

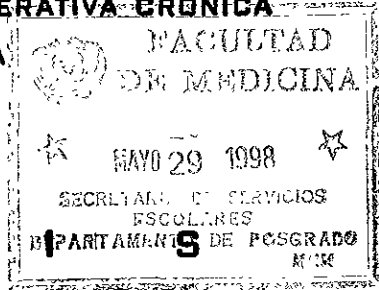


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

14
2ej.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES EN LOS
ENFERMOS CON COLITIS ULCERATIVA CRONICA
INESPECIFICA



T E S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

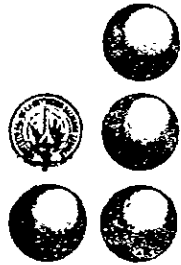
P R E S E N T A:

DR. GILBERTO ANTONIO DE LEON DIAZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. LUIS USCANGA DOMINGUEZ

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
Depto. de Gastroenterología
VASCO DE QUIROGA No. 11998
Tlalpan 14000 México, D. F.



INNSZ

MEXICO, D. F.

26/2/98

TESIS CON FALLA LE ORIGEN



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.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
Españ. de Gastroenterología
PASCO DE QUIBOGA No. 16
Tlalpa 14000 México, D. F.

Robles Díaz

DR. GUILLERMO ROBLES DÍAZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA
NUTRICIÓN "DR. SALVADOR ZUBIRÁN"**


DR. EFRAÍN DÍAZ JOUANEN

**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"**

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN

**SALVADOR ZUBIRÁN
SUB-DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D. F.**

ÍNDICE

RESUMEN.

1- INTRODUCCIÓN

2- OBJETIVO.

3- MATERIAL CLÍNICO

3.1- DISEÑO.

3.2- PACIENTES.

3.3- VARIABLES

3.5- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

4- RESULTADOS.

5- REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.

6- CONCLUSIONES.

7- BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE FIGURAS

1- FRECUENCIA.

2- LOCALIZACIÓN DE ARTRALGIAS.

3-CORRELACIÓN ENTRE ARTRALGIAS Y ACTIVIDAD DE LA COLITIS
ULCEROSA.

4- DISTRIBUCION POR GÉNERO DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE.

5- HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE.

RESUMEN

ANTECEDENTES : Aunque la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica (CUCI) afecta primordialmente al colon, no es raro encontrar manifestaciones en otros órganos y sistemas. Algunas se asocian a la gravedad de la enfermedad, mientras que el curso de otras es independiente.

OBJETIVO : Describir las manifestaciones extraintestinales en un grupo de enfermos con CUCI, y comparar su frecuencia y presentación con series publicadas en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS : Se revisaron los expedientes clínicos de todos los enfermos con diagnóstico de CUCI admitidos al INNSZ durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1970 al 31 de diciembre de 1995.

En todos los casos el diagnóstico clínico y endoscópico de CUCI se confirmó con biopsia. Se analizaron variables clínicas, bioquímicas, radiológicas y endoscópicas. La extensión de la enfermedad se estableció mediante colonoscopia y la gravedad se determinó utilizando los criterios de Truelove Witts. Las diferencias entre los grupos se evaluaron con métodos no paramétricos.

RESULTADOS : Durante el periodo analizado se diagnosticaron 219 casos de CUCI. Sesenta y cinco (30%) presentaron 66 manifestaciones extracolónicas. Veintinueve (13%) tuvieron artralgias, 21 (9.5%) colangitis esclerosante primaria, 7 (3.1%) sacroileitis, 6 (2.7%) úlceras en boca, 2 (0.9%) eritema nodoso y 1 (0.4%) uveítis.

No encontramos diferencias significativas entre los enfermos con y sin manifestación extraintestinal con respecto a la edad al momento del diagnóstico así como la relación entre la extensión, y evolución de la CUCI.

Los enfermos con CUCI grave presentaron manifestaciones extraintestinales con mayor frecuencia (35% vs 8%, OR= 2.5, IC= 1.2-5.1, p= 0.007). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de síntomas extraintestinales y las otras variables analizadas.

CONCLUSIÓN : La frecuencia de manifestaciones extraintestinales en nuestros enfermos con CUCI es similar a la informada en países anglosajones y se encuentra relacionada con actividad de la enfermedad, (en los enfermos con artralgias, úlceras en boca, eritema nodoso, y sacroileitis) pero no con su extensión , tiempo de evolución, género o edad de presentación.

I- INTRODUCCIÓN,

Con el nombre de manifestaciones extraintestinales se agrupa a una serie de padecimientos que afectan distintos órganos y sistemas en enfermos con colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI). Destacan las dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), oculares (epiescleritis, uveítis), articulares (artropatía periférica y axial), y hepatobiliares (hígado graso, hepatitis crónica activa y colangitis esclerosante primaria) (1,2).

La frecuencia con la que se presentan las manifestaciones extraintestinales varía del 25-35%, algunas están relacionadas con la actividad de la enfermedad, mientras que el curso de otras es completamente independiente (Tabla 1) (1-4).

Tabla 1 MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

-Relacionadas con la actividad de la colitis:

- artropatía periférica.
- eritema nodoso.
- epiescleritis.
- úlceras en boca.

-Frecuentemente relacionadas con la actividad de la enfermedad:

- pioderma gangrenoso.
- uveítis anterior.

-No relacionadas con la actividad de la colitis:

- sacroileítis.
- espondilitis anquilosante.
- colangitis esclerosante primaria.

-Raras :

-pericarditis.

-*amiloidosis*

-Síndrome de Sweet`s

En México se informa una frecuencia de 15-32% (5-7).

II - OBJETIVO

Describir las manifestaciones extraintestinales (MEI) en un grupo de enfermos con CUCI y comparar su frecuencia y presentación con series publicadas en la literatura.

III - MATERIAL CLÍNICO

3.1-Diseño

Estudio de tipo observacional, retrolectivo y longitudinal.

3.2-Pacientes

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los enfermos con diagnóstico de CUCI, admitidos al INNSZ durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1970 al 31 de diciembre de 1995.

3.3-VARIABLES

Se analizaron variables clínicas, bioquímicas y radiológicas. El diagnóstico de CUCI se confirmó en todos los casos con biopsia. La extensión se determinó con hallazgos del estudio endoscópico. La evolución de la enfermedad se consideró desde el inicio de los síntomas sugerentes de CUCI hasta su diagnóstico mientras que, la aparición de los síntomas extraintestinales sirvió de base para cuantificar la evolución de la MEI.

La gravedad se analizó de acuerdo a los criterios modificados de Truelove Witts que se muestran en la siguiente tabla.

TABLA 2. CRITERIOS DE GRAVEDAD MODIFICADOS DE TRUELOVE WITTS*

	LEVE	MODERADO	GRAVE
Nº de Evacuaciones / día	< 4	4-6	> 6
Pulso (latidos/min.)	< 90	90-100	>100
Temperatura (°C)	normal	< 38	> 38
Hematocrito (%)	normal	30-40	< 30
Albúmina (gr./dl)	normal	3.0-3.5	< 3.0

*No se incluyó la pérdida de peso y la velocidad de sedimentación globular.

II - OBJETIVO

Describir las manifestaciones extraintestinales (MEI) en un grupo de enfermos con CUCI y comparar su frecuencia y presentación con series publicadas en la literatura.

III - MATERIAL CLÍNICO

3.1-Diseño

Estudio de tipo observacional, retrolectivo y longitudinal.

3.2-Pacientes

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los enfermos con diagnóstico de CUCI, admitidos al INNSZ durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1970 al 31 de diciembre de 1995.

3.3-Variables

Se analizaron variables clínicas, bioquímicas y radiológicas. El diagnóstico de CUCI se confirmó en todos los casos con biopsia. La extensión se determinó con hallazgos del estudio endoscópico. La evolución de la enfermedad se consideró desde el inicio de los síntomas sugerentes de CUCI hasta su diagnóstico mientras que, la aparición de los síntomas extraintestinales sirvió de base para cuantificar la evolución de la MEI.

La gravedad se analizó de acuerdo a los criterios modificados de Truelove Witts que se muestran en la siguiente tabla.

TABLA 2. CRITERIOS DE GRAVEDAD MODIFICADOS DE TRUELOVE WITTS*

	LEVE	MODERADO	GRAVE
Nº de Evacuaciones / día	< 4	4-6	> 6
Pulso (latidos/min.)	< 90	90-100	>100
Temperatura (°C)	normal	< 38	> 38
Hematocrito (%)	normal	30-40	< 30
Albumina (gr./dl)	normal	3.0-3.5	< 3.0

*No se incluyó la pérdida de peso y la velocidad de sedimentación globular.

3.4-Análisis Estadístico :

Se realizó por métodos no paramétricos.

IV - RESULTADOS

Durante el periodo analizado se diagnosticaron 219 casos de CUCI (114 hombres y 105 mujeres). La edad varió de 12-78 años (mediana de 34). Se presentaron 66 manifestaciones extraintestinales en 33 hombres y 32 mujeres (n=65;30%) (figura 1). En este grupo, la edad varió entre 16-71 años (mediana de 35) y fue similar a la de los enfermos sin MEI (12-78, mediana de 34). Los enfermos con alguna MEI tuvieron una evolución más larga, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (tabla 3).

DATOS DEMOGRÁFICOS

	(n = 219)	GÉNERO (M : H) **	EVOLUCIÓN (meses)
Con MEI *	65	32 : 33	36
Sin MEI *	154	73 : 81	24

*MEI = manifestación extraintestinal, ** M= mujeres, H= hombres.

Las manifestaciones extraintestinales observadas en nuestro grupo se muestran en la siguiente tabla

TABLA 4. MANIFESTACIONES EXTRACOLÓNICAS

	(n)	(%)
Artralgias	29	13
Colangitis Esclerosante	21	10
Sacroileitis	7	3
Úlceras en boca	6	2
Eritema Nodoso	2	0.9
Uveítis	1	0.4
TOTAL	66	29.8

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la extensión de la CUCI y la presencia de alguna manifestación extraintestinal (tabla 5).

TABLA 5. EXTENSIÓN DE LA CUCI Y LA PRESENCIA DE MEI

	RECTOSIGMOIDES		COLON IZQUIERDO		COLITIS UNIVERSAL	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Con MEI n= 63 *	35	55	5	8	23	36
Sin MEI n= 151 **	83	55	21	14	47	31

* No se determinó en 2 casos. ** No se determinó en 3 casos.

Se encontró actividad leve en 42 enfermos, moderada en 127 y grave en 50. La CUCI fue más grave en los enfermos que presentaron MEI (IC=1.2-5.1; OR=2.5; p=0.007) (tabla 6).

TABLA 6. GRAVEDAD DE LA CUCI

	LEVE		MODERADA		GRAVE	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
con MEI= 65 +	11	17*	31	49*	23	35**
sin MEI= 154	31	20	96	62	27	18

* NS, ** p=0.007, IC 1.2-5.1. OR: 2.5

+ En 1 caso no se determinó la gravedad.

V-REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Los resultados de este estudio muestran que la frecuencia de MEI en nuestro medio es similar a la informada en la literatura y coincide con observaciones hechas en México por CortésT. y cols. y Vega J. y cols. quienes encontraron 15%-32% de MEI en 39 y 17 enfermos respectivamente (5-7). Al igual, que en otras series no encontramos en este estudio diferencias en relación al género, edad de presentación y extensión de la colitis. Como en otros estudios las manifestaciones articulares, la úlcera en la boca y el eritema nodoso se presentaron en enfermos con CUCI grave. A continuación se describe una revisión de la literatura acerca de las MEI de la CUCI y haciendo mención de los datos generados en este estudio.

MANIFESTACIONES ARTICULARES

La artropatía es la manifestación extraintestinal más común. Se informa con una frecuencia que varía del 4 al 25% (2-4). En las series publicadas en México se encuentra la misma frecuencia (5,7).

En nuestro estudio se presentó en el 13% de los enfermos. Dependiendo de los criterios de diagnóstico utilizados, (aspectos radiográficos o sólo clínicos) se clasifica en artritis de tipo periférica o axial (8).

ARTRITIS PERIFÉRICA

Afecta con mayor frecuencia a las mujeres, es seronegativa, sin nódulos subcutáneos y no está relacionada a algún antígeno linfocítico en particular (2,8).

Se presenta entre las edades de 25-44 años, el primer ataque es independiente de la duración de la colitis (9).

A menudo se conoce como "artritis colítica", se observa en un 15-20% de pacientes con CUCI.

Puede ser mono o poliarticular, migratoria y asimétrica. No hay destrucción sinovial.

La monoartritis es la variante más común, el inicio es agudo o subagudo, se autolimita en la mayoría de los casos en los primeros 2 meses y persiste por más de un año en el 10% de los enfermos (10).

La más frecuentemente afectada es la rodilla, seguida por la cadera, el tobillo, la muñeca y el codo.

La afección de pequeñas articulaciones es más rara (9,11).

El tratamiento es con salicilatos, reposo y el manejo de la CUCI. Se pueden utilizar otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como la indometacina y fenilbutazona (11). Pero se ha informado reactivación de la CUCI con AINES, el mecanismo está relacionado a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel intestinal, por lo que se recomienda precaución al prescribir AINES en enfermos con CUCI (12,13).

En casos de artritis refractaria está indicado el uso de esteroides sistémicos (11).

En el presente estudio se encontró en 29 enfermos (15 hombres y 14 mujeres), la edad varió de 19-71 años (mediana de 35). Se localizó a nivel de rodilla en 22 (75%), tobillo en 10 (3.4%) y con menor frecuencia en articulaciones pequeñas (figura 2).

En todos los enfermos el diagnóstico se estableció al momento de la admisión hospitalaria. La mayor parte presentaba actividad moderada a grave (figura 3).

ARTRITIS AXIAL

Consiste en inflamación de las articulaciones sacroiliacas y estas incluyen la sacroileitis y la espondilitis anquilosante.

Sacroileitis

Es la anormalidad axial más frecuente en la CUCI, la mayoría de los pacientes tienen HLA-B27 negativos y son asintomáticos en el 4-8% de los casos (8,9). Dekker B. y cols encontraron 18.1% de casos. En 36% existió HLA-B27 positivo. No se correlacionó con la duración, extensión y gravedad de la CUCI (14).

La prevalencia de la sacroileitis varía de acuerdo al método de imagen utilizado para establecer el diagnóstico : 11% por radiografías, 30% por tomografía axial computada, 65% por resonancia magnética y 70% por gammagrama óseo con Tecnecio (8).

Clinicamente se caracteriza por dolor dorsal bajo con rigidez matutina, que empeora con el reposo y se alivia con el ejercicio. Las manifestaciones radiológicas incluyen disminución del espacio articular, erosiones y esclerosis de las articulaciones sacroiliacas (15). Se presentó en el 3.1% de los enfermos con manifestaciones extracolónicas en el presente estudio (tabla 4). Su diagnóstico se efectuó por clínica y radiografías. Se encontró relacionada con actividad moderada en 5 (71%) y grave en 2 (29%).

Espondilitis Anquilosante

Se diagnostica en 3-5% de los pacientes con CUCI. No se informa relación con la actividad de la CUCI.

Los hombres tiene una mayor probabilidad de desarrollar espondilitis anquilosante, pero las mujeres son mas susceptibles cuando está asociado a la CUCI (16).

Monsen y cols. y Moll J. encontraron un predominio en el sexo masculino, con una relación 2-3:1, contrario a lo informado en la población general (10,17).

Hay dos grupos de pacientes que pueden presentar esta alteración : 1) Los positivos a HLA-B27 (90%), tienen un miembro familiar con espondilitis anquilosante y se caracteriza por presentar un curso acelerado (10,15,18).

2) Pacientes con HLA-B27 negativo, tienden a presentar un curso benigno y la edad de inicio así como el grado de complicaciones son menores (3).

Las articulaciones sacroiliacas están uniformemente involucradas y su progresión ocurre sin relación con la actividad clínica de la enfermedad .

Se caracteriza por dolor dorsal bajo de inicio insidioso con rigidez *matutina*. El dolor se alivia con el ejercicio y empeora con el reposo (8,10). El examen físico revela dolor a la palpación de la articulación sacroiliaca, pérdida del movimiento del tronco y aplanamiento de la lordosis lumbar. En la espondilitis de larga evolución el dolor en la región lumbar puede desaparecer cuando los ligamentos o apófisis articulares se osifican (18).

Los signos radiológicos incluyen una marcada disminución de los espacios en los discos lumbares, osteofitosis y calcificación de ligamentos (15).

El tratamiento para los enfermos con alguna artropatía axial es evitar la incapacidad y limitar la deformidad a través de programas de ejercicios diarios. La inflamación y el dolor pueden ser suprimidos con el uso de AINES (11).

No encontramos enfermos con espondilitis anquilosante en el presente estudio.

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

Colangitis Esclerosante Primaria

Es una enfermedad hepática colestática, crónica, progresiva que se caracteriza por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos que conduce a obliteración de los mismos y a cirrosis con hipertensión portal e insuficiencia hepática. Se observa más frecuentemente en hombres jóvenes entre los 39 y 45 años de edad. Se asocia a la CUCI en el 70-80% de los casos. En cambio es más raro que los pacientes con CUCI desarrollen CEP y la incidencia varía del 2.5% a 7.5% (19-21).

En México, Dehesa y cols informan una incidencia del 13%; Cortés y cols encuentran 3 de 62 enfermos (4.8%) con manifestaciones hepatobiliares sin referirse específicamente a CEP (5,22). No se ha encontrado una relación entre la CEP y la extensión, duración y actividad de la colitis (3,16,20,21).

Historia Natural

a- La fase preclínica: es asintomática y con pruebas de funcionamiento hepático normales, puede durar meses o años.

b- La fase asintomática: se caracteriza por alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, dura hasta 5 años.

c- La fase sintomática: Se presenta con síntomas sugerentes de colestasis crónica como prurito, ictericia, coluria e hipocolia.

d- La fase terminal: la caracteriza la cirrosis y sus complicaciones como hipertensión portal o insuficiencia hepática.

La supervivencia, una vez establecido el diagnóstico de CEP varía de 9-12 años (23).

Cuadro Clínico

Inicialmente la mayoría son asintomáticos y pueden ser identificados en base a anomalías en las pruebas bioquímicas, particularmente con alteraciones en la fosfatasa alcalina o gamaglutamil-transpeptidasa. Cuando los síntomas como prurito, ictericia, fatiga y pérdida de peso se presentan los pacientes tienen enfermedad avanzada (20).

Al examen físico pueden observarse ictericia, xantelasma, xantomas e hiperpigmentación, además hepatomegalia, esplenomegalia y en estadios avanzados, ascitis y encefalopatía (3,8,18,19, 24).

Criterios Diagnósticos

El diagnóstico se establece con criterios bioquímicos, radiológicos e histológicos. El criterio bioquímico principal es la elevación de la fosfatasa alcalina. El 50% de los pacientes tienen incremento moderado de la bilirrubina total y un leve aumento en la aspartato amino transferasa aunque estas pueden ser fluctuantes (16).

Desde el punto de vista radiológico la alteración distintiva es la estenosis de la vía biliar que puede ser focal, múltiple, intra y/o extrahepática.

Las alteraciones histológicas son inespecíficas o sugerentes y se clasifican en cuatro estadios: (25,26).

Estadio I : Colangitis o hepatitis portal.

EstadioII : Fibrosis periportal con hepatitis periportal.

Estadio III : Fibrosis septal, necrosis o ambas.

Estadio IV : Cirrosis biliar.

La CEP se subdivide en 3 categorías en base a datos histológicos y colangiográficos (18).

1-CEP de grandes conductos (Intra o extrahepáticos), con hallazgos colangiográficos típicos, pero con histología no diagnóstica.

2-CEP de pequeños conductos (pericolangitis) , la colangiografía es normal, pero la histología es típica.

3-CEP combinada de pequeños y grandes conductos o global, la colangiografía y la histología es típica. Esta es la presentación mas común (18).

El tratamiento esta dirigido: 1) Evitar la progresión de la enfermedad; 2) manejo de las complicaciones de colestasis crónica; 3) manejo de complicaciones de la hipertensión portal; 4) terapia para complicaciones de la CEP; 5) trasplante hepático (19,20).

En nuestro estudio, veintiún enfermos (10%) , 12 hombres y 9 mujeres presentaron **Colangitis Esclerosante Primaria** (figura 4). La edad varió entre los 15-69 años (mediana de 35). Dieciocho presentaban actividad leve de la CUCI y 3 actividad moderada. Aunque conviene señalar que al momento en que se diagnóstico la CUCI, 6 presentaron actividad grave, 10 moderada, 5 leve.

El síntoma más frecuente al momento del diagnóstico fue la ictericia (tabla 7).

TABLA 7. SÍNTOMAS EN COLANGITIS ESCLEROSANTE

SÍNTOMAS	N= 21	(%)
Ictericia	7	33
Acolia	5	23
Coluria	5	23
Prurito	4	19

Al examen físico se encontró hepatomegalia en 5, ictericia en 3, ninguno presentó esplenomegalia o ascitis (tabla 8).

TABLA 8. SIGNOS EN COLANGÍTIS ESCLEROSANTE

SIGNOS	n = 21	(%)
Hepatomegalia	5	23
Ictericia	3	14
Esplenomegalia	0	0
Ascitis	0	0

Las pruebas de funcionamiento hepático mostraron leve elevación de las aminotransferasas con notable incremento en fosfatasa alcalina y gamaglutamiltranspeptidasa (tabla 9).

TABLA 9. PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO EN COLANGITIS ESCLEROSANTE.

Pruebas de Función Hepática	Mediana	Valor		Valores Normales
		Mínimo	Máximo	
BT	1 mg/ml	0.2	4	0.5 - 1.5 mg/ml
AST	91 ul/L	14	148	13 - 56 ul/L
ALT	78 ul/L	14	208	12 - 69 ul/L
FA	532 ul/L	133	1131	39 - 131 ul/L
ALB	3.5 g/dl	1.9	4.7	3.4 - 4.7 g/dl
GGT	243 mg/dl	33	600	7 - 64 ul/L

BT= bilirrubina total, AST= aspartatoaminotransferasa, ALT= alaninoaminotransferasa, FA= fosfatasa alcalina, ALB= albúmina, GGT= gamaglutamiltranspeptidasa.

El diagnóstico se estableció por colangiografía endoscópica en 20 casos (95%). En 1 se realizó únicamente por biopsia hepática.

La Colangiografía endoscópica mostró afección de la vía biliar intra y extrahepática en 8 casos (tabla 10).

TABLA 10. HALLAZGOS COLANGIOGRÁFICOS

LUGAR DE AFECCIÓN	(n)	(%)
Vía Biliar Intra y Extra Hepática	8	40
Vía Biliar Intrahepática	7	35
Vía Biliar Extrahepática	5	25

Se realizaron 14 biopsias hepáticas corroborando el diagnóstico en todas, en 10 (71%) se encontró fibrosis portal, en 3 (21%) cirrosis hepática y en 1 (7%) pericolangitis (figura 5).

Un enfermo falleció por insuficiencia hepática.

Hepatitis Crónica Activa

Se ha informado que está asociada con colitis ulcerativa crónica, pero su relación exacta aún no está definida. La incidencia varía del 1% al 13% (27).

Este tipo de hepatitis se ha denominado autoinmune, por presentar pruebas positivas como anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso con o sin hipergamaglobulinemia. El cuadro histológico incluye hepatitis periportal con necrosis de la placa limitante, sin evidencia de edema portal o daño a conductos biliares (2). Progresa a cirrosis en un periodo de 12 años, estos sujetos pueden presentar otras enfermedades autoinmunes como anemia hemolítica adquirida, o tiroiditis de Hashimoto (27).

La actividad de la hepatitis crónica no está consistentemente relacionada a la actividad de la colitis (18). Los pacientes jóvenes son los más afectados.

La asociación de la colitis ulcerativa con hepatitis autoinmune, se ha relacionado a un pobre pronóstico ya que responden menos al tratamiento (2,8).

La terapéutica recomendada es el uso de esteroides solos o con inmunosupresores (2).

No observamos casos en nuestra serie.

Colangiocarcinoma

Es una rara complicación de la CUCI. En estadio temprano es difícil de distinguir de la CEP (28).

La incidencia de carcinoma del conducto biliar en pacientes con colitis ulcerativa crónica es 10-30 veces mayor que en la población general. Cuando el colangiocarcinoma ocurre, la edad de presentación es en la 4ta y 5ta década de la vida y predomina en hombres (2,16).

El 8-15% de enfermos con CEP con o sin CUCI desarrollan carcinoma de conductos biliares durante el curso de la enfermedad (18).

No se ha observado relación con la actividad de la CUCI. El carcinoma del conducto biliar es precedido por una historia de colangitis esclerosante o pericolangitis.

La presentación clínica más común es fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia obstructiva de corta duración, prurito, coluria y acolia. Ocasionalmente la obstrucción biliar puede ser intermitente si el tumor se origina en los conductos biliares mayores, ya que permite el flujo de bilis (28). No observamos casos en nuestra serie.

MANIFESTACIONES ORALES

Las lesiones orales se presentan con una incidencia del 10% y éstas se clasifican en:

- 1.- Ulceras aftosas recurrentes.
- 2.- Ulceras análogas a piodermia gangrenosa de la piel.
- 3.- Pioestomatitis vegetante.
- 4.- Ulceras hemorrágicas de la mucosa oral y piel.

Lisciandrano D. y cols. determinaron la prevalencia de lesiones orales en 198 enfermos con enfermedad inflamatorio. de 121 casos con diagnóstico de colitis ulcerativa el 5% presentó lesiones en la mucosa de la boca (29).

Flemmig TF. y cols. informan una frecuencia de lesiones orales y periodontal de 11.9% (30).

Estas pueden presentarse antes del inicio de la CUCI. Pero en la mayoría de casos se presentan sincrónicamente con la actividad de la enfermedad (10).

El tratamiento está dirigido a la CUCI.

Úlceras aftosas recurrentes

Clinicamente el inicio es súbito y ocurre en pacientes con enfermedad activa (1,2,8,31).

Al examen histológico en el epitelio oral se observa infiltración de la lámina propia y submucosa por linfocitos e histiocitos (1,2,8,31).

Se diagnosticaron 6 casos (3%) en nuestros enfermos, todos asociados a actividad grave de la CUCI.

Pioderma gangrenoso

Son lesiones análogas a la pioderma gangrenosa de la piel, macroscópicamente son úlceras de forma irregular de 15 a 20 mm de diámetro, con una base de color gris. Las úlceras son dolorosas y se desarrollan en un período de 4 a 8 semanas cuando los síntomas intestinales están presentes y las pruebas de laboratorio sugieren actividad de la CUCI (31). En nuestro estudio no encontramos casos.

Pioestomatitis vegetante

Se caracteriza por edema difuso de labios y mucosa oral con ulceraciones profundas en forma de fisuras separando proyecciones papilares de membrana mucosa. La mucosa del paladar y gingival pueden estar afectadas. Los ganglios submaxilares están edematizados y dolorosos (31).

El examen microscópico demuestra evidencia de separación suprabasal del epitelio oral y abscesos intraepiteliales. Esta es usualmente resistente a tratamiento (32).

Ulceraciones hemorrágicas

Son lesiones bulosas hemorrágicas, que posteriormente se rompen y forman úlceras de tamaño variable e irregulares.

Microscópicamente se observa vaculitis cutánea necrosante en la lámina propia y submucosa, con necrosis de las vénulas y extravasación de eritrocitos (31).

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

La incidencia de lesiones en piel y mucosas varía del 5% al 10%, las más comúnmente asociadas a la colitis son : **Eritema Nodoso y Pioderma Gangrenoso.**

Eritema Nodoso

Es una lesión nodular dolorosa, eritematosa, elevada, con un tamaño que fluctúa de uno a varios centímetros. En el 80% de casos se asocia a artropatía periférica y ocurre en enfermos jóvenes, característicamente esta localizada en la superficie anterior de las extremidades. Se presenta en 2-4% de los casos y se relaciona con la actividad de la enfermedad (10,33).

La patogenia se desconoce, sin embargo se considera como una manifestación de hipersensibilidad tardía (2,33,34).

Se informa una recurrencia de estas lesiones en el 20% de casos.

El tratamiento está dirigido a la CUCI y raramente requiere del uso de esteroides por vía tópica.

Encontramos 2 casos con eritema nodoso (0.9%), con pancolitis, 1 relacionado a actividad moderada y el otro a actividad grave de la enfermedad. El diagnóstico se efectuó en base a la presencia de nódulos en tobillos y por biopsia. En ambos casos se utilizó ácido 5 aminosalicílico y en uno se asoció el uso de esteroides por vía oral, con buena evolución.

Pioderma Gangrenoso

Es rara y se observa en el 1-5% de enfermos con CUCI. Son lesiones ulcerativas, con centro necrótico, borde irregular y violáceo, se localiza frecuentemente en región pretibial y no necesariamente se relaciona con la actividad de la enfermedad, extensión y duración (10, 33).

El 85% de los casos ocurre en pacientes que presentan pancolitis (8).

En el 38% de casos se asocia a manifestaciones articulares.

La patogenia se desconoce, pero se considera debida a alteraciones en la respuesta inmune (8,33).

El tratamiento depende de la gravedad de las lesiones dérmicas, pero una terapia apropiada de la CUCI es importante. En casos de piodermia resistente o grave se sugiere el uso de agentes inmunosupresores, como pulsos de esteroides por vía oral, sólo o combinados con dapsona (2,34).

En nuestra serie no encontramos casos.

MANIFESTACIONES OCULARES

Las manifestaciones incluyen le epiescleritis, uveitis, queratopatía, ulceraciones corneales y retinopatía serosa central. La incidencia reportada varía del 4% al 10%. (1,8) En México es del 8% (5).

La relación de las manifestaciones oculares con la enfermedad inflamatoria intestinal es aún desconocida, pero hay evidencia que al menos en la uveitis no granulomatosa anterior, existe exposición a un antígeno colónico resultando así en una inflamación secundaria a complejos inmunes (2).

Epiescleritis

Es la manifestación ocular más frecuente y se caracteriza por una área hipersensible de vasos dilatados sin pérdida de la visión . Su curso sigue de cerca la actividad de la enfermedad, pero no se relaciona con la extensión. La incidencia es de 3-4% (2,18, 28).

La terapia esta dirigida al control de la CUCI sólo o con el uso de soluciones oculares de esteroides (28).

Uveitis

Es poco común, pero es una complicación grave. La incidencia se desconoce debido a que no se enfatiza la evaluación ocular (35). La manifestación clínica consiste en visión borrosa de inicio agudo, cefalea, dolor ocular sin cambios en la agudeza visual, a menos que la estructura posterior de la uvea o retina estén involucrados. La historia natural de la uveitis no refleja la actividad clínica de la enfermedad (8,18).

El diagnostico se confirma por evaluación con lámpara de hendidura, observándose eritema perilímbico, hiperemia conjuntival y un incremento de las células inflamatorias en la cámara anterior (28).

La uveitis asintomática puede formar sinequias o adherencias en el tracto uveal, por problema inflamatorio persistente, Si está localizado anteriormente, entre el cuerpo ciliar y córnea puede conducir secundariamente a glaucoma y si afecta posteriormente forma cataratas (18).

El tratamiento consiste en dilatación pupilar para aliviar el espasmo y cubrir el ojo para aliviar el dolor y fotofobia.

Se encontró un caso de uveitis que corresponde al 0.4%, se trata de una mujer de 37 años, con diagnóstico de CUCI de 13 años de evolución. Presentó irritación intensa en conjuntivas, fotofobia

y visión borrosa. Fué valorado por oftalmología quien por examen de biomicroscopía encontró hiperemia conjuntival, edema de córnea y células en cámara anterior bilateral (Tyndal +). Se trató con colirio ocular a base de dexametasona con buena evolución.

MORTALIDAD

La mortalidad no se ha establecido, debido a que en diferentes estudios sólo hacen referencia al primer ataque de la CUCI, además de que las causas de muerte no solamente están relacionadas con la CUCI. Sin embargo, se informa que varía de 8.6-28.1% (8).

En nuestro estudio se presentaron 10 defunciones (5%), dos en el grupo de enfermos con manifestaciones extraintestinales y 8 en el grupo de enfermos sin manifestaciones extraintestinales.

Las causas de muerte en los enfermos con manifestaciones extraintestinales fueron:

1- Cirrosis secundaria a Colangitis Esclerosante (falleció por Insuficiencia Hepática), con actividad leve de la CUCI.

2- Choque séptico postoperatorio secundario a la presencia de abscesos intraabdominales y actividad grave de la CUCI, quién presentaba como manifestación extraintestinal úlceras en boca.

Las causas de muerte en los enfermos sin manifestaciones extraintestinales se anotan en la tabla 11.

**TABLA 11. DEFUNCIONES EN ENFERMOS SIN MANIFESTACIONES
EXTRAIESTINALES.**

CAUSAS	n = 154	(%)
Neumonía + (choque séptico, SIRPA, CHAN)	3	1.3
IAM	2	0.9
Choque Séptico postoperatorio	1	0.4
Tromboembolismo Pulmonar Masivo	1	0.4
EVC	1	0.4
TOTAL	8	3.6

SIRPA= síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, CHAN= cirrosis hepática
alcohólico nutricional, IAM= infarto agudo del miocardio, EVC=evento vascular
cerebral.

VI - CONCLUSIÓN

La frecuencia de manifestaciones extraintestinales en enfermos con CUCI es similar a la informada en la literatura y se encuentra asociada a la gravedad pero no a la extensión o al tiempo de evolución clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Sleisenger and Fordtran. Gastrointestinal Disease, fifth edition, pag 1305-1327, W.B. Saunders 1993.
- 2-Danzi J. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. Arch Intern med 1988;148:297-302.
- 3-Grendell H., McQuaid K., Friedman S. Diagnostico y tratamiento en gastroenterologia, primera edición, pag 117-138. El manual moderno 1997
- 4-Harrison T., et al. Principles of internal medicine, 13 th edition, pag1403-1416. Mc Graw-Hill 1992.
- 5-Cortés T., Hurtado H., Garcia del Valle P. Colitis ulcerosa crónica inespecifica. Seguimiento de 62 enfermos. CM "20 de Nov" ISSSTE. Rev Gastroenterol Méx 1995;60 (4):36.
- 6-Sanchez J., Barranco F., Ballesteros H., et al . Severidad en la presentación de la CUCI. Hosp Regional de Especialidades N° 25 IMSS, Monterrey, NL.(abstract) Rev Gastroenterol Méx 1995;60 (4) supl 3: s-36
- 7-Vega J.,Rodriguez J. Colitis ulcerosa-Manifestaciones extraintestinales. CM 20 Nov, ISSSTE (abstract). Rev Gastroenterol Méx 1986; 51 (4):339.
- 8-Rankin G. Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. Med Clin N Am 1990;74:39-50.
- 9-Moll J. Inflammatory bowel disease. Clinics in Rheumatic Disease 1985;11:87-111
- 10-Present D. Extraintestinal manifestations. The mount Sinai Journal of Medicine 1983;50:126-132.

- 11-Ramer S. and Bluestone R. Colitic Arthropathies. *Postgraduate Medicine* 1977;61:141-147.
- 12-Gibson G., Whitacre E., and Ricotti C. Colitis induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arch intern Med* 1992;152:625-632.
- 13-Kaufmann HJ., Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987;107:513-516.
- 14-Dekker -Saeyns B., Meuwissen S., Van Den verg E., et al. Prevalence of peripheral arthritis, sacroileitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Annals of the Rheumatic Disease* 1978;37:33-35.
- 15-Kern F. Extraintestinal complications. 2da Edición, Pag 217-240. *Lea and febriger* 1980.
- 16-Spiro Howard M. *Clinical gastroenterology*. 4ta edición, pag:729-759. *Mcgraw-Hill* 1993.
- 17-Monsen U., Sorstad J., and Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: An epidemiological study. *American Journal of Gastroenterology* 1990;85:711-716.
- 18-Levine J and Lukawski D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroint Clin N Am* 1995;24:633-645.
- 19-Weisner R.. Current concepts in primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin proc* 1994;69:969-982.
- 20-Lee I and Kaplan M. Primary sclerosing cholangitis. *N Eng J Med* 1995;332:924-931.
- 21-Olsson R., Danielsoson A., Jarnerot G., et al. Prevalence of Primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1319-1323.
- 22-Rodríguez H., Dehesa M., Aguirre G., et al . Colangitis esclerosante primaria. Informe de 4 casos. *Rev Gastroenterol Méx* 1991;56(2):71-75.

- 23-Garcia-Tsao. Colangitis esclerosante primaria. *Rev Gastroenterol Mex* 1988;53:219-225.
- 24-Farrant J., Hayllar K., Wilkinson M., et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991;100:1710-1717.
- 25-Rodés J., Benhamou J., Bircher J., et al. Tratado de hepatología clínica , pag 893-902. Masson-Salvat 1993.
- 26-Berenguer J. *Gastroenterología y Hepatología*, 2 da edición, pag 732-734. Mosby/Doyma 1995.
- 27-Wee A. and Ludwig J. Pericholangitis in chronic ulcerative colitis: primary sclerosing cholangitis of the small bile ducts? *Annals of Internal Medicine* 1985;102:581-587.
- 28-Allan R. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in Gastroenterology* 1983;12:617-632.
- 29-Lisciandrano D., Ranzi T., Carrasi A., et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 1996;91:7-10.
- 30-Fleming TF., Shanahan F., Miyasaki KT. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clinic Periodontol* 1991;18:690-697.
- 31-Basu K. and Asquith P. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinics in Gastroenterology* 1980; 9: 307-321.
- 32-Calobrisi SD., Mutasim DF., McDonald JS. Pyostomatitis vegetans associated with ulcerative colitis. Temporary clearance with fluocinonide gel and complete remission after colectomy. *Oral Surg Oral Pathol* 1995;79:4, 452-454.
- 33-Hossein M., Taylor J. and Farmer R. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: A study of 42 patients. *American Journal of Gastroenterology* 1985;80:615-620.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

34-Haubrich W, Schaffner F. and Berk J. Gastroenterology. 5th Edicion, Pag 3324-3344. 1995.

35-Zaidman GW., Coles RS. Peripheral uveitis and ulcerative colitis. Ann Ophtalmol
1981;13:1,73-76.

FRECUENCIA

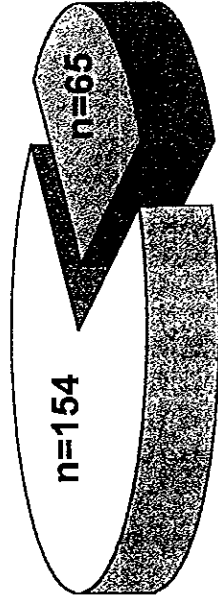


Figura 1

LOCALIZACIÓN DE LAS ARTRALGIAS

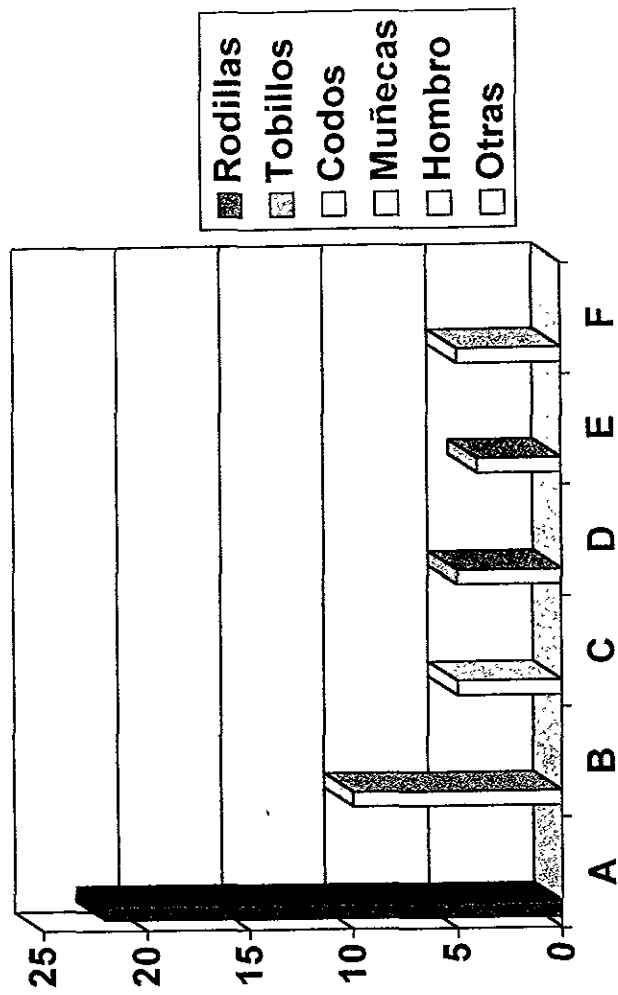


Figura 2

CORRELACIÓN ENTRE ARTRALGIAS Y ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCEROSA

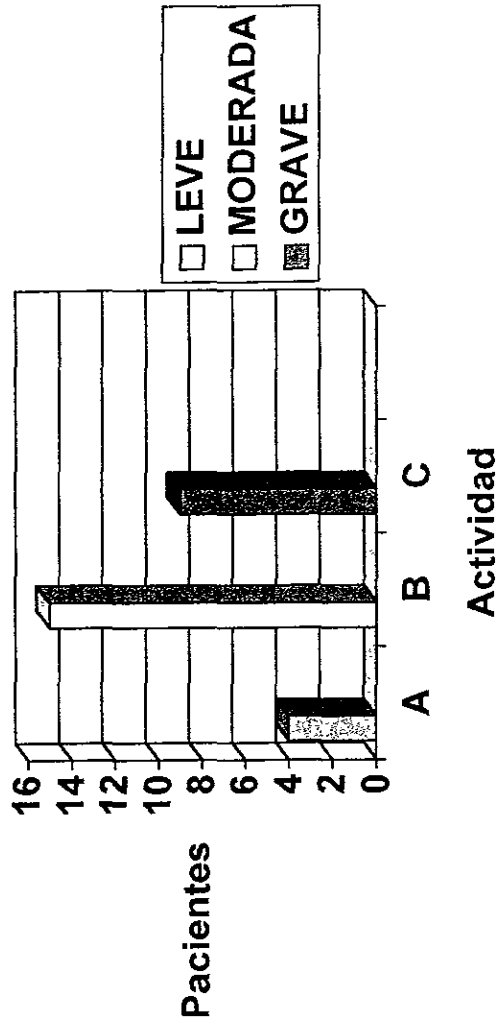


Figura 3

DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE

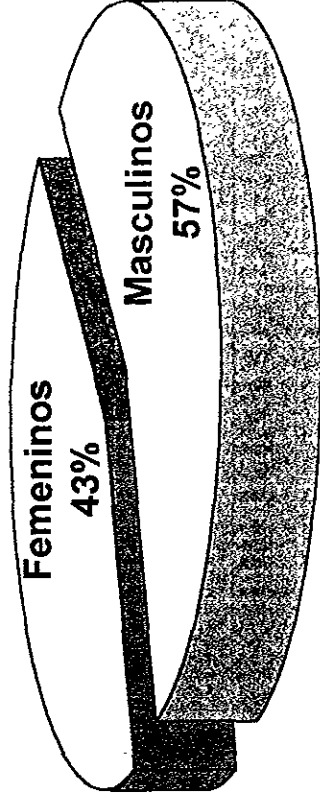


Figura 4

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE

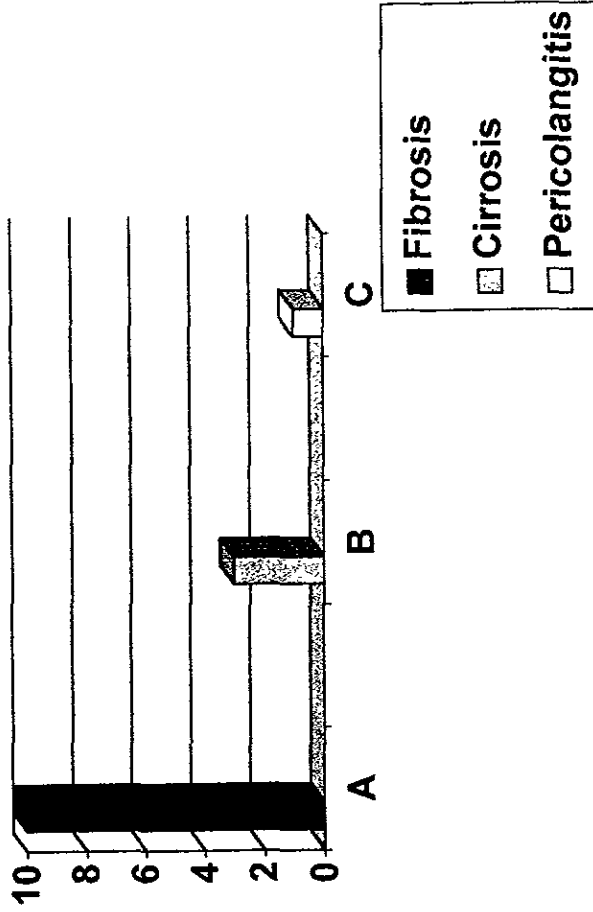


Figura 5