB1*02) y/o HLA-DQ8 (heterodímero DQA1*03/DQB1*0302). Las pruebas podrían ayudar en casos con características clínicas sugestivas pero serología negativa. **(1)**

Se recomienda la toma de biopsia por endoscopia en 1) pacientes con el cuadro clínico de enfermedad celiaca y/o serología positiva (anticuerpos EMA, tTG positivos o anticuerpos antigliadina desamidados) 2) pacientes con serología negativa pero con alta sospecha de enfermedad celiaca y prueba genética positiva. **(4)**.

La apariencia endoscópica de la EC puede variar desde normal, presencia de fisuras, superficies festoneadas y hasta atrofia de los pliegues mucosos.

Las guías de manejo recomiendan seguimiento endoscópico anual con toma de biopsias, posterior al diagnóstico, pero la mitad de los pacientes no presentan normalización histológica completa. Por lo tanto, la endoscopia solo se sugiere si hay empeoramiento de los síntomas que no pueden ser explicados por la transgresión dietética, particularmente si los síntomas de la enfermedad han estado remitidos por muchos años. En ese caso se debe excluir enfermedad celiaca refractaria o linfoma.

Los cambios de la mucosa en la EC se pueden presentar de forma irregular o “en parches”. La segunda y tercera porción del duodeno es el sitio preferido para obtener las biopsias; ya que las muestras del bulbo y del duodeno proximal contienen cambios histológicos como glándulas de Brunner intramucosas, vellosidades más cortas fisiológicas y cambios pépticos que se pueden sobreponer a los cambios de la EC **(1)**. Las guías recomiendan tomar de 4 a 6 biopsias del intestino delgado durante la endoscopia alta, debido a que la sensibilidad de la biopsia duodenal disminuye cuando se toman menos de 4 muestras **(3)**.

Es necesario de 3 a 4 vellosidades con una correcta orientación para la evaluación apropiada de una biopsia. Las vellosidades normales son delgadas, y la relación normal cripta/vellosidad es variable desde 3:1 a 5:1, pero incluso 2:1, 1.82:1 y 1:1 se consideran como normal. **(6)** La biopsia por cápsula de aspiración proporciona muestras más grandes y más orientadas, y algunos recomiendan éste método sobre la biopsia con pinza; aunque no se ha demostrado que la biopsia por aspiración sea superior.

Las características histológicas de la EC son un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (IEL), infiltración inflamatoria de la lámina propia, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades. **(1)** La hiperplasia de las criptas es el cambio inicial en la arquitectura de la mucosa, relacionado con la exposición al gluten, y es favorecido por los linfocitos T intraepiteliales **(6)**. El incremento en el número de IEL es el índice más sensible de los efectos del gluten en la mucosa y por lo tanto el hallazgo histológico aislado más relevante en la enfermedad celiaca. Se ha reportado como número normal de IEL en el intestino delgado de 11 a 23 IEL por 100 enterocitos. El límite para una cuenta anormal varía con cada investigador: Marsh no especificó un número, mientras que Oberhuber et al sugirió que más de 40 IEL por 100 enterocitos indican un proceso inmunológico subyacente, como la exposición a gluten de la enfermedad celiaca. **(1)**

Existen tres poblaciones distintas de linfocitos intraepiteliales. El 75% son del fenotipo CD3+CD8+ y expresan el receptor (TCR) $\alpha\beta$; menos del 15% son CD3+ CD4-CD8- y expresan el receptor TCR $\gamma\delta$ y menos del 10% son CD7+ pero no expresan ni el CD3 en su superficie (sCD3 ϵ^-) ni el TCR. **(7)**. En la enfermedad celiaca no complicada, los IEL expresan CD3+ y CD8+ (fenotipo T supresor/citotóxico) y hay un incremento en los linfocitos T $\gamma\delta$ **(2)**

La lesión histológica más notable de la EC es la aparición de atrofia de las vellosidades, aunque puede observarse en otras entidades, **(Tabla 2) (7)**. Interesantemente, algunos estudios indican que la severidad de los síntomas clínicos se relaciona más con la extensión de intestino afectado, que con el grado de cambios histológicos como la atrofia de las vellosidades. **(1)**

El sistema de clasificación de las lesiones observadas en la EC se estableció por Marsh quien propuso un sistema de cuatro grados para englobar los cambios histológicos. Posteriormente se revisó para fines clínicos y diagnósticos y se conoce como el sistema de clasificación de Marsh Oberhuber o Marsh modificado **(Tabla 3) (1)**.

Corazza y Villanacci simplificaron la clasificación de la enfermedad celiaca propuesta por Marsh y Oberhuber incorporando esta en tres categorías principales: no atrófica (grado A), y atrófica (grado B), el grado B se subdivide en B1 con la relación vellosidad cripta menor a 3:1 con vellosidades presentes; y B2 con mucosa plana por ejemplo atrofia de vellosidades parcial y total. Las lesiones no atróficas (grado A) se caracterizan por un aumento de los linfocitos intraepiteliales con arquitectura de las vellosidades normal. **(6)**

La atrofia de las vellosidades con elongación de las criptas es la alteración característica de la mucosa duodenal que justifica la malabsorción. Los pacientes celíacos con absorción deficiente tienen sistemáticamente enteropatía grado 3 o 4 en las biopsias de

todo el duodeno. Los celíacos sin absorción deficiente suelen presentar esta alteración sólo en las porciones proximales del duodeno, particularmente el bulbo, mientras que otros segmentos más distales muestran grados menores de lesión mucosa incluso normal. **(8)**

Salmi y cols, reportaron que la proporción altura de la vellosidad/profundidad de la cripta (Vh/CrD) detecta al 77% de los pacientes con enfermedad celiaca no tratada. Los anticuerpos séricos tienen una sensibilidad del 84% en la enfermedad celiaca no tratada con atrofia de las vellosidades y 70% en la enteropatía leve; la especificidad fue del 100%. Los autoanticuerpos dirigidos contra TG2 tienen una sensibilidad del 100% y 93% en la enfermedad celiaca no tratada y la enteropatía leve respectivamente, con una especificidad del 100%. Los linfocitos $\gamma\delta+$ y los linfocitos intraepiteliales en la punta de las vellosidades son más confiables que los linfocitos intraepiteliales CD3+. **(9)**

Koskinen y cols, encontraron que los depósitos de autoanticuerpos en la mucosa son más eficaces en la detección de enfermedad celiaca que la serología o la densidad de los linfocitos intraepiteliales; por lo que dichos autoanticuerpos son eficaces para diferenciar a la enfermedad celiaca de otras enteropatías. **(10)**

La base del tratamiento es la adherencia de por vida a la dieta libre en gluten. Esto implica evitar trigo, centeno y cebada. Actualmente, no se recomienda la dieta libre en gluten a los pacientes que solo tienen serología positiva como tTG o EMA (ej. clínicamente asintomáticos con biopsias de intestino delgado normales). Estos pacientes deben tener seguimiento y repetir la biopsia si hay desarrollo de síntomas.

Durante los primeros 3 meses del tratamiento, se debe recomendar a los pacientes evitar los alimentos con contenido de lactosa además del gluten. La enzima lactasa responsable de la digestión de lactosa se encuentra en los bordes en cepillo del intestino delgado con

mayor densidad en las puntas de las microvellosidades. Los pacientes pueden experimentar síntomas de intolerancia a la lactosa como diarrea y distensión hasta que las puntas se hayan regenerado. Histológicamente, los hallazgos en las biopsias, mejoran en 2 a 3 meses, pero en 50% de los pacientes, la mejoría es incompleta.

Los tTG (vida media de 6 a 8 semanas) se normalizan después de 3 a 12 meses de iniciada la dieta libre de gluten. A pesar de que esta prueba se ha vuelto la principal herramienta para la práctica clínica, su papel en el seguimiento del tratamiento aun permanece controversial.

La persistencia de los síntomas y/o la serología puede estar relacionada con enfermedades sincrónicas. Los pacientes con diarrea y distensión pueden tener síndrome de intestino irritable o colitis microscópica. Otras causas raras de síntomas persistentes son el esprue refractario, yeyunitis ulcerativa y el linfoma intestinal. **(1)**

ESPRUE TROPICAL

El esprue tropical (ET) se define como la asociación de una diarrea crónica con absorción deficiente y carencia de proteínas y calorías en un paciente con antecedente de residencia en una zona tropical, con malas condiciones higienico-dietéticas.

Es imposible evaluar la prevalencia del esprue tropical, en la población autóctona de los países tropicales, debido a la ausencia de infraestructura sanitaria en esas regiones. El esprue afecta tanto a hombres como a mujeres, sobre todo a los 30 a 40 años y es raro durante la infancia. Es más común en caso de condiciones socioeconómicas adversas y particularmente en zonas rurales. **(11)**

Se ha descrito como una enfermedad endémica de las Grandes Antillas (Cuba, Haíti, República Dominicana, Puerto Rico), la parte norte de América del Sur y América Central (Venezuela, Colombia, honduras y Guatemala), India, Sri Lanka y el sureste de Asia. **(12)**

Se han propuesto múltiples teorías etiológicas: Infecciosas, carenciales o incluso inmunológicas. La hipótesis infecciosa es la más reconocida. Inicia como una gastroenteritis, con fiebre, generalmente en época de lluvias y se complica con un proceso de absorción deficiente. Nunca se ha aislado ningún germen, pero la población de coliformes se encuentra constante (más de 10^4 /mL de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens*). Algunos factores favorecedores son la desnutrición calórico-proteica, la colonización crónica del intestino, el consumo de ácidos grasos insaturados, la hipoclorhidria gástrica y un tránsito lento. Sin embargo, los argumentos en contra de estas conclusiones son que las bacterias coliformes no se encuentran en todos los pacientes con la enfermedad, la reacción variable a los antibióticos no es proporcional a la gravedad de la enfermedad.

La hipótesis viral se basa en los rotavirus, pero las lesiones se desarrollan conforma en el transcurso de la infección, provocando una afección aguda que no evoluciona al estado crónico.

La hipótesis parasitaria se apoya en el gran número de parásitos que se encuentra en estos pacientes (*Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isospora belli*), aun en los que viven en países tropicales que permiten explicar la atrofia de vellosidades y la diarrea; además el tratamiento antiparasitario no cura al esprue.

La hipótesis carencial se propuso como por la presencia constante de déficits alimentarios en la población de las regiones tropicales y del efecto benéfico de la administración de

ácido fólico y vitamina B. Sin embargo, el esprue también se diagnostica en los viajeros occidentales sin carencias alimentarias.

La absorción deficiente del ET es multifactorial. Los diferentes estudios experimentales con perfusiones intraluminales han demostrado una secreción importante de agua, sal y cloro con un déficit en la absorción de agua y electrólitos. Se ha demostrado que ciertos ácidos grasos insaturados inhiben la acción de las enzimas (Na/K-ATPasa y Mg-ATPasa) de la membrana basal de las células epiteliales del colon, las cuales tienen una función importante en la absorción de agua y electrólitos.

La malabsorción de los lípidos se debe a una disfunción intracelular del transporte de estos lípidos. La malabsorción de los carbohidratos se relaciona a una disminución en la actividad de las enzimas del borde en cepillo (lacatasa, maltasa y sacarasa) y sus productos, del ácido fólico y de la vitamina B12 por una alteración en su transporte.

El primer síntoma es una gastroenteritis: diarrea acuosa, abundante pero sin moco, acompañado de dolor abdominal, flatulencias y vómito. En una semana, los síntomas progresan hacia la constipación. La diarrea se asocia a una malabsorción severa y no es tan abundante, menor de 500 gramos al día y en ocasiones con esteatorrea. El paciente puede mostrarse pálido, con glositis, queilitis, aftas o edema, así como con dolores óseos, equimosis y anormalidades en piel y faneras. También pueden presentarse alteraciones del comportamiento (inestabilidad y alteraciones de la memoria).

La malabsorción se manifiesta como hipoalbumemia, hipocolesterolemia, hipocalcemia con hipomagnesemia y una disminución de los niveles de vitamina A, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12 y hierro. También se documenta una anemia megaloblástica arregenerativa y datos de insuficiencia pancreática. En caso de realizarse un tránsito

intestinal, se evidencia un tránsito lento, con dilatación del intestino delgado y engrosamiento de los pliegues mucosos.

Las biopsias de intestino delgado permiten constatar las lesiones anatomopatológicas, responsables de la absorción deficiente:

- Atrofia de las vellosidades, las vellosidades intestinales son aplanadas y cortas.
- Aspecto cuboide de los enterocitos con aumento del número de las células caliciformes y exocitosis de los linfocitos T
- Hiperplasia de las criptas
- Acumulación de lípidos debajo de la membrana basal epitelial.
- Eliminación de los enterocitos anormales a nivel de las criptas y en la base de las vellosidades

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras causas de diarreas tropicales como son las parasitosis intestinales y con otras causas de absorción deficiente. **(11)**

Previo a la utilización de los antibióticos, los pacientes podían curar de forma espontánea en algunos meses, con riesgo de algunas recaídas secundarias a la re-exposición del agente infeccioso del ET. Los antibióticos más utilizados son la tetraciclinas; sin embargo, también se pueden emplear las sulfamidas o las quinolonas, en particular la ofloxacina. La duración del tratamiento no está establecido hasta el momento, sin embargo depende de la duración de la evolución del cuadro clínico **(12)**, por lo que se recomienda la asociación de antibióticos (tetraciclinas 250 mg cada 6 horas por 6 meses), ácido fólico (5 mg al día por 12 a 24 meses) y vitamina B12 (100 a 1000 mcg por mes intramuscular). Por otra parte, son indispensables el reposo y una alimentación balanceada, lo cual se manifiesta por una disminución de la diarrea, del dolor abdominal y de las alteraciones

mucocutáneas en algunos días. El ácido fólico promueve la proliferación de las células epiteliales del intestino con una mejoría paralela de la esteatorrea. **(11)**

ENTEROPATÍA POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los agentes más prescritos para enfermedades osteomusculares y articulares, representado más del 7.7% de todas las prescripciones en Europa; mientras que en Estados Unidos se realizaron 111 millones de prescripciones en 2004 **(13)**. Laine L mostró en un estudio que 70% de las personas mayores de 65 años emplean algún AINE al menos una vez a la semana y la mitad de ellos lo ingieren diariamente **(14)**. Inotai y cols reportaron en Europa un consumo diario de 42.82 a 74.17 dosis/1000 habitantes en 2007, con un incremento del 25.1% del 2002 al 2007. Los agentes más prescritos fueron el diclofenaco y el ibuprofeno, con un aumento notable en el uso de la nimesulida y el meloxicam. **(15)**

El intestino delgado es un sitio más común, incluso que el estómago, para los efectos adversos producidos por los AINE. La enteropatía por AINE puede ser una condición que no ponga en peligro la vida, pero si conllevar a investigaciones más extensas y al diagnóstico diferencial con ileítis en asociación con espondiloartropatía, enteropatía por AINE y enfermedad de Crohn.

La mayoría de los pacientes con enteropatía por AINE son asintomáticos y se diagnostican con un aumento de la permeabilidad intestinal, aumento en la calprotectina fecal y por cápsula endoscópica. Sin embargo, los hallazgos por cápsula (ruptura de la mucosa, pliegues eritematoso, petequias o puntos rojos, mucosa denudada y sangre en la luz intestinal sin identificar el sitio de sangrado) no son patognómicos del daño por AINE, y cambios similares se pueden observar en otras enteropatías. La anemia ferropénica es

el hallazgo más común que orienta hacia la enteropatía por AINE. La endoscopia y la colonoscopia pueden fallar como herramientas en el protocolo diagnóstico de la anemia, y la cápsula endoscópica solo provee un diagnóstico cuando hay sangrado intraluminal evidente.

Las alteraciones detectadas van desde un daño subclínico, incluido el aumento en la permeabilidad e inflamación de la mucosa, sangre oculta en heces positivo, disfunción ileal y malabsorción, hasta alteraciones clínicas como anemia, estenosis de la mucosa; úlceras intestinales, colónicas y rectales, colitis, hemorragia y perforación. El aumento en la permeabilidad de la mucosa es silencioso y se presenta en las primeras 24 horas de la ingesta de casi todos los AINE, excepto con los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa (COX-2) y los AINE que no entran a la circulación enterohepática.

Los estudios de colonoscopia confirman que los AINE se asocian a ulceraciones de colon aisladas o difusas con hemorragia intestinal oculta o evidente y/o perforación. Se ha observado la presencia de colitis difusa después del uso de ácido mefenámico, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno y aspirina. La colopatía por AINE (formación de úlceras y estenosis) generalmente involucra al colon derecho, pero también puede afectarse el recto. Los pacientes se presentan con diarrea, hemorragia, anemia, pérdida de peso u obstrucción. Se puede demostrar una ileitis ulcerativa mediante la ileoscopia, cuyas características pueden parecerse a la ileítis por Crohn, pero la diferenciación es crucial para establecer el manejo. Los AINE pueden reactivar la enfermedad inflamatoria intestinal quiescente en algunos pacientes, exacerbando las lesiones preexistentes, incluidos los divertículos colónicos, y desencadenar la hemorragia gastrointestinal de las angiodisplasias.

Los AINE ejercen un efecto deletéreo sobre los múltiples mecanismos de defensa que posee la mucosa gastroduodenal. La patogénesis del daño del intestino delgado por

AINE no se ha entendido. A pesar de que la inhibición en la síntesis de prostaglandinas durante el consumo de AINE ocurre a lo largo de todo el tracto digestivo, hay diferencias significativas en el segmento afectado, junto con otros factores que pueden agregarse al daño de la mucosa. La ausencia de ácido es la diferencia más evidente (que juega un papel importante en el daño de la porción superior gastrointestinal) y la presencia de bacterias y bilis en el intestino, los cuales pueden iniciar mecanismos lesivos específicos de la porción distal del tracto digestivo.

Se ha sugerido a la inhibición de la cicloxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX2) como una etiología de daño significativo a nivel gastrointestinal. Sin embargo, la lesión inducida por AINE a nivel del epitelio intestinal se inicia por los efectos directos del medicamento después de la ingesta oral, una acción local persistente por la circulación enterohepática y los efectos sistémicos después de la absorción. El daño celular inicial se origina por la entrada de grupos ácidos dentro de las células del borde en cepillo dañado, y la alteración en los procesos de fosforilación oxidativa en la mitocondria, con la consecuente deficiencia de ATP. Esta deficiencia, permite un aumento en la permeabilidad de la mucosa, la cual facilita la entrada y los efectos de elementos intraluminales como macromoléculas alimenticias, ácidos biliares, componentes del jugo pancreático y bacterias que activan la cascada de la inflamación.

Las bacterias intestinales son las principales quimioestimulantes de neutrófilos. Se ha demostrado que los antimicrobianos (tetraciclina, kanamicina, metronidazol o neomicina, mas bacitracina) disminuye la enteropatía por AINE. Además, el papel de las bacterias intestinales en la patogénesis de la enteropatía por AINE proviene de la similitud entre el daño intestinal producido por la indometacina y la enfermedad de Crohn; ya que no solo las lesiones macro y microscópicas son similares, sino que también son sensibles a los mismos fármacos (ej, sulfasalazina, corticoesteroides, inmunosupresores y antibióticos).

El daño intestinal asociado a AINE es un fenómeno independiente del pH. Por lo tanto, no se espera que la administración conjunta de medicamentos antiseoretos mejoren o prevengan las lesiones mucosas. Los estudios de cápsula endoscópica demuestran que la administración de un inhibidor de bomba de protones (IBP) con una AINE no selectivo no previene el daño intestinal asociado al uso de naproxeno o ibuprofeno. La mucosa intestinal tolera mejor al celecoxib que a los AINE no selectivos y se asocia con un número significativamente menor de rupturas mucosas intestinales que con el uso de IBP mas AINE no selectivo. El celecoxib no incrementa la permeabilidad intestinal o la inflamación y tampoco inicia la secuencia de eventos patofisiológicos que culminan en el daño de la mucosa con pérdidas sanguíneas y de proteínas **(13)**.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es una enfermedad infecciosa crónica y poco frecuente (incidencia anual aproximada menor a 1 por 100 000), afecta predominantemente a hombres blancos de edad media. Es causada por el bacilo de Whipple o *Tropheryma whipplei*, se considera una bacteria comensal y se transmite por vía fecal-oral.

Las manifestaciones clínicas típicas son artralgia, pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal, Algunos pacientes presentan de forma menos frecuente, artralgias migratorias de grandes articulaciones con oligoartritis no deformante o poliartritis, la cual puede preceder a la aparición de los síntomas típicos gastrointestinales en un promedio de 8 años. De forma menos común aparecen fiebre y calosfríos. Los síntomas gastrointestinales Incluyen: diarrea, pérdida de peso y absorción deficiente, que pueden progresar a síndrome de desgaste severo y linfadenopatías abdominales. Raramente se observan los típicos cambios morfológicos de la mucosa duodenal con linfectasia durante

la endoscopia, por lo que se debe realizar biopsia duodenal en cualquier caso sospechoso.

Las manifestaciones neurológicas se observan en 10-40% de los pacientes con la enfermedad de Whipple. Las alteraciones más comunes son las cognitivas, como demencia, disminución en el nivel de conciencia y en la memoria. Las manifestaciones patognomónicas incluyen alteraciones en los movimientos oculares en especial la oftalmoplejia supranuclear progresiva con miorritmia oculo-masticatoria o miorritmia oculo-fascio-esquelética. En 50% de los pacientes con enfermedad de Whipple se demuestra infección del sistema nervioso central por análisis de PCR del líquido cefalorraquídeo en ausencia de manifestaciones neurológicas.

En algunos casos se establece el diagnóstico por las alteraciones articulares como artritis o espondilodiscitis, en ausencia de los síntomas clásicos gastrointestinales, mediante el análisis por PCR del líquido sinovial, histología o microscopía electrónica de las biopsias sinoviales. Se debe sospechar el diagnóstico de pacientes de edad media con episodios de poliartritis u oligoartritis intermitentes seronegativos de las grandes articulaciones.

Se han descrito casos de endocarditis con cultivos negativos causados por *T. whipplei*. Se presenta como fibrosis importante con inflamación leve, que amerita exploración valvular.

Existen otros hallazgos cutáneos distintos a la hiperpigmentación, como los nódulos subcutáneos. Las biopsias demuestran una dermatitis/paniculitis no específicas con inclusiones intracelulares por macrófagos PAS positivas. También se pueden encontrar otras manifestaciones tempranas de la enfermedad de Whipple en pulmón, hígado o músculo.

- El método diagnóstico de elección es la endoscopia gastrointestinal alta. Macroscópicamente, la mucosa duodenal puede observarse pálida con vellosidades

intestinales gruesas y dilatadas y vasos linfáticos ectásicos. Histológicamente, las biopsias intestinales se caracterizan por la presencia de macrófagos espumosos en la lámina propia. El citoplasma de los macrófagos contienen grandes cantidades de partículas que son PAS-positivas y resistentes a diastasas, pero negativas a la tinción de Ziel-Nielsen. Se deben de tomar al menos 5 biopsias de distintos sitios del duodeno. En los casos que la tinción de PAS de las biopsias duodenales es negativa, se deben obtener biopsias de otros sitios (líquido cefalorraquídeo, cerebro, ganglios linfáticos, líquido sinovial o tejidos blandos, válvulas cardiacas, médula ósea y raramente en biopsias de piel, hígado, músculo u ojo).

- PCR: La determinación de la secuencia de nucleótidos del genoma RNA 16S de *T. whipplei* permitió el desarrollo de sistemas de PCR con alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, no debe realizarse el diagnóstico de enfermedad de Whipple de forma automática en pacientes con un resultado aislado, ya que los resultados falsos-positivos pueden ocultar otros diagnósticos. Adicionalmente, pueden ocurrir errores metodológicos como contaminación ambiental y dificultades en la realización de PCR en los cortes de parafina.
- Inmunohistoquímica: El examen histológico se puede realizar al emplear anticuerpos específicos contra *T. whipplei*. De hecho, este método es más sensible que la tinción de PAS y se puede identificar en tejidos con PAS negativo.
- También se ha empleado la microscopía electrónica, cultivos o serología con presencia de anticuerpos IgM; sin embargo, todos los anteriores no se recomiendan por implicaciones técnicas o carecer de impacto en la decisión clínica.

El medicamento de elección por muchos años fue la tetraciclina; sin embargo, la tasa de recaída es del 35% en pacientes tratados con tetraciclinas. Se ha demostrado eficacia en la utilización de co-trimexazole o una combinación de penicilina y estreptomina. Una

alternativa en casos de reacciones alérgicas a la penicilina, cefalosporinas o carbapenémicos, es la utilización de cloranfenicol. En caso de presentar recaídas, a pesar de un adecuado tratamiento antibiótico, se puede emplear citoquinas Th1, como el interferón gamma. Sin embargo esta terapia debe administrarse únicamente en pacientes con recaída documentada y sin lesiones cerebrales inflamatorias. **(16)**

INFECCIONES OPORTUNISTAS Y ENTEROPATÍA POR HIV

Previo a la era HAART (terapia antiretroviral altamente efectiva), eran comunes las infecciones oportunistas del tracto gastrointestinal e incluían a patógenos exóticos. La enteropatía se caracteriza por atrofia de las vellosidades sin hiperplasia de las criptas (indicativo de la incapacidad para reparar la superficie absortiva) pero con respuesta inmune y células caliciformes normales. La proporción de infecciones oportunistas (Cytomegalovirus, *Cryptosporidium* sp, *Schistosoma mansoni* sp, y *Strongyloides stercoralis*) ha disminuido, pero aun se presentan en una pequeña proporción de pacientes con terapia HAART y dispepsia. **(6)**

La enteropatía idiopática asociada a SIDA o enteropatía a VIH se puede diagnosticar una vez que se han excluido otras causas infecciosas identificables de diarrea.

La etiología es multifactorial, incluyendo un incremento en la inflamación y en la respuesta inmune, con disminución en la reparación y regeneración de la mucosa. Hay una depleción masiva y progresiva de los linfocitos T CD4 de memoria gastrointestinal durante la etapa temprana de la infección por VIH, que provoca la falla del mantenimiento en la barrera de la mucosa intestinal, permitiendo la traslocación de derivados bacterianos como lipopolisacáridos, peptidoglucanos y material viral. Estos productos permiten la

activación del sistema inmunológico gastrointestinal y sistémico por medio de la estimulación del sistema inmune innato por receptores Toll-like.

El yeyuno es el sitio más afectado por VIH, asociado con atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. **(17)** Se recomienda la toma de múltiples biopsias, incluso de mucosa con apariencia normal, de estómago y duodeno, para distinguir estas infecciones de trastornos funcionales. **(6)**

Se ha propuesto que existe una relación entre los niveles plasmáticos de citrulina, un aminoácido, y la función intestinal, con los siguientes valores: $<10 \mu\text{mol/L}$ representando la atrofia total difusa de las vellosidades; $10\text{-}30 \mu\text{mol/L}$ para la atrofia no extensa o parcial y $>30 \mu\text{mol/L}$ en sujetos normales.

Creen y cols, demostraron que en los pacientes con lesiones destructivas del intestino proximal presentan disminución en los niveles de citrulina ($<20 \mu\text{mol/L}$) en presencia de la atrofia crónica de las vellosidades (ej. enfermedad celiaca, enteropatía tropical y varias enteropatías infecciosas). Resultados similares se han reportado en pacientes con enteropatía por VIH o enfermedades infecciosas intestinales severas.

Papadia y cols, reportaron correlación significativa entre los niveles de citrulina y la profundidad de las criptas en pacientes con ET; así mismo que el incremento en la profundidad de éstas es el cambio más temprano de la mucosa intestinal en los pacientes infectados por VIH, y podría sugerir que los niveles circulantes de citrulina son un marcador confiable de los cambios funcionales y morfológicos de la mucosa intestinal en pacientes con VIH. **(18)**

MICROSPORIDIASIS

La microsporidia es un microorganismo intracelular obligado, el cual se ha reclasificado de protozoo a hongo. **(17)** Se relaciona con infección de HIV/SIDA, receptores de transplante con diarrea intratable y también puede infectar a viajeros inmunocompetentes. Las microsporidias más prevalentes identificadas en humanos son *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon* spp. **(6)**. Es un patógeno que se somete a una reproducción inicialmente asexual y posteriormente por esporogonias que producen esporas de pared gruesa. Posterior a la ingesta, el organismo es liberado de la espora y el polo tubular penetra la pared celular del hospedero, inyectando el citoplasma y el núcleo a través de éste para dar inicio a la infección.

La microsporidiasis tiene una distribución mundial. En Estados Unidos se ha reportado una prevalencia en la población general del 0.16% y se incrementa hasta 1.5% en sujetos VIH positivos con diarrea.

Se transmite por medio de alimentos y agua y probablemente de persona a persona. Las especies de microsporidia presentes en los animales son infecciosas para los humanos.

Se manifiesta como un cuadro enteral agudo en niños y adultos con una respuesta inmune normal. **(19)**. En caso de inmunodeficiencia se presenta diarrea acuosa no inflamatoria y alteraciones en la absorción, pérdida de peso, dolor abdominal, náusea, vómito, fiebre, colangitis esclerosante y colitis. La morfología duodenal es normal en la mayoría de los pacientes, con casos aislados puede haber atrofia de las vellosidades y puede existir un infiltrado inflamatorio aumentado en la lámina propia.

Generalmente el diagnóstico es difícil. La observación de microsporidia en muestras de heces es difícil por su tamaño pequeños de 1 a 2 micras². La microscopía electrónica es la prueba diagnóstica de oro para identificar el polo filamentoso y otras estructuras celulares.

(11) Se han empleado las tinciones de tricromo y calcofluor pero el PCR de muestras tisulares (ej. biopsias, heces, aspirado duodenal, orina) tiene una mayor sensibilidad: detección de 10^2 a 10^4 por PCR versus 10^6 /mL en la tinción de heces. **(13)** Las biopsias particularmente del duodeno, pueden ser útiles en el diagnóstico. **(6)**

El albendazol es efectivo para el tratamiento de otras infecciones distintas a *E. bienensii*, a una dosis de 400 a 800 mg cada 12 horas en adultos o 15 mg/kg dos veces al día en niños por 7 días. *Encephalitozoon bienensii* no responde a albendazol pero si los hace a fumagilina que es más tóxica. El aumento en la cuenta de CD4 es un elemento fundamental en los pacientes con VIH/SIDA con tratamiento antiretroviral; así como el monitoreo de la toxicidad inducida por medicamentos inmunosupresores en pacientes con trasplante de órganos. **(19)**

GIARDIASIS

G. lamblia se considera la enfermedad más común causante de diarrea transmitida de forma fecal-oral. La infección es causada por la ingesta de quistes en agua o alimentos contaminados, dedos o manos contaminados con quistes de la tierra, o por vía sexual cuando los quistes se encuentran adheridos en la piel perianal y son ingeridos por los dedos o la lengua. La cloración del agua en las albercas no inactiva a los quistes.

La giardiasis es más común en la edad pediátrica en la región de los trópicos, presentándose la infección a cualquier edad en las regiones no endémicas. **(19)**. A nivel mundial, se reportan 280 millones de casos por año. **(6)**

Los síntomas más comunes son dolor abdominal, náusea y diarrea acuosa severa. **(6)** El periodo de incubación es de 8 días (mediana). La infección aguda se manifiesta con la aparición de diarrea acuosa con heces amarillentas y flatos malolientes, distensión abdominal y ocasionalmente síntomas febriles sin parásitos en las evacuaciones. Hay

hiporexia y anorexia exacerbada por la náusea, astenia y pérdida de peso. Los pacientes muy sintomáticos pueden presentar mala absorción de grasa, xilosa y vitamina B12 con aumento en el peso de las heces. La disminución en la absorción y la digestión puede ser ocasionada por un incremento en la apoptosis, la pérdida en la adhesión de las uniones estrechas y el daño de la membrana luminal de los enterocitos. La mucosa del íleon es normal. Es rara la deficiencia de folatos. **(19)** A nivel del intestino delgado la histopatología varía desde la atrofia parcial de las vellosidades hasta cambios no visibles; sólo 3.7% de los casos en adultos muestran alteraciones, con atrofia leve de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e inflamación leve de la lámina propia. Los trofozoitos se observan más comúnmente en la mucosa duodenal, (82.5%), pero raramente en la mucosa del antro gástrico (8.7%), mucosa del yeyuno (2.1%), mucosa del íleon (12.1%) y colon (0.4%).

Los cambios descritos a nivel molecular incluyen la reducción de la actividad de las disacaridasas y proteasas intestinales. Puede no ser aparente a nivel histológico, la disrupción del borde en cepillo de las microvellosidades y el aumento en la permeabilidad epitelial con sobrecrecimiento bacteriano. **(6)**

El diagnóstico de la giardiasis se puede establecer por numerosos métodos, incluyendo muestras de heces (vistas con microscopio de luz o ELISA) y biopsias duodenales. Otro método es el análisis del contenido del aspirado duodenal. Se ha desarrollado recientemente el ensayo de fluorescencia de anticuerpos directos en muestras de heces siendo relativamente sensible para la detección de antígenos del parásito.

Los trofozoitos de *G. lamblia* no se observan fácilmente, en las biopsias duodenales teñidas con hematoxilina-eosina (H y E), y pueden ser omitidos o interpretados como fragmentos de células citoplasmáticas epiteliales, moco o artefactos (como suciedad). La apariencia de *G. lamblia* es más sutil cuando se adhiere a la superficie de la mucosa o se

localiza dentro del citoplasma de las células epiteliales. Las tinciones especiales con inmunohistoquímica con Giemsa o tricromo pueden ayudar en la demostración del parásito en las biopsias duodenales, pero puede aparecer de forma muy discreta y apenas visible.

El C-kit (CD117) se localiza en el cromosoma 4 (4q11-q12) y se requiere para la maduración temprana de las células hematopoyéticas y melanocitos y para la migración de las células germinales. Se expresa en una gran variedad de neoplasias y de células normales como los mastocitos, melanocitos, células precursoras mieloides, células intestinales de Cajal, células basales de la piel y epitelio de los conductos de la glándula mamaria.

Sinelnikov y cols, concluyeron que el C-kit, es el método más útil en el diagnóstico de giardiasis comparado con las tinciones de hematoxilina y eosina, Giemsa y tricromo. La inmunoreacción se manifiesta como la tinción importante de ambos núcleos y de forma parcial en la membrana del parásito; así mismo permite identificar a *G. lamblia* en una localización tanto intraluminal como intraepitelial. Otra ventaja de éste método es su disponibilidad y relativo bajo costo. **(20)**

El metronidazol es un tratamiento efectivo: 250 mg 3 veces al día por 10 días o una dosis de 2 gramos al día por 3 días consecutivos. El tinidazol (2 gramos), con una vida media mas larga que el metronidazol, es efectivo como monodosis, con una respuesta de 93% de los casos y un mejor perfil de efectos adversos. La persistencia de los síntomas después de la erradicación del parásito, puede estar relacionado con intolerancia a la lactosa e irritabilidad intestinal post-infecciosa. Es esencial descartar enteropatías, principalmente enfermedad celiaca, en los pacientes que fracasan en la ganancia de peso posterior al tratamiento. **(19)**

JUSTIFICACIÓN

Existe múltiples causas de enteropatía, entre las que destacan la autoinmune, inflamatoria, secundaria a medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos), asociada a agentes biológicos (virus, bacterias y parásitos), la enfermedad celiaca, el esprue tropical y la enfermedad de Whipple entre otras menos frecuentes.

Los pacientes con enteropatía presentan múltiples manifestaciones digestivas y en su mayoría sistémicas con alteraciones en la absorción y pérdida de peso. Durante la última década, con la introducción de la Enteroscopia y videocápsula endoscópica han logrado reconocer de manera oportuna algunas enfermedades con tratamiento específico. Sin embargo, la accesibilidad a este tipo de estudios sigue siendo complicada.

A pesar de contar con múltiples métodos diagnósticos no invasivos para el diagnóstico de enteropatía, la biopsia de intestino delgado es la herramienta con mayor certeza para el diagnóstico diferencial de las enteropatías. El curso clínico de la enfermedad es largo y lento, pero un número importante de pacientes desarrollan complicaciones graves.

Asimismo, los hallazgos histopatológicos del intestino delgado han sido poco estudiados y no todos los Centros Médicos cuenta con patólogos expertos en intestino delgado y enteropatías. Se han propuesto como métodos de apoyo tinciones especiales y estudios de inmunohistoquímica para incrementar la certeza diagnóstica.

En México, aún se cuenta con poca información sobre la prevalencia de enteropatías por lo que se propuso evaluar las biopsias de intestino delgado y realizar un estudio de inmunohistoquímica, para conocer la prevalencia de las diferentes causas de enteropatía en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que existen múltiples causas de enteropatía y a que se presentan con diversas manifestaciones digestivas y sistémicas, sin tener hasta el momento una prevalencia reportada en nuestro medio, se decidió realizar un estudio para conocer cuál es la prevalencia de enteropatía en pacientes con síndrome de absorción intestinal deficiente con biopsias de intestino delgado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo comprendido entre enero 2006 hasta diciembre de 2012.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

1. Conocer la prevalencia de las diferentes causas de enteropatía en pacientes con síndrome de absorción intestinal deficiente entre enero 2006 hasta diciembre de 2012.

Objetivos secundarios

1. Caracterizar por técnicas de inmunohistoquímica las diferentes enteropatías en nuestra población.
2. Describir las características anatómo-patológicas del intestino delgado en los pacientes con enteropatía y síndrome de absorción intestinal deficiente.
3. Describir las características demográficas y clínicas de pacientes con enteropatía y síndrome de absorción intestinal deficiente.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se evaluaron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de absorción intestinal deficiente (diarrea, pérdida de peso y anemia o deficiencia de vitaminas y minerales), que cuentan con estudio endoscópico, laparoscópico o cirugía, y toma de biopsias del intestino delgado, derechohabientes del IMSS, con seguimiento mínimo de un año en el Servicio de Gastroenterología, Cirugía o Medicina Interna, de la UMAE Hospital de Especialidades durante la última década.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Se incluyeron todos los pacientes con síndrome de absorción intestinal deficiente y biopsias de intestino delgado (duodeno, yeyuno o íleon), que contaron con laminillas, bloques de parafina y reporte de histopatología en el servicio de Anatomía Patológica, y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes mayores de 17.1 años
- 2.- Hombres y mujeres.
- 3.- Que tuvieron dos o más especímenes de intestino delgado.

Criterios de exclusión

1. Paciente con reporte de pólipos o poliposis en Intestino delgado
2. Paciente con reporte de neoplasia en intestino delgado
3. Pacientes con reporte de malformación vascular en intestino delgado
4. Pacientes con reporte de enfermedad de Crohn.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con muestra insuficiente para diagnóstico (espécimen de intestino delgado mal fijado o mal conservado, material insuficiente para los cortes de inmunohistoquímica), que la muestra no cumpla con los criterios para considerar el espécimen de buena calidad.

REALIZACION DEL ESTUDIO

Los pacientes con síndrome de absorción intestinal deficiente, biopsias de intestino delgado y estudio histopatológico, que cumplieron con los criterios, fueron evaluados y se recabaron los datos de la historia clínica así como valores basales de laboratorio.

Evaluación

A todos los pacientes se les realizó:

- a) Evaluación clínica: Se recabó la historia clínica del expediente clínico.

- b) Estudios basales de laboratorio: Se recabaron del expediente clínico.
- Biometría hemática completa
 - Química sanguínea completa y electrolitos séricos
 - Parámetros nutricionales: albúmina, globulinas, colesterol, triglicéridos, DHL, Na, K, Cl, P, Mg, Ca,
 - PCR, VSG.
 - Inmunología y anticuerpos
- c) Biopsia de intestino delgado.
- d) Estudio de inmunohistoquímica: CD-3, CD-4 y CD-8.

a) Evaluación clínica

Se recabó de cada sujeto el formato de historia clínica (HC), el cual fue vaciado a una base de datos por el investigador responsable.

b) Estudios de laboratorio

Se obtuvo de cada paciente el resultado de las pruebas bioquímicas con relación temporal a la biopsia de intestino delgado (± 3 meses).

c) Biopsia de intestino delgado

La biopsia de intestino delgado se realizó bajo la técnica convencional por endoscopia, colonoscopia, enteroscopia o laparoscopia; fue fijada en formalina al 10% y fue procesada bajo la técnica habitual; posteriormente fueron teñidas con Hematoxilina-eosina, PAS con diastasa (Ácido periódico de Schiff) y en algunos casos con tricrómico de Masson. **(21)**

Todas las biopsias fueron evaluadas por dos patólogos con experiencia en intestino delgado, y estuvieron cegados a los resultados clínicos y de laboratorio. La enteropatía fue evaluada de acuerdo a la presencia o ausencia de tres criterios: infiltrado inflamatorio agudo o crónico, atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas.

El infiltrado inflamatorio agudo se define por el engrosamiento de la mucosa, el cual separa las criptas una de las otras y de la *muscularis mucosae*. Las vellosidades muestran edema y la presencia de células inflamatorias. La lamina propia debe presentar conglomerados de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos a lo largo de las criptas o adyacente a los capilares dilatados. La característica más confiable para discriminar a la inflamación aguda es la arquitectura regular de las criptas.

El infiltrado inflamatorio crónico se define por los cambios en la arquitectura de las vellosidades manifestados con el aumento en su longitud y grosor, la apariencia en “palillo” del borde superior, atrofia y el acortamiento irregular o difuso de las mismas. Las criptas pueden estar ramificadas, acortadas, con atrofia o agrupadas. **(22)**

La atrofia de vellosidades se define por la disminución del tamaño y de la función de la vellosidad intestinal. Las vellosidades normales son delgadas, y la relación normal cripta-vellosidad es variable desde 3:1 a 5:1. En el caso de la atrofia se observa una relación vellosidad-cripta menor a 3:1 con las vellosidades presentes.

Hiperplasia de criptas, se define por aumento de tamaño de las criptas intestinales, debido a que sus células han aumentado en número, siempre que no sea de origen neoplásico.

Los criterios para considerar el espécimen de buena calidad fueron: la presencia de vellosidades y lamina propia, el marcador de profundidad ideal es la presencia de *muscularis mucosae*.

d) Estudio de inmunohistoquímica

De cada sujeto se utilizaron dos especímenes de intestino delgado fijadas en formalina al 10% e incluidas en bloques de parafina. De cada espécimen se realizaran cortes en serie de 4 micras cada uno. La aplicación de los anticuerpos CD3, CD4 y CD8 (QuimLab S.A de C.V. Pennsylvania 291-3, Col. Ampl. Nápoles 03840, México, D.F), se realizó de manera automatizada a una dilución de 1:100 para diferenciar la distribución de los linfocitos localizados de forma intraepitelial o en la lámina propia. El resultado fue interpretado por un patólogo experto en inmunohistoquímica; realizando la evaluación de acuerdo a las siguientes variables tras la realización de inmunohistoquímica:

La atrofia de vellosidades se evaluó de forma subjetiva y semicuantitativa con una escala de 0-3, donde 0 representa la ausencia de atrofia (normal) y de 1 a 3 representa una atrofia leve, moderada y severa, respectivamente.

La cuantificación de los linfocitos intraepiteliales y subepiteliales se realizó de forma semicuantitativa de acuerdo al porcentaje del área total de las vellosidades evaluadas o el porcentaje del área de la lámina propia con infiltración de células inflamatorias. **(Tabla 4)**

(23)

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Variables:

Enteropatía: Término genérico que designa las afecciones o patologías del intestino.

Síndrome de absorción intestinal deficiente: Se define como un conjunto de signos y síntomas (diarrea, esteatorrea, lineteria, déficit de nutrimentos, etc) secundario a un defecto de la mucosa para absorber los nutrimentos.

Atrofia de vellosidades: Disminución del tamaño y de la función de la vellosidad intestinal. Las vellosidades normales son delgadas, y la relación normal cripta-vellosidad es variable desde 3:1 a 5:1. En el caso de la atrofia se observa una relación vellosidad-cripta menor a 3:1 con las vellosidades presentes.

Hiperplasia de criptas: Aumento de tamaño de las criptas intestinales, debido a que sus células han aumentado en número, siempre que no sea de origen neoplásico.

Infiltrado inflamatorio agudo: engrosamiento de la mucosa, el cual separa las criptas una de las otras y de la *muscularis mucosae*. Las vellosidades muestran edema y la presencia de células inflamatorias. La lamina propia debe presentar conglomerados de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos a lo largo de las criptas o adyacente a los capilares dilatados. La característica más confiable para discriminar a la inflamación aguda es la arquitectura regular de las criptas.

Infiltrado inflamatorio crónico: son cambios en la arquitectura de las vellosidades manifestados con el aumento en su longitud y grosor, la apariencia en “palillo” del borde superior, atrofia y el acortamiento irregular o difuso de las mismas. Las criptas pueden estar ramificadas, acortadas, con atrofia o agrupadas.

Tinción de Hematoxilina/Eosina (H/E): Consiste en la tinción de los núcleos mediante una hematoxilina y transformada en hemateína a la que se le añade una sustancia mordiente o fijadora para formar una laca (para tal fin se usan sales metálicas de aluminio, plomo o hierro). Los núcleos se colorean de azul, azul morado, violeta, pardo oscuro o negro, dependiendo de los agentes oxidantes y mordientes que se utilizaron. El citoplasma y material extracelular se tiñe utilizando la eosina que les confiere diversos grados de color rosado.

Tinción Giemsa: Técnica formada por varios colorantes; los tintes neutros utilizados combinan el azul de metileno como tinte básico y la como tinte ácido. El azul de metileno, es un colorante metacromático, de ahí que muchas estructuras se tiñan de púrpura y no de azul. El pH de coloración es crítico y se debe ajustar idealmente según diversos fijadores. La gama del pH debe estar entre 6.4 y 6.9. Para muestras histológicas, los resultados se obtienen en muestras fijadas con formol, incluidas en parafina y cortadas entre 3 y 6 micras. Las reacciones metacromáticas, se definen como colorante que al entrar en contacto con la sustancia a teñir cambian su color original. Se emplea para poner de manifiesto las rickettsias localizadas dentro de células huéspedes, la tinción de frotis de sangre en el examen de protozoos, en la técnica de citoconcentración para parásitos sanguíneos y la tinción diferencial de zonas con alto contenido de ADN.

Tinción de PAS (ácido periódico de Schiff): Permite la determinación del glucógeno, de las mucinas, de los mucopolisacáridos neutros así como de los filamentos y esporas. El ácido periódico transforma los glicoles en aldehído. El reactivo de Schiff, destañado por el ácido sulfúrico, reacciona con los aldehídos libres formando un producto de condensación de color rojo, contra teñido con la hematoxilina. Es útil en la tinción de algunas membranas, células caliciformes en la mucosa del intestino o fibras reticulares que están rodeados por hidratos de carbono.

Tricómico de Masson: Es una técnica de coloración especial que permite visualizar claramente las fibras de colágeno tipo I que forman las fibras gruesas o haces, diseñados para dar resistencia; también evidencia, aunque en menor resistencia, las fibras reticulares. Se emplean tres colorantes para diferenciar el núcleo celular, el citoplasma y las fibras de colágeno.

Inmunohistoquímica: Grupo de técnicas de inmunotinción que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o tejidos utilizando anticuerpos marcados.

Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los antígenos correspondientes. Esta reacción es visible solo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración.

La enfermedad celiaca es una de las enfermedades que tiene como hallazgo histológico característico al incremento de los linfocitos intraepiteliales (IELs), de los cuales la mayoría son linfocitos T activados, incluidos el tipo alfa/beta y delta/gamma. El inmunofenotipo dominante en la enfermedad celiaca es CD3+/CD8+. De forma general, no se indica la tinción para CD3 para la evaluación rutinaria de las biopsias duodenales en enfermedad celiaca. Sin embargo, la inmunohistoquímica de CD3 puede ser útil cuando hay duda en el incremento de IELs o si alguna sección es difícil de evaluar por razones técnicas **(24)**.

Clasificación de Marsh-Oberhuber: El sistema de clasificación de las lesiones observadas en la enfermedad celiaca se estableció por Marsh quien propuso un sistema de cuatro grados para englobar los cambios histológicos. Posteriormente se revisó para fines clínicos y diagnósticos y se conoce como el sistema de clasificación de Marsh Oberhuber o Marsh modificado. Dichos grados corresponden a los siguientes tipos de lesiones: Grado 0 (preinfiltrativo), grado 1 (infiltrativo), grado 2 (infiltrativo hiperplásico), grado 3 (destrucción plana) y grado 4 (hipoplasia total atrófica). Corazza y Villanacci simplificaron la clasificación de la enfermedad celiaca propuesta por Marsh y Oberhuber incorporando esta en tres categorías principales: no atrófica (grado A), y atrófica (grado B), el grado B se subdivide en B1 con la relación vellosidad cripta menor a 3:1 con vellosidades presentes; y B2 con mucosa plana por ejemplo atrofia de vellosidades parcial y total. Las lesiones no atróficas (grado A) se caracterizan por un aumento de los linfocitos intraepiteliales con arquitectura de las vellosidades normal.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvo en cuenta:

1. La prevalencia de enteropatías en nuestra población es variable, la menos prevalente es el esprue tropical (en India hasta 100 000 casos con una mortalidad del 10%), seguida por la enfermedad celiaca hasta 0.03 a 0.5 por 100 habitantes, población general del 0.16% y se incrementa hasta 1.5% en sujetos VIH positivos con diarrea; un 60 a 70% de pacientes que consumen AINEs pueden tener una enteropatía, enteropatía por analgésicos no esteroideos (AINEs) en Europa se reporta un consumo diario de 42.82 a 74.17 dosis/1000 habitantes en 2007, con un incremento del 25.1% del 2002 al 2007.
2. Una precisión del $\pm 5\%$
3. Intervalo de confianza al 95%

Con los supuestos anteriores se requiere estudiar un mínimo de 72 pacientes.

Fórmula utilizada:

$$n = \frac{z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2}$$

Donde:

$z^2_{1-\alpha/2}$ = número de error estándar alejados de la media

P = Porcentaje de pacientes con la patología de interés

d^2 = precisión, diferencia esperada del valor calculado y la proporción real

Sustituyendo en la fórmula:

$$z^2_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$P = 25\%$$

$$d^2 = 10\%$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.25) * (1 - 0.25)}{(0.10)^2} = 72$$

Análisis estadístico

Las características demográficas de los sujetos se describieron en términos de promedios (\pm desviación estándar), mediana (intervalos), y porcentajes. Se calculó la prevalencia de enteropatías. Las variables cualitativas se compararon entre grupos con prueba de X^2 y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se consideró estadísticamente significativa a un valor de $p \leq 0.05$. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Recursos para el estudio.

Recursos Humanos: Participaron en el protocolo médicos del Servicio de Gastroenterología, Endoscopia y Patología.

Recursos Materiales: Se utilizaron recursos del IMSS.

Preceptos Éticos.

La presente investigación tomó como base de juicio las normas éticas de obligación universal para la investigación en humanos adoptados por la Secretaría de Salud e indicadas en el título V, artículos del 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en las normas relativas de ética de investigación biomédica en humanos fijadas en la Declaración de Helsinki y modificadas en la Asamblea Médica Mundial en Hong Kong.

Cada procedimiento de biopsia de intestino delgado realizado fue autorizado y firmado por escrito por el paciente, fue informado ampliamente de dicho procedimiento por su servicio tratante del hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI (anexo 1). En el momento de la captura de los datos se registró el nombre del paciente, pero se le asignó una clave numérica de identificación, la cual sirvió para identificar cada caso en el momento del proceso de datos.

Este trabajo de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con folio R-2013-3601-107

RESULTADOS

Durante el lapso comprendido de enero de 2006 a diciembre de 2012, se encontraron 1972 registros de biopsias del tracto gastrointestinal en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI; de los cuales, 834 (42%) correspondieron a biopsias de intestino delgado. De éstos, solo 476 (57%) registros fueron útiles, ya que los otros 358 (43%) registros cumplían con criterios de exclusión (39 neoplasias, 23 pólipos, 21 enfermedad inflamatoria intestinal y 275 sin diagnóstico reportado). Posteriormente se procedió a la búsqueda del material histopatológico, encontrando 256 casos con laminillas, las cuales fueron revisadas por un primer patólogo, el cual solo seleccionó 93 casos que cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio. Dichos casos fueron revisados nuevamente por un segundo patólogo quien determinó el sitio más representativo del espécimen para la realización del microarreglo destinado a la aplicación de la inmunohistoquímica.

En la tabla 1 se presentan las características generales de la población, así como los diagnósticos clínicos que motivaron el inicio del protocolo de estudio y los diagnósticos histopatológicos encontrados.

Al evaluar las comorbilidades asociadas, el 42% de los pacientes no presentaba ninguna, mientras que en el 13% se documentaron enfermedades reumatológicas (lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide), en 11% hipotiroidismo, en 7% hipertensión arterial y en 5% diabetes mellitus; las otras menos comunes fueron bronquiectasias, candidosis esofágica, enfermedades cardiovasculares, gastropatía atrófica, hepatopatía, leucemia, VIH y esclerosis múltiple.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

| CARACTERÍSTICAS GENERALES | | |
|---|----------------------|----------------------|
| | Masculino | Femenino |
| Edad (años) | 44.1 (\pm 17.8) | 51.2 (\pm 16.6) |
| IMC (m/kg ²) | 23.67 (\pm 4.39) | 22.78 (\pm 7.25) |
| Leucocitos | 5652 (\pm 3350) | 6523 (\pm 2732) |
| Hemoglobina | 14.05 (\pm 2.71) | 13.31 (\pm 2.26) |
| VSG | 12.72 (\pm 14.46) | 17.78 (\pm 17.26) |
| PCR | 1.44 (\pm 2.68) | 0.46 (\pm 0.69) |
| DIAGNÓSTICO CLÍNICO | | |
| Enfermedades tracto gastrointestinal | 0 | 7 |
| Anemia o enfermedad hematológica | 1 | 3 |
| Diarrea crónica | 13 | 20 |
| Dolor abdominal | 0 | 1 |
| Enfermedad celiaca | 1 | 4 |
| Probable enfermedad inflamatoria intestinal | 2 | 3 |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico | 2 | 5 |
| Patología anorectal | 0 | 2 |
| Inmunodeficiencia común variable | 2 | 2 |
| Hemorragia de tubo digestivo oculto | 2 | 0 |
| DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO | | |
| Normal | 2 | 2 |
| Linfocitosis intraepitelial | 11 | 17 |
| Atrofia de vellosidades | 9 | 11 |
| Edema de la lámina propia | 0 | 1 |
| Tuberculosis intestinal | 1 | 0 |
| Citomegalovirus | 0 | 1 |
| Linfocitosis y atrofia | 12 | 24 |
| Linfocitosis y edema de lámina propia | 1 | 0 |
| Atrofia e hiperplasia de tejido linfoide | 0 | 1 |

IMC: Índice de masa corporal

El tratamiento más prescrito fueron los inhibidores de bomba de protones (38%) y posteriormente ningún tratamiento farmacológico (15%), la dieta sin gluten, inmunoglobulinas intravenosas y loperamida con 5% cada uno.

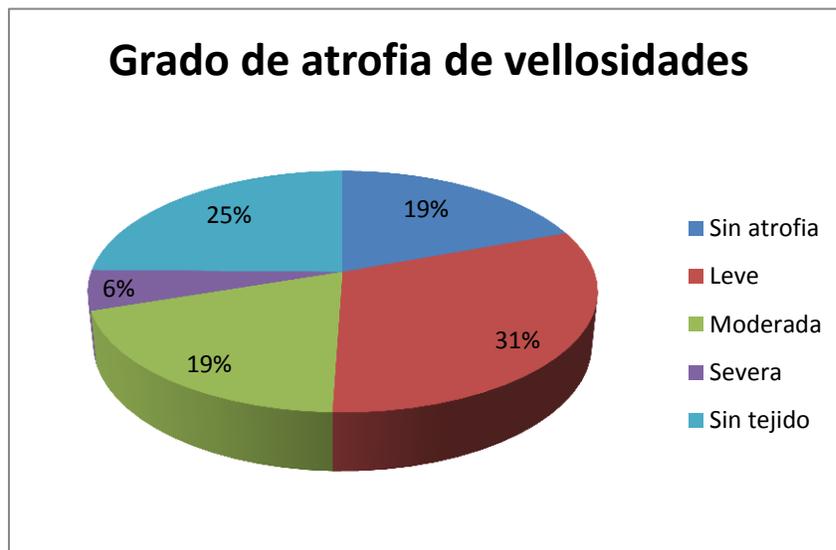
En cuanto a los hallazgos de estudios de imagen, se reportó como anormal un 61% de los tránsitos intestinales (principalmente por engrosamiento de los pliegues, dilatación de asas y floculación del medio de contraste) realizados a 13 pacientes.

De lo reportado en los estudios de endoscopia, lo más común fueron hallazgos en relación a enfermedad ácido péptica (40%), seguido de gastropatía crónica (23%) y estudios endoscópicamente normales (16%). Mientras que los hallazgos más comunes en la colonoscopia fueron estudios normales (28%), ileítis (21%) y divertículos (17%).

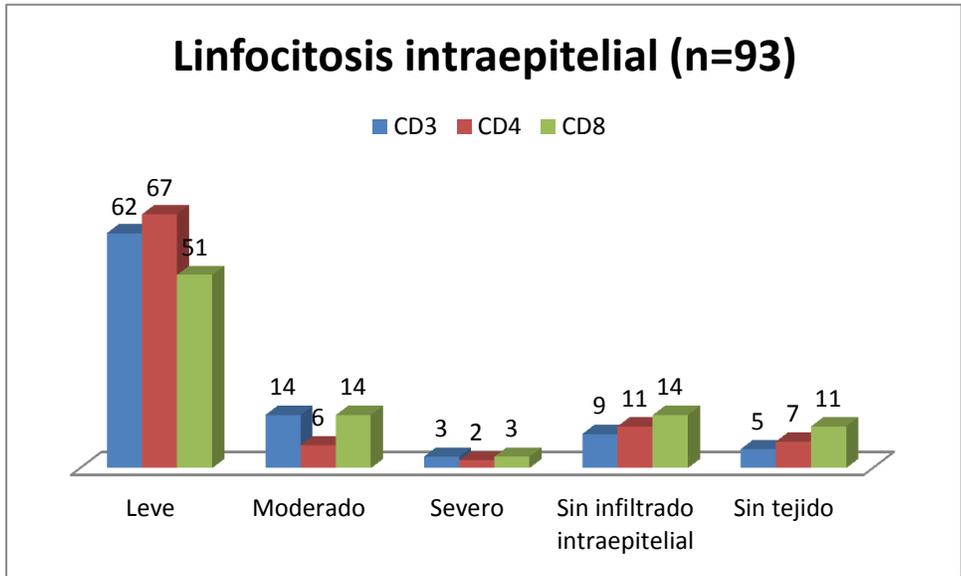
Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron la combinación de atrofia de vellosidades y linfocitosis intraepitelial en el mismo espécimen (41%) seguida de linfocitosis intraepitelial aislada (38%) y solo atrofia de vellosidades (17%), aunque también se documentó edema de la lámina propia e hiperplasia del tejido linfoide y especímenes sin alteraciones evidentes. En la gráfica 1 se describen el grado de atrofia documentado en el momento de analizar los especímenes en la técnica de microarreglo.

Los resultados de la inmunohistoquímica de cada anticuerpo (CD3, CD4 y CD8) se analizaron en dos compartimientos: el primero a nivel de linfocitosis intraepitelial (gráfica 2) y el segundo a nivel de linfocitosis subepitelial o localizado en la lámina propia (gráfica 3). La linfocitosis intraepitelial fue en su mayoría de grado leve con los tres anticuerpos (con un discreto predominio en el grupo de CD4), mientras que con la tinción que presentó menor infiltrado intraepitelial fue CD8. En cuanto a la linfocitosis subepitelial o presente en la lámina propia, se observó un predominio de CD8 en el grado 0 (menos del 5%), de CD4 en el grado 2 y 3 (más del 30% y más del 60% respectivamente), mientras que en grado 1, no hubo predominio de ningún anticuerpo.

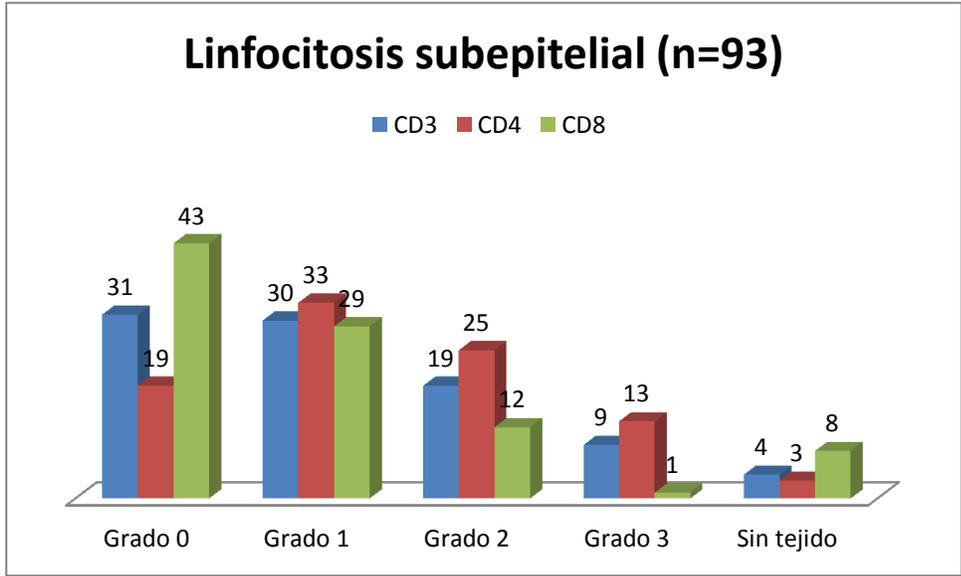
Al realizar el análisis de los especímenes mediante la técnica de microarreglos y correlacionarlos con los antecedentes clínicos, se documentaron diversas alteraciones en los pacientes con diarrea crónica, como atrofia grado 1 (figura 1a, 1b, 1c, 1d); atrofia grado 2 en un paciente con exposición previa a isoniazida (figura 2a, 2b, 2c) o con inmunodeficiencia común variable (figura 4a, 4b, 4c, 4d); o atrofia grado 3 de las vellosidades (figura 3a, 3b, 3c). Otros casos que presentaron cambios de interés, fueron la asociación de esclerosis múltiple y probable enfermedad inflamatoria intestinal (figura 5a, 5b); enfermedad por reflujo gastroesofágico y artritis reumatoide (figura 6a, 6b), infección por VIH y diabetes mellitus tipo 2 (figura 7a, 7b); enfermedad de Whipple (figura de 8a, 8b, 8c, 8d); enteritis por citomegalovirus con leucemia mielocítica aguda (figura 9a, 9b, 9c, 9d) y un caso con tuberculosis intestinal (figura 10a, 10b, 10c, 10d).



Gráfica 1. Grado de atrofia de las vellosidades, evaluadas en la tinción de H&E del microarreglo



Gráfica 2. Comparación de los distintos grados de linfocitosis intraepitelial en las vellosidades intestinales, evaluadas con CD3, CD4 y CD8.



Gráfica 3. Comparación de los distintos grados de linfocitosis intraepitelial en las vellosidades intestinales, evaluadas con CD3, CD4 y CD8.

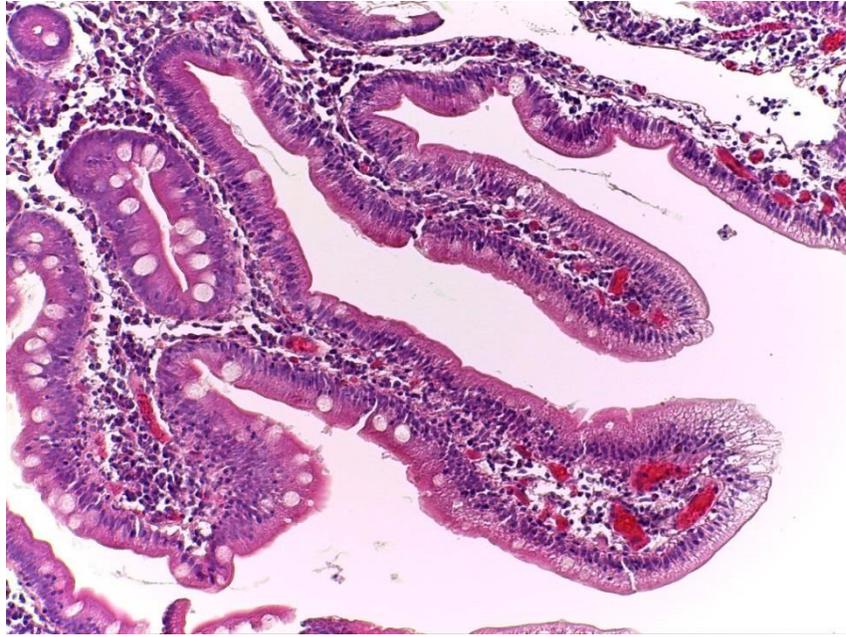


Imagen 1a. Caso con diarrea crónica y atrofia de las vellosidades leve o grado 1 (tinción H&E, 20x)

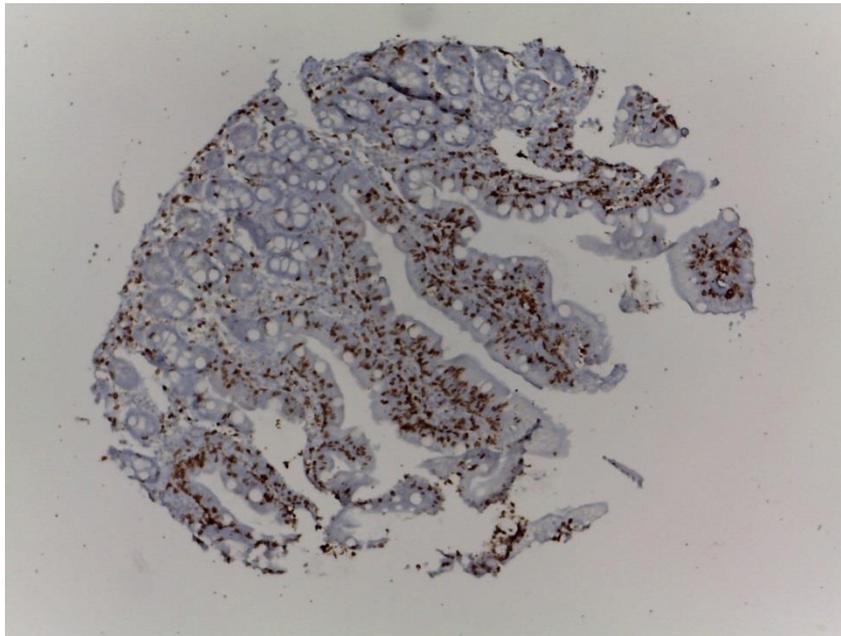


Imagen 1b. Caso con diarrea crónica y linfocitos CD3+ grado 2 en lámina propia (tinción inmunohistoquímica CD3, 10x)

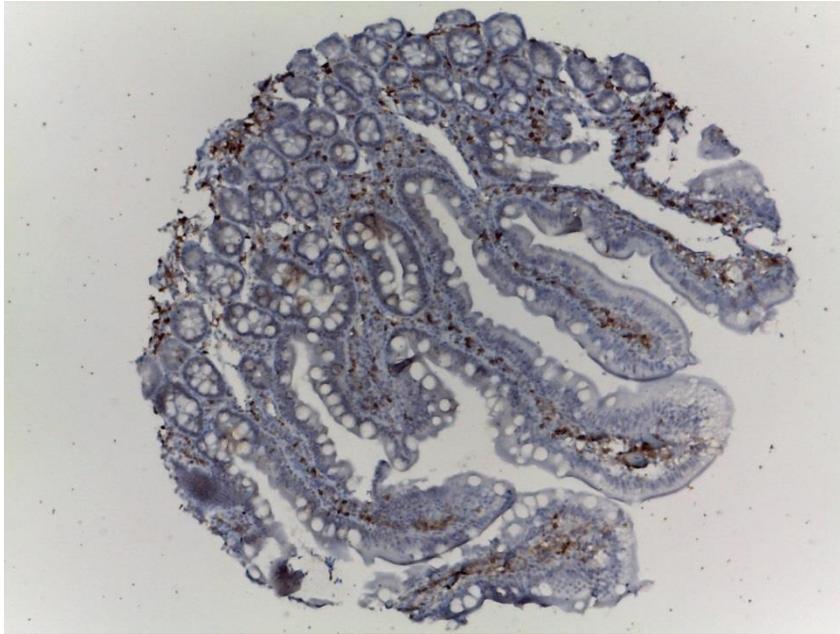


Imagen 1c. Caso con diarrea crónica y linfocitos CD4+ grado 1 subepitelial (tinción inmunohistoquímica CD4, 10x)

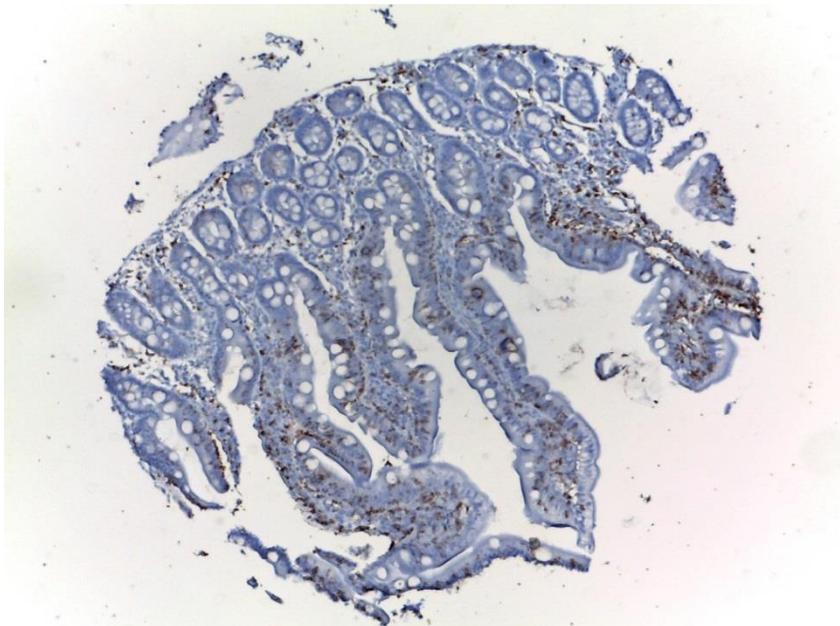


Imagen 1d. Caso con diarrea crónica y linfocitos leve CD8+ intraepitelial (tinción inmunohistoquímica CD8, 10x)

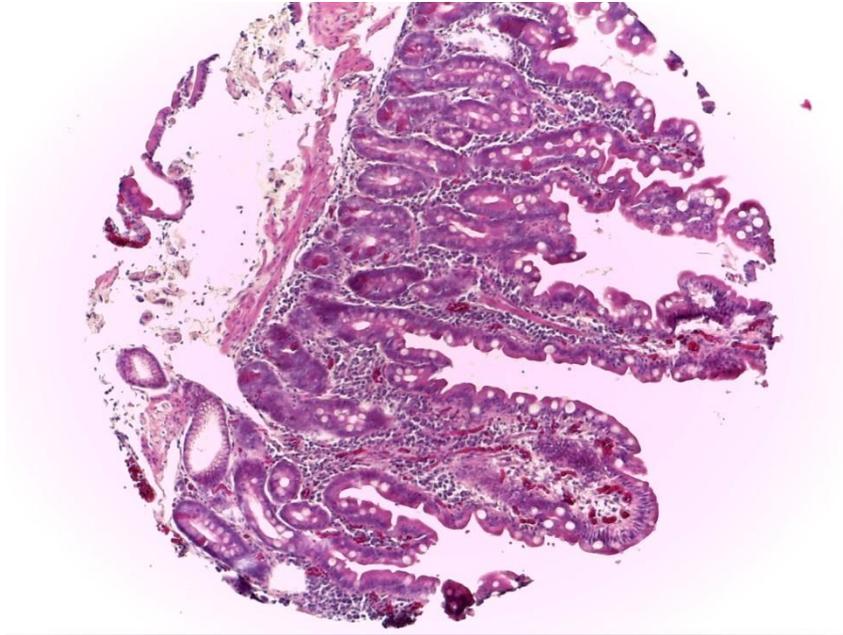


Imagen 2a. Caso con diarrea crónica, pérdida ponderal, portador de Enfermedad de Addison y exposición previa a isoniazida con atrofia de las vellosidades moderada o grado 2 (tinción H&E, 10x)

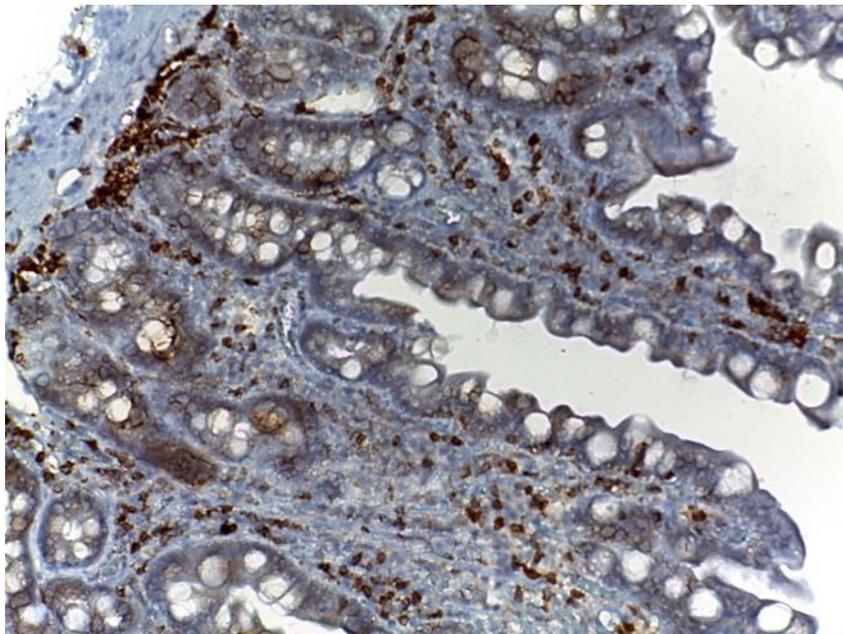


Imagen 2b. Caso con diarrea crónica, portador de Enfermedad de Addison y exposición previa a isoniazida con linfocitos CD4+ grado 0 subepitelial (tinción inmunohistoquímica CD4, 20x)

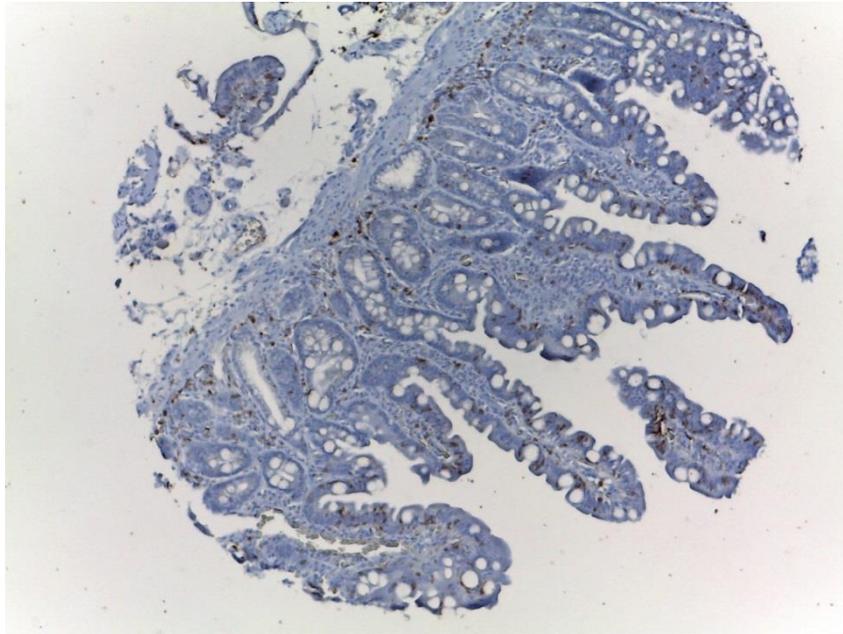


Imagen 2c. Caso con diarrea crónica, portador de Enfermedad de Addison y exposición previa a isoniazida con linfocitos CD8+ grado 0 subepitelial y sin infiltrado intraepitelial (tinción inmunohistoquímica CD8, 10x)

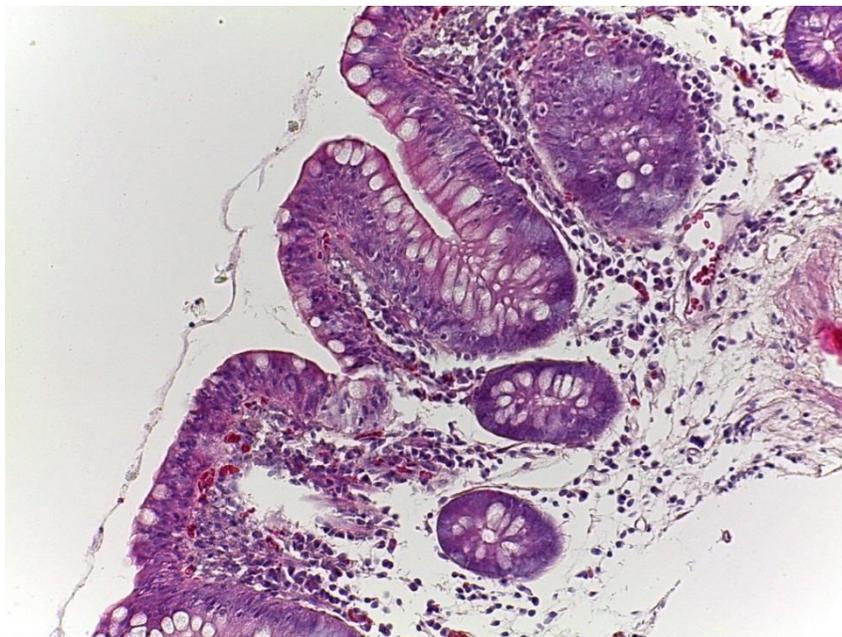


Imagen 3a. Caso con diarrea crónica, pérdida ponderal e hipotiroidismo con atrofia de las vellosidades severa o grado 3 (tinción H&E, 10x)

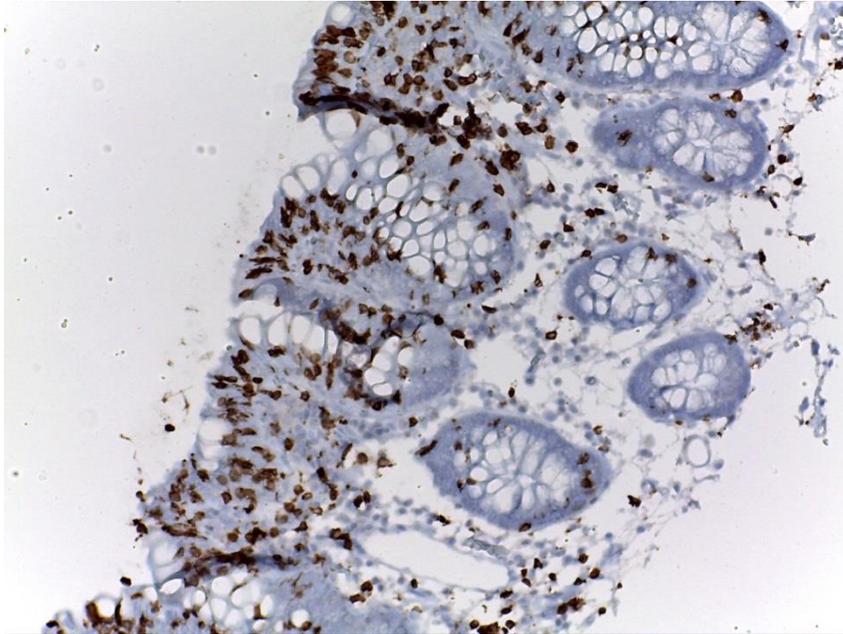


Imagen 3b. Caso con diarrea crónica, pérdida ponderal e hipotiroidismo con linfocitosis CD3+ intraepitelial moderada (tinción inmunohistoquímica CD3, 20x)

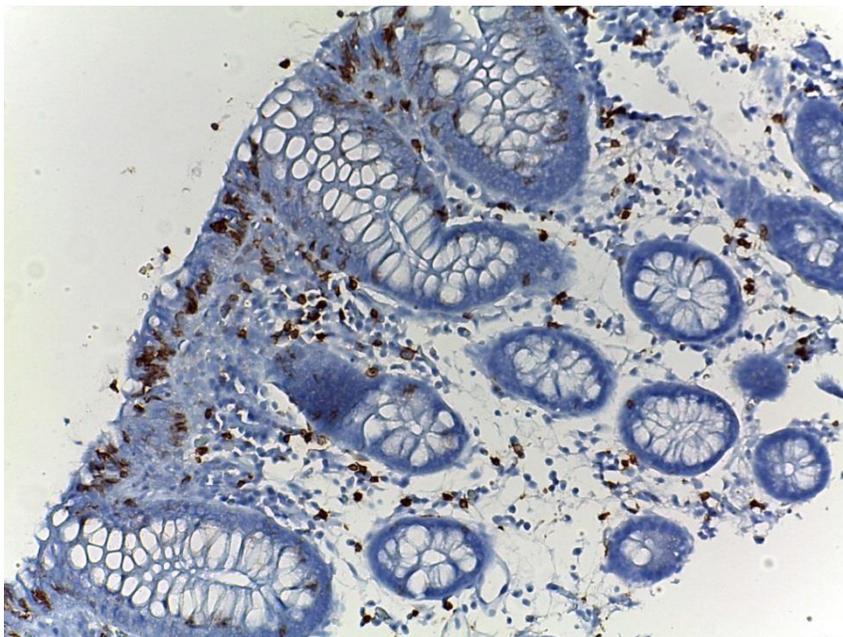


Imagen 3c. Caso con diarrea crónica, pérdida ponderal e hipotiroidismo con linfocitosis CD8+ intraepitelial leve y linfocitosis subepitelial grado 0 (tinción inmunohistoquímica CD8, 20x)

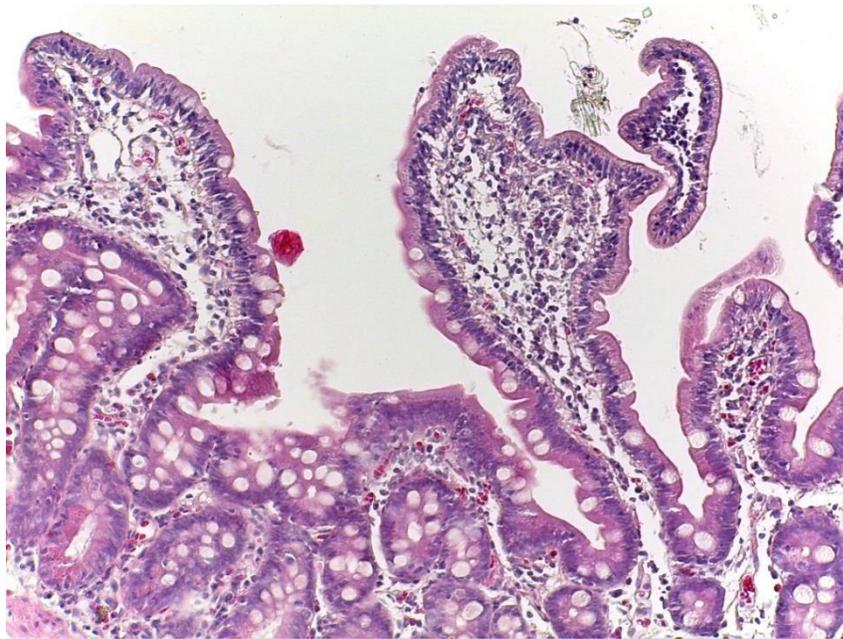


Imagen 4a. Caso portador de inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias quísticas con atrofia de las vellosidades moderada o grado 2 (tinción H&E, 20x)

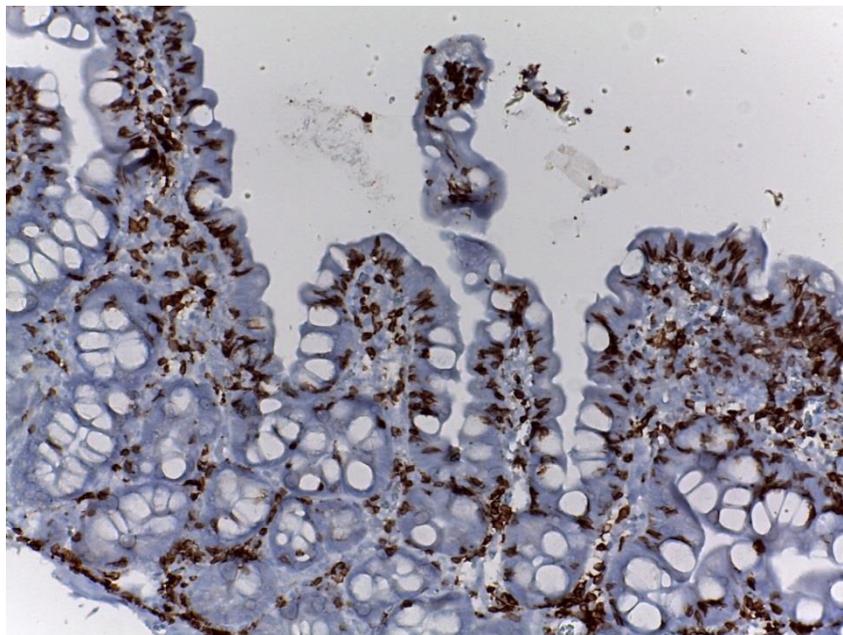


Imagen 4b. Caso con inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias con linfocitosis CD3+ intraepitelial moderada y linfocitosis en lámina propia grado 2 (tinción inmunohistoquímica CD3, 20x)

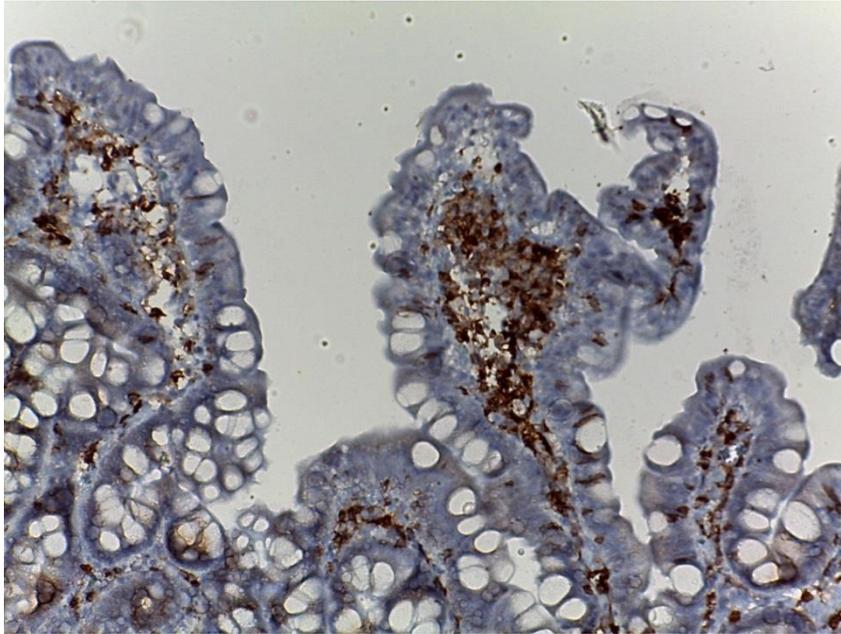


Imagen 4c. Caso con inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias con linfocitosis CD4+ en lámina propia grado 3 y con linfocitosis intraepitelial leve (tinción inmunohistoquímica CD4, 20x)

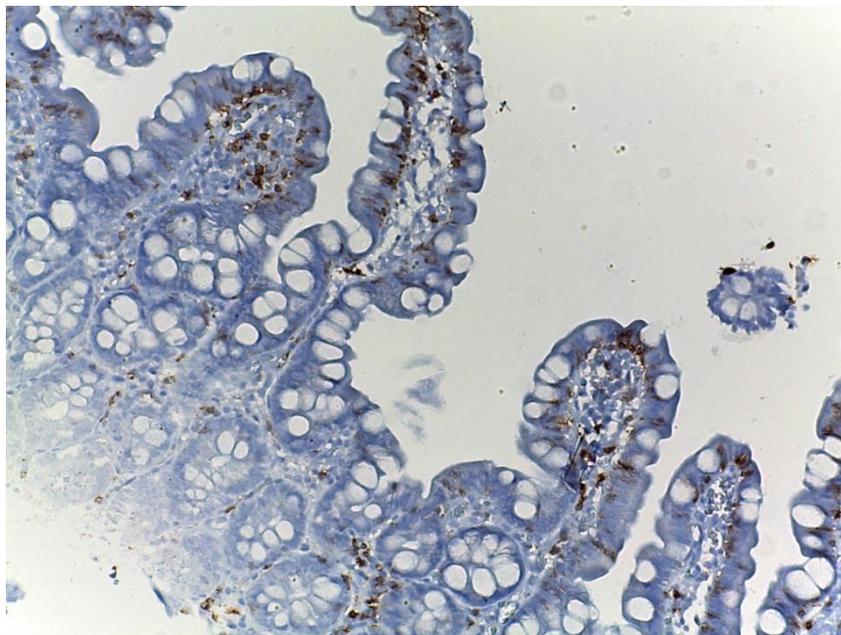


Imagen 4d. Caso con inmunodeficiencia común variable y bronquiectasias con linfocitosis subepiteliales CD8+ grado 0 y con linfocitosis intraepitelial leve (tinción inmunohistoquímica CD8, 20x)

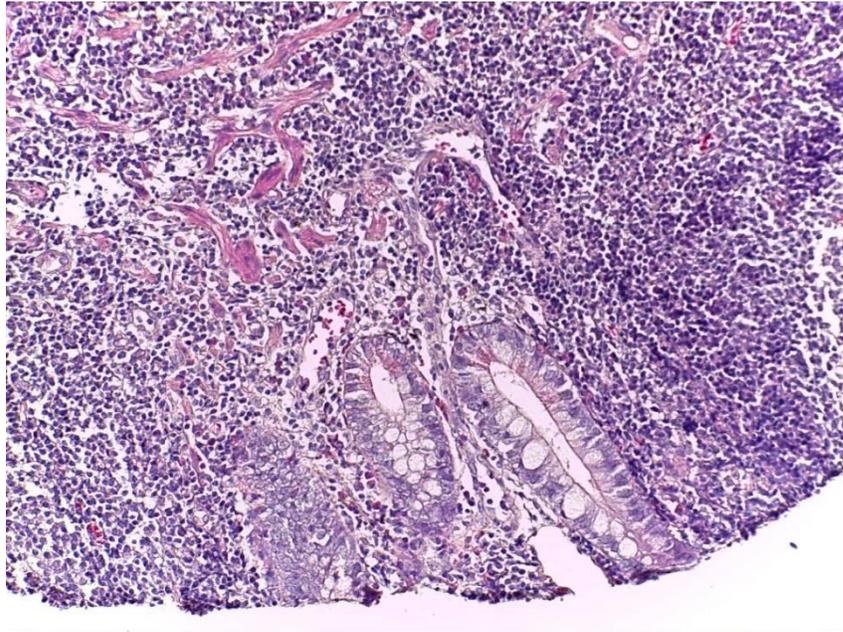


Imagen 5a. Caso portador de esclerosis múltiple y probable enfermedad inflamatoria intestinal, con linfocitosis en lámina propia (tinción H&E, 20x)

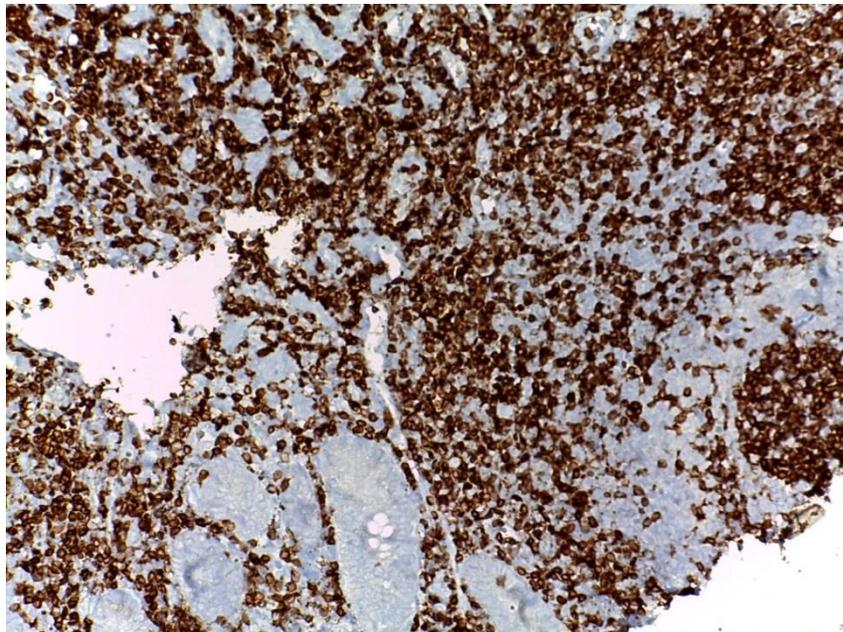


Imagen 5b. Caso con esclerosis múltiple y probable enfermedad inflamatoria intestinal con linfocitos CD3+ grado 3 en lámina propia (tinción inmunohistoquímica CD3, 20x)

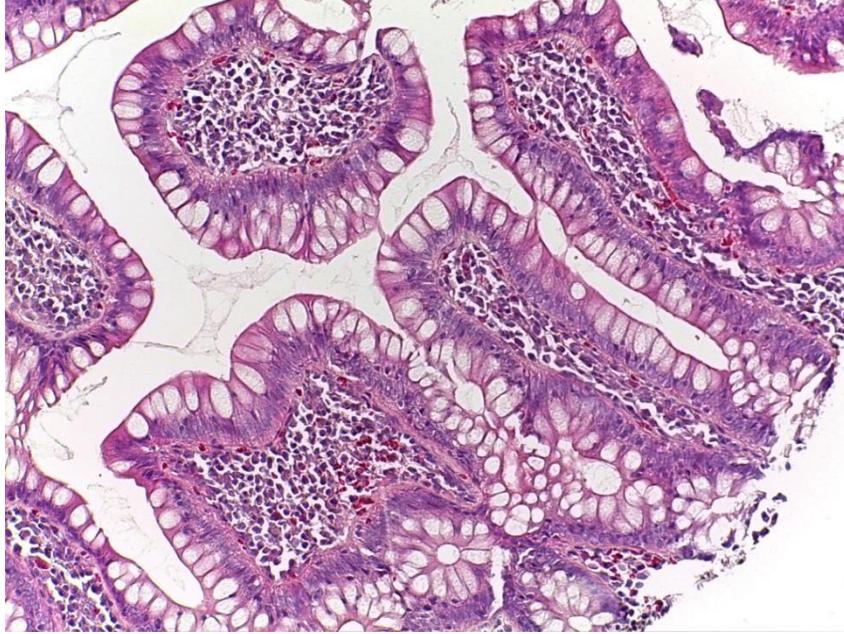


Imagen 6a. Caso portador con enfermedad por reflujo gastroesofágico y artritis reumatoide sin atrofia de las vellosidades (tinción H&E, 20x)

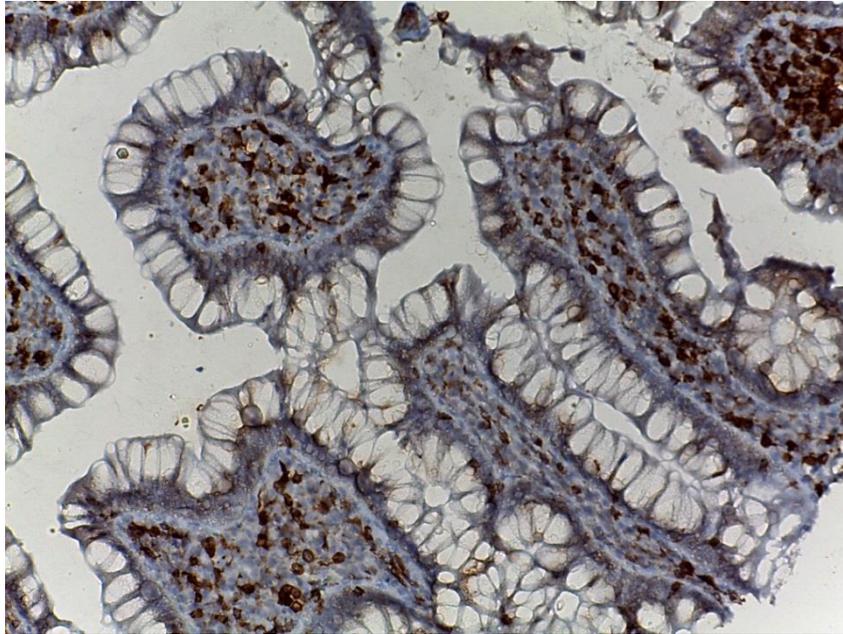


Imagen 6b. Caso con enfermedad por reflujo gastroesofágico y artritis reumatoide con linfocitosis CD4+ en lámina propia grado 1 y con linfocitosis intraepitelial leve (tinción inmunohistoquímica CD4, 20x)

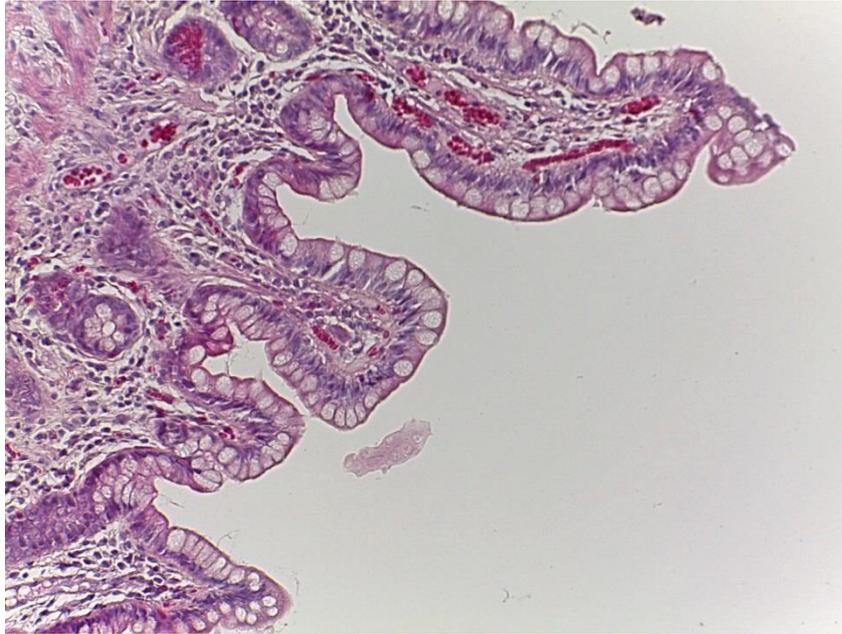


Imagen 7a. Caso portador de VIH y diabetes mellitus tipo 2 con atrofia de las vellosidades moderada o grado 2 (tinción H&E, 20x)

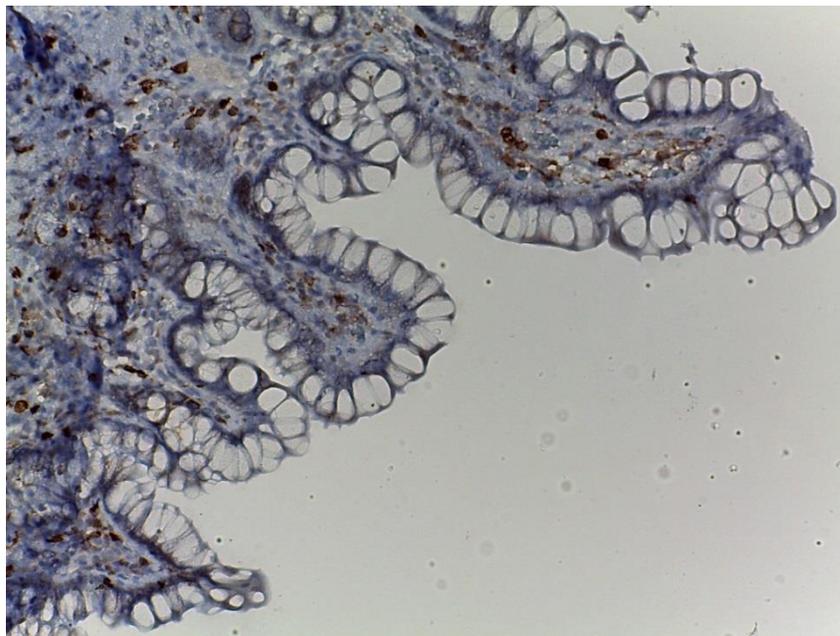


Imagen 7b. Caso con VIH y diabetes mellitus tipo 2 con linfocitosis CD4+ en lámina propia grado 0 y sin linfocitosis intraepitelial (tinción inmunohistoquímica CD4, 20x)

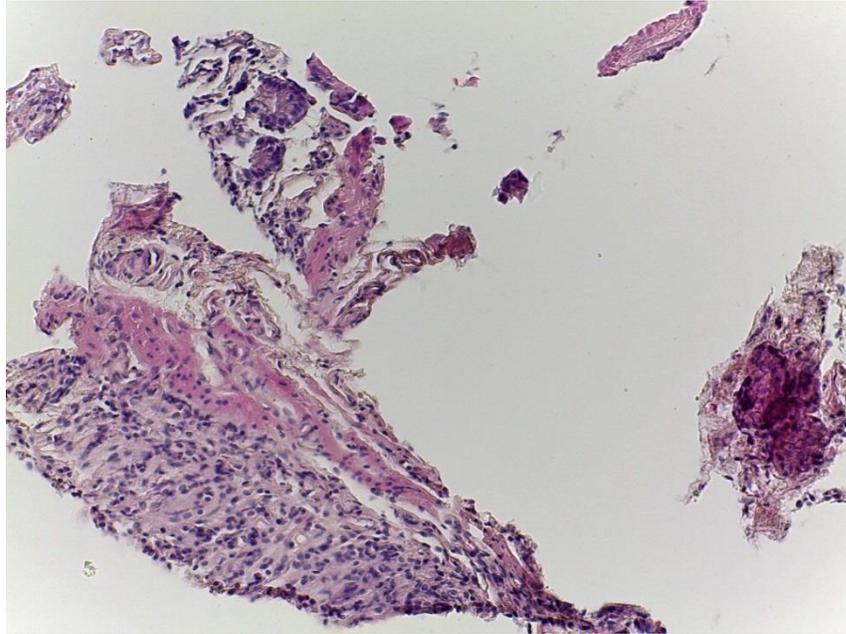


Imagen 8a. Caso con enfermedad de Whipple (*Tryphonema whipplei*), escaso material en microarreglo (tinción H&E, 20x)

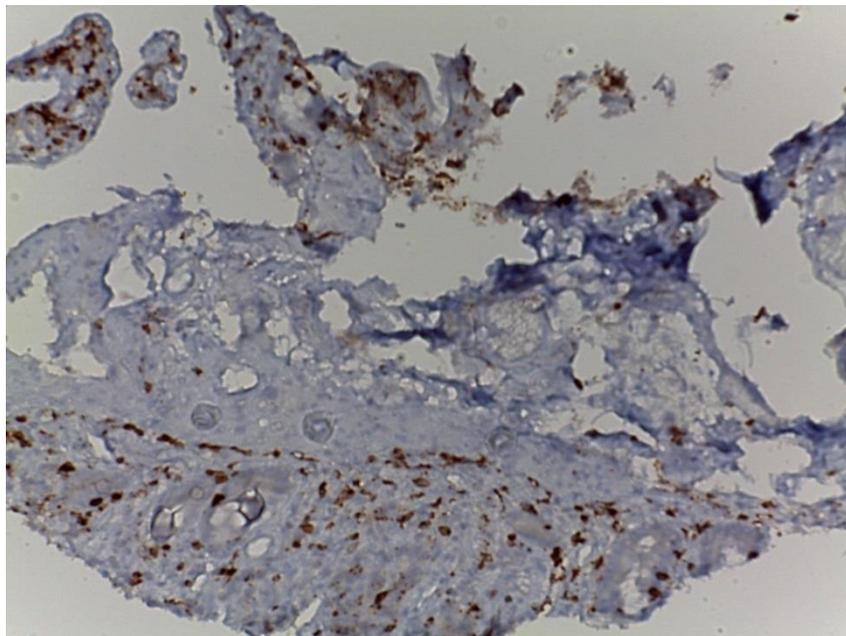


Imagen 8b. Caso con enfermedad de Whipple (*Tryphonema whipplei*), linfocitos CD3+ en lámina propia grado 1 (inmunohistoquímica CD3, 20x)

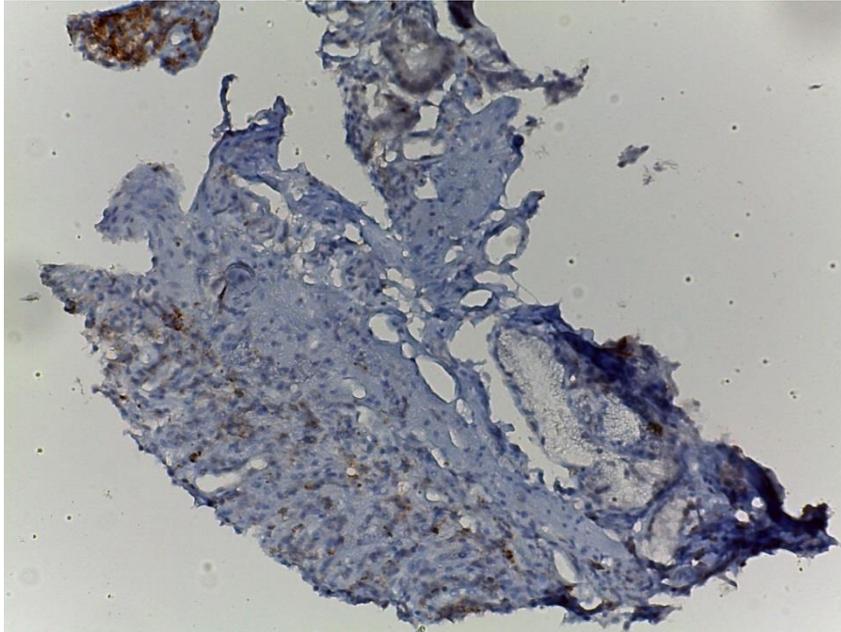


Imagen 8c. Caso con enfermedad de Whipple (*Tryphonema whipplei*), linfocitos CD4+ en lámina propia grado 1 (inmunohistoquímica CD4, 20x)

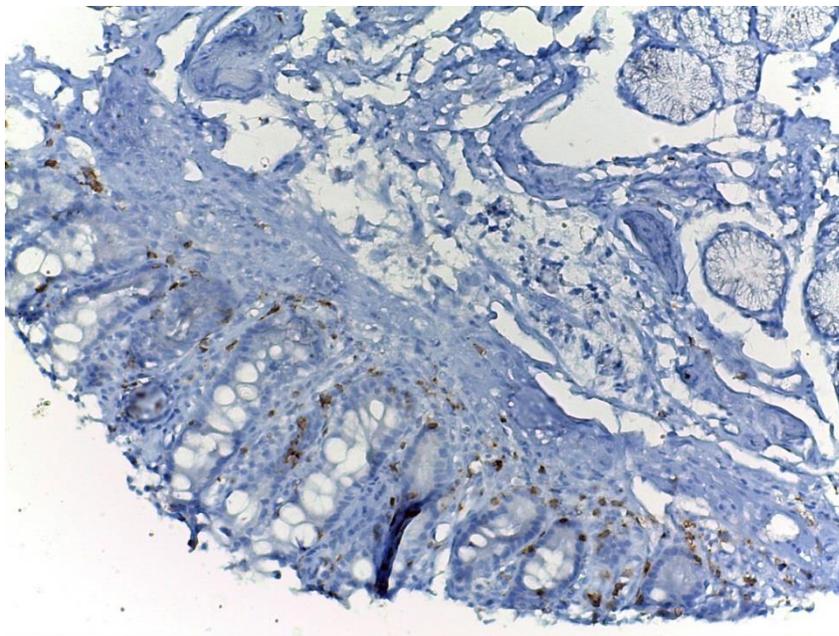


Imagen 8d. Caso con enfermedad de Whipple (*Tryphonema whipplei*), linfocitos CD8+ en lámina propia grado 0 y sin infiltrado linfocitario intraepitelial (inmunohistoquímica CD8, 20x)

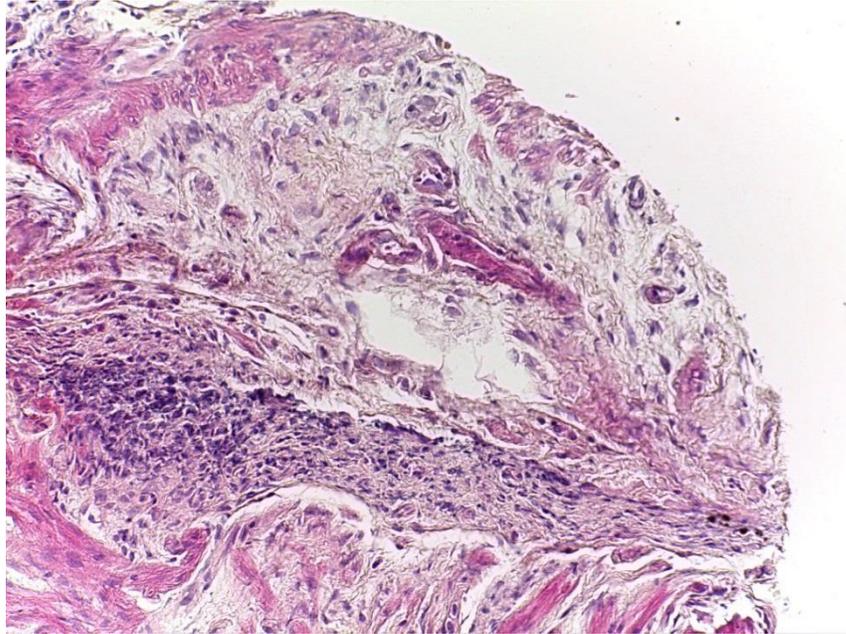


Imagen 9a. Caso de portador de leucemia mielocítica aguda y enteritis por citomegalovirus (tinción H&E, 20x)

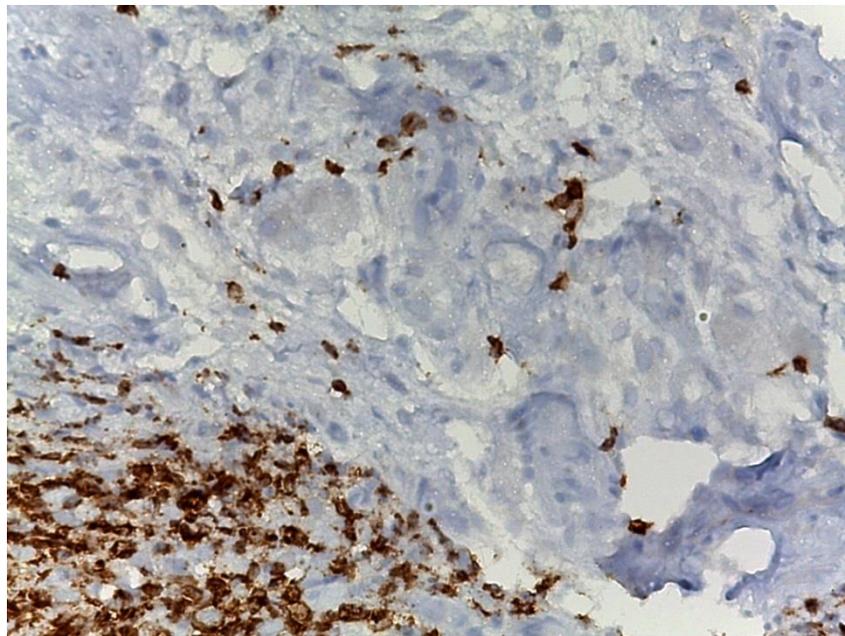


Imagen 9b. Caso de portador de leucemia mielocítica aguda y enteritis por citomegalovirus, con linfocitosis CD3+ en lámina propia grado 2 (inmunohistoquímica CD3, 40x)

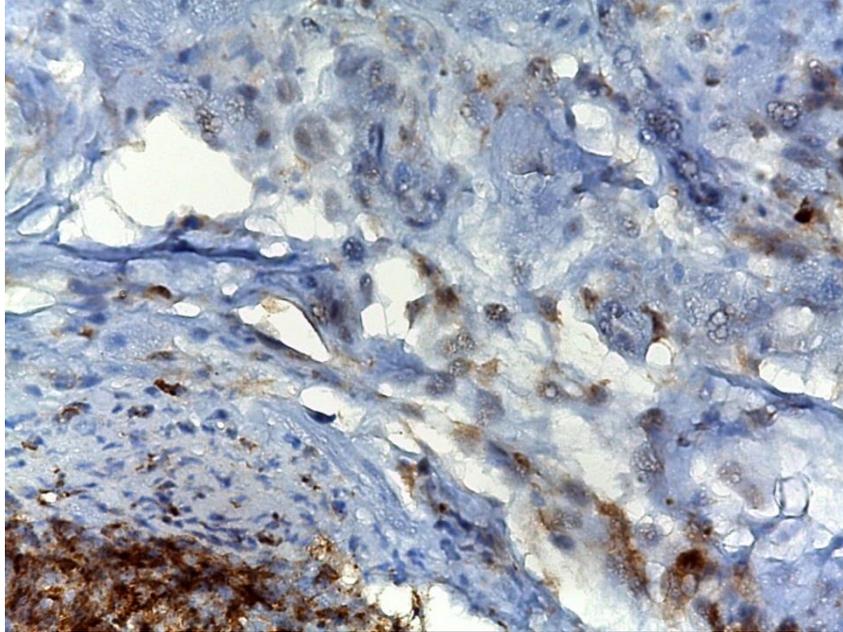


Imagen 9c. Caso de portador de leucemia mielocítica aguda y enteritis por citomegalovirus, con linfocitosis CD4+ en lámina propia grado 2 (inmunohistoquímica CD4, 40x)

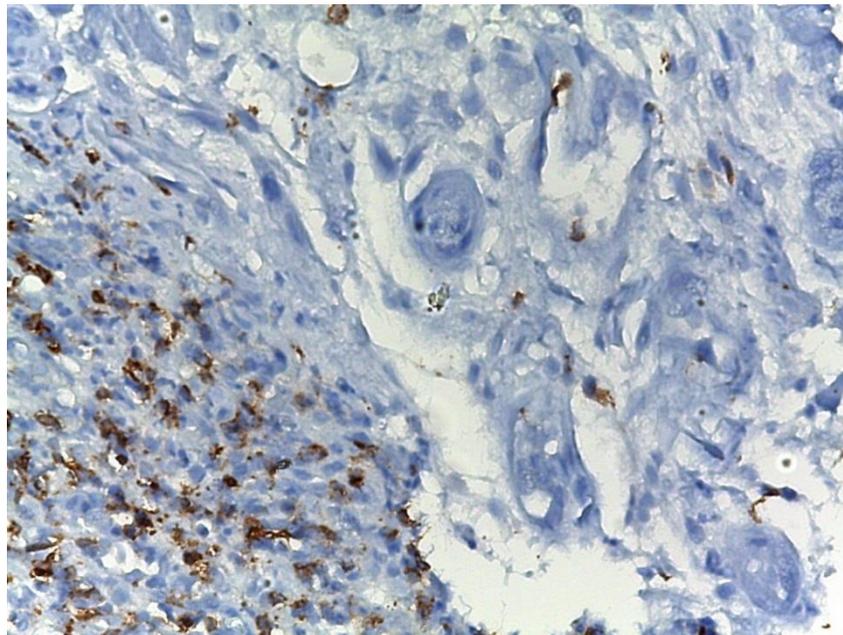


Imagen 9d. Caso de portador de leucemia mielocítica aguda y enteritis por citomegalovirus, con linfocitosis CD8+ en lámina propia grado 1, (inmunohistoquímica CD8, 40x)

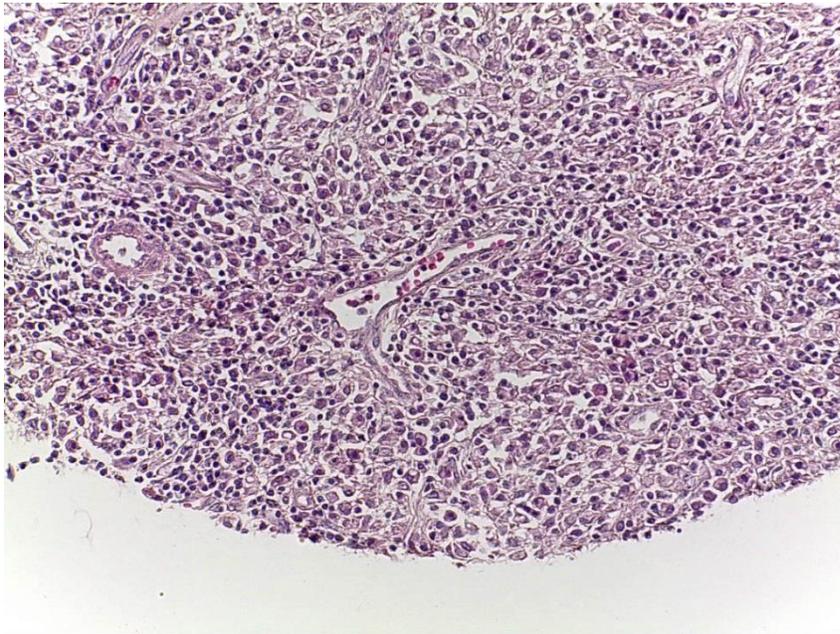


Imagen 10a. Linfocitos en lámina propia en un caso con tuberculosis intestinal (tinción H&E, 20x)

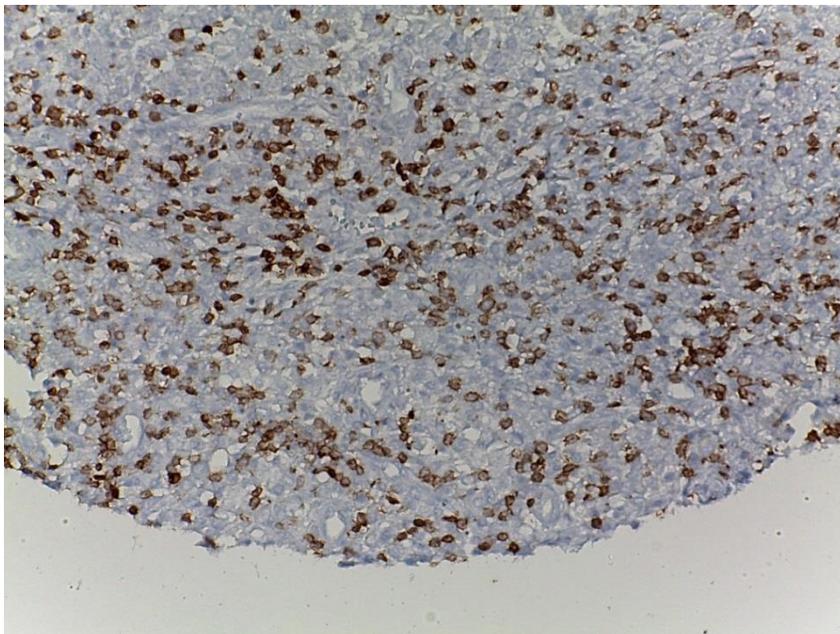


Imagen 10b. Linfocitosis grado 2 CD3+ en lámina propia en un caso con tuberculosis intestinal (inmunohistoquímica CD3, 20x)

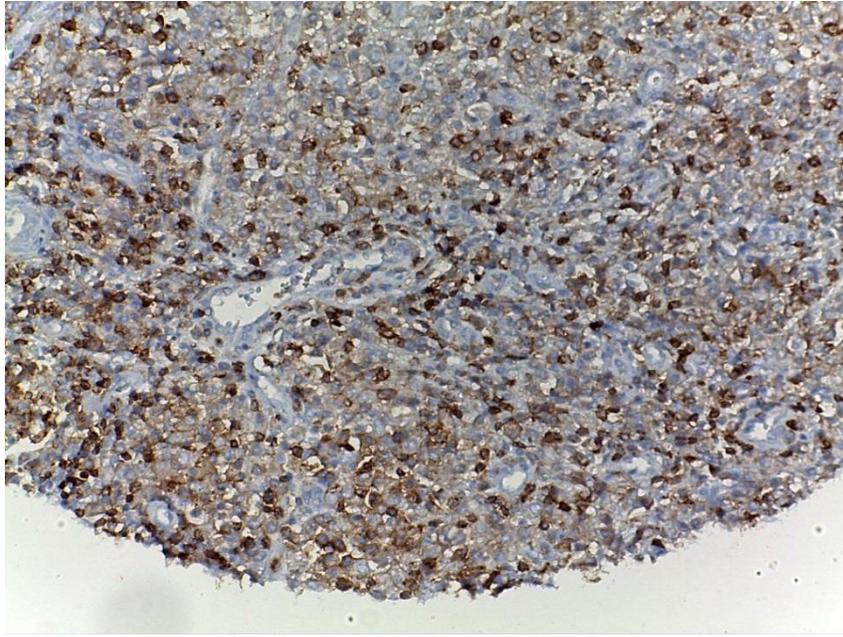


Imagen 10c. Linfocitosis grado 3 CD4+ en lámina propia en un caso con tuberculosis intestinal (inmunohistoquímica CD4, 20x)

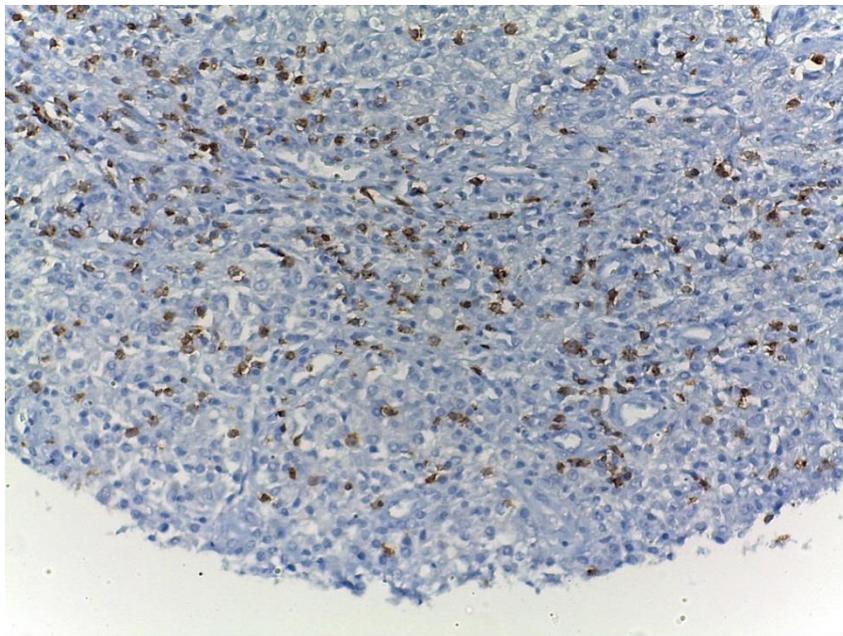


Imagen 10d. Linfocitosis grado 1 CD8+ en lámina propia en un caso con tuberculosis intestinal (inmunohistoquímica CD8, 20x)

DISCUSIÓN

Desde 1972, Fry y colaboradores, mencionaron la importancia en el diagnóstico del aumento de los linfocitos intraepiteliales en los pacientes con enfermedad celiaca. Se demostró que la linfocitosis intraepitelial era más confiable que la apariencia endoscópica de la mucosa del intestino delgado en la detección de la sensibilidad al gluten **(25)**. Sin embargo, estudios recientes, han demostrado una baja especificidad de la “linfocitosis intraepitelial aislada” para el diagnóstico de la enfermedad celiaca; además un incremento en la cuenta de linfocitos intraepiteliales en una mucosa duodenal normal siempre sugiere al patólogo una enfermedad celiaca potencial, sin embargo, actualmente hay muchas casuas de incremento de los linfocitos intraepiteliales con mucosa normal o discretamente afectada diferentes a la enfermedad celiaca potencial.

En nuestro estudio, hubo un predominio del género femenino de las enteropatías, cuya principal manifestación clínica fue diarrea crónica correlacionando a nivel histopatológico con linfocitosis intraepitelial sola y linfocitosis y atrofia de forma combinada; coincidiendo los mismo hallazgos histopatológicos con los encontrados en los pacientes que consumieron el fármaco más prescrito (inhibidores de bomba de protones); por lo que probablemente la diarrea crónica sea un efecto adverso ya conocido del omeprazol pero exacerbado con cambios a nivel de las vellosidades intestinales demostrados en este estudio. Las comorbilidades con base inmunológica (reumatológicas e hipotiroidismo), también se asociaron a cambios en la mucosa intestinal, predominante con linfocitosis intraepitelial. Tanto en los estudios de endoscopia y colonoscopia, no se documentaron alteraciones significativas, sin embargo, al realizar el análisis de las biopsias tomadas durante dichos estudios se demostró que la mayoría de los casos presentaron linfocitosis y atrofia de vellosidades, por lo que no siempre existe una correlación entre los hallazgos endoscópicos e histológicos.

En cuanto a los hallazgos de la inmunohistoquímica de cada anticuerpo (CD3, CD4 y CD8), la linfocitosis intraepitelial fue en su mayoría de grado leve con los tres anticuerpos (con un discreto predominio en el grupo de CD4), mientras que con la tinción que presentó menor infiltrado intraepitelial fue CD8, mientras que al evaluar la linfocitosis subepitelial o presente en la lámina propia, se observó un predominio de CD8 en el grado 0 (menos del 5%), de CD4 en el grado 2 y 3 (más del 30% y más del 60% respectivamente), mientras que en grado 1, no hubo predominio de ningún anticuerpo. Se observó una correlación significativa entre infiltrado intraepitelial por CD4 y el grado de atrofia ($\rho=0.264$, $p=0.01$), así mismo los linfocitos de lámina propia CD3 y CD4 ($\rho=0.645$, $p=0.000$), y CD3 y CD8 ($\rho=0.457$, $p=0.000$)

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de las enteropatías fue del 10%. Las etiologías más frecuentes fueron diarrea crónica, enfermedad celiaca, probable enfermedad inflamatoria intestinal, patología ano-rectal, e inmunodeficiencia común variable, con un predominio de todas ellas en el género femenino (67%).
2. El 42% de los pacientes no presentaba ninguna comorbilidad, mientras que en el 13% se documentaron enfermedades reumatológicas (lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide) y en 11% hipotiroidismo correlacionándose histológicamente con linfocitosis intraepitelial
3. El tratamiento más prescrito fueron los inhibidores de bomba de protones (38%), presentando cambios a nivel histológico de linfocitosis aislada y linfocitosis combinada con atrofia.
4. En cuanto a los hallazgos de estudios de imagen, se reportó como anormal un 61% de los tránsitos intestinales (principalmente por engrosamiento de los pliegues, dilatación de asas y floculación del medio de contraste) realizados a 13 pacientes.
5. Los hallazgos de endoscopia y colonoscopia no correlacionan con los hallazgos histopatológicos
6. Existe una correlación significativa entre infiltrado intraepitelial por CD4 y el grado de atrofia ($\rho=0.264$, $p=0.01$), así mismo los linfocitos de lámina propia CD3 y CD4 ($\rho=0.645$, $p=0.000$), y CD3 y CD8 ($\rho=0.457$, $p=0.000$).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, et al. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012;76:625-40
2. Evans KE, Sanders DS. Celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am* 41 (2012) 639-650
3. Lebowhl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:103-9.
4. Lebowhl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, et al. Diagnosis of Celiac Disease. Article in press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.004>
5. Zanini B, Magni A, Caselani F, et al. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestine villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. *Digestive and Liver Disease* 44 (2012): 280-285
6. Walker MM, Talley N. Clinical value of duodenal biopsies – Beyond the diagnosis of coeliac disease. *Pathology-Research and Practice* 207 (2011) 538-544
7. Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. *Pathol Biol (Paris)* (2011). doi:10.1016/j.patbio.2011.03.003
8. Drut Ricardo. Contribución del patólogo en el diagnóstico de enfermedad celiaca. Comentarios sobre recientes avances. *Rev Esp Patol.* 2011;44(3): 179-181.
9. Salmi TT, Collin P, Reunala T, et al. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Digestive and Liver Disease* 42 (2010): 28-32
10. Koskinen O, Lindfors K, Collin P, et al. Intestinal transglutaminase 2 specific deposits in non-responsive coeliac disease. *Digestive and Liver Disease* 42 (2010): 692-697.
11. Bourée Patrice. Sprue tropicale. *Presse Med* (2007) 36: 723-6

12. Bonnefoy S, Chauvin A, Galeano C, et al. Sprue tropical chez un expatrié. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 284-287
13. Scarpignato C y Hunt R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin N Am* 39 (2010) 433-464
14. Laine L. Approach to non steroidal anti-inflammatory drug use in the high risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606
15. Inotai A, Hango B, Meszaros A. Trends in the non-steroidal anti-inflammatory drug market in six central-eastern European countries based on retail information. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:183-90
16. Schneider Thomas, Moos Verena, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* (2008) 8:179-90
17. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the Immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin N Am* 41 (2012) 677-701
18. Papadia C, Kelly P, Caini S, et al. Plasma citruline as a quantitative biomarker of HIV-associated villous atrophy in a tropical enteropathy population. *Clinical Nutrition* 29 (2010) 795-800.
19. Wright S. Protozoan Infections of the gastrointestinal tract. *Infect Dis Clin N Am* 26 (2012) 323-339
20. Sinelnikov I, Sion-Vardy N, Shaco-Levy R. C-kit (CD117) immunostain is useful for the diagnosis of *Giardia lamblia* in duodenal biopsies. *Human Pathology* (2009) 40: 323-325
21. Sheehan D.C., Hrapchak B.B, Theory and practice of histotechnology. The C.V. Mosby compañía. 1973
22. Cuvelier C, Demetter P, Mielants H, et al. Interpretation of ileal biopsies: morphological features in normal. *Histopathology* (2001) 38; 1-12.

23. AlSaeid H, Adel E, Ahmed A. A study of duodenal intraepithelial lymphocytic population and its relation to coeliac disease in a cohort of patients in the Nile delta of Egypt. Arab Journal of Gastroenterology (2009) 10;135-140
24. Krasinskas A y Golsdsmith J. Chapter 14. Immunohistology of the gastrointestinal tract. En Dabbs D. Diagnostic Immunohistichemistry. 3a edición, 2010. pp 500-540
25. Fry L, Seah P, McMinn R, et al. Lymphocytic infiltration of epithelium in diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. Br Med J 1972 3; (5823): 371-4

ANEXOS

Tabla 1. Certeza diagnóstica de las pruebas serológicas utilizadas para el diagnóstico de enfermedad celiaca (EC).

| Prueba serológica | Sensibilidad % | Especificidad % |
|---|----------------|-----------------|
| Anticuerpos antigliadina | | |
| IgG | 75-85 | 75-90 |
| IgA | 80-90 | 85-90 |
| Anticuerpos antigliadina desamidados | 94 | 97 |
| Anticuerpo transglutaminasa tisular (IgA anti-tTG) | 90-98 | 95-97 |
| Anticuerpo anti-endomisio (IgA EMA) | 85-98 | 95-97 |

Tabla 2. Otras causas de atrofia de las vellosidades

| Enfermedades de las cadenas alfa | |
|--|--|
| Causas inflamatorias e infecciosas | Sprue tropical |
| | Gastroenteritis eosinofílica |
| | Enfermedad de Whipple |
| | Enfermedad de Crohn |
| | Sobrecrecimiento bacteriano |
| | Giardiasis |
| | Criptosporidiosis |
| | Coccidiosis |
| | Otros agentes patógenos: Microsporidiosis, strongiloidosis, tuberculosis |
| Etiologías inumunitarias | Enteropatías autoinmunes |
| | Reacciones de injerto contra hospedero |
| | Rechazo de injerto intestinal |
| | Deficiencias inumunitarias: Deficiencia de IgA, hipogamaglobulinemia, HIV. |
| Atrofia vellositaria ileal primaria | |
| Abetalipoproteinemia | |
| Causas particulares durante la infancia | Intolerancia a las proteínas de la leche de vaca |
| | Atrofia de las microvellosidades (mutación del gen Myo-5B) |
| | Displasia epitelial (mutación del gen (EpCAM) |

Tabla 3. Criterios de la Clasificación de Marsh-Oberhuber.

| Tipo de lesión | Pre-infiltrativo | Infiltrativo | Infiltrativo-hiperplásico | Destrucción plana | | | Hipoplasia total atrófica |
|------------------------------------|------------------|--------------|---------------------------|-------------------|----------|----------|---------------------------|
| Grado modificado | Marsh 0 | Marsh 1 | Marsh 2 | Marsh 3a | Marsh 3b | Marsh 3c | Marsh 4 |
| IEL por 100 enterocitos | <40 | >40 | >40 | >40 | >40 | >40 | <40 |
| Hiperplasia de las criptas | - | - | + | + | + | + | - |
| Atrofia de las vellosidades | - | - | - | Leve | Moderado | Total | Total |

IEL: Leucocitos intraepiteliales

Tabla 4. Variables evaluadas en la inmunohistoquímica

| GRADO DE ATROFIA DE VELLOSIDADES INTESTINALES | |
|---|--------------------------------------|
| Grado | Características de la atrofia |
| 0 | Sin atrofia |
| 1 | Leve |
| 2 | Moderada |
| 3 | Severa |
| Sin tejido para evaluación | |
| | |

| LINFOCITOSIS INTRAEPITELIAL (VELLOSIDADES) % | |
|--|---|
| Grado | Porcentaje de infiltración del total de las vellosidades |
| Leve | Menor 30% |
| Moderada | 30-50% |
| Severa | Mas 50% |
| Sin infiltrado intraepitelial | |
| Sin tejido para evaluación | |

| LINFOCITOS SUBEPITELIALES (LÁMINA PROPIA) % | |
|---|---|
| <i>Grado</i> | <i>Porcentaje de infiltración del total de la lámina propia</i> |
| 0 | Menos 5% |
| 1 | 5-30% |
| 2 | 30-60% |
| 3 | Mas 60% |
| Sin tejido para evaluación | |

Anexo 1.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

“PREVALENCIA DE LAS ENTEROPATÍAS Y SU CORRELACION CON LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN BIOPSIAS DE INTESTINO DELGADO “

Con fundamento en la Norma Oficial NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico.

El suscrito (paciente o usuario, o en su caso, familiar, tutor o representante legal) con número de afiliación (o identificación oficial) en pleno uso de mis facultades mentales y en el ejercicio de mi capacidad legal, DECLARO lo siguiente:

1. Expreso mi libre voluntad para ingresar a la U.M.A.E., Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para el efecto de recibir atención médica requerida, sometiéndome con ese objeto, al cumplimiento de la normatividad establecida en la Ley del Seguro Social y sus Reglamentos.
2. Que el (la) médico ,con número de matrícula me ha proporcionado la información completa sobre mi enfermedad, estado actual y pronóstico, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente, en lenguaje CLARO y SENCILLO
 - Que el objetivo fundamental es de mejorar mi salud física y mental, evitando al máximo posible riesgos y complicaciones derivados de las intervenciones o procedimientos realizados.
 - Los procedimientos médico quirúrgicos e intervenciones que en mi caso pudieran ser necesarios, así como las opciones disponibles en este hospital para ofrecerme la mejor alternativa para la restitución de mi salud.
 - En algunos casos a pesar de las precauciones y cuidados al realizarse los procedimientos médico quirúrgicos e intervenciones, pueden presentarse complicaciones, haciéndose hincapié que estas pueden derivarse de las condiciones previas de mi organismo y de la complejidad y severidad del padecimiento, enfermedad y/o estado que presento, así como de posibles alergias a medicamentos, materiales de sutura u otros elementos utilizados en la atención, o por las interacciones propias de los medicamentos empleados, desconocidas hasta el momento.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

- Se me ha garantizado la salvaguarda de mi intimidad, privacidad y que no será divulgado o publicada información alguna derivada del estudio de mi padecimiento, salvo con mi consentimiento expreso por escrito.
 - Que se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho y he comprendido cabalmente los alcances, riesgos y alternativas de la posible solución a mi padecimiento, enfermedad y estado actual.
3. Ante la información proporcionada en forma completa sobre el diagnóstico, Tratamiento y pronóstico correspondientes a mi padecimiento, enfermedad o estado actual, mediante el presente expreso mi **CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTÁNEO y SIN PRESIÓN** alguna, para que se realicen los procedimientos requeridos para el restablecimiento de mi salud en este hospital. Así mismo, **ACEPTO Y AUTORIZO** se me atiendan las complicaciones o contingencias derivadas de la atención médica que pudieran presentarse: teniendo el suscrito en cualquier momento la libertad **DE REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO** y de rehusar el tratamiento y/o de solicitar alta voluntaria por así convenir a mis intereses, liberando al tomar esta determinación de cualquier tipo de responsabilidad médico-legal, a las autoridades y personal respectivo de este Hospital y Servicio de **GASTROENTEROLOGIA** Nombro a (familiar, tutor, o representante legal): _____ como mi representante para la toma de decisiones en relación a mi padecimiento, enfermedad o estado actual que sobre mi persona puedan requerirse si por alguna circunstancia me veo incapacitado al efecto, sea de modo temporal o permanente
4. Para el caso de que el paciente o usuario, este imposibilitado para suscribir este documento, el familiar, tutor o representante legal, manifiesta haber sido informado de todos y cada uno de los puntos anteriores, los cuales hace suyos a nombre del paciente o usuario, **ACEPTÁNDOSLOS** en todos sus términos para los efectos legales correspondientes, al estampar su firma.

México, Distrito Federal a _____ de 20 _____

Nombre y firma del paciente o usuario, familiar, tutor o representante legal.

Nombre y firma del médico responsable.

Nombre y firma del testigo.

Nombre y firma del testigo.

Nota: Este documento no debe contener abreviaturas, enmendaduras o tachaduras.