



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MALA ABSORCIÓN INTESTINAL Y SUS
MANIFESTACIONES ORALES.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ESMERALDA SANTILLÁN MARTÍNEZ

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por darme la oportunidad de ingresar y crecer en esta mi segunda casa, que a través de la **Facultad de Odontología** y de mis profesores, me permitió escalar un peldaño más en el conocimiento y formarme en sus aulas; en las que deseo seguir preparándome.

A mis padres **Patricia Martínez Avelino** y **Juan Santillán Esquivel**. Les agradezco porque este logro ha sido en gran parte gracias a ustedes, gracias por su compañía y amor; por su apoyo incondicional, sus enseñanzas, templanza, su esfuerzo y dedicación a lo largo de este camino. Gracias mamá por tu paciencia en cada una de mis etapas escolares, por ser mi fortaleza a lo largo de tantos años, por levantarme el ánimo cada vez que me sentía derrotada por quedarte a nuestro lado, por tanto, amor que nos das a mí y a mis hermanos. A ti papá por apoyarme en mi preparación académica y por ser un ejemplo de sacrificio, responsabilidad y fortaleza.

A mis hermanos **Rubí** y **Juan** por ser una gran compañía, por todos los consejos que me dieron y por apoyarme en todas las fases de este proceso. Porque juntos hemos superado muchos momentos difíciles que nos han hecho crecer y mantenernos a flote con paciencia, valentía y resiliencia.

A **Rosario, Jessica, Brenda, Roxana, Diana, Stephie y Emmanuel** gracias por su apoyo incondicional, por creer, enorgullecerse y confiar en mí siempre, por escucharme y por cada momento que viví a su lado, han formado parte importante en este proceso; estoy en deuda eterna con la UNAM por cruzarme con personas tan incondicionales como ustedes.

A **Daniel** por brindarme tu apoyo y amor incondicional en estos últimos años que sin duda han sido los más difíciles, por levantarme cuando creía que más ya no podía. Por la paciencia con la que me ayudabas a afrontar cada situación difícil en mi vida, por estar siempre a mi lado y por creer en mí; no sé cómo agradecerte por todo lo que me has aportado gracias, por tanto.

A mi tutora la **Mtra. Claudia Patricia Mejía Velázquez** por su confianza y apoyo a lo largo de este trabajo, por su paciencia y porque sin su ayuda este trabajo no podía ser posible. Por formar parte de mi formación profesional, como profesora en mi cuarto año de carrera por su dedicación y compromiso es usted un gran ejemplo a seguir.

A la Dra. **María Eugenia Rodríguez Sánchez** por guiarnos y solucionar con paciencia aquellas dudas y cuestionamientos a lo largo del seminario.

¡¡POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU!!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	8
1. GENERALIDADES	
1.1 Sistema gastrointestinal.....	9
1.2 Intestino delgado.....	13
1.2.1 Anatomía de la barrera intestinal.....	16
1.2.1.1 Elementos extracelulares.....	16
1.2.1.2 Elementos celulares.....	19
2. FISILOGIA DE LA ABSORCIÓN DE NUTRIENTES.	
2.1 Agua y electrolitos.....	25
2.2 Carbohidratos.....	28
2.3 Proteínas.....	30
2.4 Vitaminas.....	32
2.5 Lípidos.....	35
2.6. Minerales.....	38
3. ENFERMEDADES CON ALTERACIÓN EPITELIAL CRÓNICA.	
3.1 Enfermedad celíaca.....	40
3.1.1 Etiopatogenia.....	41
3.1.2 Epidemiología.....	45
3.1.2.1 Epidemiología en México.....	46
3.1.3 Manifestaciones clínicas.....	47
3.1.4 Diagnóstico y tratamiento.....	53

3.2 Enfermedad de Crohn.....	62
3.2.1 Etiopatogenia.....	65
3.2.2 Epidemiología.....	68
3.2.3 Diagnóstico y tratamiento.....	69
3.3 Colitis ulcerativa.....	81
3.3.1 Etiopatogenia.....	83
3.3.2 Epidemiología.....	86
3.3.3 Diagnóstico y tratamiento.....	87
4. MANIFESTACIONES ORALES DE LA MALABSORCIÓN INTESTINAL	
4.1 Asociadas a las enfermedades con alteración epitelial.....	90
4.2 Asociadas a desnutrición.....	101
4.3 Asociadas a efectos secundarios de medicamentos.....	104
5. CONCLUSIONES.....	107
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	109

INTRODUCCIÓN

Dentro del grupo de enfermedades que afectan al intestino delgado y que se caracterizan por una alteración epitelial crónica se encuentran la enfermedad celíaca y las enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII): como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa.

La enfermedad celíaca es un trastorno que afecta directamente al intestino delgado, caracterizándose por una inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado. Las personas con este padecimiento desarrollan una intolerancia al gluten, una proteína presente en el trigo, así como en otros cereales derivados de la misma.

La enfermedad puede causar problemas intestinales y extraintestinales a largo plazo, así como impedir la obtención de nutrientes necesarios para el organismo.

Es considerada una de las enfermedades autoinmunes más prevalente en niños y en adultos de todo el mundo.

Tiene una prevalencia de entre 0.75-1% en la población mundial. Será dos a tres veces más común en mujeres que en hombres. Pudiendo ser diagnosticada en un 80% antes de los dos años de edad, mientras que otros artículos mencionan que el diagnóstico se establece a un 90% después de los seis años. En un estudio realizado en México se reportó una prevalencia de 0.7%, siendo más común en adultos y niños con Diabetes mellitus Tipo I (1.9% y 3.5%) respectivamente.

El diagnóstico de la enfermedad celíaca hasta ahora se sustenta únicamente con el cuadro clínico, los hallazgos histológicos, así como de los estudios genéticos. Y el tratamiento se restringe únicamente a la dieta estricta libre de gluten.

La enfermedad de Crohn afecta el segmento distal de íleon y el colón, pero también puede localizarse en cualquier segmento del tubo digestivo. Su manifestación clínica es impredecible entre recaídas y periodos de inactividad, síntomas característicos, complicaciones diversas y respuestas variables al tratamiento.

La enfermedad de Crohn afecta principalmente a mujeres con un pico de incidencia alrededor de la segunda y cuarta décadas de vida. La mayor incidencia se reporta en América del norte, el Reino Unido y el norte de Europa de entre 7-10%. Existen pocos reportes de enfermedad de Crohn en América latina.

El diagnóstico se realiza por colonoscopia y estudios de imagen. El tratamiento consistirá en ácido 5-aminosalicílico, corticoides, inmunomoduladores, anticitocinas, antibióticos y, a menudo, cirugía.

La Colitis Ulcerosa se presenta como una enfermedad inflamatoria y ulcerosa crónica de la mucosa del colón. Caracterizada por diarrea sanguinolenta la mayoría de las veces. Pudiendo manifestarse con síntomas extraintestinales.

Se ha reportado en todo el mundo con una mayor prevalencia en Estados Unidos con 1.4 millones de casos y en Europa con 2.2 millones de casos.

El diagnóstico se efectúa por colonoscopia. El tratamiento consiste en ácido 5-aminosalicílico, corticoides, inmunomoduladores, agentes biológicos, antibióticos y, en ocasiones, cirugía.

Un estudio realizado en México por Yamamoto-Furusho reportó que la incidencia de colitis ulcerativa tuvo un aumento mayor de 2.6 veces en comparación con la década anterior. En un estudio realizado en Estados Unidos se menciona que el diagnóstico de colitis ulcerativa es más frecuente que la enfermedad de Crohn en la población hispana esto debido a la baja indagación de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes.

Dichas enfermedades presentarán una serie de manifestaciones orales, que tendrán diferentes presentaciones secundarias a la malabsorción intestinal o al tratamiento farmacológico, así como enfermedades no asociadas.

Su actividad discurre paralela a la de la enfermedad intestinal y normalmente responden al tratamiento dirigido contra esta. Las manifestaciones orales ocurren en un 8-9% de pacientes.

En la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa se presentan con edema doloroso de labios, mucosas o encías, quelitis angular y ulceraciones, xerostomía, halitosis, caries, nódulos de la mucosa y fisuras induradas en el labio inferior.

La mayoría de las investigaciones sobre las manifestaciones orales de la enfermedad celíaca se centran en los defectos del esmalte que aparecen simétricamente en los cuatro cuadrantes. Se encuentran con mayor frecuencia en la dentición permanente que en la dentición decidua. Se reportan también manifestaciones como la estomatitis aftosa recurrente presentes en las tres enfermedades a tratar, así como boca dolorosa, glosodinia, problemas relacionados con la alimentación y el gusto, pérdida de dientes, fisuras induradas en el labio inferior.

OBJETIVO

Identificar las diferentes manifestaciones orales presentes en la enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, por medio de una revisión bibliográfica exhaustiva, ayudando así a llevar a cabo un mejor manejo del paciente con estas enfermedades.

CAPITULO 1 GENERALIDADES

1.1 Sistema gastrointestinal

El sistema gastrointestinal está constituido de órganos que conjuntamente realizan las funciones básicas de la digestión, modificando la composición química y física del material alimentario ingerido, para que las células lo puedan absorber y utilizar.

Se encuentra compuesto por las siguientes estructuras: boca, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y ano. Y de órganos accesorios como glándulas salivales, páncreas, hígado y vesícula biliar. ¹

Dichos órganos componen el tracto gastrointestinal o tubo digestivo, que atraviesa todas las cavidades ventrales del cuerpo, su estructura básica es la misma en todo su recorrido.

Su función principal es la de permitir la entrada a los nutrientes y agua para que puedan absorberse en el organismo. Cumpliendo con esta función, los alimentos se mezclan con diversas secreciones originadas tanto en el tubo digestivo como en los órganos que desembocan en el mismo.⁵

La pared del tubo digestivo está compuesta por cuatro capas de tejido:

Capa mucosa que consta de una capa de células epiteliales, una lámina propia formada por tejido conjuntivo fibroso laxo y una capa de tejido muscular liso *muscularis mucosae*. Las células epiteliales están especializadas para llevar a cabo funciones de absorción y secreción. La lámina propia consta fundamentalmente de tejido conectivo, así como de vasos sanguíneos y linfáticos. La *muscularis mucosae* consta de células de músculo liso que, al contraerse, modifica la forma y el área de superficie de la capa de células epiteliales. Por debajo de esta capa se encuentra la **capa submucosa** conformada por tejido conjuntivo, glándulas, vasos sanguíneos y el plexo

submucoso (de Meissner); la **capa muscular** formada por dos tipos de fibras musculares dispuestas en forma circular internamente y longitudinal externamente y el plexo mientérico (de Auerbach); finalmente una **capa fibrosa o serosa** constituida por una membrana serosa siendo esta la capa visceral del peritoneo.^{1,2} (Fig.1)

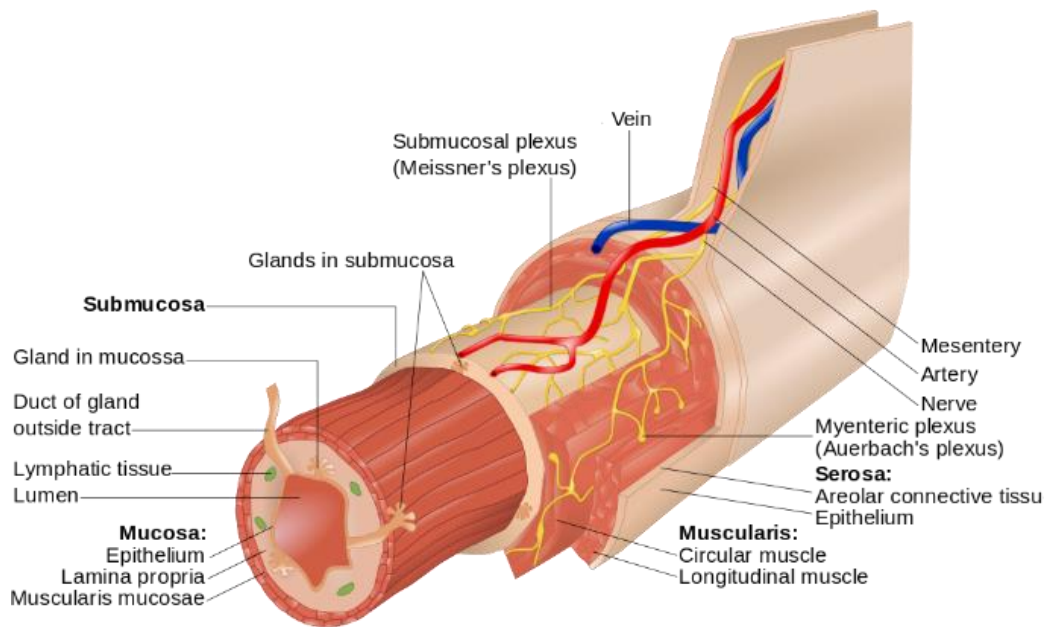


Fig.1 Capas de la pared gastrointestinal.⁴

Modificaciones de las capas.

El tubo digestivo presentara variaciones en sus estructuras y dependerán de las diferentes regiones a lo largo de su longitud en la que se encuentren. Las variaciones van desde capas estratificadas de células pavimentosas, que proporcionan protección frente a la abrasión en la parte superior del esófago, hasta el epitelio cilíndrico simple diseñado para la absorción y secreción que se encuentra en la mayor parte del tubo.² (Tabla 1)

Las modificaciones más importantes se localizan en el intestino delgado beneficiando su capacidad absorptiva, tales modificaciones se presentarán en las tres capas principales: mucosa, muscular y serosa. (Fig. 2)

Ciertas características estructurales especiales del intestino delgado facilitan el proceso de digestión y absorción.³

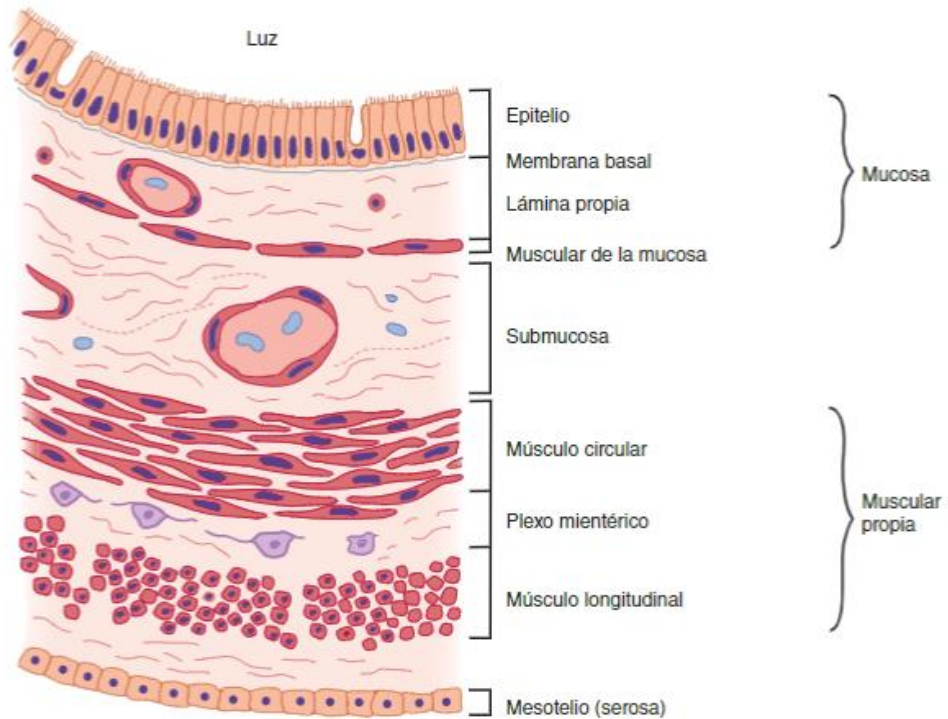


Fig.2 Organización de la pared intestinal en capas funcionales.⁶

Tabla 1. Modificaciones de las capas de la pared del Intestino delgado. ⁸

ÓRGANO	MUCOSA	MUSCULAR	SEROSA
<i>Intestino delgado</i>	<p>Contiene pliegues circulares permanentes.</p> <p>Proyecciones microscópicas digitiformes.</p> <p>Criptas de Lieberkuhn.</p> <p>Glándulas mucosas duodenales microscópicas (de Brunner).</p> <p>Gánglios linfáticos (Placas de Peyer)</p> <p>Numerosos gánglios linfáticos aislados conocidos como <i>tejido linfoide aislado</i>.</p>	<p>Dos capas:</p> <p>Una interna de fibras circulares y otra externa de fibras longitudinales.</p>	<p>La capa externa, el peritoneo visceral, se continua con el mesenterio.</p>

1.2 Intestino delgado.

El intestino delgado es un canal con mediciones de 2.5 cm de diámetro y 6 m de longitud, sus vueltas ocupan casi toda la cavidad abdominal. Su función principal es la digestión y absorción de los nutrientes.

Se divide en tres partes: duodeno, yeyuno e íleon. Siendo el duodeno la porción más superior y la unión de este al extremo pilórico del estómago. Tiene una longitud de 25 cm y forma de C. El yeyuno inicia en el giro que realiza el tubo digestivo, dirigido hacia adelante y hacia abajo. La porción yeyunal continua 2.5 m aproximadamente hasta convertirse en íleon. El íleon mide 3.5 m de longitud.¹

El intestino presenta, además, vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y vasos linfáticos, que serán parte importante en su función.

Funciones del intestino delgado

- El intestino delgado mezcla su contenido (quimo) con secreciones de las células de la mucosa, el jugo pancreático y la bilis. Expone los nutrientes a la mucosa intestinal y desplaza mediante la peristalsis el contenido no absorbido en dirección al intestino grueso.¹
- Completa la digestión de los carbohidratos las proteínas y los lípidos; comienza y finaliza la digestión de los ácidos nucleicos.³
- Absorbe alrededor del 90% de los nutrientes y el agua que atraviesan el aparato digestivo.³

El epitelio del intestino delgado se especializa para aumentar el área de superficie para la absorción de nutrientes. A lo largo de toda su superficie hay pliegues digitiformes llamadas vellosidades. Entre estas se encuentran invaginaciones conocidas como criptas.

Las células precursoras o células madre que dan origen a las células epiteliales de la cripta, así como de las vellosidades, se encuentran en la base de las criptas y participan en la regeneración del epitelio. Las células hijas sufren divisiones celulares en las criptas y se desplazan hacia las microvellosidades, en donde con el tiempo se desprenden eliminándose junto con las heces.⁵

El revestimiento intestinal está conformado también por pliegues circulares que exponen pequeñas proyecciones denominadas microvellosidades. Estas proyecciones miden 1mm de alto y le dan el aspecto aterciopelado a la mucosa intestinal y contiene 20 a 30 filamentos de actina. Con microscopía óptica, las microvellosidades resultan demasiado pequeñas para ser observadas individualmente; en cambio forman una línea difusa visible, denominada borde en cepillo, que se extiende en la luz intestinal. Hay unos 200 millones de microvellosidades por milímetro cuadrado de intestino delgado.^{2 3}

Además de microvellosidades también se encuentran gran cantidad de vellosidades (20 a 40 por milímetro cuadrado) que aumentan la superficie destinada a la absorción y digestión, y le da a la mucosa intestinal una apariencia de similar a la de terciopelo. Cada vellosidad está cubierta por epitelio y tiene un centro de lámina propia; en el tejido conectivo de la lámina propia están contenidas una arteriola, una vénula y una red de capilares sanguíneos, así como un quilífero que es un capilar linfático.³(Fig. 3)

Los nutrientes absorbidos por las células epiteliales que recubren las vellosidades pasan a través de la pared de un capilar o un quilífero para ingresar en la sangre o en la linfa, respectivamente.³

Esta superficie es la que probablemente les brinda protección a las células de los efectos de las enzimas digestivas. La presencia de estas vellosidades es una de las características por las que el intestino delgado es el órgano principal en el proceso de digestión y absorción.^{2 5}

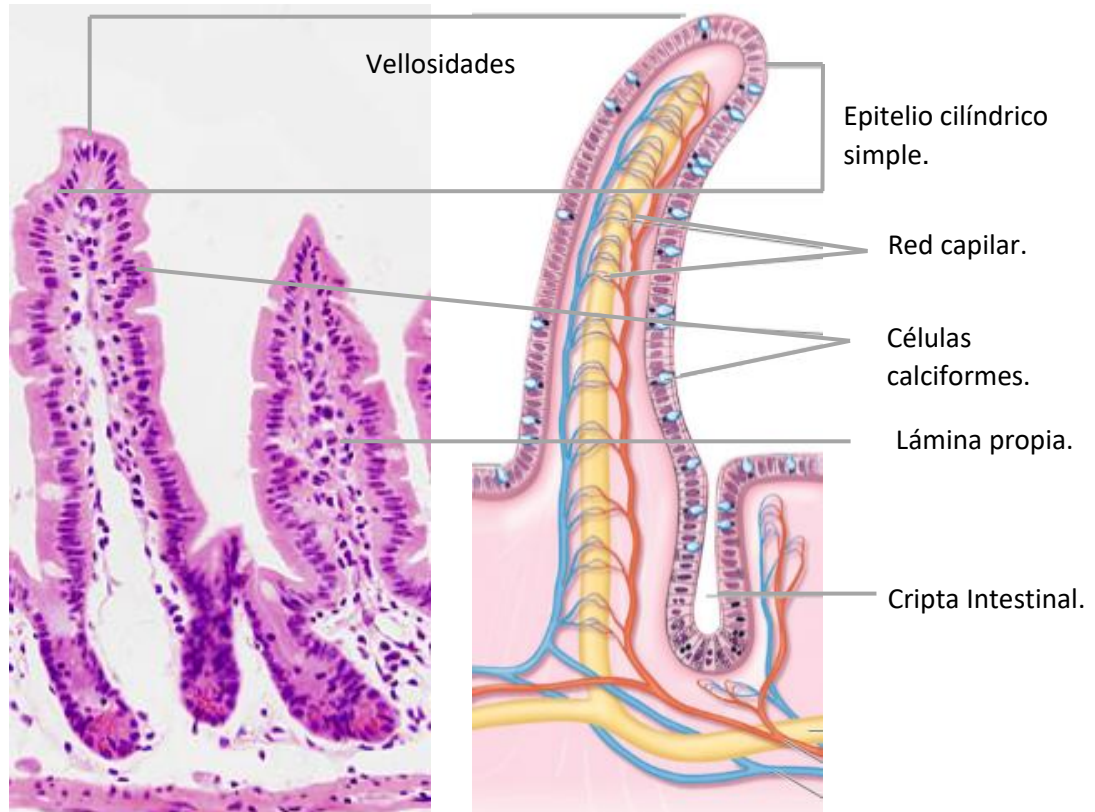


Fig.3 Estructura de las vellosidades intestinales y las criptas.

La cripta en su base contiene células que secretan péptidos antimicrobianos y también células "progenitoras" que permiten el recambio incesante del epitelio de la cripta y las vellosidades. Las células del epitelio se renuevan cada 3 a 5 días en adultos sanos.⁷

1.2.1 Anatomía de la barrera intestinal.

Los elementos que conforman la barrera intestinal se clasifican en diferentes niveles conforme a su función anatómica y a su naturaleza, en elementos celulares y extracelulares.

1.2.1.1 Elementos extracelulares.

La primera línea de defensa del intestino delgado se encuentra en la luz intestinal en donde son degradados de manera inespecífica por acción del pH, las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares. Las enzimas digestivas, principalmente proteasas, lipasas, amilasas y nucleasas, ejercen una acción tóxica sobre los microorganismos mediante destrucción de la pared celular, eliminando gran parte de aquellos microorganismos provenientes de la dieta. El epitelio intestinal está revestido con un microclima que comprende una capa de moco, agua y glicocalix de aproximadamente 100 micras de espesor, el moco secretado por las células calciformes o células de Goblet con propiedades hidrofóbicas y tensioactivas evitan la adhesión de las bacterias entéricas al epitelio intestinal.⁹

Dentro de la capa mucosa se diferencia una capa externa (capa no agitada), que contribuye a la retención de secreciones mucosas ricas en péptidos antibacterianos y previene la adhesión a la mucosa y la invasión transepitelial posterior por parte de microorganismos. Dicha capa contiene Inmunoglobulina A secretora (IgAs), que será sintetizada por la lámina propia, así como productos antimicrobianos secretados por las células de Paneth, como fosfolípidos, mucinas cargadas negativamente y péptidos con actividad frente a bacterias, levaduras, hongos, virus e incluso células tumorales, como los

péptidos trébol (trefoil factor family TFF), catelicidinas, ribonucleasas y defensinas.⁹

Los péptidos antimicrobianos provocan la lisis bacteriana mediante la formación de poros en la membrana, aunque algunos de estos péptidos, por ejemplo, las criptidinas 2 y 3, tienen la capacidad de inducir un aumento en la secreción de agua en la luz intestinal, arrastrando las bacterias presentes en la superficie epitelial.⁹

Las defensinas también participan en la modulación de la composición de la microbiota y por lo tanto, en la conformación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Adherida al epitelio se encuentra la capa de moco más densa y no agitada, también llamada glucocalix, que facilita la absorción de nutrientes, preserva la hidratación epitelial y protege el revestimiento epitelial del estrés por cizallamiento luminal y las enzimas digestivas. La secreción de cloro y agua a la luz intestinal, activada principalmente por los enterocitos, impide la colonización bacteriana y ralentiza la translocación de antígenos a la lámina propia ya que ejerce un efecto de dilución sobre el contenido intestinal.⁹

Finalmente, el peristaltismo, ejercido por las capas musculares del intestino, evacúa el contenido luminal, disminuyendo su tiempo de permanencia, y por lo tanto, el de posibles sustancias tóxicas/patógenas presentes en la luz del intestino.⁹ (Fig.4)

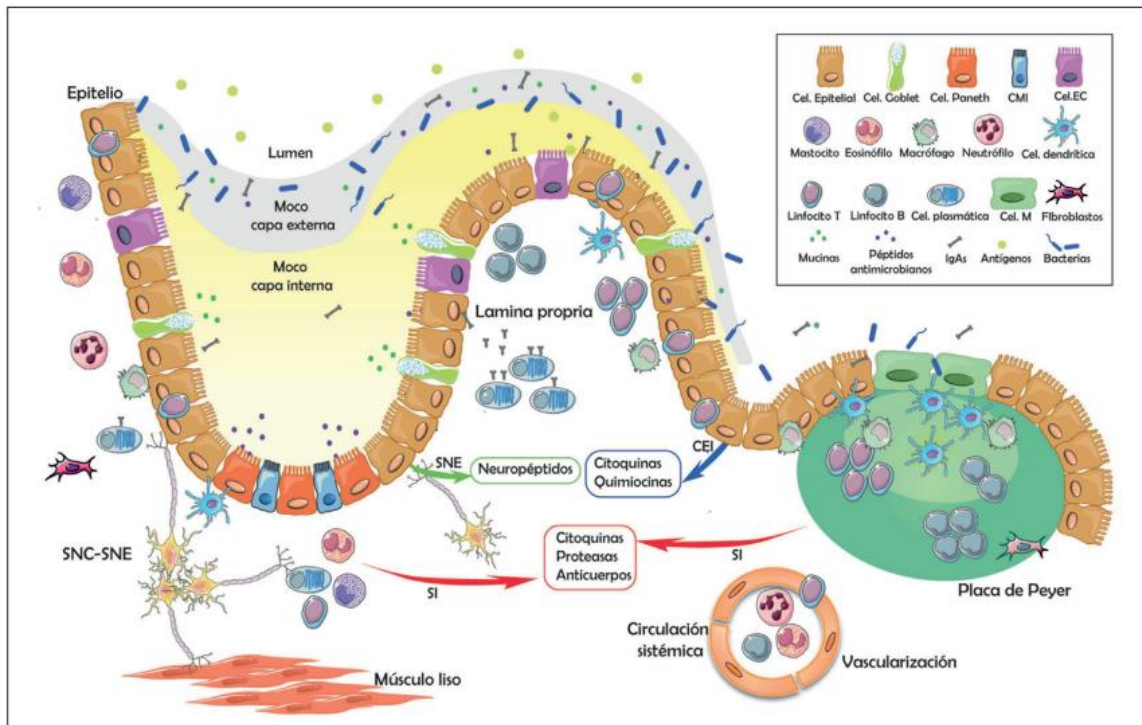


Fig. 4 Anatomía y componentes de la barrera intestinal. ¹⁰

La mucosa intestinal se compone de una monocapa de células epiteliales columnares polarizadas, así como de la región subepitelial que contiene la lamina propia, el sistema nervioso entérico, el tejido conectivo y las capas musculares. En el epitelio están presentes los enterocitos, las células de Goblet, que sintetizan y liberan mucina, las células de Paneth, que sintetizan péptidos antimicrobianos, las células enterocromafines, que producen hormonas y otras sustancias, y las células madre intestinales. Por encima de la barrera epitelial se encuentra la capa de moco no agitada, que contiene glicocáliz, y a continuación la capa de moco agitada, que contiene la microbiota, IgA secretora, mucinas y péptidos antimicrobianos. Los linfocitos intraepiteliales se encuentran por encima de la membrana basal, subyacentes a la unión estrecha. La lamina propia contiene el tejido linfoide difuso compuesto de macrófagos, células dendríticas, células plasmáticas, linfocitos de la lamina propia y, en algunos casos, neutrófilos, y el tejido linfoide organizado, compuesto de estructuras linfoides como la placa de Peyer, que contiene células M, células dendríticas y linfocitos (SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico; SI: sistema inmunitario; CEI: célula epitelial intestinal; CMI: célula madre intestinal; Cel. EC: célula enterocromafín; IgAs: IgA secretora).

1.2.1.2 Elementos celulares

Los elementos celulares actúan de forma específica o inespecífica. En la parte más externa se encuentra la flora intestinal o microbiota, siendo esta uno de los componentes esenciales en la barrera intestinal puesto que influye en el metabolismo, la proliferación y el mantenimiento de la barrera epitelial. La flora comensal limita la colonización por parte de agentes patógenos compitiendo por los nutrientes y por el nicho ecológico, modificando el pH y produciendo sustancias antimicrobianas, permitiendo así la comunicación entre especies y la mejora en la cantidad de microorganismos benéficos.

La microbiota intestinal ofrece otras funciones cruciales para el huésped, como la adquisición de nutrientes y la regulación de la energía, e influye en procesos como la respuesta inflamatoria, la reparación epitelial y la angiogénesis.⁹

El epitelio intestinal consiste en epitelio cilíndrico simple que está compuesto por una monocapa de células epiteliales especializadas y polarizadas que se renueva continuamente cada 3 a 5 días.^{3 9}

Células epiteliales absortivas (enterocitos) de la superficie de las vellosidades, a nivel microscópico tienen una superficie denominada borde en cepillo formado por 1.700 microvellosidades ultrafinas en donde se encuentran embebidas las enzimas digestivas intestinales.²

Son elementos del revestimiento epitelial, desarrollan la función digestiva, metabólica y mantienen la integridad física de la barrera. Interviene en el desarrollo de la actividad inmunológica puesto que expresan receptores implicados en la respuesta innata, actúan como células presentadoras de antígeno y se encargan de la liberación de citocina y quimiocinas tales como linfopoyetina estromal tímica, el factor de crecimiento transformante- β 1, interleucina (IL) , el factor estimulador de la proliferación de células B y el factor activador de células B (BAFF), participando en la activación de leucocitos y en la regulación de la respuesta inmunitaria local.⁹

En este epitelio se hallan también **células caliciformes** que se encargan de secretar moco.

La mucosa del intestino delgado contiene muchos surcos profundos revestidos por epitelio glandular. Las células que revisten los surcos forman las **glándulas intestinales** o criptas de Lieberkuhn y secretan jugo intestinal. **Células regenerativas** o células madre epiteliales intestinales pluripotentes residen en la base de las criptas (criptas de Lieberkuhn) y generan células que migran hacia la punta de la vellosidad donde tiene lugar la diferenciación final.

Aunque la mayoría de las células que forman la monocapa son enterocitos (alrededor del 80%), la diversidad de funciones que el epitelio intestinal lleva a cabo se pone de manifiesto por la presencia de otros tipos celulares especializadas en la secreción de moco (**células de Goblet**), de defensinas (**células de Paneth**) encargadas de la secreción de lisozima, una enzima bactericida, y pueden realizar fagocitosis. Secreción de hormonas y neuropéptidos (**células enterocromafines**) y células especializadas en la captación de antígenos de la luz intestinal, situadas en la superficie de agregados linfoides (**células M**).^{3 9} (Fig.5)

En las glándulas intestinales se hallan tres tipos de células enteroendocrinas: células S, células CCK y células K, que secretan las hormonas secretina, colecistocinina y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), respectivamente.³

Lámina propia se encuentra en la región subepitelial, alberga células del sistema inmunitario, sistema nervioso entérico y tejido conectivo.

Tejido linfoide asociado al intestino (GALT)

Está conformado por las células inmunitarias del tracto gastrointestinal. Se divide en dos compartimientos: ⁹

- GALT organizado. Induce la respuesta inmunitaria. Se compone por estructuras linfoides, principalmente folículos linfoides, placas de Peyer y ganglios mesentéricos.
- GALT difuso. Efectúa la respuesta inmunitaria. Está compuesto por dos poblaciones de leucocitos distribuidos a ambos lados de la membrana basal. Los linfocitos intraepiteliales, mayoritariamente células T CD8+, se encuentran entre las células epiteliales, por encima de la membrana basal, cuya función principal es supervisar y responder frente a las bacterias y otros antígenos lumbinales.⁹

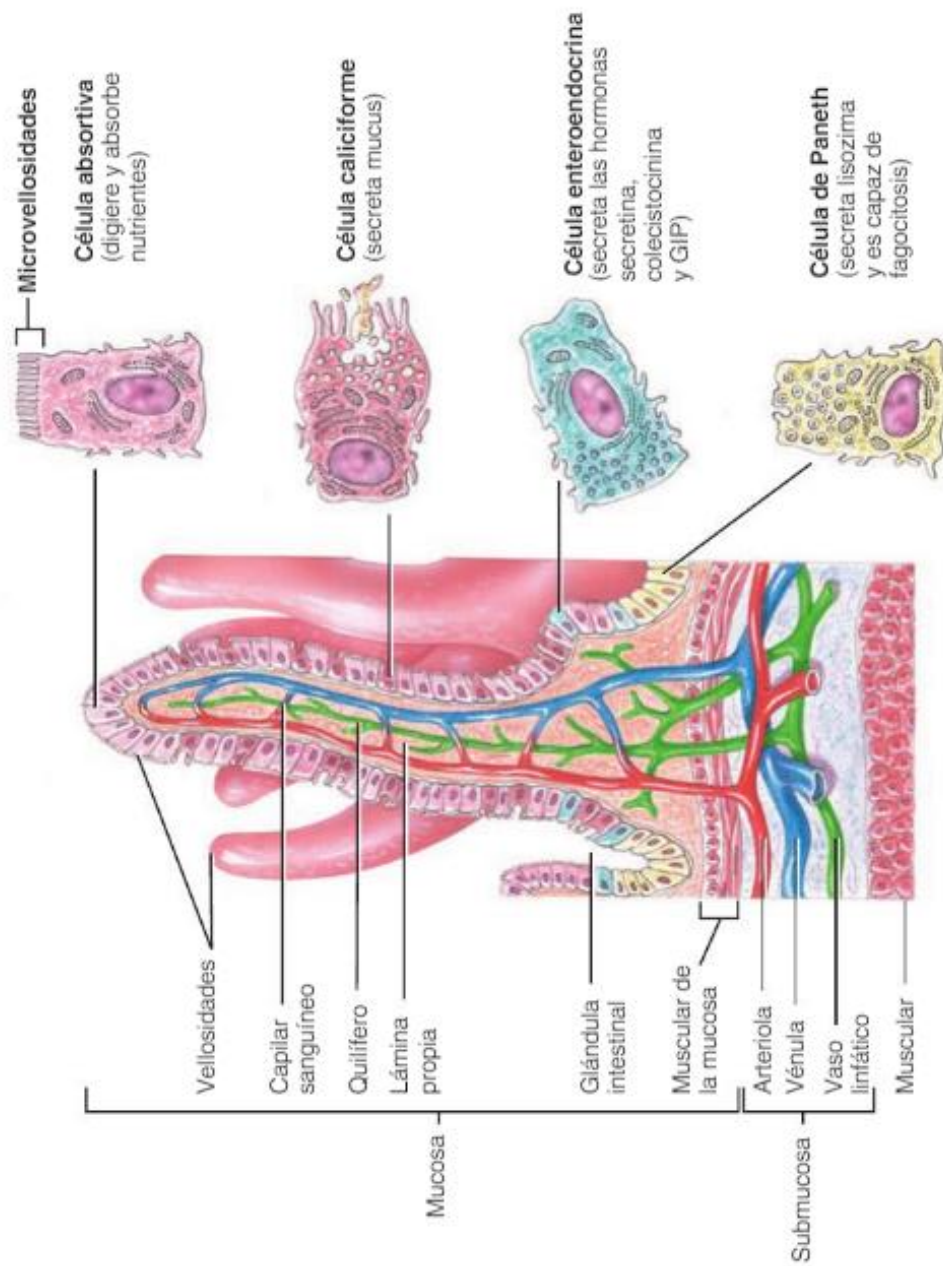


Fig.5 Vellosidad vista en aumento, en donde se pueden apreciar los tipos celulares. ¹¹

CAPITULO 2 FISILOGIA DE LA ABSORCIÓN DE NUTRIENTES.

La digestión de las partículas alimenticias se da mediante un proceso ordenado que implica la acción de un gran número de enzimas digestivas. Cada una de estas enzimas actuaran directamente sobre determinadas moléculas; las enzimas presentes en las glándulas salivales atacan a los carbohidratos; las enzimas presentes en el estómago atacan a las proteínas y a las grasas; las enzimas de la porción exocrina del páncreas atacan a los carbohidratos, proteínas, lípidos, DNA Y RNA. Otras enzimas que cumplen con el proceso de digestión están presentes en las membranas luminales y en el citoplasma de las células que revisten el intestino delgado. La función de las enzimas es facilitada por la secreción del ácido gástrico en el estómago y la bilis secretada por el hígado.

5

Los productos resultantes tras el proceso de la digestión, así como el agua, las vitaminas y los distintos iones que forman parte del quimo pasan desde la luz intestinal hacia la sangre o la linfa. Esto se conoce como absorción intestinal y se refiere a los procesos de transporte de las moléculas a través de las células epiteliales que revisten el tubo digestivo. La mayor parte de la absorción intestinal ocurre en el intestino delgado y cuando el quimo alcanza su última porción, el íleon, el proceso prácticamente se ha completado. Las adaptaciones estructurales del tubo digestivo, entre ellas los pliegues del revestimiento mucoso, las vellosidades y las microvellosidades de las células, aumentan extraordinariamente (unas 600 veces) la superficie para la absorción y también la eficacia y la rapidez de la transferencia de materiales desde la luz intestinal hasta los líquidos corporales. Muchos iones, como el sodio, son transportados de manera activa a través de la mucosa intestinal. El agua se absorbe por un proceso de ósmosis acompañando los movimientos iónicos. Otros nutrientes atraviesan la mucosa aprovechando sus gradientes electroquímicos favorables y muchos son transportados de forma activa,

debido a la existencia de transportadores específicos, hacia la sangre de los capilares de las vellosidades intestinales. Las grasas entrarán en los vasos linfáticos existentes en las vellosidades.⁹

Jugo intestinal y enzimas del borde en cepillo

Cada día se secretan alrededor de 1 a 2 litros de jugo intestinal, un líquido claro y amarillento. El jugo intestinal contiene agua, moco y es ligeramente alcalino (pH 7.6). El pH alcalino del jugo intestinal se debe a su alta concentración de iones bicarbonato (HCO_3). En conjunto, los jugos pancreático e intestinal proveen un medio líquido que ayuda a la absorción de sustancias del quimo en el intestino delgado. Las células absortivas del intestino delgado sintetizan varias enzimas digestivas, denominadas enzimas del borde en cepillo, y las insertan en la membrana plasmática de las microvellosidades.³

Por lo tanto, en la superficie de las células absortivas que revisten las vellosidades se produce cierta digestión enzimática, por lo que la digestión en el intestino delgado no se hace exclusivamente en la luz, como en el resto del tubo digestivo. Entre las enzimas del borde en cepillo se encuentran cuatro enzimas digestivas para carbohidratos denominadas α -dextrinasa, maltasa, sacarasa y lactasa; enzimas digestivas de proteínas llamadas peptidasas (aminopeptidasa y dipeptidasa); y dos tipos de enzimas digestivas de nucleótidos nucleosidasas y fosfatasas. Asimismo, cuando las células absortivas se desprenden y entran a la luz, se disgregan y liberan enzimas que ayudan a digerir nutrientes del quimo.³

2.1 Agua y electrolitos.

Las uniones que presentan las células del epitelio no son completamente herméticas por lo que permiten cierta permeabilidad para el agua y iones.

La permeabilidad no se presenta del mismo modo en todo el intestino, conforme se avanza del duodeno al colon el epitelio se vuelve más impermeable.

A causa de la relativa permeabilidad del epitelio, una parte de iones y agua que lo atraviesan lo hacen a través de las células, dicho transporte tiene por nombre transporte paracelular nombre que se le atribuye para diferenciarlo del transporte transcelular.¹⁰

La vía paracelular es el transporte a través del epitelio utilizando los espacios intersticiales del mismo, mientras que la vía transcelular se realiza atravesando la célula epitelial mediante el cruce de dos membranas celulares y el citoplasma.¹¹

Se estima que al día circulan entre 8 y 9 litros de agua a través del intestino delgado proximal, de los cuales 6.5 litros son producto de las secreciones intestinales. El 99% del agua es absorbida, mientras que apenas 100 ml se excreta por las heces. La absorción se produce a una tasa estimada de 300-400 ml/h y es debida a fenómenos osmóticos.

El yeyuno absorbe más de la mitad de los electrolitos como el sodio; mientras que el resto es absorbido por el íleon y el colón. En el yeyuno el sodio es bombeado hacia el exterior del enterocito (hacia el líquido intersticial) por una bomba de Na/K ATP. Este es un proceso muy importante puesto que permitirá

la reabsorción de iones bicarbonato presentes en el intestino como producto de secreciones biliar y pancreáticas.¹⁰

En el íleon se absorbe cloro y se secreta normalmente bicarbonato esto dependerá de su concentración en la luz del intestino. Acción similar se lleva a cabo en el colón, en donde se absorbe cloro y suele secretarse bicarbonato.¹⁰

El sodio también entra en los enterocitos utilizando un sistema activo, basado en un transportador que se localiza en la membrana del borde en cepillo y que está acoplado (co-transporte) al transporte de monosacáridos y de aminoácidos neutros.

Estos mecanismos además de su complejidad varían a lo largo del tracto gastrointestinal dependiendo del sitio en el que sean activadas sus funciones específicas. Así la mucosa del yeyuno es fisiológicamente la más permeable, y la del colón la más impermeable.^{10 12}

Los mecanismos de transporte de sodio ligados a glucosa serán más activos en el yeyuno proximal; este proceso se aprovecha para el tratamiento de rehidratación oral en determinadas patologías como el cólera u otras diarreas secretoras. Cuando el paciente bebe una solución que contiene glucosa, cloruro sódico y otros componentes, la absorción de glucosa, sales y agua ayuda a contrarrestar el exceso de secreción que caracteriza a esas enfermedades.^{10 12} (Fig. 15)

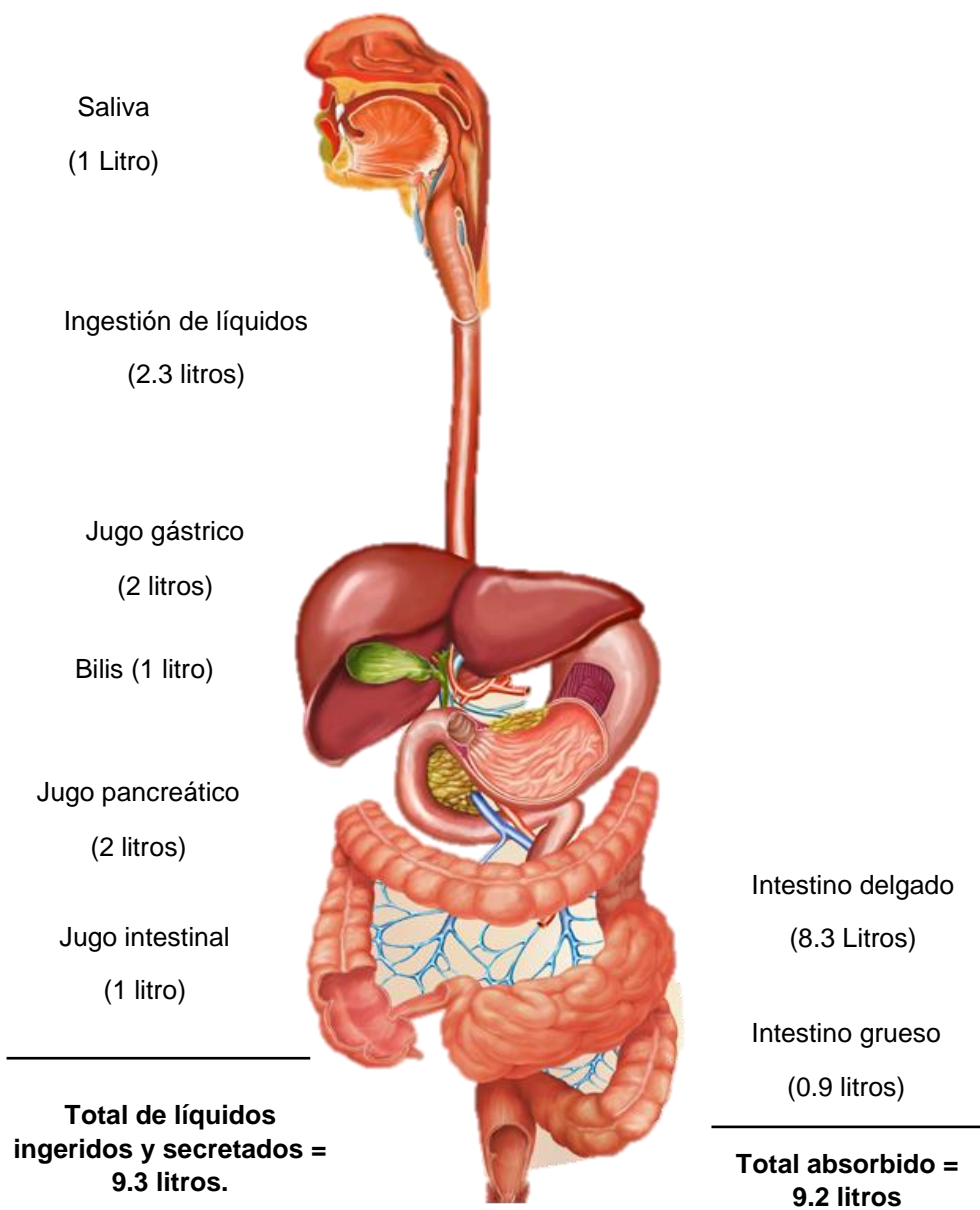


Fig. 6 Volúmenes diarios de líquidos ingeridos, secretados absorbidos y excretados desde el tubo digestivo. ¹⁵

2.2 Carbohidratos.

Los principales carbohidratos de la alimentación son polisacáridos, disacáridos y monosacáridos. Los almidones (polímeros de glucosa) y sus derivados son los únicos polisacáridos que se digieren en el tubo digestivo humano por medio de enzimas. La amilopectina que constituye en promedio 75% de los almidones de la alimentación, es una molécula ramificada, mientras que la amilosa es una cadena recta que tiene solo enlaces α 1:4. También se ingieren, junto con los monosacáridos fructuosa y glucosa, los disacáridos lactosa (azúcar de leche) y sacarosa (azúcar de mesa).⁵

En la boca los almidones son digeridos por la α amilasa salival. Para que actúe la enzima el pH debe ser de 6.7. Sin embargo, la enzima permanece parcialmente activa incluso una vez atravesado el estómago, a pesar de que su medio es ácido por la presencia de jugo gástrico. En el intestino delgado, la α amilasa salival como la pancreática también actúan sobre los polisacáridos ingeridos. Los productos terminales de la digestión de la α amilasa son oligosacáridos: el disacárido maltosa; el trisacárido maltotriosa; y la α dextrina límite, polímeros de glucosa conformadas por ocho moléculas de glucosa con enlaces α 1:6.

Como resultado de la digestión de los polisacáridos, los oligosacáridos resultantes son desdoblados por las enzimas localizadas en las microvellosidades de los enterocitos en el duodeno y yeyuno: la lactasa separa la sacarosa en glucosa y galactosa; la sacarasa descompone la sacarosa en glucosa y fructuosa; la α - dextrinasa o isomaltosa rompe las dextrinas produciendo moléculas de glucosa y la glucoamilasa convierte los maltooligosacáridos en unidades de glucosa.^{5 10}

Los monosacáridos se absorben mediante transportadores específicos de la siguiente manera:

- La glucosa y la galactosa utilizan una proteína conocida como SGLT1, que está acoplada al transporte de sodio. La presencia de sodio en la luz del intestino favorece el paso de azúcares y viceversa.
- La fructuosa utiliza un transportador específico conocido como GLUT5. La glucosa, galactosa y la fructuosa salen de la célula, atraviesan la membrana basolateral para llegar a torrente sanguíneo mediante una proteína de transporte facilitado el GLUT2.^{5 10}

La deficiencia de uno o más de los oligosacáridos del borde en cepillo puede ser causa de diarrea, meteorismo y flatulencia tras la ingestión de carbohidratos.⁵

La diarrea es causada por el aumento en número de moléculas de oligosacárido osmóticamente activas que permanecen en la luz intestinal, aumentando el volumen del contenido intestinal. El meteorismo y la flatulencia se deben a la producción de gas (CO_2 y H_2) por los residuos de disacáridos en la porción distal del intestino delgado y en el colon.⁵

2.3 Proteínas

Las proteínas representan una parte proporcionalmente menor de la ingesta calórica, en la gran mayoría de las poblaciones, entre un 10 y un 20% aproximadamente.¹²

Los enterocitos no sólo son capaces de absorber los aminoácidos simples, sino que, además, puede absorber dipéptidos o incluso tripéptidos; lo que le proporciona una capacidad mucho mayor de reserva. Existen varios transportadores específicos en la célula intestinal para cada uno de los aminoácidos. Son al menos siete sistemas de transporte diferentes los que llevan aminoácidos hacia los enterocitos. Cinco de estos transportes específicos necesitan Na^+ y transportan aminoácidos y Na^+ .^{5 12}

El proceso digestivo de las proteínas depende de un conjunto de enzimas, que van transformando las estructuras complejas en moléculas progresivamente más sencillas. Las pepsinas gástricas, dependientes en su acción del pH del medio, inician el proceso; que continúan las peptidasas pancreáticas, y posteriormente las peptidasas del borde en cepillo e intracelulares. El papel clave de la enteroquinasa, un enzima presente en el borde en cepillo de la mucosa intestinal será el de activar el tripsinógeno a tripsina, para iniciar la cascada de funcionamiento del resto de peptidasas pancreáticas.

Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados hacia los enterocitos por un sistema conocido como PepT1 (o transportador del péptido 1) que depende de H^+ en vez de Na^+ . En los enterocitos, los aminoácidos liberados de los péptidos por la hidrólisis intracelular junto con los aminoácidos que se absorben de la luz intestinal y del borde en cepillo son transportados fuera de los enterocitos a lo largo de sus bordes basolaterales al menos por cinco sistemas de transporte. Desde allí, entran a la sangre portal hepática.¹²

La absorción de aminoácidos es rápida en el duodeno y el yeyuno. En personas sanas se absorben en poca cantidad en el íleon, debido a que la

mayor parte de los aminoácidos libres se absorbieron antes de llegar a esa zona.⁵

Aproximadamente el 50% de las proteínas digeridas proviene de los alimentos ingeridos, el 25% de los jugos digestivos y 25% de las células de descamadas de la mucosa. Solo 2 a 5% de las proteínas contenidas en el intestino delgado escapa de la digestión y absorción. Parte de estas es absorbida por bacterias presentes en el colon. La mayor parte de proteína contenida en las heces deriva de bacterias y de detritus celulares.

Las proteínas extrañas que entran en la circulación provocan la formación de anticuerpos y la reacción antígeno-anticuerpo que ocurre durante la entrada de mayor cantidad de la misma proteína, lo que puede causar síntomas de alergia. La absorción de proteínas en el intestino explica la presentación de síntomas alérgicos después de consumir determinados alimentos. La frecuencia de alergia a los alimentos en los niños es de hasta 8%. Algunos alimentos son más alergénicos que otros. La absorción de antígenos proteínicos, sobre todo proteínas bacterianas y virales, ocurre en las células M, células especializadas del epitelio intestinal superpuestas a agregados de tejido linfóide (placas de Peyer). Estas células transmiten los antígenos a las células linfoides y se activan los linfocitos. Los linfoblastos activados entran a la circulación, pero después regresan a la mucosa intestinal y a otros epitelios donde secretan IgA en respuesta a la exposición consecuente al mismo antígeno. Esta inmunidad secretora es un mecanismo de defensa importante.⁵ (Fig.7)

2.4 Vitaminas

Se define a las vitaminas como moléculas pequeñas, indispensables en reacciones bioquímicas del organismo. Es importante su presencia en los alimentos, debido a que no se sintetizan en forma endógena. Estas moléculas son esenciales para el ser humano, y también desempeñan un conjunto de fenómenos en los que interviene de forma muy activa la microbiota intestinal. Son absorbidas por difusión pasiva y en otros casos por mecanismos activos que implican mecanismos de hidrólisis previa además de un transportador específico de membrana.

Las vitaminas liposolubles A, D, E y K se ingieren en la forma de ésteres y el colesterol esterasa debe digerirlas antes de que se absorban; también son muy insolubles en el intestino y por tal razón su absorción depende del todo de su incorporación en las micelas. Su absorción es deficiente si disminuye la absorción de grasas al faltar las enzimas pancreáticas o si se excluye la bilis del intestino por obstrucción del colédoco. Casi todas las vitaminas se absorben en la zona del yeyuno, pero la vitamina B12 se absorbe en el íleon; ésta se une a un factor intrínseco que es una proteína secretada por las células parietales del estómago, y el complejo se absorbe en la mucosa ileal. La absorción de vitamina B12 y la absorción de folato son independientes del Na⁺, pero las siete vitaminas hidrosolubles restantes (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, pantotenato, biotina y ácido ascórbico) son absorbidas por portadores que son cotransportadores del Na⁺.

El déficit de vitaminas es parte esencial de muchas de las entidades clínico-patológicas en las que se produce malabsorción. ^{5 12}

Absorción de la vitamina B12

El organismo humano es capaz de extraer de la dieta cantidades mínimas de vitamina B12: de hecho, la cantidad mínima recomendada en la ingesta diaria es de 1,5 µg. Debido probablemente a su escasez en los alimentos, y a la competición con las bacterias intestinales o parásitos (situación frecuente en países subdesarrollados). Para que este mecanismo sea tan eficaz, selectivo y exacto, se precisa la integridad de varios órganos y funciones: la presencia de proteínas R (salivares, esofágicas y gástricas), la secreción de factor intrínseco por parte del estómago, la acción de las peptidasas pancreáticas (que disminuyen la afinidad de la B12 por las proteínas R y la aumentan por el factor intrínseco), la ausencia de parásitos o sobrecrecimiento bacteriano, la integridad anatómica del íleon terminal, y la presencia de receptores específicos en las células ileales encargadas del transporte del complejo factor intrínsecocobalamina. En resumen, la vitamina B12 presente en el alimento se une primero a las proteínas R, un complejo que no se absorbería. El factor intrínseco producido por las células oxínticas, tiene menos afinidad por la B12 hasta que la acción de la quimotripsina pancreática cambia la situación; formándose complejos factor intrínseco-B12. Estos complejos, si no son degradados o utilizados por parásitos o bacterias presentes en la luz intestinal, llegan al íleon, donde son reconocidos por receptores específicos, y luego absorbidos.¹⁴

Por lo que, diversas patologías pueden provocar una deficiente absorción de la vitamina B12, que es crítica para la síntesis de mielina, así como para la constante regeneración de células sanguíneas. En la gastritis atrófica autoinmune, la deficiente producción de factor intrínseco lleva a la anemia perniciosa por déficit de vitamina B12; en la pancreatitis crónica avanzada el déficit de B12 es muy frecuente; en el sobrecrecimiento bacteriano puede ser una característica clave; y es una consecuencia frecuente de la enfermedad de Crohn, bien por daño estructural del íleon, bien por su resección quirúrgica. Siendo todos estos hechos relativamente bien conocidos, vale la pena citar

algunos datos recientes que son del máximo interés clínico. En primer lugar, se han descrito múltiples variantes genéticas que pueden llevar a un déficit de B12. En segundo lugar, y probablemente más importante desde el punto de vista epidemiológico y clínico, la deficiencia de vitamina B12 puede ser más frecuente de lo que pensábamos, especialmente en la, cada vez más numerosa, población anciana de los países occidentales.

En tercer lugar, aprovechando mecanismos de difusión pasiva, el tratamiento antes necesariamente intramuscular o intranasal, puede hacerse por vía oral siempre que se utilicen dosis muy elevadas, de 0,5 a 1 mg diarios.

Por otra parte, la complejidad del sistema también es la base de las diversas variantes del Test de Schilling, con el cual se mide la absorción de vitamina B12: aislado, con administración previa de factor intrínseco (para confirmar la atrofia gástrica como origen), de enzimas pancreáticas (para confirmar la insuficiencia pancreática), o de antibióticos (para confirmar el sobrecrecimiento bacteriano). ¹⁴

2.5 Lípidos

Todos los lípidos de la dieta son absorbidos por difusión simple. Los adultos absorben alrededor de 95% de los lípidos presentes en el intestino delgado; mientras que los bebés recién nacidos absorben alrededor del 85% de los lípidos, debido a su baja producción de bilis. Los triglicéridos, como resultado de su emulsificación y digestión, se degradan principalmente a monoglicéridos y ácidos grasos, pudiendo ser de cadena corta o de cadena larga. Los ácidos de cadena corta son hidrofóbicos, contienen menos de 10-12 átomos de carbono y son más hidrosolubles. Por ende, pueden disolverse en el quimo acuoso intestinal, pasan a través de las células absortivas por difusión simple y seguir la misma vía de los monosacáridos y los aminoácidos, y entrar en un capilar sanguíneo de la vellosidad.³

Los ácidos grasos de cadena corta (con más de 10-12 átomos de carbono), los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos son grandes e hidrofóbicos y, debido a que no son hidrosolubles, tienen dificultad para mantenerse suspendidos en el medio acuoso del quimo intestinal. Así las sales biliares, a parte de su papel en la emulsificación, también ayudan a tornar más solubles estos ácidos grasos grandes de cadena corta, los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos. Las sales biliares del quimo intestinal rodean estas sustancias y forman pequeñas esferas llamadas micelas de 2-10 nm de diámetro cada una, que incluyen 20-50 moléculas de sales biliares. Las micelas se forman gracias a la naturaleza anfipática de las sales biliares: las regiones hidrofóbicas de las sales biliares interactúan con los ácidos grasos de cadena corta grandes, los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos, y las regiones hidrofílicas de las sales biliares interactúan con el quimo intestinal acuoso.

Una vez formadas, las micelas van desde el interior de la luz intestinal hacia el borde en cepillo de las células absortivas.³

Allí, los ácidos grasos de cadena corta, los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos difunden, salen de las micelas e ingresan en las células absortivas, y deja en el quimo a las micelas. Estas repiten continuamente esta función transportadora al moverse desde el borde en cepillo de nuevo al interior de la luz del intestino delgado para capturar más ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos de cadena larga y monoglicéridos. Las micelas también solubilizan otras moléculas grandes hidrofóbicas como las de las vitaminas hidrosolubles (A,D,E y K) y el colesterol, que pueden estar presentes en el quimo intestinal y ayudan a su absorción. Estas vitaminas hidrosolubles y el colesterol son empacados por las micelas junto con los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos. ³

Una vez dentro de las células absortivas, los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos se recombinan para formar triglicéridos, que se agrupan en glóbulos junto con fosfolípidos y colesterol, y son recubiertos por proteínas.³
(Fig.7)

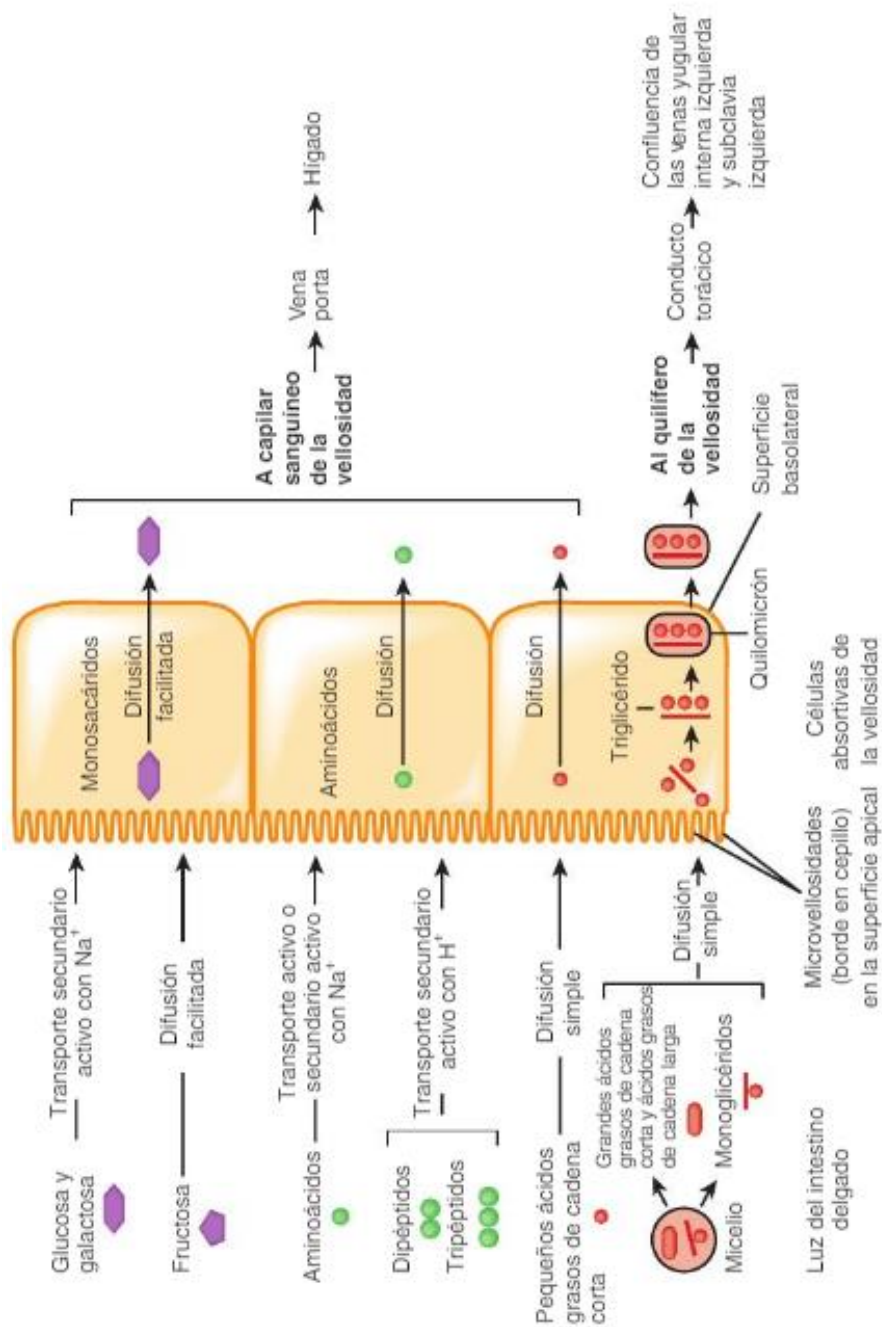


Fig.7 Absorción de los nutrientes digeridos en el intestino.

Los ácidos grasos de cadena larga y los monoglicéridos son absorbidos por los quilíferos; otros productos de la digestión entran en los capilares sanguíneos.¹⁶

2.6 Minerales

Absorción de hierro

No es necesario resaltar la importancia biológica del hierro. Su absorción intestinal está estrechamente regulada por una serie de mecanismos locales y sistémicos, muchos de ellos de conocimiento muy reciente. El hierro está presente en la alimentación en cantidades variables, en Occidente entre 20 y 30 mg/diarios; pero en muchos países subdesarrollados en áreas con alimentación predominantemente vegetariana la cantidad es substancialmente menor. Independientemente de la edad (los requerimientos son mucho mayores durante el proceso de crecimiento, por ejemplo) y las circunstancias fisiológicas (embarazo, menstruación, pérdidas por enfermedad o heridas) la capacidad de absorción intestinal puede modificarse, multiplicándose hasta por 10 con respecto a la absorción normal.

La proteína transportadora DMT-1 presente en el enterocito es clave en el proceso, y su expresión y función están regulados estrechamente. Además del gen HFE, claramente implicado en la hemocromatosis (enfermedad en la que la absorción de hierro sería anómalamente excesiva); un cúmulo de datos recientes demuestran que un péptido conocido como hepcidina es probablemente una sustancia reguladora clave en el metabolismo del hierro; controlando su absorción en función no sólo de la situación de los depósitos de hierro, sino también de la presencia o ausencia de inflamación. ¹⁴

La absorción intestinal puede estar influida no sólo por factores estructurales (daño tisular directo, por ejemplo) sino por la situación general del organismo. A través de la expresión de la hepcidina, la interleucina 6 (IL 6) producida en un proceso inflamatorio puede limitar seriamente la absorción de hierro, siendo uno de los nexos entre inflamación y anemia, conexión sobre la que se ha avanzado significativamente en los últimos 10 años.

La absorción de hierro es, fisiológicamente, casi exclusivamente duodenal. Esta localización precisa hace de la absorción de hierro la principal afectada en las enfermedades predominantemente duodenales, como la enfermedad celíaca (la anemia ferropénica es la manifestación más común de la enfermedad en el adulto) y todas aquellas intervenciones quirúrgicas, por fortuna cada vez menos frecuentes, que evitan el paso del bolo alimenticio por el duodeno. El estudio del hierro, y de los datos analíticos que reflejan su metabolismo es esencial en la clínica de la malabsorción. La ferritina refleja bien, en ausencia de inflamación, los depósitos de hierro, y el receptor soluble de transferina puede ser un índice de déficit tisular de hierro. ¹⁴

Absorción de calcio

El calcio se absorbe por un doble mecanismo: activo, casi exclusivamente duodenal; y pasivo, a lo largo de todo el intestino delgado. Ambos mecanismos, pero especialmente el activo duodenal, presentan gran variabilidad a lo largo de la vida del sujeto, siendo especialmente activos en el neonato o en el embarazo, y menos eficientes en el anciano. En ambos casos, la vitamina D regula el proceso a través de su acción sobre la concentración intracelular de calbindina. Además de por el calcio dietético, por otros factores endoluminales como la concentración de oxalatos, y por la vitamina D, es importante recordar, la importancia de la integridad duodenal en la absorción de calcio; factor a tener en cuenta en los pacientes celíacos o con intervenciones quirúrgicas gástricas. ¹⁴

CAPITULO 3 ENFERMEDADES CON ALTERACIÓN EPITELIAL CRÓNICA.

3.1 Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC), esprúe celíaco o enteropatía sensible al gluten, es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado, generando una disminución en su capacidad de absorción, a causa de una intolerancia permanente al gluten del trigo (gliadina) y prolaminas. ^{8 9}

La susceptibilidad genética está conferida a individuos susceptibles con presencia de haplotipos HLA DQ-2 y/o DQ-8 inmunitarios y mediante la creación de ciertos anticuerpos específicos como son la antitransglutaminasa (ATG) y antiendomisio (AEM). ^{10 11}

Es considerada una de las condiciones autoinmunes más prevalente en niños y adultos de todo el mundo. Sus manifestaciones pueden ser digestivas o extradigestivas pudiendo clasificarlas en mono, oligo o asintomáticas.

La definición de la enfermedad ha variado desde que se describió en 1950, se hizo indudable que no podía ser definida ni apoyar los criterios diagnósticos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En 1969 se estableció que la enfermedad sería definida y manejada por los criterios que estableciera la sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición (ESPGHAN). Aunque también se han incorporado otros grupos de opinión experta como el colegio Americano de Gastroenterología (ACG) ¹²

La ESPGHAN en su última publicación en el año 2012 nos dice que la EC es una condición que ha pasado de ser una enteropatía poco común a ser una enfermedad de tipo multiorgánico, que en los últimos años se ha vuelto cada vez más frecuente. El diagnóstico ha cambiado gracias a la disponibilidad de

pruebas de anticuerpos específicos para la EC basadas principalmente en anticuerpos transglutaminasa tisular tipo 2 (TG2).¹³

3.1.1 Etiopatogenia

El gluten es una glucoproteína que poseen algunos cereales como el trigo (gliadina y glutenina), centeno (secalinas), la cebada (hordeína) y del triticale (híbrido de trigo y centeno).^{14 15}

El grano de estos cereales no está compuesto únicamente por gluten, sino que existen otras partes como son el almidón, el germen o el salvado, que si se extraen mediante un proceso tecnológico y con un control exhaustivo se podrían emplear como ingredientes en alimentos sin gluten.¹⁴

La gliadina es una prolamina rica en glutamina y prolina, responsable de darle elasticidad y textura a las harinas. La hidrólisis incompleta de la gliadina, por la deficiencia de proteasas en el intestino humano, condiciona la formación de segmentos peptídicos de diferente tamaño que, en condiciones oportunas, ejercen efectos nocivos en la mucosa intestinal, otros son citotóxicos o altamente inmunogénicos.¹⁵

La gliadina es pobremente digerida en el tracto gastrointestinal humano, resistiéndose a las enzimas pancreáticas y las proteasas presentes en las vellosidades del intestino delgado.^{14 16}

El gluten al tener un alto contenido de prolaminas y glutenina, es un polipeptido insoluble en agua y soluciones salinas diluidas, produciendo en el intestino delgado una inflamación crónica.

Esta respuesta inmune tiene un componente innato, por efecto directo del gluten a nivel del epitelio, y otro adaptativo o específico, el cual se da a través de los linfocitos T CD4+ siendo estos los causantes de la lesión histológica.¹⁴

La α -gliadina (proteína específica del gluten) producirá una respuesta inmune de tipo innata inmediata tóxica, no relacionada con la respuesta linfocítica, ni la presentación antigénica HLA-DQ2/8; produciendo citocinas causantes de daños en la mucosa intestinal y activación de células plásmáticas que producen anticuerpos antigliadina, antitransglutaminasa y antiendomiso.^{11 14}

La liberación de zonulina, una proteína de las uniones apretadas de los enterocitos, aumenta la permeabilidad intestinal permitiendo así el paso de moléculas a la submucosa.¹⁵

Cuando existen interacciones de la permeabilidad intestinal, los péptidos derivados de la gliadina pueden atravesar el epitelio, donde son deaminados por la transglutaminasa tisular -2, interactuando así con las células presentadoras de antígeno de la lamina propia cambiando su carga positiva a negativa, lo que le confiere mayor afinidad con la membrana celular de macrófagos y células dendríticas que la presentan a linfocitos CD4+/HLA DQ2/DQ8. La respuesta innata de la EC se caracteriza por una sobre-expresión de interleucina 15 por los enterocitos que determina la activación de linfocitos intra-epiteliales de tipo natural killer. El sistema inmunológico reconoce como “Extraño” a la gliadina produciendo anticuerpos o “defensas” contra el mismo.^{11 14 15 17} (Fig.8)

Estos linfocitos ejercen su acción citotóxica sobre los enterocitos que expresan complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I en situaciones de inflamación.

Por otro lado la respuesta adaptativa será liderada por los linfocitos TCD4+ anti gliadina que se activan al interactuar con el péptido en el contexto de las células presentadoras de antígenos con complejo mayor de

histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8, expresando citocinas pro-inflamatorias, especialmente interferón- γ .¹⁴

Generando así una cascada de inflamación con liberación de metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades en pacientes con enfermedad celíaca. Estas respuestas determinan el daño causado en el intestino caracterizado por infiltración de células inflamatorias crónicas en lámina propia y epitelio así como atrofia vellositaria¹⁴

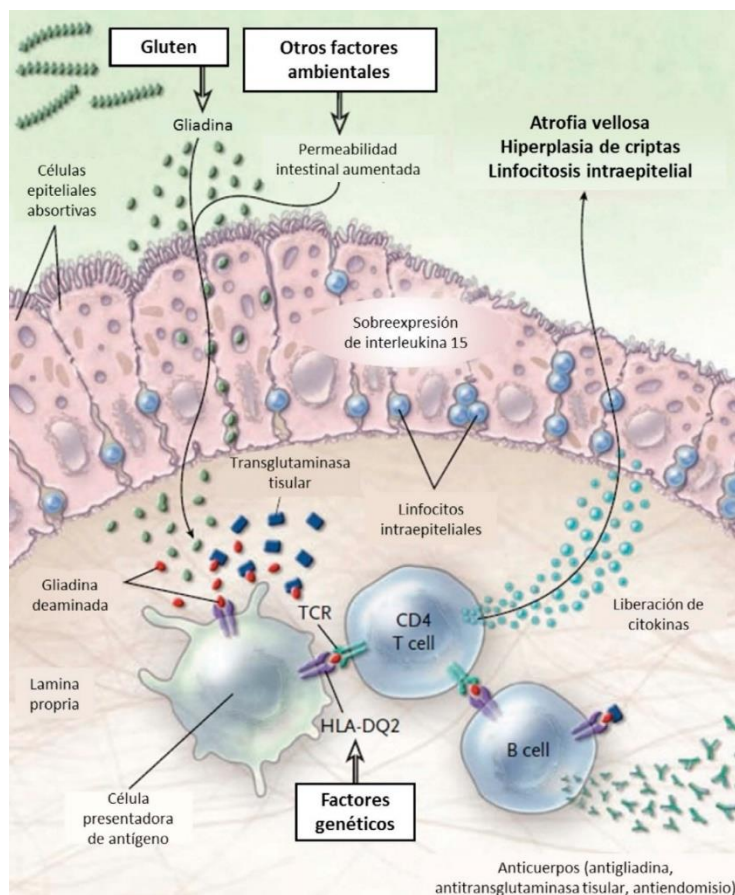


Fig.8 Esquema fisiopatología de la enfermedad celíaca.

El gluten es digerido en el lumen y ribete en cepillo intestinal a péptidos, principalmente gliadina. La gliadina induce cambios a través de la inmunidad innata en el epitelio y de la inmunidad adaptativa en la lámina propia. En el epitelio el daño provoca sobreexpresión de interleucina 15, que a la vez activa los linfocitos intraepiteliales. Estos linfocitos se tornan citotóxicos y dañan los enterocitos que expresan proteínas de stress en su superficie. En situaciones de aumento de la permeabilidad intestinal, como en las infecciones, la gliadina entra a la lámina propia donde es deaminada por la enzima transglutaminasa tisular, permitiendo la interacción con el HLA-DQ2 o HLA-DQ8, de la superficie de las células presentadoras de antígenos. La gliadina es presentada entonces a los linfocitos T CD4+ resultando en mayor producción de citocinas que causan daño. Todo esto lleva a la atrofia vellositaria e hiperplasia de criptas, y a la expansión de linfocitos B con la consecuente producción de anticuerpos.¹⁵

3.1.2 Epidemiología

La enfermedad celíaca tiene una prevalencia de entre 0.75-1% en la población general diagnosticada por serología y/o biopsia. Se manifiesta en niños, así como en adultos; en este último la prevalencia del diagnóstico llega al 0.48% de la población en general. Es 2 a 3 veces más común en mujeres que en hombres. Dicha relación decae luego de los 65 años. Su prevalencia es mayor en países europeos por encima del 1% y aumenta hasta 4.5% en población de alto riesgo como familiares de primer grado de pacientes con EC demostrada con biopsias. ^{9 14}

La seroprevalencia de anticuerpos anti-endomisio en población general asintomática fue de 1.2%, este dato como resultado de un estudio realizado en Inglaterra. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 describe una prevalencia de anticuerpos anti-transglutaminasa >20 UI/ml de 0.76%, siendo esta mayor en mujeres (1.1% vs 0.4%).¹⁴

La mortalidad de enfermedad celíaca es dos veces mayor que en la población general. Las causas más frecuentes son las cardiovasculares y las neoplasias malignas, principalmente linfoma no Hodgkin (11 veces más riesgo que en la población en general). ¹⁴

Un estudio descriptivo realizado en España determinó que la relación de mujeres/hombres es de 1.4:1 a favor de las mujeres, esto podría deberse a la alta presencia de los haplotipos HLA DQ2 YDQ8 en el sexo femenino. ⁹

En este estudio encontraron también que el 80% de la población es diagnosticada antes de los dos años de vida; mientras que en otras publicaciones mencionan que el diagnóstico es establecido en un 90% a partir de los seis años.⁹

3.1.2.1 Epidemiología en México

La población mexicana está compuesta en su mayoría de mestizos que tienen una proporción de genes en 56% de indígenas nativos de América, 40% caucásicos y 4% afroamericanos. En 2006 se reportó el primer estudio poblacional de detección serológica de enfermedad celíaca en suero de donadores de sangre sanos en México (n=1,009), demostrando una inesperada prevalencia alta de positividad para tTGA-IgA (3%). La prevalencia real en México varía entre 0.7-1% (IC95%, 1.6-3.2%).

En un estudio de la universidad veracruzana se encontró que 0.9% de la población mexicana puede tener enfermedad celíaca. Se estima que entre 800,000 y 1,000,000 de personas en México tienen enfermedad celiaca y pudieran beneficiarse de una dieta libre de gluten.

En México se ha establecido que 6% de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, 9% de los niños con diabetes mellitus tipo 1, 3.5% de mujeres con infertilidad, 3% de los pacientes diagnosticados con síndrome de intestino irritable e incluso 23% de los niños con síndrome de Williams-Beuren padecen enfermedad celíaca.¹⁵

La sensibilidad al gluten no celíaca es más común y se estima que 10 y 25% de la población puede presentar síntomas relacionadas a la ingesta de gluten. En el estudio realizado en Veracruz en sujetos con síntomas de síndrome de intestino irritable (n=336) y dispepsias (n=100) se estimó que la prevalencia de sensibilidad al gluten sin enfermedad celíaca fue de 24 y 25%, respectivamente.¹⁵

En un estudio reciente, realizado en 1,238 sujetos de una población del estado de Sinaloa, mediante un cuestionario autoadministrado (sin valoración por serología ni diagnóstico médico) se estableció que 12% (10-13.5%) de los sujetos tenían reacciones adversas al ingerir gluten, pudiendo ser 0.7% alérgicos al gluten, 0.08% padecer enfermedad celíaca y 1% sufrir sensibilidad a gluten sin enfermedad celíaca. ¹⁵

3.1.3 Las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca

Dependen de la edad del paciente; en la población pediátrica los síntomas clásicos son diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal recurrente, falta de apetito, vómitos, anorexia, retraso del crecimiento, anemia, laxitud e irritabilidad, además pueden cursar con anemia ferropénica e hipoproteinemia y datos de deficiencias vitamínicas debido al síndrome de absorción intestinal deficiente condicionado por la atrofia de las vellosidades intestinales. En la adolescencia puede no haber síntomas digestivos, puede presentarse como anemia ferropénica, estreñimiento, dolor abdominal, retraso prepuberal o aparición de menarca, cefaleas, artralgias o hábito intestinal irregular. En la población adulta suele ser atípica y presentar distintos patrones, como anemia, osteoporosis temprana, distensión abdominal o alteraciones a nivel del tracto intestinal. ^{11 15}

El espectro de las manifestaciones en la EC es muy amplio, aunque las manifestaciones gastrointestinales son las más evidentes, existen manifestaciones extraintestinales que determinan la presencia de la enfermedad. ¹⁵ (Tabla 2)

De manera típica, afecta a lactantes y preescolares principalmente, las manifestaciones se hacen aparentes justo después de la ablactación con la introducción de cereales en la dieta, en la mayoría de los casos a los seis meses. Los pacientes en los que se retrasa el diagnóstico tienen retardo en el crecimiento, talla baja, anemia por deficiencia de hierro y en casos extremos raquitismo.

Algunas manifestaciones atípicas de esta enfermedad son la hipertransaminasemia, estomatitis aftosa recurrente, artralgias, defectos del esmalte dental y trastornos de la conducta, como depresión y problemas de aprendizaje.¹⁵

La gran variedad de manifestaciones clínicas implica que, para establecer un diagnóstico, el índice de sospecha debe ser alto. En 2013 se publicaron resultados del consenso de expertos de Oslo que homogeneizó las definiciones relacionadas a la EC. De acuerdo con el consenso de Oslo de las definiciones y términos relacionados con la ingesta de gluten y proteínas relacionadas, las variedades clínicas de la enfermedad celíaca son:

- Enfermedad celíaca asintomática, subclínica o silente. Diagnosticada con serología y biopsia en pacientes sin síntomas; equivalente al concepto de EC silente. Estos sujetos sin síntomas frecuentemente son diagnosticados durante programas de sondeo de la enfermedad y muchos de ellos son familiares de pacientes con enfermedad celíaca o condiciones de alto riesgo asociadas, como las enfermedades autoinmunitarias.^{14 15}
- Enfermedad celíaca sintomática. Individuos con manifestaciones clínicas, como distensión, dolor abdominal, diarrea o fatiga asociados con la ingesta de gluten y que tienen hallazgos histológicos

característicos y serología positiva. Con síntomas clínicamente evidentes gastrointestinales o extra - intestinales.^{14 15}

- Enfermedad celíaca clásica o típica. Individuos con manifestaciones gastrointestinales típicas, como diarrea, pérdida de peso y malabsorción, con anticuerpos positivos y biopsia diagnóstica. Estos pacientes frecuentemente tienen grados variables de desnutrición y deficiencias vitamínicas. Es la forma más frecuente en los niños y menos frecuente en los adultos.^{10 14}
- Enfermedad celíaca atípica. Individuos con manifestaciones atípicas (pacientes con síntomas de intestino irritable, dispepsia, alteración de pruebas de función hepática) o extraintestinales (anemia, ataxia, infertilidad, osteoporosis, dermatitis herpetiforme) y que tienen alteraciones histológicas evidentes con serología positiva. Es habitualmente una presentación más tardía o del niño mayor. Actualmente es la forma más diagnosticada.^{10 14}
- Enfermedad celíaca potencial. Pacientes con probables manifestaciones clínicas, anticuerpos positivos, pero con biopsia del intestino delgado normal. Muchos de estos sujetos son familiares en primer grado de pacientes con diagnóstico ya establecido de enfermedad celiaca.^{14 15}
- Enfermedad celíaca latente. Pacientes con susceptibilidad genética, con anticuerpos positivos, pero sin manifestaciones clínicas o

histológicas. De acuerdo con el consenso de Oslo, esta afección puede confundirse con la enfermedad celíaca potencial, por lo que se recomienda que este término ya no se utilice.¹⁴

Enfermedad celíaca resistente. Consiste en síntomas y malabsorción persistente con evidencia de atrofia a pesar de una dieta libre de gluten en los últimos 12 meses. Se reconocen en la actualidad dos variantes: Tipo I se caracteriza porque los fenotipos de los linfocitos intraepiteliales son normales, mientras que la tipo II se distingue por tener clonas aberrantes (no expresan CD3, CD4 ni CD8) y puede entonces asociarse con la aparición de linfomas.¹⁴

La extensión del daño en el intestino delgado no se relaciona con la severidad de la presentación clínica.

Existe un grupo de padecimientos autoinmunes asociadas a la enfermedad celíaca; como la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y diabetes mellitus tipo 1. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 serán quienes presenten una mayor prevalencia de EC de entre 3-10% en niños y 2-5% en adultos.^{14 15} (Tabla 3)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca. ¹⁵

Tabla 3. Grupo de riesgo y patologías autoinmunes asociadas a enfermedad celíaca. ^{14,21}

Hallazgos comunes o típicos	Hallazgos poco comunes, atípicos o infrecuentes	Afecciones asociadas	Complicaciones
<p>Adultos</p> <p>Anemia por deficiencia de hierro</p> <p>Diarrea</p> <p>Niños</p> <p>Diarrea</p> <p>Distensión abdominal</p> <p>Retardo en el crecimiento</p>	<p>Características generales</p> <p>Estatura baja</p> <p>Pubertad tardía</p> <p>Características gastrointestinales</p> <p>Estomatitis aftosa recurrente</p> <p>Dolor abdominal recurrente</p> <p>Esteatorrea</p> <p>Características extraintestinales</p> <p>Anemia por déficit de ácido fólico</p> <p>Osteopenia y osteoporosis</p> <p>Hipoplasia del esmalte</p> <p>Deficiencia de vitamina K</p> <p>Hipertransaminasemia</p> <p>Trombocitosis</p> <p>Artralgias</p> <p>Polineuropatía</p> <p>Ataxia</p> <p>Epilepsia</p> <p>Infertilidad</p> <p>Abortos recurrentes</p> <p>Ansiedad y depresión</p> <p>Queratosis folicular</p> <p>Alopecia</p>	<p>Asociaciones establecidas</p> <p>Dermatitis herpetiforme</p> <p>Deficiencia de IgG A</p> <p>Diabetes mellitus tipo 1</p> <p>Enfermedad tiroidea autoinmunitaria</p> <p>Síndrome de Sjögren.</p> <p>Colitis microscópica</p> <p>Artritis reumatoide.</p> <p>Síndrome de Down</p> <p>Nefropatía por IgA</p> <p>Asociaciones posibles</p> <p>Enfermedad cardíaca congénita</p> <p>Pericarditis recurrente</p> <p>Sarcoidosis</p> <p>Fibrosis quística</p> <p>Hemosiderosis pulmonar</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Hepatitis autoinmune</p> <p>Enfermedad de Addison</p> <p>Lupus eritematoso sistémico</p> <p>Vasculitis</p>	<p>Enfermedad celíaca resistente</p> <p>Enteropatía asociada con linfoma de células T</p> <p>Carcinoma de orofaringe, esofago y de intestino delgado</p> <p>Yeyunoileitis ulcerativa</p> <p>Esprue colagenoso.</p>

Familiares de primer grado	Enfermedades reumáticas: Artritis reumatoide (AR) Síndrome de Sjögren
Síndrome de Down y Turner	Enfermedades cardíacas:
Déficit selectivo de IgA	Miocardiopatía dilatada Pericarditis autoinmune
Enfermedades endocrinas: Diabetes mellitus tipo I Tiroiditis autoinmune Síndrome de Adisson	Enfermedades dermatológicas: Dermatitis herpetiforme
Enfermedades neurológicas: Ataxia cerebelosa Epilepsia Polineuropatía Esclerosis múltiple	Psoriasis Vitíligo Alopecia areata
Enfermedades hepáticas: Cirrosis biliar primaria (CBP) Hepatitis autoinmune Colangitis autoinmune Hipertransaminasemia idiopática.	Otras: Anemia ferropénica Osteoporosis Aumento de fracturas Infertilidad Amenorrea Defectos del esmalte Depresión y Ansiedad

3.1.4 Diagnóstico y tratamiento

Actualmente el diagnóstico de la enfermedad celíaca se sustenta en el cuadro clínico, los hallazgos histológicos, estudios genéticos (HLA-DQ2/8), la positividad de las pruebas serológicas (anticuerpos ATG), así como la biopsia intestinal.

El estudio de HLA se considera solo para situaciones en donde se presente dificultad diagnóstica. Aquellos pacientes que pertenezcan a los grupos de riesgo antes mencionados o que presenten signos y síntomas de EC, se debe sospechar la patología y por tanto corroborar el diagnóstico mediante los métodos antes mencionados.^{11 14 15}

Marcadores serológicos

Los anticuerpos anti-endomisio (EMA) y antitransglutaminasa tisular (tTGA) son las dos pruebas que se usan actualmente para el diagnóstico de EC, reemplazando los anticuerpos anti-gliadina (AGA), este último fue el primero en utilizarse con el fin de realizar un tamizaje para la enfermedad celíaca, posteriormente quedaron en desuso en la población en general, debido a que los anticuerpos ATG incluso los EMA presentan mayor sensibilidad y especificidad.^{11 14}

Los marcadores serológicos pueden ayudar a detectar o seleccionar a aquellos sujetos que tengan probabilidad más alta de presentar esta patología.

El EMA tiene una especificidad de 99%, con una sensibilidad variable. Los anticuerpos anti-endomisio (EMA) son de tipo IgA, su sensibilidad y especificidad varía dependiendo de la edad. Su uso en conjunto con los TGA aumentará su sensibilidad, pero disminuye la especificidad, por lo que se hace la recomendación de su uso en población de bajo riesgo,

prefiriendo así el uso único de los TGA. El tTGA basado en IgA (tTGA-IgA) es el test de primera elección para el diagnóstico de EC según las guías actualizadas del American College of Gastroenterology con una sensibilidad y especificidad cercanas al 98%.^{11 14}

No obstante, es importante tener en cuenta que aproximadamente el déficit de inmunoglobulina A se describe en el 2-3% de los pacientes con EC, se recomienda testear con tTGA-IgG y/o IgG anti-péptido gliadina deaminado (DGP) en los pacientes con deficiencia de esta inmunoglobulina. Si el resultado es positivo, al tener una sensibilidad elevada y al asociarse a sujetos con lesiones histológicas avanzadas como atrofia vellositaria, si presenta además síntomas sugestivos, se deberá realizar una biopsia intestinal. La serología negativa no excluye la EC en pacientes con sospecha clínica, esto sucede cuando presentan alteraciones histológicas poco avanzadas (Marsh 1 y 2). (Tabla 4)

El tTGA tiene un bajo rendimiento en pacientes con niveles normales de IgA pero una especificidad y sensibilidad de 95% en pacientes con deficiencia de ésta, de tal modo que su uso se justifica solo si se presentara esta condición. Los anticuerpos anti-DGP el marcador serológico más nuevo no ha demostrado tener más rendimiento que tTGA-IgA, su uso se limita a pacientes pediátricos menores de dos años (en combinación con Ttga-IgA) y en pacientes con déficit de IgA.^{11 14}

Los familiares de pacientes con EC se recomiendan que sean estudiados con serología, ya sea que presenten o no síntomas compatibles con la enfermedad. En cuanto a los familiares sintomáticos con serología negativa deben estudiarse con biopsia duodenal.

En pacientes con diabetes tipo 1 asintomáticos se recomienda el uso de serología cada uno o dos años en niños y la toma de biopsias de duodeno en adultos que se sometan a endoscopia digestiva por cualquier razón. ¹¹¹⁴

Tabla 4. Clasificación de Marsh. ¹¹

Clasificación Marsh grado de atrofia vellositaria en duodeno

Marsh	Hallazgo Histológico
0	Normal; mucosa preinfiltrativa
1	Incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (Infiltrativa)
2	Hiperplasia de criptas
3 a	Atrofia vellositaria parcial
3 b	Atrofia vellositaria moderada o subtotal
3 c	Atrofia vellositaria total
4	Hipoplasia

Estudios genéticos

Los pacientes con enfermedad celíaca son HLA DQ2/DQ8 positivos, casi en su totalidad, el resultado es independiente de si se encuentra o no con

DLG. El 90% de los pacientes expresan HLA-DQ2 mientras que solo de un 20 a 30 % de la población en general van a ser HLA-DQ8 sin HLA-DQ2, lo que corresponderá a un 6% del total. Por lo que la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable, teniendo un alto valor predictivo negativo, por lo que se excluye EC con un 99% de certeza, con un HLA DQ2/8 negativos. Al realizarse estudios genéticos y el resultado es negativo, se deben plantear diagnósticos diferenciales. Cuando el resultado genético es positivo, con serología negativa se debe realizar una biopsia duodenal. En pacientes que resulten con anticuerpos positivos y biopsia normal, que posean alto riesgo por familiares con EC en primer grado o enfermedades asociadas, si presentan el estudio genético positivo, se recomienda un seguimiento clínico debido al riesgo de desarrollar manifestaciones posteriores.

Hay que tener claro que un HLA DQ2/ DQ8 positivo no es suficientemente para realizar el diagnóstico, es necesario realizar una prueba con dieta de gluten, y así la eliminación de este en la dieta del paciente. ¹¹

Biopsia Intestinal

El diagnóstico de EC siempre debe ser confirmado por biopsia, independiente del estado serológico. Las características histológicas típicas son el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) (>25 o 40 por cada 100 células epiteliales, dependiendo de la clasificación), la hiperplasia de criptas y los distintos grados de atrofia vellositaria. (Fig.9) Las características recién descritas son típicas, pero no específicas de EC.

La clásica clasificación de Marsh fue reemplazada el año 1999 por Oberhuber proponiendo una mejor estandarización con 6 tipos. En el 2007 se publicó una nueva clasificación por Corazza, más simple, con solo tres categorías y con una reproducibilidad inter-observador significativamente superior a la de la clasificación modificada de Marsh.¹⁴ (Tabla 5)

La biopsia intestinal es el gold standard para la confirmación del diagnóstico. Se requieren tres biopsias: una con gluten en la dieta para el diagnóstico, otra después de un periodo con dieta libre de gluten (DLG), y una al finalizar el periodo de prueba de dieta con gluten.

Debido a que las lesiones se presentan en parches es recomendable tomar al menos 4 muestras para el análisis histológico. Si la duración de la DLG ha sido menor a 1 mes, las serología y la histología puede mantenerse anormales en la mayoría de pacientes por lo tanto aún es viable tomar la biopsia inicial en este período, sin embargo la conversión o normalización de estos, una vez iniciada la DLG, varía de un paciente a otro y algunos pueden revertir o normalizar rápidamente los hallazgos histológicos y serológicos, por lo que una biopsia sin hallazgos no excluye la EC de forma definitiva, por lo que será importante apoyarse en el estudio genético. En la biopsia se busca la existencia de lesiones compatible con EC y estadiar las mismas, mediante la clasificación de Marsh. Los hallazgos histológicos van desde enteritis linfocíticas, donde únicamente hay un incremento de la población de linfocitos intraepiteliales, lo que corresponde a Marsh 1 (más del 25%), hasta atrofia grave de la mucosa. ¹¹

Los hallazgos histológicos en los diferentes estadios Marsh, son compatibles con la enfermedad, pero ninguno es específico. De ahí la importancia del estudio serológico y del estudio genético (en caso de serología negativa y alta sospecha clínica), para reforzar el diagnóstico y dar seguimiento en cuanto a la clínica y resolución de las lesiones histológicas, posterior a haber iniciado la dieta libre de gluten. Esta recuperación a nivel de las vellosidades intestinales es lenta, por lo que se recomienda realizar la biopsia de seguimiento posterior a 18-24 meses, una vez iniciada la DLG. ¹¹ (Fig. 10)

Tabla 5. Comparativa de las clasificaciones de Marsh, Marsh modificada (Oberhuber) y Corazza.

CRITERIO HISTOLÓGICO			MARSH	MARSH MODIFICADA (OBERHUBER)	CORAZZA
Aumento de linfocitos intraepiteliales ¹	Hiperplasia de criptas	Atrofia vellositaria			
No	No	No	Tipo 0	Tipo 0	-
Si	No	No	Tipo 1	Tipo 1	Grado A
Si	Si	No	Tipo 2	Tipo 2	
Si	Si	Si, parcial	Tipo 3	Tipo 3a	Grado B1 (relación vellosidad/cripta <3:1)
Si	Si	Si, subtotal		Tipo 3b	Grado B2 (sin vellosidad detectable).
Si	Si	Si, total		Tipo 3c	Grado B2 (sin vellosidad detectable).

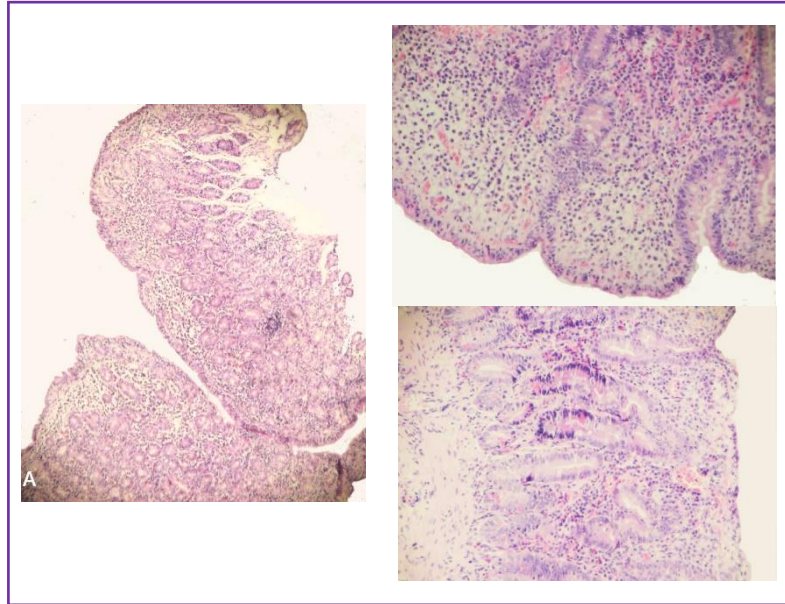


Fig.9 Imágenes histológicas de biopsias duodenales.

Imágenes histológicas de biopsias duodenales de pacientes con enfermedad celíaca (tinción con hematoxilina-eosina). A. Atrofia total de las vellosidades. B. Linfocitos intraepiteliales >40 por cada 100 enterocitos. C. Notoria hiperplasia de las criptas.²²

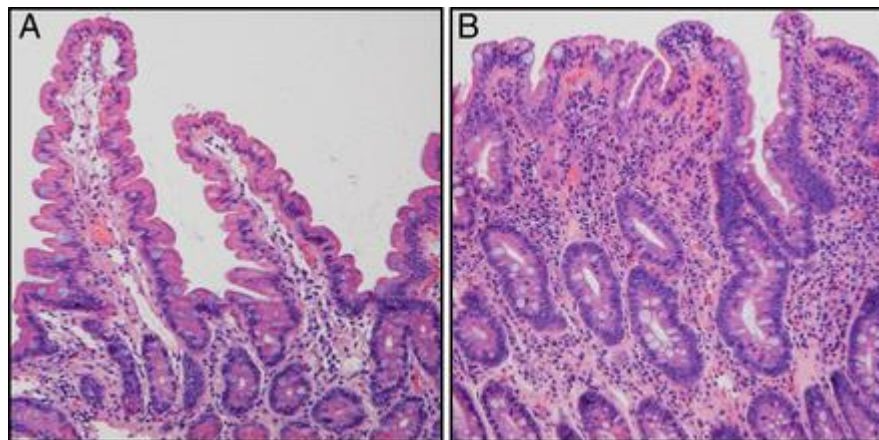


Fig.10 Características histológicas representativas del intestino delgado. En la biopsia duodenal normal (A), las vellosidades son alargadas y las criptas son relativamente cortas. Esto contrasta con el tejido del intestino delgado afectado por la enfermedad celíaca (B), que muestra un marcado embotamiento de las vellosidades e hiperplasia de la cripta.²³

Tratamiento

El tratamiento en EC, es la dieta libre de gluten estricta, a partir de las dos semanas de iniciada la dieta se puede observar mejoría. Con respecto a las pruebas serológicas estas van a normalizar entre los 6 y 12 meses y se espera una recuperación de las vellosidades intestinales a los 24 meses de iniciada. En la población adulta la mejoría clínica suele ser más lenta.

Un estudio con cápsula endoscópica demostró que una dieta libre de gluten de al menos seis meses mejoró el patrón endoscópico en 79%, se normalizó en 31% y se mantuvo sin cambios en el 21% de los casos. Lo anterior ocurrió independientemente de la extensión del compromiso intestinal y de la duración de la dieta. Además, se observó que el patrón endoscópico de recuperación progresa de distal hacia proximal. La recuperación histológica de la mucosa en pacientes adultos es lenta, reportándose en 34% a los dos años, 66% a los 5 años y 90% a los 9 años luego de iniciada la dieta libre de gluten.

En la dieta libre de gluten (DLG) es necesario excluir el trigo, cebada, triticale, centeno y todos los derivados de estos. Aunque la avena no está relacionada con los otros cereales mencionados, se han descrito casos de sensibilidad cruzada en pacientes altamente sensibles. Una dieta 100% libre de gluten es impracticable por la contaminación de muchos alimentos con pequeñas cantidades de éste. Sin embargo, una revisión sistemática sugiere que un consumo menor a 10 miligramos de gluten al día es seguro y es poco probable que cause alteraciones histológicas significativas. Se define a un alimento como libre de gluten cuando posee menos de 20 partículas por millón. ^{11 14}
(Fig.11)

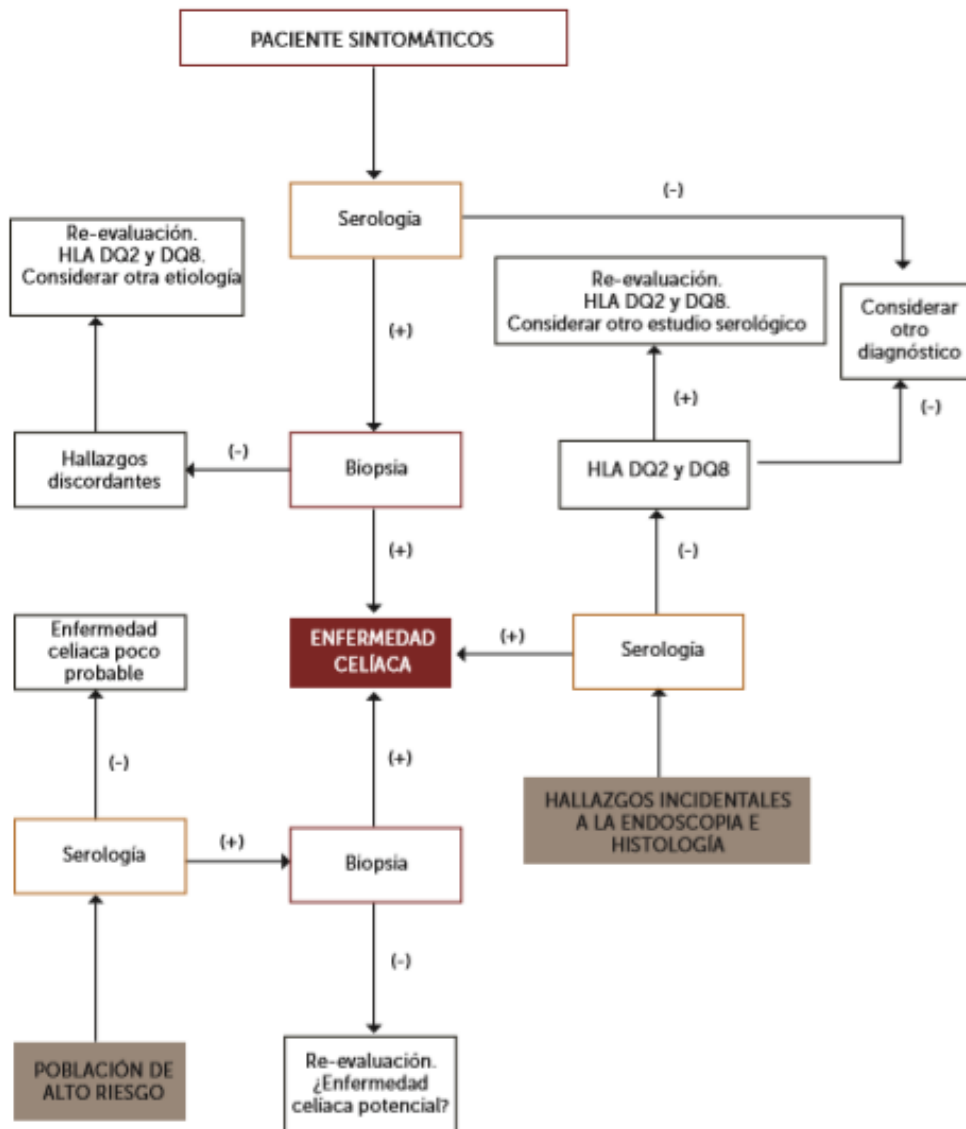


Fig.11 Algoritmo diagnóstico de enfermedad celiaca.

Por serología se entiende IgA anti transglutainasa tisular, anti endomisio o anti péptido gliadina deaminado en casos con niveles de IgA sérica normales, o IgG anti transglutaminasa tisular o anti péptido gliadina deaminado en casos con déficit de IgA²⁴

3.2 Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, transmural intestinal, inespecífica e idiopática y cuya patogenia participa en una alteración de la respuesta inmunitaria. Su manifestación clínica es impredecible entre recaídas y períodos de inactividad, síntomas característicos, complicaciones diversas y respuestas variables al tratamiento. Se asocia a manifestaciones sistémicas y extraintestinales. Puede comprometer cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Principalmente el íleon terminal y el intestino delgado, resultando afectado en aproximadamente el 75% de los casos y solo alrededor de 15 a 25% comprenden únicamente el colón.

Presenta determinados patrones clínicos que evolucionan con una distribución segmentaria a lo largo del intestino, y una naturaleza focal y ocasionalmente granulomatosa de las lesiones microscópicas. En los segmentos intestinales afectados, la inflamación puede ser continua; sin embargo, es posible que la inflamación se presente en algunos segmentos del intestino, de manera que segmentos inflamados se interponen entre segmentos sanos. Esta enfermedad es de tipo transmural por lo que implica a todas las capas de la mucosa. A medida que se resuelve la inflamación, ulceración, abscesos y fístulas, se produce fibrosis, engrosamiento de la submucosa y cicatrización, lo que provoca estrechamiento de segmentos intestinales, estenosis circunscritas y obstrucción parcial o completa de la luz intestinal.

El diagnóstico se realiza en conjunto de los datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos, estos últimos obtenidos de las biopsias o del examen de la muestra quirúrgica. ^{22 23 24}

La enfermedad inflamatoria intestinal tiene múltiples manifestaciones extraintestinales, entre ellas las cutáneas que aparecen la mayor parte de las

ocasiones posterior al cuadro clínico intestinal, por lo que es esencial identificarlas para tener un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico, es posible incluso que mediante el reconocimiento de las entidades dermatológicas se oriente al diagnóstico de EII aún no efectuado.

Es necesaria la intervención quirúrgica para reparar la estenosis o reseca porciones del intestino cuando el tratamiento médico falla. Las resecciones importantes del intestino delgado producen una absorción deficiente de líquido y nutrientes en grados variables. Con respecto a las enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal, es importante señalar que la enfermedad de Crohn no es lo mismo que la colitis ulcerosa, otro tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los síntomas de estas dos enfermedades son bastante similares, pero las áreas afectadas de su cuerpo son diferentes. La enfermedad de Crohn más comúnmente afecta la parte donde termina el intestino delgado (el íleon) y donde comienza el colon; mientras que la colitis ulcerosa sólo involucra la parte más profunda de la pared intestinal.²⁵

La enfermedad de Crohn comienza con inflamación y abscesos de las criptas, que progresan a pequeñas úlceras aftoides focales. Estas lesiones mucosas pueden evolucionar a úlceras longitudinales y transversales profundas, con edema de la mucosa interpuesta, lo que crea un aspecto de empedrado típico del intestino.

La propagación transmural de la inflamación causa linfedema y engrosamiento de la pared intestinal y el mesenterio. Por lo general, la grasa mesentérica se extiende sobre la superficie serosa del intestino. A menudo, se observa agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos. La inflamación extensa puede causar hipertrofia de la muscular de la mucosa, fibrosis y formación de estenosis, que pueden provocar obstrucción intestinal.

Los abscesos son comunes, y las fístulas suelen penetrar hasta estructuras contiguas, como asas intestinales, vejiga o músculo psoas. Las fístulas pueden extenderse incluso a la piel de la pared abdominal anterior o de los flancos. Independientemente de la actividad de la enfermedad intraabdominal, se observan fístulas y abscesos perianales en el 25-33% de los casos; estas complicaciones suelen ser los aspectos más problemáticos de la enfermedad de Crohn.

Pueden formarse granulomas no caseosos en ganglios linfáticos, peritoneo, hígado y todas las capas de la pared intestinal. Si bien son patognomónicos cuando están presentes, no se detectan granulomas en alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn. La presencia de granulomas no parece estar relacionada con la evolución clínica.

Hay una clara delimitación entre los segmentos de intestino patológico y el intestino normal adyacente (llamadas zonas preservadas), de lo que deriva el nombre de enteritis regional.

- Alrededor del 35% de los casos de enfermedad de Crohn solo compromete el íleon (ileítis).
- Aproximadamente el 45% involucra el íleon y el colon (ileocolitis), con una predilección por el lado derecho del colon.
- Alrededor del 20% involucra solo el colon (colitis granulomatosa), la mayor parte de las cuales, a diferencia de la colitis ulcerosa (UC), no afectan el recto.

En ocasiones, está afectado todo el intestino delgado (yeyunoileítis). Sólo rara vez se observa compromiso clínico del estómago, el duodeno o el esófago, aunque a menudo hay evidencia microscópica de enfermedad en el antro gástrico, sobre todo en pacientes más jóvenes. En ausencia de intervención quirúrgica, la enfermedad casi nunca se extiende a regiones de intestino delgado no afectadas en el momento del diagnóstico inicial.

La enfermedad de Crohn se clasifica en 3 patrones principales:

1) fundamentalmente inflamatorio, que después de varios años suele evolucionar a 2) fundamentalmente estenótico u obstructivo o a 3) fundamentalmente penetrante o fistulizante.

Estos diferentes patrones clínicos imponen distintos enfoques terapéuticos. Algunos estudios genéticos sugieren una base molecular de esta clasificación.

3.2.1 Etiopatogenia

Las causas precisas de la enfermedad de Crohn no se entienden bien. Es una enfermedad multifactorial. Una teoría que trata de explicar este proceso considera que la respuesta anormal de células T de la mucosa intestinal altera el mantenimiento de la homeostasia, definida como el equilibrio entre el epitelio de la mucosa intestinal, los microbios intestinales y la respuesta inmunitaria de huésped, al ocasionar inflamación crónica y secreción excesiva de citocinas que conducen a la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal ^{26 27}

La EII es una enfermedad compleja y poligénica en cuya patogenia se implican distintos factores genéticos y ambientales. Se considera que existe una base genética que condiciona una respuesta inmune anómala a determinadas variaciones en la microflora bacteriana.

La posibilidad de desarrollar EII cuando uno de los padres está afectado es de 9,2% para la EC. Cuando padre y madre padecen EII el riesgo de padecerla los hijos aumenta hasta 30%. Así mismo la concordancia en padecer la enfermedad en gemelos apoya esta base genética.²⁸

Se ha asociado con múltiples variantes genéticas como el dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 o NOD2.

Este gen se expresa en el epitelio intestinal, especialmente en las células de Paneth, que son responsables de la defensa contra los patógenos entéricos y es el primer gen de susceptibilidad fuertemente asociado; situado en cromosoma 16, renombrado como CARD15 a partir de la publicación del genoma humano, se ha asociado con EC de inicio temprano y con EC estenosante. La explicación a este hecho está en la función de CARD15 en el reconocimiento bacteriano, la apoptosis y la señalización inflamatoria.^{28 30}

Tres variantes genéticas dentro del gen CARD15 / NOD2 están presentes en hasta el 30% de los pacientes caucásicos con EC (A702W, G908R y L1007fsinsC).³⁰

Otros factores genéticos sin influir en la susceptibilidad pueden sin embargo condicionar el curso de esta como la presencia de HLA DR2 asociado con colitis ulcerosa, el DR3-DQ2 con colitis ulcerosa, HLA-DRB*0103* con presencia de manifestaciones extraintestinales y con la necesidad de cirugía en la EC.

Existe por tanto una desregulación genéticamente determinada de la respuesta inmune frente a la flora bacteriana que da lugar a la activación de linfocitos TCD4 y que produce una Inflamación intestinal incontrolada que se autoperpetua por aumento de mediadores proinflamatorios. La respuesta inmune es diferente en ambas entidades estando en el caso de EC mediada por Th1 y en la colitis ulcerativa por anticuerpos.

Distintos factores ambientales se han relacionado con la EII, entre ellos la lactancia materna como protector para el desarrollo de esta, el tipo de dieta, el tabaco y la apendicectomía previa (protectores para CU y de riesgo para EC).²⁷

28

Papel e importancia de HLA clase I y II en los mecanismos de la enfermedad.

Las moléculas de HLA clase I están presentes en la superficie de la mayoría de las células somáticas y presentan antígenos endógenos como virus y bacterias intracelulares, para el reconocimiento por parte de las células inmunes. Este proceso implica la degradación de Ags en péptidos cortos de 8 a 16 aminoácidos, óptimo para el surco de unión de HLA clase I. Posteriormente, estos se transportan al retículo endoplasmático rugoso, donde se unen a las moléculas de HLA clase I combinadas con la microglobulina beta2 y se transportan a la superficie celular. El antígeno presentado HLA clase I es reconocido por las células T CD8 + y se convierte en linfocitos T efectores y células asesinas naturales (NK). Estas células están produciendo citocinas, linfocinas y quimiocinas, que ayudan en el reclutamiento de otras células con actividad citolítica al sitio de inflamación lo que termina con la destrucción celular.

Se han sugerido varias hipótesis para aclarar cómo la variación en los genes HLA clase I podría desencadenar la enfermedad de Crohn. Las moléculas HLA clase I juegan un papel en la presentación de virus o bacterias que se presentan en el intestino (antígenos endógenos) que desencadena el desarrollo de la enfermedad a través de la imitación molecular que activa las células T autorreactivas y actúa como super antígenos que estimulan un gran número de células T. Además de esa alteración de la expresión de HLA de clase I y II, que puede conducir a una mayor presentación de antígeno a las células T CD8 + y CD4 +, con ciertos alelos más propensos a la enfermedad. Las moléculas de HLA clase I podrían desempeñar un papel importante debido a su papel en la inhibición de la actividad de las células NK al controlar el equilibrio entre los receptores de activación e inhibidores en su superficie. ²⁷

3.2.2 Epidemiología

La EC afecta predominantemente a las mujeres, con un pico de incidencia alrededor de la segunda y tercera décadas de vida.³⁰

América del Norte (7 a 10,3/100,000 por año), el Reino Unido (8,3 a 9,1/100.000 por año) y el norte de Europa (5,8-6,3/100.000 por año) tienen la mayor incidencia de EC. En España el registro pediátrico refiere un aumento de incidencia en los últimos veinticinco años de 2,51 casos por 100.000 habitantes y año, en pacientes menores de 18 años hasta el año 2010, siendo 1,7 casos por 100.000 EC. La EC es más frecuente en varones (59%) existiendo un pico de incidencia en la infancia tardía y adolescencia entre los 12 y 14 años.^{28 30}

Estas enfermedades suelen debutar en la juventud, sobre todo entre los 15 y los 30 años, pero se observan casos nuevos a cualquier edad, y llama la atención la incidencia en la infancia, sobre todo en el caso de la EC. Parece que cuando se alcanzan altas cifras de incidencia, los casos infantiles son incluso más frecuentes.²⁹

Comportamiento similar se ha observado en la prevalencia: 207/100.000 por año en América del Norte, 156/100.000 por año en el Reino Unido y 90/100.000 por año en el norte de Europa. Sin embargo, este gradiente no es ampliamente aceptado por la falta de información que existe sobre la EII en países del sur. En cuanto a la epidemiología en América Latina, sólo hay unos pocos informes sobre la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. Aunque se ha informado que la incidencia de la EC en América del Sur es menor en comparación con América del Norte, en los últimos 50 años, los países occidentales han reportado un aumento tanto en la incidencia como en la prevalencia, de la EII. La incidencia más baja se ha notificado en Puerto Rico. En México un estudio realizado por Yamamoto-Furusho, mostró una mayor incidencia de colitis ulcerosa de 1987 a 2006, con un aumento de 2.6 veces de 1997 a 2006, en comparación con la década anterior, lo que sugiere que este aumento es causado por ciertos factores y el mosaico genético único de

la población mexicana. Sin embargo, no hay más información sobre la EC en México.³⁰

Un estudio observacional retrospectivo reciente en Estados Unidos comparó la incidencia de EII en la población caucásica e hispana, donde los hispanos representaron el 60% de la población de estudio. En este estudio, los autores observaron que el diagnóstico de colitis ulcerosa es más frecuente que la enfermedad de Crohn en la población hispana. Sin embargo, el diagnóstico de EII se realiza a una edad más avanzada en la población hispana, esto puede ser causado por retraso en la búsqueda de atención de salud o manifestaciones extraintestinales más frecuentes. En pacientes hispanos hay un menor número de resección intestinal debido a la EII. ³⁰

3.2.3 Diagnóstico y tratamiento

La EC puede presentarse de forma insidiosa y con sintomatología disfrazada y poco evidente, por lo que se demora el diagnóstico. La clínica con los síntomas inflamatorios y obstructivos determinara la afectación del tubo digestivo y de su localización según los síntomas locales. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn de las formas ileales e ileocólicas se hace esencialmente por el estudio del tránsito intestinal.²⁵ No se dispone de un estándar de oro para el diagnóstico de EC. El diagnóstico se confirma mediante la evaluación clínica y una combinación de hallazgos endoscópicos, histológicos, radiológicos y/o investigaciones bioquímicas.⁴⁰

Para establecer el diagnóstico con certeza de EC, los criterios de Oporto, establecen la necesidad de realizar en todos los pacientes con sospecha de EII: endoscopia digestiva alta, endoscopia digestiva baja con ileoscopia, biopsias múltiples de todas las porciones exploradas y técnicas de imagen para el estudio del intestino delgado (preferentemente entero RM o cápsula endoscópica).²⁸

No existe un índice único con el que se pueda cuantificar la actividad de la enfermedad para permitir una evaluación objetiva. Las pruebas genéticas actualmente no se recomiendan para el diagnóstico de rutina de la EC.

El dolor abdominal crónico y/o diarrea en individuos jóvenes sugiere la posibilidad de EC, sobre todo cuando se acompaña por la pérdida de peso y fiebre.

Una historia clínica completa debe incluir un interrogatorio detallado acerca del inicio de los síntomas, viajes recientes, intolerancia a los alimentos, medicamentos (incluidos antibióticos y anti- inflamatorios no esteroideos) y antecedente de apendicectomía.

El examen físico incluye estado general, pulso, presión arterial, temperatura, sensibilidad abdominal, búsqueda de distensión, obstrucción intestinal, masas palpables o sangrado rectal pueden indicar EC. Se requiere de inspección perianal, oral y examen rectal digital. Las lesiones perianales características deberán ser evaluadas preferentemente por cirujanos colorrectales familiarizados con EC. Además, se recomienda evaluación de peso e índice de masa corporal.

A pesar de que la aparición de la EC es por lo general en edades tempranas, no es raro en las personas mayores.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas iniciales de laboratorio incluyen:

- Biometría hemática
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Proteína C reactiva (PCR)
- Pruebas de heces
- Búsqueda de la toxina de *Clostridium difficile*
- Calprotectina fecal
- Proteínas totales y albúmina en suero

Durante el interrogatorio se debe documentar la exposición a factores de riesgo que ya están bien establecidos como el tabaquismo, la historia familiar y gastroenteritis infecciosa reciente.

Endoscópico

Para establecer el diagnóstico de EC se requiere de ileocolonoscopia y biopsias del íleon terminal, así como de cada segmento del colon en busca de evidencia microscópica de EC.

Para el diagnóstico de EC es necesario realizar:

- Ileocolonoscopia
- Endoscopia alta
- Examen histopatológico

Independientemente de los hallazgos en la ileocolonoscopia, se recomienda examinar la ubicación y la extensión de cualquier lesión en el tracto gastrointestinal superior o intestino delgado.

Durante la endoscopia inferior deben buscarse intencionadamente lesiones discretas o segmentarias (denominados lesiones a saltos) con apariencia de adoquín, úlceras longitudinales de forma irregular, múltiples ulceraciones aftosas, estrechamiento y/o estenosis anormal y fístulas (fístulas internas y/o externas).

Durante la endoscopia superior deben buscarse intencionadamente lesiones con apariencia como la articulación de un bambú, un aspecto en forma de muesca, aspecto de adoquines, múltiples ulceraciones aftosas, erosión irregular en forma de úlceras, protuberancias en forma de cuentas, pliegues nodulares, membrana mucosa granular y estenosis.

Los exámenes del tracto gastrointestinal inferior (usando endoscopia o radiografía con enema de bario) son casi indispensables para realizar un diagnóstico de la EC.

Incluso después de que se ha hecho un diagnóstico definitivo, es preferible examinar al paciente usando la radiografía de intestino delgado contrastada y la endoscopia gastrointestinal superior. (Fig. 12)

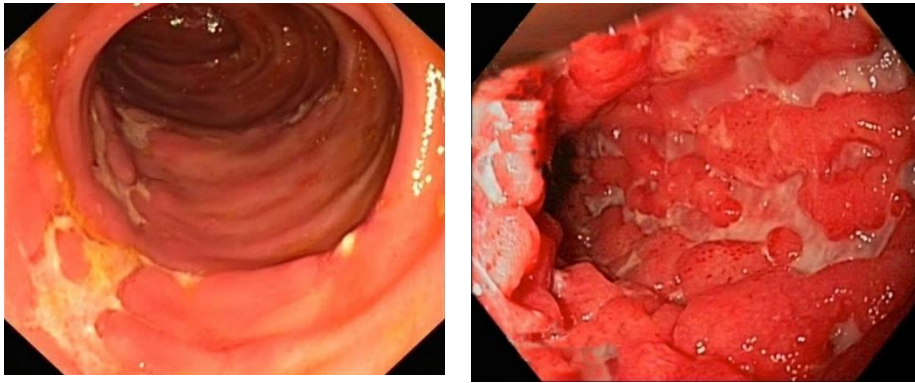


Fig.12 Estudio endoscopico. A. Úlceras de bordes irregulares o estrelladas. B. Úlceras serpiginosas.²⁰

Radiológico

Los estudios de imagen son de ayuda para establecer el diagnóstico de EC y su utilidad es variable dependiendo de las condiciones clínicas del paciente.

Entre los que se encuentran:

- Enterografía o enteroclisia por RM o TC
- Tomografía Computarizada (TC)
- Resonancia magnética (RM)
- Colon por enema
- Tránsito intestinal

Los estudios contrastados pueden evidenciar úlceras longitudinales (aspecto esclerótico asimétrico), con aspecto de empedrado, estenosis, úlceras aftosas, úlceras irregulares, fisuras y fístulas.

La TC y la ecografía abdominal son útiles para evaluar el alcance y la gravedad de la inflamación gastrointestinal, y para detectar la formación de abscesos.

En la presentación aguda son útiles:

- Tránsito intestinal. Evalúa la extensión de la enfermedad, así como alteraciones de la peristalsis, anormalidades de la mucosa (úlceras) y estenosis.
- Ecografía transabdominal. Permite evaluar cambios entéricos (engrosamiento), cambios perientéricos (adenopatías, abscesos y alteraciones de la grasa mesentérica). El doppler ayuda a la detección de hiperemia de la pared del intestino y apoya en la distinción entre enfermedad crónica y activa.
- Tomografía computada. Permite valorar extensión y severidad de la enfermedad. Evalúa anomalías lumbinales: ulceraciones y engrosamiento de pared, así como extralumbinales: fístulas, abscesos y linfadenopatías.

Histológico

Primeramente, debe descartarse cualquier proceso infeccioso y/o neoplásico. Así mismo, debe considerarse que no existen datos histológicos patognomónicos que establezcan el diagnóstico de enfermedad de Crohn, sin embargo, la presencia de ciertos hallazgos combinados con los datos clínicos del paciente es altamente sugestivos de la enfermedad:

- Granulomas no caseificantes
- Fisuras
- Úlceras
- Metaplasia foveolar
- Inflamación crónica transmural (cuando se disponga de pieza quirúrgica)
-

El diagnóstico definitivo se realiza con base a la entrevista médica, exploración física, resultados de las pruebas de laboratorio, investigaciones gastrointestinales endoscópicas, radiológicas e histológicas.

Al momento de establecer el diagnóstico es conveniente especificar la variedad de la enfermedad con base en la clasificación de Montreal, así como el grado de actividad con base en CDAI o Harvey Bradshaw. (Fig.13)

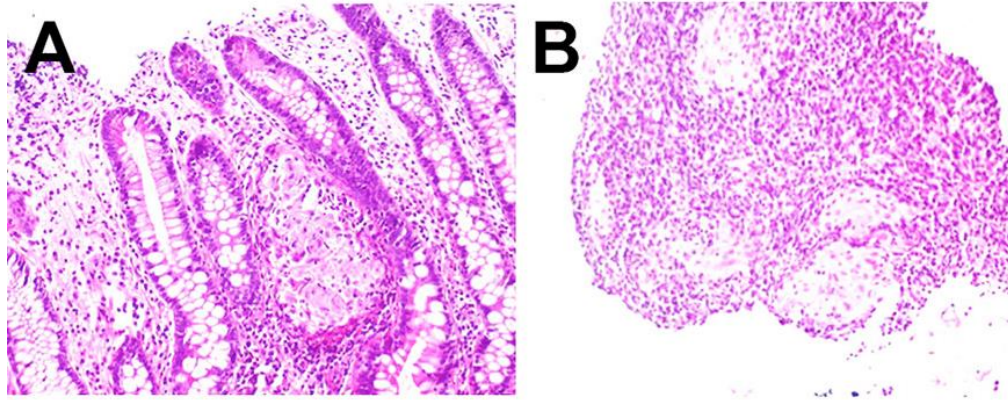


Fig. 13 Estudio histológico: Afectación transmural con infiltrado inflamatorio mononuclear. La toma de biopsias de las zonas afectadas y sanas es imprescindible en todo procedimiento endoscópico para obtener la información microscópica. En este sentido, histológicamente, en la EC se aprecia una afectación transmural con predominio de un infiltrado inflamatorio mononuclear, distorsión focal de la arquitectura criptal, presencia de folículos linfoides prominentes y fisuras. Los granulomas son un hallazgo característico de la EC; sin embargo, solo se detectan en el 10-25 % de las biopsias ²¹

Tratamiento

Es importante evaluar al paciente de forma individual considerando sus antecedentes y factores pronósticos antes de realizar las indicaciones de tratamiento. Así como establecer su esquema de vigilancia clínica, radiológica y endoscópica.

Dado el seguimiento de los diversos reportes en pacientes con EC se sugiere realizar evaluación clínica del paciente entre la semana 8 a 12 de utilizar el tratamiento. No ofrecer tratamiento de mantenimiento es una opción para algunos pacientes. ²⁵

Los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas, evitar su recurrencia y prevenir las complicaciones. Determinados factores clínicos al comienzo de la enfermedad (edad joven al diagnóstico, localización ileocolica, necesidad de corticoides y enfermedad perianal) nos refieren un peor pronóstico y por lo que su presencia debe tenerse en cuenta en la decisión terapéutica. Es importante agregar antiinflamatorios e inmunosupresores. ²⁵

Aminosalicilatos: La sulfasalazina ha sido sustituida en los últimos años por compuestos derivados del 5-aminosalicilico (5ASA), debido a sus innumerables efectos secundarios. La mesalazina puede utilizarse como tratamiento inicial de la EII en brote leve a moderado. Los 5ASA están indicados en presencia de enfermedad cólica, aunque existen preparaciones en gránulos con cubierta entérica que son eficaces en íleon distal. Su utilización en colitis ulcerosa a largo plazo puede prevenir la aparición de cáncer, pero su eficacia en el mantenimiento a largo plazo en EC es escasa.

Corticoides: Se puede utilizar prednisona o 6-metil prednisolona por vía oral o intravenosa respectivamente o budesonida disponible en cápsulas y enemas para tratamiento local. Los corticoides son eficaces en inducir la remisión en EII en un porcentaje elevado de pacientes, pero los importantes efectos

secundarios que conllevan los hace desaconsejables como terapia de mantenimiento.

Antibióticos: juegan un papel esencial en el tratamiento de las complicaciones sépticas de la enfermedad de Crohn, incluyendo los abscesos intraabdominales y perianales así como las fístulas. Existe evidencia de que el ciprofloxacino y el metronidazol o la combinación de ambos son efectivos. En general, el tratamiento de primera línea de la enfermedad activa son los corticoides sistémicos.

En la EC ileal o ileocecal, los corticoides de acción local (budesonida) a la dosis de 9 mg/día son los preferibles en las formas leves; los brotes moderados pueden ser tratados con esta misma pauta o con corticoides sistémicos (orales) dependiendo de las condiciones clínicas.²⁵

La dosis utilizada es de 0,75 mg/kg/día de prednisolona o 1 mg/kg/ día de prednisona. Dosis superiores no parecen ofrecer ventajas terapéuticas, y si incrementan sustancialmente la toxicidad.²⁵

Inmunomoduladores: La azatioprina y la 6-mercaptopurina son los inmunomoduladores más utilizados en el mantenimiento de la remisión tanto de EC como de CU. Los niveles terapéuticos se alcanzan entre 8-12 semanas de inicio de tratamiento. La instauración precoz de tratamiento con azatioprina se asocia con mejor evolución a largo plazo de la enfermedad con una tasa menor de recurrencia. En el momento actual se recomienda iniciar tratamiento con azatioprina en el primer brote de EC junto con terapia nutricional, manteniendo el inmunomodulador hasta al menos 2 años después del último episodio de actividad y al menos hasta después de finalizado el crecimiento. Cuando la azatioprina es mal tolerada puede recurrirse a inmunomoduladores de segunda línea: metrotexate, ciclosporina o tacrolimus o bien iniciar tratamiento con fármacos biológicos anti- TNF.

Anticuerpos anti factor de necrosis tumoral (Anti-TNF): En el momento actual tanto el infliximab (IFX) que es un anticuerpo monoclonal quimérico humano (75%) y murino (25%), como el adalimumab (ADA; 100% humano) tienen indicación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn pediátrica. La objetivación de que la respuesta es mejor en aquellos casos en que el tratamiento se instaura en los dos primeros años tras el debut clínico y en pacientes jóvenes ha conducido a invertir en algunos casos la estrategia terapéutica pudiendo indicarse como tratamiento inicial en: EC extensa, fistulizante o perianal y en aquellos casos que se acompañan de manifestaciones extradigestivas.

Tratamiento nutricional: La terapia nutricional cumple una doble función por una parte de soporte nutricional, corrigiendo las deficiencias de micro y macronutrientes y aportando las proteínas y calorías necesarias para la recuperación del estado nutricional y por otra parte terapéutica. En la EC constituye una importante alternativa al tratamiento con corticoides. Diversos trabajos en EC pediátrica han demostrado que la terapia nutricional es tan eficaz como los corticoides para inducir la remisión, careciendo de los efectos adversos sobre el crecimiento de estos. Los mejores resultados de la nutrición enteral exclusiva se dan en pacientes de nuevo diagnóstico con afectación ileal, con peor respuesta en la EC gastroduodenal, perianal o las manifestaciones extradigestivas. La utilización de dieta polimérica modificada con adición de TGF-beta parece ser más eficaz que la dieta polimérica convencional en la disminución de los índices de actividad clínicos y de IL-1B, IL-8 e interferón gamma en mucosa intestinal.

Tratamiento quirúrgico

En primer lugar el 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn con 10 a 20 años de evolución de la enfermedad han tenido por lo menos una

intervención quirúrgica. En segundo lugar, aquellos con antecedentes de fístula (24%) y en tercer lugar los pacientes con obstrucción (22%). La casi totalidad de los pacientes en algún momento de la evolución deberán ser operados. Las recaídas son frecuentes y muchos pacientes han sufrido varias reintervenciones. Por lo que lo mejor será reservarla para casos de obstrucción intestinal recurrente, fistulas o abscesos resistentes al tratamiento. Es importante puntualizar bien las indicaciones y tener presente la necesidad de preservar el intestino en lo posible puesto que este suele traer graves problemas y la resección del intestino comprometido mejora los síntomas, pero no cura la enfermedad. El 50% de estos tendrán que ser reoperados dentro de los 10 años.²⁵

La tasa de recidiva definida por lesiones endoscópicas en el sitio de anastomosis es:

- >70% al año
- >85% a los 3 años

La tasa definida por los síntomas clínicos es de alrededor:

- 25 a 30% en 3 años
- 40 a 50% en 3 años

La profilaxis postoperatoria temprana con 6-mercaptopurina azatioprina, metronidazol o infliximab parece reducir las tasas de recidivas.

Fumar aumenta el riesgo de recidiva en mujeres por lo que se recomienda dejar el hábito.

3.3 Colitis ulcerativa

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria y ulcerosa crónica de la mucosa del colon, caracterizada la mayoría de las veces por diarrea sanguinolenta. Puede haber síntomas extraintestinales, en particular artritis.

El riesgo a largo plazo de cáncer de colon es alto en comparación con el de las personas no afectadas. El diagnóstico se efectúa por colonoscopia. ⁴¹

El tratamiento consiste en ácido 5-aminosalicílico, corticoides, inmunomoduladores, agentes biológicos, antibióticos y, en ocasiones, cirugía.

La colitis ulcerosa es una afección inflamatoria crónica que causa inflamación continua de la mucosa del colon, generalmente sin granulomas en la biopsia. Afecta al recto y en cierta medida al colon de manera continua, y se caracteriza por un curso recurrente y de remisión.

La enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (IBDU) es el término más adecuado para una minoría de casos en los que una CU definitiva, la enfermedad de Crohn u otras causas de colitis no pueden hacerse sin antes tener en cuenta la historia, apariencia endoscópica, histopatología de múltiples biopsias mucosas y radiología apropiada. Colitis indeterminada es un término reservado para que los patólogos describan un espécimen de colectomía con rasgos superpuestos de la CU y la enfermedad de Crohn. ⁴²

La colitis ulcerosa suele comenzar en el recto. Puede permanecer localizada allí (rectitis ulcerosa) o extenderse en sentido proximal, a veces con compromiso de todo el colon. Es inusual que afecte de una vez gran parte del intestino grueso. ⁴¹

La causa específica de la CU es desconocida, sin embargo, se plantea que intervienen tanto factores genéticos (han sido identificados más de 200 genes relacionados) como ambientales, provocando una alteración de las bacterias intestinales y aumento de la permeabilidad intestinal, que desregulan la inmunidad intestinal, causando una respuesta inmunológica exagerada, que provoca lesión gastrointestinal, sin la identificación de ningún antígeno desencadenante. La evidencia de una etiología microbiana específica para la colitis ulcerosa es incluso menos convincente y la tendencia familiar es menos pronunciada. ⁴³

La inflamación causada por la colitis ulcerosa compromete la mucosa y la submucosa, y hay un límite definido entre el tejido normal y el afectado. Sólo en la enfermedad grave compromete la muscular de la mucosa. En estadios tempranos de la enfermedad, se observa una mucosa eritematosa, finamente granulosa y friable, con pérdida del patrón vascular normal y, a menudo, con zonas hemorrágicas dispersas. La enfermedad grave se caracteriza por grandes úlceras mucosas, con exudado purulento abundante. Por encima de las zonas de mucosa ulcerada, se proyectan islas de mucosa relativamente normal o hiperplásica inflamatoria (seudopólipos). No hay fístulas ni abscesos.

41

3.3.1 Etiopatogenia

La patogenia de la EII involucra cuatro grandes factores: la susceptibilidad individual, la predisposición genética, la microflora del tracto gastrointestinal y las propiedades inmunológicas de la mucosa del tracto gastrointestinal.

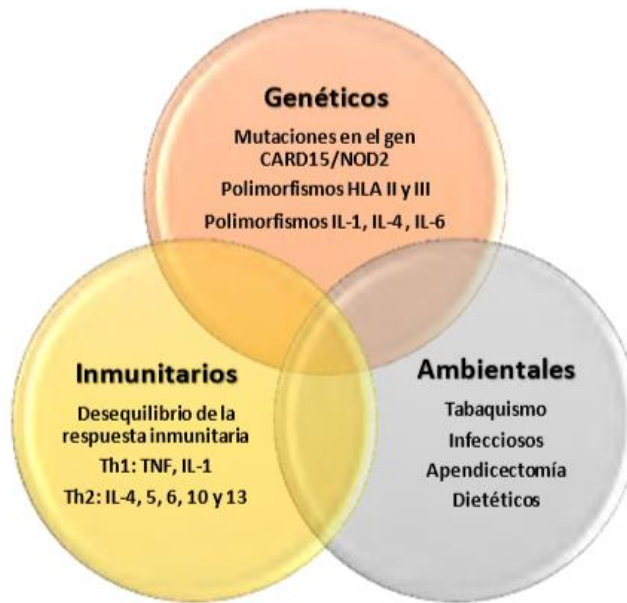


Fig.14 Factores que influyen en el desarrollo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Una variedad de genes que codifican para las proteínas que intervienen en la regulación inmune se han postulado como posibles genes candidatos de susceptibilidad a la enfermedad. Los genes clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA por sus siglas en ingles) participan en la patogénesis de la colitis ulcerativa, debido a que sus productos están involucrados en la respuesta inmune.

Los estudios de asociación han demostrado que existen diversos alelos de HLA-DR que participan en la susceptibilidad genética de la CU, tales como HLA- DRB1*0103, DRB1*1502 Y DRB1*12.

Las regiones de riesgo ECM1, HNF4A, CDH1 Y LAMB1 se relacionan con la disfunción de la barrera epitelial, la asociación con DAP indica una relación con la apoptosis y la autofagia, y las asociaciones con PRDM1, IRF5, NKX2-3 sugieren defectos en la regulación de la transcripción. Asimismo, se han identificado otros genes que tienen relación con la señalización de la IL- 23 tanto en la CU como en la EC (IL23R, STAT3 JACK 2, IL12B y PTPN2) y genes implicados en la diferenciación de las células T colaboradoras tipo 1 y 17 (Th1 y Th17) tales como IL10, IL7R, IL23, IFN- γ . La CU parece ser genéticamente tan heterogénea como la EC, pero dado el gran número de genes implicados y el pequeño efecto acumulativo de cada uno, para evaluar el riesgo de CU actualmente no está indicado el cribado genético.

Se ha propuesto que la patogénesis de la CU gira en torno a una respuesta inmune aberrante del hospedero que se desencadena por una infracción poco conocida entre el microbioma y defectos genéticos implicados en la identificación y eliminación de los microorganismos.

El importante papel de los factores microbiológicos en la patogenia de la EII se ha confirmado, al parecer, en estudios experimentales realizados en animales. Estos estudios revelaron que la colitis no podía ser inducida bajo condiciones de un ambiente estéril en el tracto gastrointestinal. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio dinámico entre los microorganismos presentes en el lumen intestinal y los mecanismos de defensa del hospedero. Se postula que la “disbiosis” o un desequilibrio entre los componentes de protección y perjudiciales de la microbiota luminal en favor de esta última desempeña un papel crítico en la iniciación y perpetuación de la inflamación en la CU.

Algunos componentes de la flora pueden actuar como agentes nocivos, mientras que otros (probióticos) parecen tener un efecto protector. La importancia del sistema inmunitario de las mucosas de la CU se ha establecido, y se está evidenciando que los componentes no inmunes, como las células epiteliales, mesenquimales y endoteliales, también contribuyen a la

inflamación intestinal. El efecto de las citocinas en la inmunidad intestinal está siendo aclarado por los estudios sobre su mecanismo molecular.

Otras anomalías reportadas en la CU son un defecto en la barrera epitelial y el deterioro en la expresión del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), un receptor nuclear que regula los genes inflamatorios. Tanto en la CU como en la EC, las células epiteliales tienen menor capacidad para activar al supresor de las células T CD8+, pero probablemente esta alteración es secundaria a otros sucesos inmunológicos.

La autoinmunidad puede representar un papel importante en la CU. Además de los p-ANCA, esta enfermedad se caracteriza por la circulación de anticuerpos IgG1 contra un antígeno epitelial colónico compartido con la piel, los ojos, las articulaciones y el epitelio biliar, y dado que éstos son los sitios de las manifestaciones extraintestinales de la CU, es posible que la reacción cruzada de los anticuerpos contra el colon cause daños órgano- específicos. La tropomiosina 5, una proteína estructural, es el autoantígeno putativo objetivo de los anticuerpos IgG1, pero en la CU aún falta evidencia de la autoinmunidad mediada por los anticuerpos clásicos.

Se han reportado que la CU es una enfermedad heterogénea, compleja y, poligénica, donde tanto los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante para su desarrollo; sin embargo, a pesar de ampliar los conocimientos de los mecanismos celulares y moleculares de la inflamación intestinal, su etiología y patogénesis continúan siendo desconocidas.

3.3.2 Epidemiología

La CU se ha reportado en todo el mundo. Prevalece mucho más en Estados Unidos con 1,4 millones de casos y 2,2 millones en Europa, en especial en Gran Bretaña, aunque también es común en América Central y del Sur. Israel tiene la frecuencia más alta de todos los países del Oriente Medio. En Australia y Nueva Zelanda, la frecuencia es similar a la del norte de Europa.

Mundialmente presenta una incidencia anual de 1,2 a 20,3 casos por 100 000 habitantes y una prevalencia irregular reportada en diversas investigaciones, que oscila entre 7,6 y 246,0 casos por 100 000 habitantes. En Cuba, en los últimos 10 años, hay informes con relación a este aspecto donde se plantea una incidencia de siete a 10 casos por 100 000 habitantes por año y una prevalencia de 50-80 casos por 100 000 habitantes por año. La CU tiene un patrón bimodal, pues puede presentarse a cualquier edad, incluso en la infancia, aunque es típica la existencia de dos picos de incidencia: el primero entre los 20 y los 40 años y el segundo entre los 60 y 70 años. La tasa disminuye con la edad y es bastante estable entre la tercera y séptima décadas de la vida. La incidencia por sexo está equilibrada, no existiendo, por tanto, especificidad de géneros. ⁴³

3.3.3 Diagnóstico y tratamiento.

Los signos y síntomas típicos sugieren el diagnóstico, en particular cuando se acompañan de manifestaciones extraintestinales o antecedentes de episodios similares. Debe distinguirse la colitis ulcerosa de la enfermedad de Crohn pero, más importante aún, de otras causas de colitis aguda (p. ej., infección; en adultos mayores, isquemia).

En todos los casos, deben efectuarse coprocultivos para patógenos entéricos y debe descartarse la *Entamoeba histolytica* por examen de muestras frescas de materia fecal. Cuando se presume una amebiasis por antecedentes epidemiológicos o de viajes, deben buscarse títulos séricos y realizar biopsias. Los antecedentes de antibioticoterapia u hospitalización reciente deben instar a búsqueda de la toxina de *Clostridium difficile* en materia fecal. En los pacientes de riesgo, debe investigarse HIV, gonorrea, herpesvirus, clamidia y amebiasis. En pacientes inmunosuprimidos, también se deben considerar infecciones oportunistas (p. ej., citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*) o sarcoma de Kaposi. En mujeres que toman anticonceptivos orales, existe la posibilidad de colitis inducida por anticonceptivos que, por lo general, resuelve espontáneamente después de suspender la hormonoterapia. Las pruebas de lactoferrina y calprotectina fecal pueden ser beneficiosas para diferenciar la EII de la diarrea funcional.

Debe realizarse una sigmoidoscopia, que permite la confirmación visual de la colitis y el estudio directo de materia fecal o moco para cultivo y evaluación microscópica, y la biopsia de las zonas afectadas. Si bien la inspección visual y las biopsias pueden no ser diagnósticas, porque hay mucha superposición en el aspecto entre diferentes tipos de colitis, en general es posible distinguir histológicamente la colitis infecciosa aguda, autolimitada, de la colitis ulcerosa crónica idiopática o la colitis de Crohn. La enfermedad perianal grave, la preservación rectal, la ausencia de hemorragia y el compromiso asimétrico o

segmentario del colon indican enfermedad de Crohn más que colitis ulcerosa. La colonoscopia suele ser innecesaria al comienzo, pero debe efectuarse de manera programada si la inflamación se ha extendido en sentido proximal fuera del alcance del sigmoidoscopio.

Deben efectuarse pruebas de laboratorio para investigar anemia, hipoalbuminemia y trastornos electrolíticos. Se deben practicar pruebas de funcionalidad hepática; el aumento de fosfatasa alcalina y gamma-glutamiltanspeptidasa sugiere una posible colangitis esclerosante primaria. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares son relativamente específicos (60-70%) para colitis ulcerosa, mientras que los anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* son relativamente específicos de enfermedad de Crohn. Sin embargo, estas pruebas no discriminan de manera fiable las 2 enfermedades y no se recomiendan para el diagnóstico sistemático. Otras posibles anormalidades de laboratorio son la leucocitosis, la trombocitosis y el aumento de los reactantes de fase aguda (p. ej., eritrosedimentación, proteína C reactiva).

Las radiografías no son diagnósticas, pero, en ocasiones, revelan anormalidades. Las radiografías simples de abdomen pueden mostrar edema de la mucosa, pérdida de haustración y ausencia de heces formadas en el intestino patológico. El colon por enema muestra alteraciones similares, aunque con mayor claridad, y también puede mostrar ulceraciones, pero no debe realizarse durante una presentación aguda. Tras varios años de enfermedad, se suele observar un colon rígido, acortado, con una mucosa atrófica o pseudopolipoidea. Los hallazgos radiográficos de huellas dactilares y distribución segmentaria son más sugestivos de isquemia intestinal o, posiblemente, colitis de Crohn que de colitis ulcerosa.

Tratamiento médico

El tratamiento debe tener en cuenta el nivel de actividad clínica (leve, moderada o grave) y la extensión de la enfermedad (proctitis, enfermedad leve, enfermedad extensa o pancolitis).

La sulfasalazina y los 5-aminosalicilatos (mesalazina, olsalazina y balsalazinda) se administran por vía oral, rectal (enemas o supositorios) o ambos, y representan el tratamiento de la primera línea para la CU, con una tasa esperada de remisión del 50%. Los pacientes que no responde al tratamiento por vía rectal pueden recibir glucocorticoides orales (hasta 40 mg de prednisona o su equivalente).

Lo más adecuado para iniciar el tratamiento de la colitis leve a moderada del lado izquierdo o de la colitis ulcerosa extensa es un 5-aminosalicilato por vía oral y rectal (hasta 4,8 g/día). Los pacientes con CU leve a moderada refractaria al tratamiento rectal y oral con 5-aminosalicilatos son candidatos a los glucocorticoides orales o agentes inmunosupresores (azatioprina o 6-mercaptopurina); si no responden a las dosis máximas de 5- aminoácidos o glucocorticoides orales deben ser tratados con glucocorticoides intravenosos.

Para los pacientes que requieren continuar con el tratamiento con glucocorticoides y para aquellos que no responden a ellos, una buena opción terapéutica parece ser infliximab, un anticuerpo monoclonal anti Factor de Necrosis Tuoral- (TNF)- α , administrados en dosis de 5 mg/kg, en las semanas 0, 2 y 6. Una vez alcanzada la remisión, la meta es mantener al paciente libre de síntomas, que puede ser con varios medicamentos excepto los glucocorticoides.

CAPITULO 4 MANIFESTACIONES ORALES DE LA MALABSORCIÓN INTESTINAL

Las manifestaciones orales pueden tener diferentes presentaciones, que pueden ocurrir debido a razones inherentes a la EII como secundarias a la mala absorción intestinal o tratamiento farmacológico, así como enfermedades no asociadas.³²

Su actividad discurre paralela a la de la enfermedad intestinal y normalmente responden al tratamiento dirigido contra ésta. Existen pocos datos de prevalencia de manifestaciones extraintestinales (MEI) en la EII pediátrica, pero algunos estudios indican que podrían ser incluso más frecuentes que en adultos. Grossman et al detectan la presencia de una MEI en una serie de 41 niños con EII hasta en el 68%. Por otro lado, Stawarski et al comunican que el 50% de los pacientes pediátricos con CU y hasta el 80% de aquellos pacientes con EC tenían, al menos, una MEI asociada.³³

Manifestaciones orales enfermedad de Crohn

Las manifestaciones cutáneas de la EII pediátrica están presentes al diagnóstico en entre el 1 y el 8% de los pacientes, según datos reportados en Canadá y en Inglaterra.³³

Las manifestaciones orales pueden anteceder a los síntomas intestinales, ocurren en 8 a 9% de pacientes, se considera una extensión de la enfermedad granulomatosa en pacientes con enfermedad de Crohn. Se presenta como edema doloroso de labios, mucosas o encías, queilitis angular y ulceraciones, nódulos de la mucosa y fisuras induradas en el labio inferior. Con frecuencia son dolorosas, destructivas e imposibilitan la ingestión de los alimentos y el habla; su severidad no se correlaciona con la actividad de la enfermedad intestinal.^{26 33}

Manifestaciones orales de la enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca incluye una variedad de síntomas intestinales y extraintestinales, incluidas las manifestaciones orales.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas no intestinales, conocidos como manifestaciones extraintestinales. Las lesiones orales pueden ser los principales signos de presentación que preceden a los síntomas gastrointestinales en 5% a 10% de los pacientes afectados. Aunque no se ha informado una asociación directa específica, se supone que el 10% de los pacientes con colitis ulcerativa y el 20% -30% de aquellos con enfermedad celiaca presenta estomatitis ulcerativa recurrente. La relevancia de los anticuerpos específicos para el diagnóstico de EII no es tan fuerte como para la EC. Hasta el momento no hay evidencia de asociación entre la EAR y la presencia de estos anticuerpos relacionados con la EII.¹⁹

Está bien establecido que el sistema inmune oral y de la mucosa intestinal constituye una red eficaz y dinámica en la que numerosos tipos de células y moléculas contribuyen al equilibrio entre la tolerancia inmune y la respuesta inmune. La mucosa oral es la primera barrera del sistema digestivo.

La disfunción de la barrera mucosa y la exposición a varios antígenos pueden conducir a una inmunidad mucosa modificada y a la pérdida de tolerancia humoral a los antígenos propios y de la microbiota.¹⁹

La mayoría de las investigaciones sobre las manifestaciones orales de la EC se centran en los defectos del esmalte, que aparecen simétricamente en los 4 cuadrantes. Estos defectos distintivos en el color y la superficie rugosa del esmalte son específicos de la enfermedad celiaca. Se observan con mayor frecuencia en la dentición permanente que en la dentición decidua. Sin embargo, se han reportado otras manifestaciones orales de EC, incluyendo estomatitis aftosa recurrente, glositis atrófica y queilitis.²⁰

También existe una asociación entre la enfermedad celiaca y el síndrome de Sjögren primario. Debido a que los componentes salivales contribuyen al mecanismo de defensa salival, la alteración en la secreción de saliva podría tener efectos negativos en el estado general de salud del paciente. Aunque se han informado manifestaciones orales en la enfermedad celíaca, todavía hay una falta de conocimiento sobre la xerostomía y su impacto en la salud oral en pacientes adultos con esta enfermedad.²⁰

En un estudio realizado en 2016 se aplicó un cuestionario a 5,522 miembros de la Sociedad Celíaca Holandesa, para determinar características del diagnóstico y manifestaciones intestinales y extraintestinales en pacientes con Enfermedad celíaca.²⁰

Los datos presentados en dicha publicación correspondientes a las manifestaciones orales fueron los siguientes:

- Los pacientes con EC informaron más problemas orales, incluyendo estomatitis aftosa, boca dolorosa, glosodinia y problemas relacionados con la alimentación y el gusto.
- Pérdida total de los dientes permanentes (7%-3%). Los individuos con al menos un diente natural presente presentaron con mayor frecuencia problemas gingivales y las superficies radiculares sensibles.
- La estomatitis aftosa se informó con mayor frecuencia en pacientes con EC diagnosticados más recientemente (44%) que en pacientes diagnosticados ≥ 2 años antes del cuestionario.
- Decoloración de la mucosa oral, un signo inespecífico de inflamación fue reportado con mayor frecuencia por pacientes diagnosticados con EC después del desarrollo de dientes permanentes (es decir, ≥ 8 años de edad, 14%) que por pacientes diagnosticados a una edad más temprana. (Tabla 6)

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) está presente como la única manifestación en el 5% de los pacientes con EC. Por otro lado, la prevalencia reportada de EC en pacientes con dicha manifestación varía entre 0% –31%. La asociación entre enfermedad celíaca y la estomatitis aftosa recurrente ha sido evaluada en varios estudios, pero la evidencia de apoyo sigue siendo equívoca.¹⁹

Tabla 6. Problemas orales manifestados por los pacientes en el estudio realizado en la Sociedad Celíaca Holandesa. ²⁰

Problemas de salud bucal	Grupo de enfermedad celíaca (n=688)	Grupo de comparación (n=262)
Lesiones de caries	34%	33%
Problemas gingivales	45%	29%
Dientes perdidos, flojos o rotos	17%	13%
Posición inclinada de los dientes	21%	13%
Bordes afilados de los dientes	20%	12%
Superficies radicales sensibles	42%	31%
Número medio de problemas de salud bucal (DE)	1.8(1.6) de 6	1.3(1.4) de 6

Manifestaciones orales de la Colitis Ulcerativa

Se observan en el 8% al 10% de los pacientes y pueden considerarse específicas o inespecíficas. Las manifestaciones específicas son comparativamente raras y a veces preceden a lesiones gastrointestinales, que pueden evolucionar con el tiempo. Estas manifestaciones incluyen mucosa oral adoquinada, hinchazón gingival granular de aspecto hiperplásico, hinchazón labial acompañada de fisuras verticales, y úlceras profundas y lineales asociadas con pliegues de mucosas hiperplásicas en el pliegue del vestíbulo. Las lesiones orales no específicas incluyen estomatitis aftosa recurrente (EAR), piostomatitis vegetans, queilitis angular, linfadenopatía submandibular persistente, disminución de la producción de saliva (xerostomía), halitosis, caries, gingivitis, candidiasis, odinofagia, disfagia, aumento de las glándulas salivales intrínsecas, eritema perioral, abscesos orales recurrentes, glositis, mucosa pálida, liquen plano y disgeusia metálica.

Las manifestaciones orales de la CU pueden surgir como úlceras aftosas o úlceras hemorrágicas superficiales y queilitis angular. Como regla general, las manifestaciones extraintestinales intervienen en paralelo a la afectación oral activa. Las manifestaciones orales son menos frecuentes, aunque son similares a la expresión inespecífica de la EC.

Estomatitis aftosa recurrente (EAR)

La estomatitis aftosa recurrente es una enfermedad común en la que aparecen úlceras redondas u ovals dolorosas y recurrentes sobre la mucosa bucal. La etiología no es clara. El diagnóstico es clínico. El tratamiento es sintomático y generalmente incluye corticoides tópicos.³¹

La presencia de ulceraciones aftosas orales refractarias y recurrentes podría implicar la existencia de una enfermedad inflamatoria subyacente, como la enfermedad celíaca o inflamatoria intestinal.¹⁹

Afecta a 4.3% de los pacientes; su etiología es multifactorial, atribuyéndolas a deficiencias nutricionales secundarias a actividad de la enfermedad intestinal.

24

Los síntomas pueden incluir desde unas pocas úlceras 2 a 4 veces por año hasta una enfermedad casi continua, con nuevas úlceras que se forman a medida que las viejas curan. Un pródromo representado por dolor o quemazón por 1 o 2 días precede a las úlceras, pero no hay antecedentes de vesículas o ampollas. El dolor, grave y desproporcionado respecto del tamaño de la lesión.^{24 31}

Sé presentan como úlceras ovals o redondeadas, dolorosas con pseudo membrana amarillo-grisácea y con bordes eritematosos (halo rojo), márgenes bien delimitados en la mucosa bucal, labial, piso de la boca o en la lengua. La aparición de estas lesiones es abrupta y concuerda con la recurrencia o exacerbación de la enfermedad de Crohn.^{24 31}

Se mantiene durante 10-14 días y una vez que sanan no dejan cicatriz. Las aftas menores de 10 mm reepitelizan sin secuelas, mientras que las aftas mayores son más profundas y sanan con la cicatrización.²⁴ (Fig.16)

La presencia de varios tipos de anticuerpos en el suero de pacientes con estomatitis aftosa recurrente les sugiere una naturaleza inmunitaria. Por lo menos, el aumento de los niveles de anticuerpos contra la gliadina, el t-TG y las levaduras en pacientes con EAR podría ser el resultado de defectos comunes de unión cerrada de la barrera mucosa similar a los ya descritos en pacientes con enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y Colitis ulcerativa. Parece probable que los anticuerpos sean marcadores de respuesta inmune aberrante, en lugar de efectores clave involucrados en la patogénesis de la enfermedad.

La baja prevalencia de anticuerpos asociados con enfermedad celíaca y enfermedades inflamatorias del intestino implica que su determinación generalmente no se recomienda para todos los pacientes con estomatitis aftosa recurrente. Por otro lado, si la probabilidad de enfermedad gastrointestinal es alta o la estomatitis aftosa no responde al tratamiento convencional, estas pruebas serían útiles .¹⁹

Se clasifica en:

- **Aftas menores** (enfermedad de Mikulicz): representan el 85% de los casos. Aparecen en el suelo de la boca, en la parte lateral y ventral de la lengua, la mucosa yugal y en la faringe; tienen < 8 mm (en general, 2 a 3 mm) y curan en unos 10 días sin dejar cicatriz.³¹
- **Aftas mayores** (enfermedad de Sutton, periadenitis mucosa necrótica recurrente): constituyen el 10% de los casos. Aparecen después de la pubertad, el pródromo es más intenso y las úlceras, más profundas y más grandes (> 1 cm), y duran más (semanas o meses) que las aftas menores. Aparecen en los labios, el paladar blando y la garganta. Puede haber fiebre, disfagia, malestar general y quedar cicatrices.³¹

(Fig.15)

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad basal está referido a las úlceras, pero el tratamiento debe estar dirigido a controlar la sintomatología. Se pueden utilizar colutorios antisépticos con clorhexidina, tetraciclina (250 mg en 5-10 ml de agua), lo que reduce el dolor debido a una menor colonización bacteriana de las úlceras, en conjunto con pastas dentales o geles que proporciona una barrera protectora. Como tratamiento sistémico prednisona o dapsona. Para los pacientes cuyas manifestaciones son refractarias a todo lo anterior se puede iniciar talidomida a dosis de 50-150 mg/día²⁷.²⁴

Reporte de casos:

En un estudio realizado en Chile con treinta pacientes. La edad media de los participantes era de 40 años. La mayoría de los pacientes estudiados tenían entre 21 y 40 años, lo que representa el 50 % de la muestra, el otro 50 % se distribuyó de la siguiente manera: 20 años (6 %) entre 41 y 60 años (27 %) y mayores de 61 años (17 %).

De los pacientes estudiados, 23 fueron diagnosticados con CU y 7 con enfermedad de Crohn. En el grupo de pacientes diagnosticados con CU, el 30 % son hombres y el 70% mujeres. En el grupo diagnosticado con enfermedad de Crohn, el 29 % son hombres y el 71 % mujeres.

Del total de pacientes examinados, se observaron lesiones orales en 11 (37 %) pacientes.

De los pacientes, 3 (10 %) con enfermedad de Crohn, frente a 8 (27 %) pacientes que sufren de CU, mostraron lesiones orales. La lesión más común en la muestra fue EAR (Fig.14) y también se sospecharon dos lesiones específicas de EIM en EII; una lesión indurada de aspecto corrugado en la mucosa oral y una macrocheilia o queilitis granulomatosa (Fig.15) (Fig.16).



Fig. 16 Reporte de cuatro casos de pacientes con EC que presentan EAR asociada a la enfermedad. ³²



Fig.15 Úlcera aftosa menor (afta) en el labio superior (Izquierda). Úlcera aftosa mayor en labio inferior (Derecha). ³¹

Quelitis granulomatosa

Es una enfermedad que pertenece a las granulomasas orofaciales, poco frecuente de causa desconocida, puede producirse como lesión aislada o formar parte de otras enfermedades tales como el síndrome de Meikersson Rosenthal y la enfermedad de Crohn. Entre las lesiones específicas de sospecha encontradas en un estudio realizado en Chile se encuentra la quelitis granulomatosa en el labio inferior; en pacientes con enfermedad de Crohn. Consiste en episodios inicialmente de edema, se caracteriza por una tumefacción difusa eventualmente indoloro en uno o en ambos labios. (Fig.17)

La piel circundante y la mucosa yugal aparecen normales o eritematosas, pudiendo presentar descamación. Es una de las lesiones con más frecuencia de manifestación en dicha enfermedad de acuerdo con el estudio citado. El diagnóstico de quelitis granulomatosa requiere necesariamente de un examen histopatológico. ³²



Fig.17 Reporte de un caso de paciente con agrandamiento en labio inferior. ³²

4.1 Manifestaciones orales asociadas a desnutrición.

Los factores implicados son: pobre ingesta de alimentos, pobre digestión y absorción, sobrecrecimiento bacteriano, resección quirúrgica, pérdidas colónicas, por demanda metabólica o asociada a tratamiento. Se observa principalmente la deficiencia de ácidos grasos esenciales, zinc y hierro. Estas mejoran al suplementarlas. (Tabla 3) ²⁴

Además, se asocia con deficiencias nutricionales resultantes del suministro insuficiente de vitamina B, albúmina, hierro, ácido fólico, zinc, niacina y otros elementos. Estas deficiencias nutricionales pueden ser el resultado de la afectación intestinal, así como el medicamento utilizado para el tratamiento de la EII. ³²

Deficiencia de vitamina B3 (Niacina)

Los signos en las mucosas se hallan sobre todo en la boca, aunque pueden estar presentes también en la vagina y la uretra. La deficiencia aguda se caracteriza por glositis lingual, estomatitis angular, así como de quelitis angular. A medida que la deficiencia progresa, la lengua y la mucosa oral adquieren un color escarlata brillante, seguido por dolor en la cavidad oral, aumento de la salivación y edema de la lengua. Pueden aparecer úlceras, sobre todo debajo de la lengua, en la mucosa del labio inferior y opuesta a los molares. ³¹ (Fig.18-19)



Fig.18 Manifestaciones orales por deficiencia de vitamina B3 (Niacina). Estomatitis o quelitis angular (Der. Izq) ^{35 36}



Fig.19 Presentación de glositis como manifestación de deficiencia de vitamina B3. ³⁷

Deficiencia de Vitamina C (Escorbuto)

Al cabo de unos meses de deficiencia aparecen síntomas de escorbuto (asociados a defectos de los tejidos conectivos). Las encías pueden presentarse tumefactas, moradas, esponjosas y friables, y sangran con facilidad en las deficiencias graves. Con el tiempo, los dientes se movilizan y sufren avulsión. Puede haber infecciones secundarias. Las heridas cicatrizan mal y se abren con facilidad, pueden producirse hemorragias espontáneas, sobre todo en forma de equimosis en la piel de los miembros inferiores o hemorragias en la conjuntiva bulbar. ³¹(Fig 20)



Fig.20 Gingivitis asociada a deficiencia de vitamina C. ^{38 39}

Deficiencia de Zinc

Las manifestaciones orales de déficit de zinc incluyen cambios en el epitelio de la lengua, incremento del número de células, papilas filiformes adelgazadas, úlceras y xerostomía. El deterioro de la curación de heridas es uno de los efectos más dañinos de la deficiencia. El zinc mejora el gusto y el apetito, por lo que su déficit disminuye la sensación del gusto, que puede cíclicamente contribuir al problema de malnutrición.

La acrodermatitis enteropática es una enfermedad metabólica fatal que obstaculiza la captación de zinc. Las membranas mucosas orales pueden infectarse en forma secundaria con *Cándida* o *Estafilococo*.³⁴ (Tabla 7)

4.2 Asociadas a efectos secundarios de medicamentos.

La relación entre la presentación de lesiones orales y la enfermedad de Crohn puede estar relacionada con el medicamento para el tratamiento como la sulfasalazina, correlacionada con la concentración de sulfapiridina en saliva junto con la del plasma, al igual que la excreción de 5aminosalicilato en saliva, podría causar RAS en algunos pacientes.³²

Además, ciertos medicamentos se asocian a dermatosis por deficiencias nutricionales (sulfapiridina, ácido fólico; azatioprina, niacina; y colestiramina, vitaminas liposolubles). En la tabla se identifican los medicamentos más utilizados y sus respectivos efectos adversos dermatológicos y orales. (Tabla 8).²⁴

Tabla. 7 manifestaciones por deficiencia nutricional.

DEFICIENCIA	MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO
<i>Ácidos grasos esenciales</i>	Eccema inespecífico y xerosis .	Suplementación alimenticia.
<i>Aminoácidos y proteínas</i>	Alteraciones en plato ungueal y pelo.	Suplementación alimenticia
<i>Vitamina B3 (Niacina)</i>	Tétrada clásica: Dermatitis, diarrea, demencia y muerte. Mucosas: Quelitis, glositis, estomatitis angular. Dermatosis fotosensible, bilateral, simétrica, polimorfa, caracterizada por eritema pruriginoso, ardoroso y edematoso bien definido.	500 mg de nicotinamida o ácido o ácido nicotínico diario por varias semanas.
<i>Complejo B</i>	Estomatitis, quelitis y glositis angular.	10 mg de riboflavina, 100 mg de piridoxina, 5 mg de ácido fólico por día. 1 mg de cianocobalamina por semana.
<i>Vitamina C (Escorbuto)</i>	Alopecia, sangrado gingival, pápulas hiperqueratósicas, pelos en sacacorchos, hemorragia perifolicular en extremidades inferiores.	100-300 mg ácido ascórbico
<i>Vitamina K</i>	Púrpura.	5-10 mg fitonadiona.
<i>Zinc (acrodermatitis enteropática)</i>	Deficiencia más común en EII. Eritema psoriasiforme periorifical y acral. Se acompaña de mucositis y candidiasis.	Sulfato de zinc 220 mg por v.o

Tabla. 8 manifestaciones secundarias a medicamentos.

MEDICAMENTO	MANIFESTACIONES SECUNDARIAS
Anti-TNF	Granuloma anular, dermatitis reaccional medicamentosa, vasculitis leucocitoclásica, ES, psoriasis, lesiones eccematosas, carcinoma escamocelular o linfoma de células T o B.
Azatioprina	Dermatitis reaccional medicamentosa, urticaria, angioderma, prurito carcinoma escamocelular.
Ciclosporina	Hiperplasia gíngival , acné, verrugas virales, hiperplasias sebáceas, purpura, vasculitis leucocitoclástica, carcinoma escamocelular o linfoma.
Esteroides	Infección cutánea, reacción acneiforme, atrofia, telangiectasias, estrias, redistribución de la grasa o hipertrichosis.
6-mercaptopurina	Alopecia, hiperpigmentación de piel y uñas, úlceras de mucosa oral o carcinoma escamocelular.
Metotrexato	Úlceras en mucosa oral y piel, acné, onicolisis, fototoxicidad, pseudolinfoma o carcinoma escamocelular.
Sulfasalazina/Mesalazina/ sulfapiridina	Liquen plano , urticaria, vasculitis.

5. CONCLUSIONES.

Se decidió abordar únicamente la enfermedad Celíaca, enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerativa, pertenecientes al grupo de enfermedades con alteración epitelial crónica del intestino delgado, puesto que, son estas las que presentan mayor número de manifestaciones extra intestinales de interés odontológico.

La presentación de la enfermedad Celíaca es cada vez más frecuente de acuerdo con la sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición (ESPGHAN), su frecuencia a nivel mundial es de 1%. En México la incidencia se reporta de 0.7-1%. Es considerada una de las condiciones autoinmunes más prevalente en niños y adultos de todo el mundo. Se han reportado casos en donde la susceptibilidad es mayor en pacientes adultos con Diabetes mellitus tipo I (6%), en niños con el mismo padecimiento (9%), en mujeres con infertilidad (3.5%) y niños con síndrome de Williams-Beuren (23%).

Las manifestaciones intestinales serán las mas evidentes mientras que las manifestaciones extraintestinales nos ayudarán a determinar la presencia de la enfermedad; esto incluye, aunque en menor grado la presentación de manifestaciones orales tales como estomatitis aftosa recurrente, glositis atrófica, quelitis angular, perdida de dientes, disminución de la producción de saliva, caries y halitosis.

El tratamiento dependerá en su totalidad de la dieta libre de gluten, después de dos meses con la dieta la enfermedad cede casi por completo. Es importante mencionar que a pesar de que la prevalencia en México no es mucha, el consumir alimentos “gluten free” se ha convertido en una moda generando que personas sanas puedan resultar con consecuencias contraproducentes para su salud.

La enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerativa se asocian a manifestaciones sistémicas intestinales y extraintestinales, presentándose mayoritariamente a

edades muy tempranas entre los 15-30 años. La colitis ulcerativa es más frecuente que la enfermedad de Crohn en la población hispana.

La enfermedad de Crohn en América del Sur es menor en comparación con América del Norte. Se ha demostrado un aumento de la incidencia de la EII pediátrica a nivel mundial encontrando a la enfermedad de Crohn más frecuente en hombres (59%).

Sus manifestaciones orales se encuentran en un 8-10%, en pacientes con esta enfermedad entre los que destacan problemas relacionados con la alimentación y el gusto, fisuras induradas en el labio inferior y xerostomía.

Será importante llevar a cabo una indagación completa sobre los antecedentes personales: antecedentes familiares y la exploración física en pacientes cuyas manifestaciones orales puedan ser difíciles de controlar, puesto que exista la presencia de alguna de las enfermedades antes mencionadas, facilitándonos el diagnóstico y en algunos casos el tratamiento, no solo de la enfermedad si no también de las manifestaciones y complicaciones que pudiesen presentarse.

Lo expuesto a lo largo de este trabajo nos permite concluir que, el conocimiento de la enfermedad Celíaca, la enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerosa nos permitirá efectuar un mejor diagnóstico diferencial ante las manifestaciones extraintestinales que pudieran presentarse en la cavidad oral.

Así mismo se señala la importancia de realizar pruebas a familiares de pacientes sintomáticos, puesto que ellos pueden desencadenar enfermedad Celíaca.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Thibodeau. Patton. Anatomía y Fisiología. 8ª Edición. ELSEVIER; 2013.

2. Constanza S. Linda. Fisiología. 5ª Edición. ELSEVIER; 2014.
3. Gerard J. Tortora. Derrickson Bryan. Principios de Anatomía y Fisiología. 13ª Edición: Panamericana; 2013.
4. Capas de la pared gastrointestinal. Imagen disponible en: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31413106>. [consultado ago 2019].
5. Barrett. E Kim. Fisiología Médica. 25ª Edición. McGraw-Hill; 2016.
6. Organización de la pared intestinal en capas funcionales. Imagen disponible en: Barrett. E Kim. Fisiología Médica. 25ª Edición. McGraw-Hill; 2016. [Consultado ago 2019].
7. Estructura de las vellosidades intestinales y las criptas. Imagen adaptada disponible en: Barrett. E Kim. Fisiología Médica. 25ª Edición. McGraw-Hill; 2016. Imagen disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/imagenes-grandes/digestivo-delgado.php#n> [Consultado ago 2019].
8. Modificaciones de las capas de la pared del intestino delgado. Tabla adaptada disponible en: Constanza S. Linda. Fisiología. 5ª Edición. ELSEVIER; 2014.
9. Salvo-Romero Eloísa, Alonso-Cotoner Carmen, Pardo-Camacho Cristina, Casado-Bedmar Maite, Vicario María. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2015 Nov [citado 2019 Ago 23]; 107(11): 686-696. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015001100007&lng=es.
10. Anatomía y componentes de la barrera intestinal. Imagen disponible en: Salvo-Romero Eloísa, Alonso-Cotoner Carmen, Pardo-Camacho Cristina, Casado-Bedmar Maite, Vicario María. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2015 Nov [citado 2019 Ago 23]; 107(11): 686-696.

Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015001100007&lng=es

11. Velloso vista con mas aumento. Imagen disponible en: Gerard J. Tortora. Derrickson Bryan. Principios de Anatomía y Fisiología. 13^a Edición: Panamericana; 2013. [Consultado Agosto 2019].
12. Cudeiro Mazaira Francisco Javier. Fisiología de la absorción intestinal. Fisiología y fisiopatología de la nutrición: I Curso de Especialización en Nutrición. 1. A Coruña: 2003. 37-42. Disponible en: <https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/11334/CC-77%20art%203.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Noriega Borge María José. Merino Pérez Jesús. Fisiología general. Universidad de Cantabria: OCW UC [Internet]. [Consultado 23 ago 2019]. Disponible en: <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%25204-Bloque%2520II-Transporte%2520a%2520traves%2520de%2520Membrana.pdf>
14. Fernando Gomollón. Síndrome de malabsorción: fisiología y fisiopatología [Internet]. En: Miguel A. Montoro. Juan Carlos García Pagán. Gastroenterología y hepatología. 2^a Edición. Barcelona: Jarpyo; 2012. p. 315-329. [Consultado 29 agosto 2019]. Disponible en: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudaspracticass/00_Portada_Prologo_Indice.pdf.
15. Volúmenes diarios de líquidos ingeridos, secretados, absorbidos y secretados desde el tubo digestivo. Imagen disponible en: <http://www.aumentaty.com/community/es/pin/sistema-digestivo-5/> [Consultado Octubre 2019].
16. Absorción de las nutrientes digeridas en el intestino. Imagen disponible en: Gerard J. Tortora. Derrickson Bryan. Principios de Anatomía y

Fisiología. 13ª Edición: Panamericana; 2013. [Consultado Agosto 2019].

17. J.M. Remes-Troche, L.F. Uscanga-Domínguez, R.G. Aceves-Tavares, A.M. Calderón de la Barca, R.I. Carmona-Sánchez, E. Cerda-Contreras, E. Coss-Adame, M.E. Icaza-Chávez. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México, Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2018 [Consultado 2019 Julio]; 83(4):434-450. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618301344>.
18. Martínez de Zabarte Fernández José Miguel, García Romero Ruth, Ros Arnal Ignacio, López Campos Mónica, Ubalde Sainz Eduardo. Enfermedad celíaca: ¿qué características tienen nuestros pacientes en el momento del diagnóstico?. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 Ago 17]; 18(70): 141-149. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000200007&lng=es.
19. Q. Magdalena Araya, D. Alejandra Parada. Poniendo al día la enfermedad celíaca. Rev Med Clínic Condes. [Internet] 2011 [Consultado 2019 Julio]; 22(2):204-210. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401170414X>.
20. Jose Murillo Saviano, William Piedra Carvajal, Daniela Sequeira Calderón, Ellen Sylvie Sánchez Más, Daniel Sandoval Loría. Generalidades de Enfermedad Celiaca y abordaje diagnóstico. UCR-HSJD. [Internet] 2019 [Consultado 2019 Julio]; 9(2):64-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr191j.pdf>.
21. Araya Magdalena, Bascuñán Karla. Enfermedad celíaca. Una mirada actual. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2014 Dic [citado 2019 Agosto 18]; 85(6): 658-665. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-

41062014000600002&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000600002>.

22. S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabó, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. Jan 1 2012 [Citado 2019 Agosto 18]. 54(1) 136-160. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2012/01000/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology,.28.aspx#pdf-link.
23. Moscoso J Felipe, Quera P Rodrigo. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev. méd. Chil* [Internet]. 2016 Feb [citado 2019 Agosto 18] ; 144(2): 211-221. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200010&lng=es.
24. Cobos-Quevedo O, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. *Med. interna Méx.* [Internet]. 2017 Ago [citado 2019 Sep 02] ; 33(4): 487-502. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000400487&lng=es
25. La Federación de Asociaciones de Celiacos de España (FACE). Enfermedad celíaca [Internet]. 2018 [Consultado 2019 Agosto 19]. Disponible en: <https://celiacos.org/enfermedad-celiaca/que-es-la-enfermedad-celiaca/>.
26. Rizzo viviana Patricia, Sarli Rosana, Ayres Natalia, Sarcillo adela. Enfermedad celíaca y su relación con la cavidad bucal. *Rev. Fac odonto* [Internet]. 2014 [Citado 2019 Agosto 16]; 18 (1):33-36. Disponible en: <http://bdigital.uncu.edu.ar/app/navegador/?idobjeto=6010>.

27. Esquema fisiopatológico de la enfermedad celíaca. Imagen disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200010&lng=es.
28. Borivoj Bijelić, Ivana Z. Matić, Irina Besu, Ljiljana Janković, Zorica Juranić, Senka Marušić, Sladjana Andrejević. Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. Elsevier [Internet]. Jan 2019 [Citado 2019 Ago 19]; 224 (1): 75-79. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298518301761>
29. Tom van Gils, Gerd Bouma, Hetty J. Bontkes, Chris J.J. Mulder, Henk S. Brand. Self-reported oral health and xerostomia in adult patients with celiac disease versus a comparison group. Elsevier [Internet]. Agosto 2017 [Citado 2019 Agosto 16]; 124(2): 152-156. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440317307952>
30. Rodríguez Sáez L. Enfermedad Celíaca. Sist Nac Salud [Internet]. 2010 [Citado 2019 Agosto 19]; 34(2): 49-59. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n2enfCeliaca.pdf
31. Carmenates-Álvarez Bárbara Maitee, Reyes-Escobar Ana Dianelis, Peña-Borroto Yamilka Joamis, Rojas-Peláez Yosvany, Trujillo-Pérez Yon Luis. Utilidad de la enterotomografía axial computarizada en el diagnóstico de enteritis por Crohn. AMC [Internet]. 2018 Dez [citado 2019 Set 12]; 22(6): 813-821. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000600813&lng=pt.
32. Hano García Olga Marina, Andrade Gomes Solange, Villa Jiménez Oscar Manuel, González Fabián Licet, Wood Rodríguez Lisette. Caracterización de pacientes con enfermedad de Crohn atendidos en el Instituto de Gastroenterología de Cuba. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2014 Sep [citado 2019 Sep 12]; 33(3): 253-267.

Disponible en:
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000300001&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000300001&lng=es)

33. Chavez-Álvarez Sonia, Gomez Flores Minerva, Ocampo Candiani Jorge. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. Gad Mec Mex [Internet]. 2016 [Consultado 12 sep 2019]; 152:622-30. Disponible en: <http://www.anmm.org.mx/>
34. Villegas Sequeira Luis Roberto, Manchena Vaquez Eddy Alonso, García García Luis Alejandro, Trejos Hernández Jonathan, Castro Gonzáles David, Poveda Rodríguez Carlos Alberto. Enfermedad de Crohn. Rev med Costa Rica [Internet] 2016 [Consultado 12 sep 2019]; 619:426-428. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc162zn.pdf>
35. López Cepeda Larissa Dorina, Hernández Barrios Berenice, Cortés Esparza José Luis, Franco Navarrete Gisela, Ramos Garibay José Alberto, Gonzáles Gonzáles Maribet. Úlceras genitales y perianales como manifestación de enfermedad de Crohn. Dermatol Rev Mex [Internet] 2018 [Consultado 13 sep 2019]; 62(3):233-241. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd183f.pdf>
36. Batool Mutar Mahdi. Role of HLA typing on Crohn's disease pathogenesis. Ann Med Surg [Internet] 2015 [Consultado 13 sep 2019]; 4(3):248-253. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537883/>
37. M.J. Martínez Gómez, J.F. Viada Bris. Enfermedad de Crohn. SEMA [Internet] 2015 [Consultado 13 sep 2019]; 3(2):54-62. Disponible en: <https://www.adolescenciasema.org/caso-clinico-enfermedad-de-crohn-m-j-martinez-gomez-j-f-viada-bris-adolescere-2015-iii-2-54-62/>

38. Fernando Gomollón, Sans Miquel. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn [Internet]. En: Miguel A. Montoro. Juan Carlos García Pagán. Gastroenterología y hepatología. 2ª Edición. Barcelona: Jarpyo; 2012. p. 443-458. [Consultado 13 sep 2019]. Disponible en: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/00_Portada_Prologo_Indice.pdf
39. Kúsulá-Delint Deyanira, González-Regueiro José A, Rodríguez-Aldama Juan C, García-Miranda Fernanda S, García-Santos Raúl A. Crohn's disease. Review and current concepts. Rev Invest Med Sur Mex [Internet] 2016 [Consultado 13 sep 2019]; 23 (1): 10-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2016/ms161b.pdf>
40. Manual MSD [Internet]. <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd/enfermedad-de-crohn>
41. Oviedo C, Yañez M, Pennacchiotti V. Frequency of Oral Manifestation in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Chile. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2017 Sep [citado 2019 Sep 19]; 11(3): 267-271. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2017000300267&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2017000300267>.