



Facultad de Odontología



COLITIS ULCEROSA Y CAVIDAD BUCAL: INMUNOPATOGENIA

REVISION BIBLIOGRÁFICA



TRABAJO FIN DE GRADO

Alumna: Elena María García González

Grado en Odontología

Tutora: Profa. Dra. Josefa María García Montes

Departamento de Medicina

Curso 2020/2021



D^a. JOSEFA MARÍA GARCÍA MONTES, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Titular de Universidad del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Sevilla.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “COLITIS ULCEROSA Y CAVIDAD BUCAL: INMUNOPATOGENIA”, desarrollado por ELENA MARÍA GARCÍA GONZÁLWZ, estudiante del Grado en Odontología de esta Facultad, ha sido realizado bajo mi dirección, habiendo la que suscribe revisado el mencionado trabajo y está conforme con su presentación como Trabajo Fin de Grado para ser juzgado por el Tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 1 de Junio del 2021.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Josefa', written in a cursive style.

Fdo: Josefa María García Montes

TUTORA



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

ELENA M^a GARCIA GONZÁLEZ

.....
con DNI**76637887 R**.... alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado: **"COLITIS ULCEROSA Y CAVIDAD BUCAL: INMUNOPATOGENIA"**

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso**2020/2021**....., es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que semodifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla.....**1**.....de.....**JUNIO**.....de **2021**.....

(Firma del interesado)

Fdo.: ELENA M^o GARCÍA GONZÁLEZ

AGRADECIMIENTOS:

Agradecer a mi familia, por ser mi pilar fundamental y por brindarme la oportunidad de estudiar esta carrera, sin ellos no lo hubiera conseguido.

A la Dra. Josefa García Montes, por su implicación y el tiempo dedicado, la atención constante y los cafés aprovechados para poder completar mi trabajo de fin de grado.

Y a mis amigos de la carrera, por acompañarme en este viaje. En especial, a ti Daniela por ser mi hombro y mi acompañante incondicional.

Gracias Sevilla por el crecimiento personal. Llegué siendo una niña y me voy con un Grado en Odontología.

Muchas gracias, Elena.

RESUMEN:

Introducción: Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), y en concreto la colitis ulcerosa es una de las patologías digestivas más frecuentes, se caracteriza por cursar con períodos de actividad y remisión. Su etiología es desconocida, aunque se relaciona con una respuesta inmune alterada frente a la microbiota de luz intestinal en un huésped con susceptibilidad genética. Existe una alta incidencia de manifestaciones orales en estos pacientes y a menudo preceden a las lesiones gastrointestinales. Por lo tanto, el odontólogo debe conocerlas y reconocerlas para establecer un tratamiento de las lesiones bucales y/o diagnóstico precoz de la enfermedad ya que a menudo las patologías orales preceden a las intestinales.

Objetivos: el objetivo principal de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre las manifestaciones orales de la colitis ulcerosa, además de exponer la Inmunopatogenia particular de ésta. Por otro lado, aclarar los conceptos y la prevalencia de dichas manifestaciones.

Material y método: se realizó una consulta bibliográfica en la base de datos PubMed US de ensayos clínicos y revisiones bibliográficas en español e inglés.

Resultados: se plantearon principalmente 4 estrategias de búsqueda, de las cuales fueron seleccionados 83 artículos. Tras una lectura previa, se obtuvieron 14 artículos definitivos junto con artículos facilitados por la tutora.

Conclusiones: la colitis ulcerosa cursa con una gran cantidad de manifestaciones extraintestinales incluidas aquellas presentes en la cavidad oral. Éstas se clasifican a partir de su mecanismo patogénico: de origen autoinmune, por carencias nutricionales o efectos secundarios a medicamentos. La pioestomatitis vegetante actúa como marcador específico de CU a pesar de ser una manifestación poco frecuente. Sin embargo, la lesión oral predominante es la estomatitis aftosa que suele presentarse con la fase de inflamación aguda de la enfermedad. Las EII producen un gran impacto negativo en la salud bucal, alterando el bienestar y la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras claves: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Colitis Ulcerosa, Manifestaciones Extraintestinales, Manifestaciones Orales, Citoquinas, Inmunopatogenia.

ABSTRACT:

Introduction: Inflammatory bowel diseases (IBDs), and specifically ulcerative colitis is one of the most frequent digestive diseases, characterized by having periods of activity and remission. Its etiology is unknown although it is related to an altered immune response against the intestinal lumen microbiota in a host with genetic susceptibility. There is a high incidence of oral manifestations in these patients and often before gastrointestinal lesions. Therefore, the dentist must know and recognize them in order to establish a treatment for oral lesions and / or early diagnosis of the disease, since oral pathologies often precede intestinal ones.

Objectives: The main objective of this work is to make a bibliographic review on the oral manifestations of ulcerative colitis. Moreover, an exposition of the individual immunopathogenesis of this disease will be provided, clarifying on the other hand the concepts and prevalence of oral manifestations.

Material and methods: A bibliographic revision was carried out in the Pubmed US database of clinical trials both in Spanish and English.

Results: Mainly 4 search strategies were proposed, from which 83 articles were selected. After a previous reading, 14 definitive articles were chosen together with articles provided by the tutor.

Conclusions: Ulcerative colitis presents a large number of extraintestinal manifestations including those present in the oral cavity. These are classified based on their pathogenic mechanism: originally autoimmune, due to nutritional deficiencies or side effect of medications. Pyostomatitis vegetans acts as a specific marker for CU despite being a rare manifestation. However, the predominant oral lesion is aphthous stomatitis, which usually manifests with the acute inflammation phase of the disease. IBD has a great negative impact on oral health, altering the well-being and quality of life of these patients.

Key words: Inflammatory bowel diseases, Ulcerative colitis, Etiopathogenesis, Oral manifestations, Extraintestinal manifestations, Cytokines, Immunopathogenesis.

ÍNDICE**RESUMEN****ABSTRACT****I. INTRODUCCIÓN:****1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL****1.1)Concepto y clasificación.....1****2. COLITIS ULCEROSA****2.1)Concepto y clasificación.....2****2.2)Etiopatogenia.....3****2.2.1) Factores genéticos.....3****2.2.2) Factores inmunológicos.....5****2.2.3) Factores microbianos.....10****2.2.4) Factores ambientales.....11****2.3)Manifestaciones clínicas.....12****2.3.1) Manifestaciones extraintestinales.....12****2.3.1.1)Ósteo-articulares.....12****2.3.1.2)Cutáneas.....14****2.3.1.3)Oculares.....16****2.3.1.4)Otras.....17****2.3.2) Manifestaciones orales.....18****II. JUSTIFICACIÓN.....20****III. OBJETIVOS.....20****IV. MATERIAL Y MÉTODO.....21****V. TABLA DE RESULTADOS.....23****VI. DISCUSIÓN.....28****VII. CONCLUSIONES.....29****VIII. BIBLIOGRAFÍA.....30**

I. INTRODUCCIÓN.

1. ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINAL.

1.1)Concepto y clasificación.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca a un grupo de enfermedades inflamatorias de curso crónico y recurrente, con periodos de actividad y remisión del tracto gastrointestinal (TGI). Su etiología es desconocida, aunque se relaciona el daño en la EII con una respuesta inmune alterada frente a la microbiota de la luz intestinal en el huésped con susceptibilidad genética. El resultado final depende de una compleja interacción entre factores inmunológicos, ambientales (tabaco, infecciones, hormonas), microbiota y genéticos, desencadenando una respuesta inmunitaria exacerbada y crónica en el propio intestino, que, tras la liberación de gran cantidad de citoquinas proinflamatorias (IFN- γ), factores de necrosis tumoral (TNF) e interleuquinas, causan la inflamación del intestino y aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal a macromoléculas, provocando las lesiones responsables de la sintomatología (1).

Las EII se clasifican en dos entidades clínicas bien diferenciadas, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) y una tercera poco definida llamada colitis indeterminada. La aparición de la enfermedad a menudo ocurre entre la segunda y tercera década de vida. Su diagnóstico exacto requiere de los hallazgos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos. Es frecuente que las manifestaciones en la cavidad bucal precedan a las intestinales, por lo que el odontólogo debe conocer y reconocer éstas patologías para establecer un tratamiento y/o diagnóstico precoz de la enfermedad (1).

La enfermedad de Crohn (EC) es una inflamación granulomatosa crónica transmural y discontinua de la pared intestinal. Presenta una mucosa en empedrado de todo el tubo digestivo, desde la cavidad bucal hasta el ano, con predominio en el íleon terminal. Su clínica cursa con dolor abdominal, masa abdominal y diarrea. Es muy característica la enfermedad perianal, donde aparecen abscesos y fistulas alrededor del ano. Al igual que la colitis ulcerosa, evoluciona por brotes de actividad alternando con fases de remisión(1).

La colitis ulcerosa (CU) es una inflamación intestinal crónica y difusa de la mucosa y submucosa de revestimiento del colon, donde el recto siempre se ve afectado, que se extiende de forma continua en sentido proximal. Clínicamente, se caracteriza por presentar úlceras superficiales durante los periodos activos acompañado de diarreas sanguinolentas, mucorrea, dolor abdominal, y síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, pérdida de peso, anemia y sepsis (1).

La colitis indeterminada, es un concepto controvertido e intermedio entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Es una enfermedad inflamatoria intestinal con afectación del colon, que muestra una evidencia clara en la clínica y en las pruebas endoscópicas y sin embargo, las características histológicas son las que no permiten el diagnóstico certero de ninguna de las dos formas clínicas anteriores de EII. Es mas frecuente su aparición en niños (10-15%), y finalmente evolucionará hacia EC o CU(2-4) .

Las EII producen un gran impacto en la salud bucal, lo que indica que debe establecerse una estrecha cooperación entre el dentista y el gastroenterólogo para establecer un adecuado enfoque terapéutico y así asegurar el bienestar y la adecuada calidad de vida de los pacientes.

2. COLITIS ULCEROSA.

2.1)Concepto y clasificación.

La colitis ulcerosa (CU) fue descrita por primera vez por Sir Samuel Wilks en 1859. Se define como una inflamación intestinal crónica y difusa de la mucosa y submucosa de revestimiento del colon, donde el recto siempre se encuentra afectado. Es una enfermedad ulcerativa superficial que aparece durante los periodos activos y se acompañan de diarreas sanguinolentas, mucorrea, dolor abdominal, además de síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, pérdida de peso, anemia y sepsis. Evoluciona por brotes de actividad en numero, periodicidad y gravedad imprevisibles.(1)

La CU se caracteriza por una inflamación difusa de la mucosa intestinal, cursando con un infiltrado inflamatorio en la lamina propia, con acumulo de neutrófilos en las criptas que forman abscesos. El estrés oxidativo por los mecanismos proinflamatorios y el aumento de la permeabilidad intestinal, potencia la inflamación del éste (5).

Existen varios patrones dependiendo de la localización y extensión de la enfermedad. Ésta se extiende proximalmente desde el recto hasta el colon de forma completa y progresiva. Destacan(6):

- Proctitis o afectación limitada al recto
- Proctosigmoiditis, se observa afectación del recto y del colon izquierdo. Su extensión se ve limitado en el ángulo esplénico.
- Pancolitis, resulta de la extensión continua y proximal de las paredes intestinales hasta el colon completo, sobrepasando el ángulo esplénico.

2.2) Etiopatogénia.

La fisiopatología de la EII debe entenderse como una relación multidireccional entre factores genéticos, la influencia del sistema inmune innato y adaptativo, factores microbianos y por ultimo, el componente ambiental. Como la CU esta comprendida en el termino EII, ambos comparten mecanismos patogénicos que conducen al desarrollo de la enfermedad (7).

2.2.1) Factores genéticos.

No existe un patrón específico, sino que es de carácter poligénico. Estudios del GWAS muestra que la tasa de heredabilidad de la colitis ulcerosa es del 19% (8).

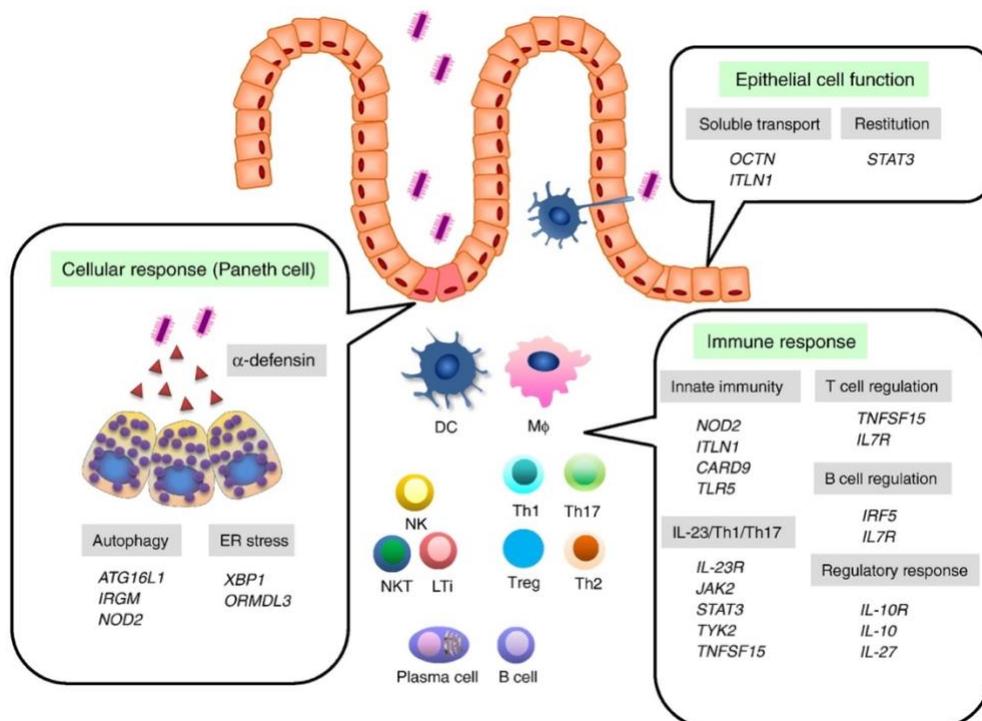


Figura 1. Genes de susceptibilidad genética del huésped en la inmunopatogénia de la EII. [Pharmacology & Therapeutics 137 (2013) 283-297]

Debemos destacar la importancia de los genes de susceptibilidad del huésped en la inmunopatogénesis de la EII. Muchos de estos genes de susceptibilidad a la EII recientemente identificados están asociados con la función inmune del huésped, incluida la función de barrera epitelial, la respuesta inmune como la inmunidad innata y vía IL-23/Th17 y respuestas celulares, como autofagia y el estrés del RE(9)

Se han identificado variaciones en los genes involucrados en la autofagia, entre los que destacamos ATG16IL e IRGM, provocando la disfuncionalidad de este proceso y correlacionándose a su vez con la etiología de EII, lo que se traduce en una alteración de la integridad de la barrera epitelial, la disbiosis de la microbiota intestinal, respuestas inmunitarias anormales frente a microorganismos patógenos, además de un defecto en la función secretora de las células Paneth (9,10).

El cambio en el epitelio intestinal ocurre por un aumento de la degradación de Claudina 2 y por defectos en las proteínas de unión estrecha debido a citoquinas proinflamatorias (TNF- α) aumentando así la permeabilidad intestinal. Se ha relacionado una alteración en el gen ATG16IL con un cambio en la composición de la microbiota intestinal y una deficiente regulación de la respuesta inmune. Sin embargo, el IRGM produce alteraciones en las células Paneth y en su expresión de péptidos antimicrobianos. También se ha demostrado que el IRGM limita la activación del inflamósoma NLRP3 evitando la producción de citoquinas proinflamatorias y restringiendo la inflamación intestinal (8–12).

Otro mecanismo que controla la homeostasis celular es la respuesta de la proteína desplegada (UPR), la cual se sintetiza en el retículo endoplasmático (RE) y son transportadas hasta el aparato de Golgi. Sin embargo, el almacenamiento de las UPR en el RE conlleva a su acumulación excesiva y por lo tanto, a la muerte celular apoptótica y al desarrollo de enfermedades inflamatorias y degenerativas. Ésto surge por la disociación de los Bip (proteína de unión a la cadena pesada de inmunoglobulina) y XBP1 que activa los traductores de estrés de RE (ATF6, IRE1, PERK) dando como resultado el bloqueo de la traducción de la proteína y aumentando la expresión de las chaperonas que promueven el correcto plegado de dicha proteína. Además, las UPR juegan un papel importante en las células secretoras, como las células calciformes y las células Paneth en el intestino alterando su función secretora incluida la pérdida de la capa de moco del epitelio intestinal. El GWAS ha identificado la asociación de varios genes asociados al estrés

ER con la susceptibilidad a la EII, se ha demostrado una mayor susceptibilidad a la colitis inducida por el sulfato de Dextrano sódico (DSS) lo que sugiere que la desregulación de la UPR en las células epiteliales intestinales (IEC) puede convertirse en un desencadenante de la inflamación crónica del intestino (7,9).

2.2.2) Mecanismos inmunológicos.

En condiciones normales el tracto gastrointestinal (TGI) se encuentra expuesto a multitud de antígenos mediante el cual el sistema inmune y la barrera intestinal mantienen la homeostasis del intestino en estado normal evitando así la inflamación. Cualquier alteración de los mecanismos de regulación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida puede producir una respuesta inmunitaria anormal y concluir en una EII (7).

La inmunidad innata representa la primera defensa del intestino en respuesta a antígenos patógenos. Está compuesta por un conjunto de barreras, físicas y químicas, cuyo objetivo es evitar que los microorganismos patógenos, las bacterias comensales y los antígenos alimentarios penetren en la mucosa intestinal alterando la homeostasis intestinal entre la barrera epitelial y la microbiota (9).

La barrera intestinal consta de: el epitelio de superficie, la capa de moco y la peristalsis efectiva(8).

En primer lugar, nos encontramos una doble capa de moco que recubre la totalidad del epitelio intestinal. Se divide en una capa externa, en la que encontramos bacterias comensales, mucinas, péptidos antimicrobianos e IgA; y una capa interna estéril. Dichas mucinas son secretadas por las células calciformes. Estas células calciformes se ven comprometidas en la EII perdiendo sus propiedades y su función secretora (7–9).

En segunda línea encontramos el epitelio de superficie compuesta por las células epiteliales intestinales (IEC). Las IEC tienen dos papeles fundamentales, la primera de ellas es la función de barrera evitando la invasión patógena mediante la producción de mucinas y factor trébol que actúan como protectores de la capa de moco que recubre la luz del epitelio. Además de la producción de **defensinas** (péptido antimicrobiano), componente esencial de la respuesta inmunitaria innata. La alteración en el sistema de barrera se refleja con niveles bajos de mucina y

defensinas produciendo un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal lo que supone la pérdida de la homeostasis intestinal. En segundo lugar, las IEC junto con las células Paneth secretan **receptores de reconocimiento de patrones (RRP)** tipo toll-like (TLR) y dominios de oligomerización de nucleótidos (NOD) y producen quimioquinas o citoquinas proinflamatorias para reclutar células inmunitarias (9). Las vías que modulan los receptores TLR son los factores de transcripción NF- κ B. Las señales producidas por los TLRs tienen efectos protectores sobre las IEC mediante la inducción de factores de proliferación y antiapoptóticos que promueven la restitución epitelial y fortaleciendo los complejos de unión intercelular (claudinas, ocludinas y tricelulinas). Estudios en ratones deficientes de TLRs en sus IEC muestran un aumento de la susceptibilidad a la colitis espontánea ya que se incrementa el número de células epiteliales intestinales con efecto apoptótico además de un déficit de defensinas dando lugar a un deterioro de la integridad de la barrera y a la translocación bacteriana de la microbiota entérica (8,9,13). Las mutaciones en el gen NOD2 (receptor del dominio de oligomerización de nucleótidos), también conocido como CARD15, localizado en el cromosoma 16, se relaciona con una respuesta inmune anómala a la microbiota normal del colon en la EC. Estas mutaciones se manifiestan como una pérdida de vías de señalización como NF- κ B o un recuento disminuido de α -defensinas por alteración de su secreción. Todo ello conduce a la disbiosis microbiana y al desarrollo de la enfermedad (7,8,13)

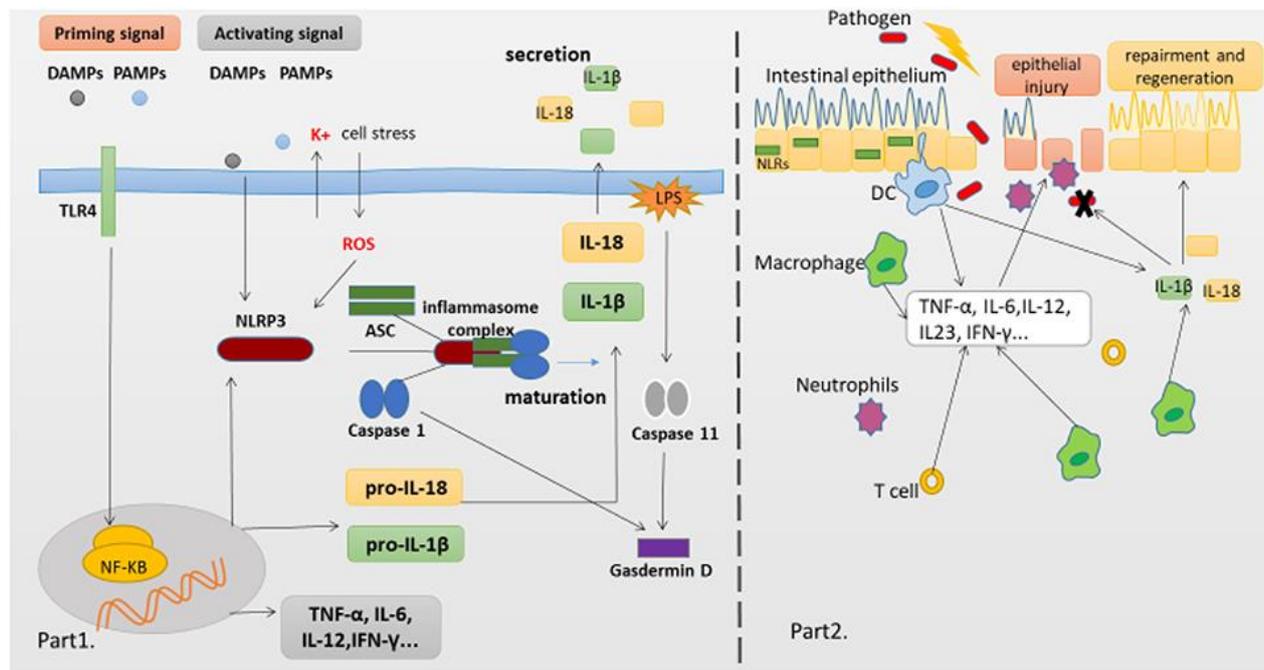


Figura 2. Complejo inflammasoma NLRP3 y la patogénesis de la EII [Frontiers in Immunology. February 2019.volume 10. Article 276]

Inflamosoma forma parte de la RI innata que es la primera línea de defensa y constituye el paso a la RI adaptativa. El sistema inmune innato a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de tipo citosólico NLR. De los 8 subtipos de NLR identificados, el NLRP3 o criopirina es el más estudiado. El inflamosoma es un complejo multiproteico constituido por caspasas proinflamatorias (1,5) proteínas de acople (ASC, Cardinal) y NLRP3 (8,11,12)

Vía de señalización del NLRP3 consiste en dos pasos: La primera señal converge la activación del factor nuclear KAPPA-B (NF-KB), necesario para la expresión del receptor NLRP3 y de pro IL-1 β , pro IL-18. La segunda señal, ocurre en respuesta a distintos estímulos como el estrés oxidativo, lipopolisacáridos (LPS) microbianos, señales de peligro endógeno (DAMPs). Así activado el receptor NLRP3, atrae células inflamatorias que amplifican el estrés oxidativo y la inflamación. Siendo efecto del NLRP3, la activación de procitoquina IL-1 β , IL-18 tras el ensamblaje del inflamosoma y la activación de la caspasa-1. También regula la formación de poros en la membrana celular causando la muerte por osmosis: piroptosis o muerte celular por inflamación debido a la lisis osmótica ante la entrada de agua y liberación de estas citoquinas (8,11,12)

El paso de moléculas solubles a través del epitelio intestinal se realiza mediante proteínas de unión estrecha en IEC, como son la Claudina (2, 5 y 8) y la Zonulina. Su destrucción supone el aumento de la permeabilidad y el paso incontrolable desde el espacio paracelular de antígenos extraños a la lamina propia alterando la ecología microbiana intestinal. Se ha visto un déficit en la expresión y una distribución anormal de estas proteínas en las EII relacionándose con un aumento de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 β , TNF- α e IFN- γ lo que se traduce en un aumento de la severidad de la enfermedad (8).

El transporte de moléculas solubles a través del epitelio intestinal se realiza mediante **proteínas de unión estrecha** en IEC, como son la Claudina (2, 5 y 8) y la Zonulina. Su destrucción supone el aumento de la permeabilidad y el paso incontrolable desde el espacio paracelular de antígenos extraños a la lamina propia alterando la ecología microbiana intestinal. Se ha visto un déficit en la expresión y una distribución anormal de estas proteínas en las EII relacionándose con un aumento de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 β , TNF- α e IFN- γ lo que se traduce en un aumento de la severidad de la enfermedad (7,8).

Un componente primordial de la respuesta innata para conducir la respuesta adaptativa es la secreción de citoquinas pro o anti inflamatorias en respuesta a microorganismos o para mediar la inflamación asociada. La respuesta inmunitaria adaptativa se caracteriza por gran especificidad gracias a la maduración de células inmunes, y a su capacidad de desarrollar memoria inmunitaria. Las células que destacan en esta respuesta son las células T y B, además de las células dendríticas que aportan ese carácter específico gracias a las células presentadoras de antígenos (CPA) y los complejos mayores de histocompatibilidad (7–9).

El perfil inmunológico de la CU se asocia a un patrón de respuesta mixto, Th2 y Th17. Ambas proceden de la activación y diferenciación de células Th0 en células T efectoras. El Th2 tiene efecto protector contra parásitos y su actividad depende de IgE, eosinófilos y reactantes de fase aguda. Los protagonistas son IL-4, IL-5 e IL-13. A pesar de que tradicionalmente la respuesta Th2 se considera inmunomoduladora, en este caso actúa de forma atípica donde los linfocitos T presentan hiperreactividad. Mientras que la respuesta Th17 contribuyen a la eliminación de bacterias extracelulares y hongos, destacamos la actividad de IL-6, IL-17 e IL-22. Además existe otro tipo de células T (Treg) reguladoras, que se caracterizan promover la apoptosis de otras poblaciones de linfocitos T efectoras, también amortiguan la inflamación mediante citoquinas antiinflamatorias, IL-10 y TGF- β y la expresión de FoxP3 dependientes de IL-10 y ácido retinoico (7–9,14).

En condiciones normales, existe un equilibrio entre la actividad inflamatoria de las células T de la lamina propia de la mucosa, tales como IFN- γ , IL-4 Y TNF- α , contrarrestándose con moléculas antiinflamatorias tipo reguladoras citadas anteriormente, produciéndose una respuesta eficaz a nivel local frente a las agresiones patógenas (7,14).

El inicio de la enfermedad surge con la activación de células T de la lamina propia, con mayor capacidad de perpetuación debido a que presentan mayor resistencia a la apoptosis gracias a la acción de la IL-6 que estimula la cascada de expresión de genes de acción antiapoptótica en células T del intestino (7,14).

El avance de la enfermedad hacia una inflamación grave aparece con el reclutamiento de macrófagos y producción de mediadores inflamatorios. Cuando se realizan biopsias intestinales, la EII muestra un nivel de citoquinas proinflamatorias aumentada y en un intento de compensación, también se incrementa el número de citoquinas antiinflamatorias de tal forma que del equilibrio

entre ambas depende el curso de la enfermedad. Esta mayor concentración de citoquinas provienen principalmente de los macrófagos (8,9,14).

Existen diferencias entre el perfil de citoquinas de células T de la EC y CU aunque comparten numerosos mediadores inflamatorios. Estas distinciones entre ambos trastornos son necesarios para la comprensión de la inmunidad intestinal tanto en estado fisiológico como en condiciones patológicas (14).

Durante el infiltrado inflamatorio se liberan distintos mediadores inflamatorios (1,2,7,8,14–16):

- La activación de las células T y las NK produce IFN- γ . Se considera uno de los mediadores principales en la inflamación intestinal, dado que su expresión se relaciona con el daño tisular de alguno de los procesos implicados en la inflamación del intestino. Un aumento en la concentración IFN- γ /IL-10 se han encontrado en complicaciones de la enfermedad con predominio en la respuesta Th1.
- Otro mediador es el factor de necrosis tumoral α (TNF α) que presenta una correlación positiva con la inflamación y el grado histológico de la enfermedad ya que tiene efectos notables sobre la permeabilidad de la mucosa al inducir la lisis de las células epiteliales del colon. El IL-1 β , citoquina inflamatoria con efectos similares especialmente presente en las ulceraciones. Ambos suponen biomarcadores útiles en la saliva de pacientes con diferentes patologías orales como enfermedad periodontal, liquen plano y carcinoma oral. En concreto la TNFR2 tiene la capacidad de promover la muerte celular apoptótica de las células T CD8⁺ del colon.
- Aumento de IL-8 (potente quimiotáctico de neutrófilos) en pacientes con CU en estado activo.
- IL-22 estimulada por la producción de ILC, inducen la producción RegIII- γ en las IEC que junto a las defensinas y a la acción de la IgA tienen un papel protector y homeostático en el medio ecológico de bacterias comensales del intestino.

- Interleuquinas protagonistas de la respuesta Th2 son IL4 e IL13, activan los factores de transcripción GATA-3 y STAT 6 para la diferenciación de linfocitos T vírgenes CD4+ hacia este subgrupo. A su vez, GATA-3 controla la expresión de IL-5. La IL-13 expresada por células “natural killer” son esenciales en la patogenia de la CU y en respuesta Th2 hiperreactivas con disminución de IL-4 como es el caso de esta enfermedad. Su bloqueo supone la disminución de este patrón de respuesta.

Los marcadores serológicos en pacientes con colitis ulcerosa son el anticuerpo contra citoplasma del neutrófilo (pANCA), encontrándose en el 65-70% de los pacientes. Otro marcador de la inflamación y de la progresión de la enfermedad es el aumento sérico de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con CU activo. El anti-Saccharomyces cerevisiae (pASCA) se relaciona con la EC (8,16)

2.2.3) El papel que juega la microbiota intestinal en la EII.

Estudios experimentales en ratones muestran una disregulación en el desarrollo de células inmunitarias intestinales a partir de la microbiota entérica, como por ejemplo en la células T auxiliares 17, en las células T reguladoras o en el TGF- β e IL-6. Destacamos especies de Clostridium, Bacteroides fragilis e helicobacter hepaticus. También puede verse afectado la composición y función de la microbiota entérico por las propiedades inmunológicas. Otro estudio en ratones demostró que la disminución de T- Bet (factor de transcripción) en el sistema inmune innato, tenía mayor propensión a desarrollar colitis espontánea, además tenía influencia en las poblaciones bacterianas colinérgicas. Una metaloproteasa del enterococo faecalis, la gelatinasa (GeIE), desempeña un papel en el desarrollo de la inflamación intestinal debido a la acción proteolítica sobre la barrera epitelial en pacientes con CU (8,9)

2.2.4) Factores ambientales.

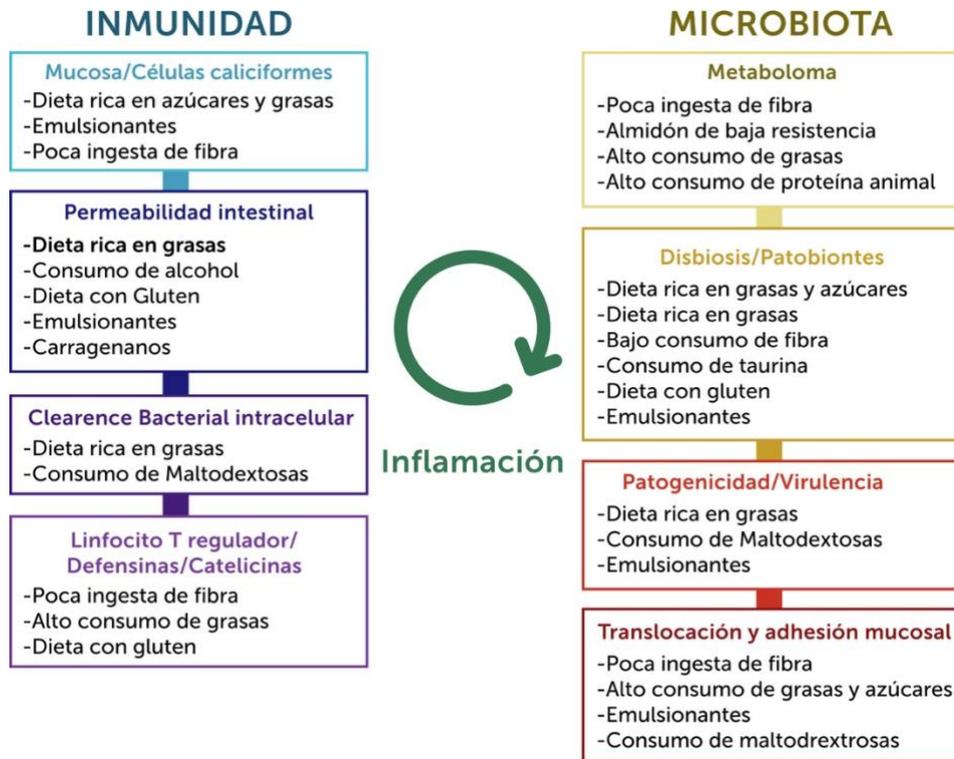


Figura 3. Factores ambientales. [REV.MED.CLIN.CONDES-2019; 30(4) 262-272]

- Tabaco: el tabaquismo es uno de los factores de riesgo mas importantes y a la vez controvertidos en la patogénesis de la EII, a pesar de ello tiene diferentes efectos sobre la EC y la CU, considerándose un factor de riesgo para los enfermos de Crohn influenciado por la mutación del factor génético NOD2 descrito anteriormente; y en enfermos que padecen CU es un factor protector y además presenta una evolución mas severa al dejar de fumar.

Tanto el humo inhalado como el habito del tabaquismo producen alteraciones en la microbiota intestinal, apareciendo un aumento de bacteroides y un numero disminuido de actinobacterias. La diferencia del perjuicio que sufre cada paciente radica en la permeabilidad de la mucosa intestinal, a pesar de que ambas están aumentadas el efecto de la zonulina en EC hace que la conductancia sea mayor, por lo que cuando dejan el hábito hay una restitución del microbioma inicial con mayor fluidez. Estudios recientes apuntan el papel del inflamosoma en la composición de la microbiota intestinal. El motivo de esta disparidad de efectos no se conoce con exactitud y se propone que intervienen factores como la disbiosis de la microbiota intestinal.

También produce alteraciones en la respuesta inmune innata, con la mayor producción de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo(8,17).

2.3)Manifestaciones clínicas.

2.3.1) Manifestaciones extraintestinales (EIM).

Los pacientes con CU a menudo desarrollan manifestaciones extraintestinales, con un porcentaje de prevalencia del 31% donde frecuentemente agravan la patología base. Debemos destacar que pueden verse afectados la mayoría de órganos: incluida la piel, los ojos, las articulaciones y los sistemas cardiovascular, hematológico e inmunológico, entre otros. Su patogenia es desconocida, aunque se relaciona con la respuesta inmunitaria anormal ante el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal, la translocación bacteriana y el estado inflamatorio crónico de dicha mucosa. Además, se conocen EIM en función del curso de la enfermedad, ya sea en su forma activa como la epiescleritis, la artropatía periférica tipo I, la estomatitis aftosa o el eritema nudoso; de forma independiente a la fase de actividad de la enfermedad tales como la espondilitis anquilosante o la artropatía periférica tipo II; y por ultimo, con o sin asociación a la actividad de la enfermedad y de curso variable: uveítis, pioderma gangrenoso y la colangitis esclerosante primaria.

Estas manifestaciones suponen un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes. El reconocimiento de las EIM, puede llegar a suponer hasta en el 25% de los casos el diagnóstico precoz de EII, disminuyendo la posibilidad de progresión de la enfermedad (18).

2.3.1.1)Manifestaciones ósteo-articulares.

- Artritis periférica: se desarrolla del 5-10% de los pacientes con CU y puede ir asociada a otras afectaciones cutáneas y oculares. Se diferencian 2 tipos de artritis, siendo ambas seronegativas (18–21):
 - La artritis migratoria de grandes articulaciones pauciarticular (ó tipo I), suelen verse comprometidas menos de 5 articulaciones de forma aguda y asimétrica, siendo la rodilla la mas afectada, seguida de los tobillos. Es una lesión que cura espontáneamente y suele durar hasta 10 semanas. Se relaciona con episodios activos de la enfermedad.

- La artritis de pequeñas articulaciones poliarticular (ó tipo II), afectando a más de 5 articulaciones simétricamente, destacando la articulación metacarpofalángica. Su curso es progresivo y agresivo pudiendo causar deformación articular y erosiones. La lesión puede perdurar años. Su aparición no esta asociada a la actividad de la patología intestinal.
 - Otros: entesitis, dactilitis o artralgia.
- Artritis axial: son menos frecuentes que las anteriores (3-5% de los pacientes) y con mayor predominio en hombres. No suelen verse relacionadas con la actividad de la enfermedad. Dentro de la artritis axial, destacamos(18–20,22):
- Sacroileítis asintomática, se observa mediante imagen radiográfica en hasta un 25% de los pacientes y la mayoría de ellos no progresan a espondilitis anquilosante, excepto los que presentan Sacroileítis bilateral.
 - Espondilitis anquilosante, clínicamente se manifiesta como un dolor severo de espalda de característica inflamatoria a edades temprana, a menudo asociado a rigidez matutina o aumento del dolor en reposo que se alivia con el movimiento; dolor de glúteos de carácter esporádico y alternante o dolor torácico. El examen físico muestra una reducción de la flexión espinal y de la expansión torácica, reafirmandose en el examen radiológico mediante la denominada “columna en caña de bambú”, que consiste en un acortamiento de los cuerpos vertebrales y una disminución de su densidad, seguidos de calcificación ligamentosa. La lesión es de curso progresivo y conduce a un daño óseo permanente desde la región lumbar a la columna cervical.

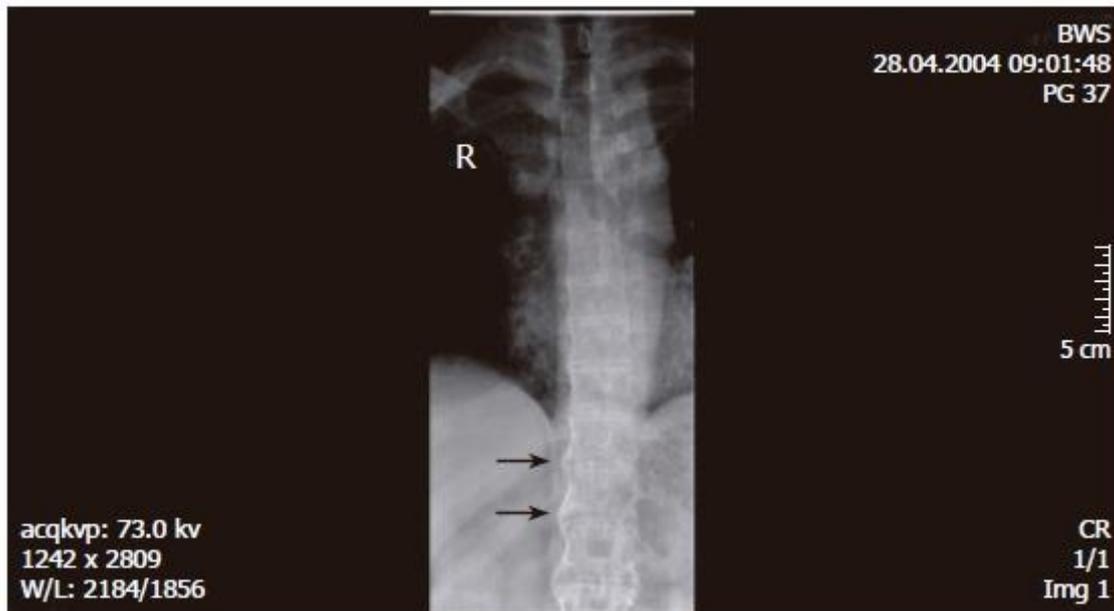


Imagen 1. Radiografía de una Epondilitis anquilosante. [World J Gastroenterol August 14, 2006 Volume 12 Number 30] (23)

- Osteoporosis y osteopenia: las EII se asocian a un alto riesgo de osteoporosis y osteopenia, 2-30% y 40-50% respectivamente. El deterioro del proceso óseo se debe a múltiples orígenes, en los pacientes con EII debido a déficit nutricionales, factores iatrogénicos asociados a fármacos (corticoides) y factores relacionados con la propia inflamación de la enfermedad (18). Esto aumenta el riesgo de fracaso temprano de los implantes dentales (1).

2.3.1.2) Manifestaciones cutáneas.

Aparecen hasta en el 15% de los pacientes con EII, y a menudo son el primer signo de la enfermedad. Destacan (19,20):

- Eritema nudoso (NE): es la lesión cutánea mas común, en pacientes con CU aparecen entre 3-10% con predominio en mujeres. Suele presentarse simultáneamente con otras afectaciones articulares u oculares. Se define como un proceso inflamatorio agudo de la grasa subcutánea caracterizado por la aparición súbita de nódulos eritematosos elevados, simétricos, calientes y dolorosos, con coloración violácea o rojiza y de tamaño variable entre 1 y 5 cm principalmente en la superficie anterior de las extremidades inferiores. Son lesiones autolimitadas

con una duración de 3 a 6 semanas y no producen cicatrices ni ulceraciones. Presentan una tasa de recurrencia alta (20%).



Imagen 2. Eritema Nodoso. [World J Gastroenterol August 14, 2006 Volume 12 Number 30](23)

- Pioderma gangrenoso (PG): es una manifestación reactiva frecuente en pacientes con CU (incidencia de 0.6-2.1%) y con mayor tendencia de aparición en el sexo femenino. PG junto con el síndrome de Sweet se incluye dentro de las enfermedades neutrofílicas por la acumulación y activación de esta estirpe celular en la piel. Existen múltiples variables clínicas, siendo la pustular y la ulcerosa la más frecuente. Se caracteriza inicialmente por la aparición de gran cantidad de pápulas o pústulas pequeñas eritematosas diseminadas por la piel con tendencia a ulcerarse. Estas úlceras pueden ser aisladas o múltiples, de 2 a 4 cm con fondo necrótico y bordes elevados (aspecto socavado). Suelen localizarse en la superficie anterior de las piernas, en zonas de pliegue (ingles y axilas) y en la piel periestomal así como en zonas con un traumatismo previo (fenómeno de patergia). Además, pueden asociarse síntomas sistémicos, como fiebre, artromialgia y malestar general. Estas lesiones curan sin dejar secuelas y suele recidivar en el 25% de los casos.

El pioderma gangrenoso de tipo vegetante, se presenta como placas de crecimiento papulopustulosas preferentemente en el cuero cabelludo, en la cara e ingles y axilas. Existe una variante específica que afecta a la cavidad bucal

denominada pioestomatitis vegetante. Cuando se presenta ambas localizaciones se denomina piodermatitis-pioestomatitis vegetante.



Imagen 3. Pioderma gangrenoso [World J Gastroenterol August 14, 2006 Volume 12 Number 30](23)

- Psoriasis: se ha observado una fuerte asociación entre la psoriasis y los pacientes con EII, principalmente en aquellos tratados con fármacos inmunomoduladores, por lo que se debe controlar periódicamente el posible desarrollo de lesiones secundarias de psoriasis.

2.3.1.3)Manifestaciones oculares.

El compromiso oftalmológico es el tercero mas frecuente en la EII, con una prevalencia de 1-72%. Suele presentarse junto a las manifestaciones musculoesqueléticas. Presentan una relación variable con la actividad de la EII. Destacamos (18–20):

- Episcleritis u ojos rojos. Existe una inflamación de los vasos de la lamina epiescleral y en casos graves puede causar discapacidad visual. Se caracteriza por dolor ocular severo, hiperemia aguda, ardor, irritación y sensibilidad a la palpación. También se puede producir una inflamación de la esclera posterior (escleritis). A diferencia de la epiescleritis, el ojo se muestra de color violáceo y doloroso.

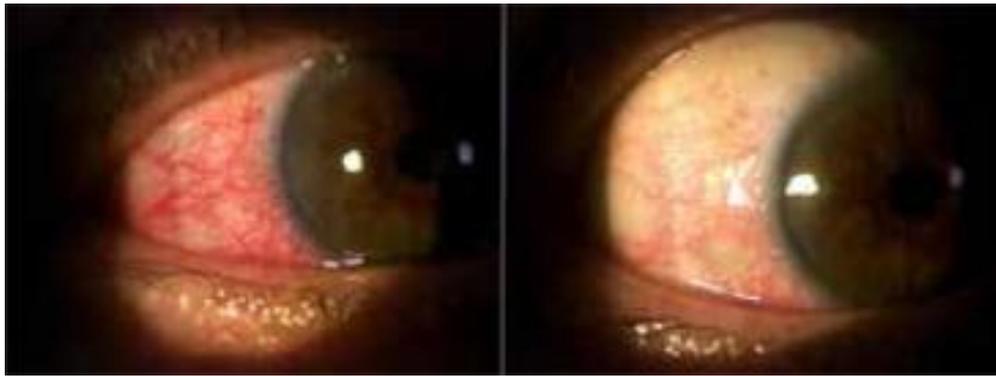


Imagen 4. Epiescleritis. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2019; 30(4) 305-314]

- Uveítis anterior, es una afectación ocular menos frecuente. Cuando se asocia a CU, a menudo es bilateral y muestra sensibilidad a la luz, dolor intenso, visión borrosa debido a una inflamación del iris y del cuerpo ciliar. Esta afectación puede producir otras complicaciones oftálmicas secundarias como catarata, aumento de la presión intraocular y edema macular; las cuales también puede aparecer debido al tratamiento farmacológico de la EII.
- Síndrome de Sjögren (síndrome de ojo seco), enfermedades de origen autoinmune que puede asociarse a otras enfermedades de origen autoinmune como la EII. El paciente siente ardor, lagrimeo excesivo e irritación. La prevalencia en la EII es de aproximadamente el 50% de los pacientes.

2.3.1.4)Otras manifestaciones de importancia son (16):

- Colangitis esclerosante primaria (CEP), enfermedad hepatobiliar crónica con alteración del flujo biliar, donde se observa un aumento de la inflamación y de tejido fibrótico de los conductos biliares intrahépatos resultando en cirrosis hepática. Su frecuencia es del 2-4% de los pacientes con CU.
- Anemia hemolítica es muy frecuente en estos pacientes debido a la hemorragia crónica asociada a las heces y al síndrome de malabsorción que padecen. Por lo que deberá ser controlada sistemáticamente en las analíticas.

2.3.2) Manifestaciones orales.

La colitis ulcerosa presenta una gran variedad de signos y síntomas recogidos por índices que no exponen la totalidad de estos, ya sean específicos o inespecíficos de la enfermedad (24).

La patogenia de las manifestaciones presentes en la cavidad oral se resume en el origen autoinmune de la enfermedad, la disbiosis que sufre la microbiota entre otros, se ha demostrado un incremento significativo de las proteobacterias que conducen a una alteración de la composición y producción de saliva. La disfunción salival y la hiposalivación producen un efecto negativo en la calidad de vida de estos pacientes con una xerostomía subjetiva, halitosis además de dificultad para deglutir o hablar. También existe un incremento de bacterias periodontopatógenas y cariogénicas como *P. Gingivalis*, *C. Rectus* o *T. Forsythia*; y *S. Mutans* o *lactobacillus*, lo que aumentan el riesgo de sufrir periodontitis de mayor extensión (no afecta a la gravedad) y caries por excesiva producción de la placa bacteriana (1,25).

Las manifestaciones orales relacionadas con la CU aparecen en 8-10% de los pacientes asociadas en la mayoría de los casos con la actividad de la enfermedad. Las más importantes son (26–28):

- Estomatitis aftosa, es la más común. Clínicamente se caracteriza por ulceraciones superficiales planas y dolorosas, rodeadas por halo eritematoso y un exudado blanco. No se diferencia de la estomatitis recurrente idiopática salvo en la presencia de úlceras que aparecen con la progresión de la lesión. Su curso dura 10-14 días y curan espontáneamente sin dejar cicatriz.
- Pioestomatitis vegetante, manifestación poco frecuente. Es un trastorno crónico, de carácter inflamatorio y benigno. Representa un marcador específico de CU. Son múltiples proyecciones papilares, eritematosas que pueden sufrir ulceraciones. Tiene aspecto pustular de crecimiento papilar vegetante, que confluyen y se rompen, dejando aspecto de “rastro de caracol”, no son dolorosas. Aparecen en cualquier parte de la mucosa bucal, principalmente mucosa labial, gingival y en el paladar. Debemos establecer un diagnóstico diferencial clínico con el pénfigo vulgar y otras lesiones ampollas (penfigoide, enfermedad de Beçhet, epidermiolisis ampollas adquirida, entre otras). El paciente puede presentar fiebre e inflamación y sensibilidad de los

ganglios linfáticos submandibulares.



Figura 5. Piodestomatitis vegetante [Indian J Dermatol. 2017 Jul-Aug; 62(4): 434–436.]

Los pacientes podrían sufrir otras manifestaciones debido a las carencias nutricionales, como glositis o rágades; o en relación al tratamiento inmunosupresor y/o a la antibioterapia por sobrecrecimiento bacteriano, tales como Muguet, herpes labial, queilitis angular o estomatitis herpética.

Al igual que la Piodestomatitis Vegetante resulta el marcador específico de la CU, la Granulomatosis orofacial es de EC. Destaca en ella la queilitis granulomatosa donde muestra hinchazón crónica de labios uni o bilateralmente junto con úlceras orales superficiales a nivel de la línea mucogingival e inflamación de encías de tipo hiperplásico. En adultos con EC puede presentarse como el síndrome de Melkersson- Rosenthal, triada formada por parálisis facial, lengua fisurada e hinchazón orofacial (28).



Figura 6. Granulomatosis orofacial [Inflamm Bowel Dis, Volume 11, Number 9,

September 2005]

II. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedad inflamatoria intestinal a menudo se describen como una entidad conjunta, incluye la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, y colitis indeterminada que constituyen diferentes formas de presentación clínica de esta patología.

En esta revisión bibliográfica nos proponemos describir de forma detallada los estudios sobre las manifestaciones clínicas haciendo hincapié en las manifestaciones cutaneomucosas de la colitis ulcerosa en particular, relacionándolas a su vez con la inmunopatogenia de la enfermedad.

El odontólogo a partir de un cambio o patología en la cavidad bucal debe sospechar y conocer las manifestaciones orofaciales características de las enfermedades sistémicas. Y Así, realizar un adecuado manejo terapéutico y diagnóstico precoz de la enfermedad. El odontólogo debe tener un contacto estrecho con el gastroenterólogo para realizar un tratamiento multidisciplinar con la finalidad de asegurar una optima salud bucal y general, además del bienestar de sus pacientes.

III. OBJETIVOS

- Objetivo principal:

- El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica para describir las manifestaciones orales de la colitis ulcerosa, además de exponer la inmunopatogenia particular de esta enfermedad.

- Objetivos secundarios:

- Exponer conceptos y clasificación de las enfermedades inflamatorias del intestino.
- Aclarar cómo y en qué medida las manifestaciones orales pueden aparecer en CU y las formas de clasificarlas.
- Clasificación etiopatogénico/ inmunopatogenica de las manifestaciones bucales en la CU
- Establecer una relación entre la inmunopatogenia y las manifestaciones orales de la

EII

- Conocer la epidemiología de la enfermedad y la prevalencia de las manifestaciones bucales en CU.
- Relacionar la salud bucal y la función salival en pacientes con colitis ulcerosa, asociándolo con los signos y síntomas específicos e inespecíficos.
- Conocer qué evidencias hay en la investigación clínica sobre manifestaciones orales mas precoces en CU, con el objetivo de reconocerlas para realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad.
- Inmunopatogenia de la cavidad oral.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una consulta bibliográfica de la base de datos PubMed US, obteniendo el acceso electrónico de la publicaciones gracias a la Biblioteca de Centros de Salud de la Universidad de Sevilla.

En primer lugar, para la correcta estrategia de búsqueda se definieron los descriptores a partir de los tesauros DeCS y MeSH. De tal modo obtuvimos los términos “inflammatory bowel disease”, “oral manifestations”, ”extraintestinal manifestations”, ”cytokines”, “pathogenesis”, “ulcerative colitis”. Algunos artículos y otros recursos, como libros fueron facilitados por la tutora.

Para la realización de dicha búsqueda bibliográfica se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Tipos de artículos: ensayos clínicos y revisión bibliográficas.
- Fecha de publicación: menos de 10 años y de 5 años según la cantidad de artículos sobre el tema.
- Estudios realizados en humanos y ratas.
- Idiomas: inglés y español.
- Artículos de acceso al texto completo gratuitamente.

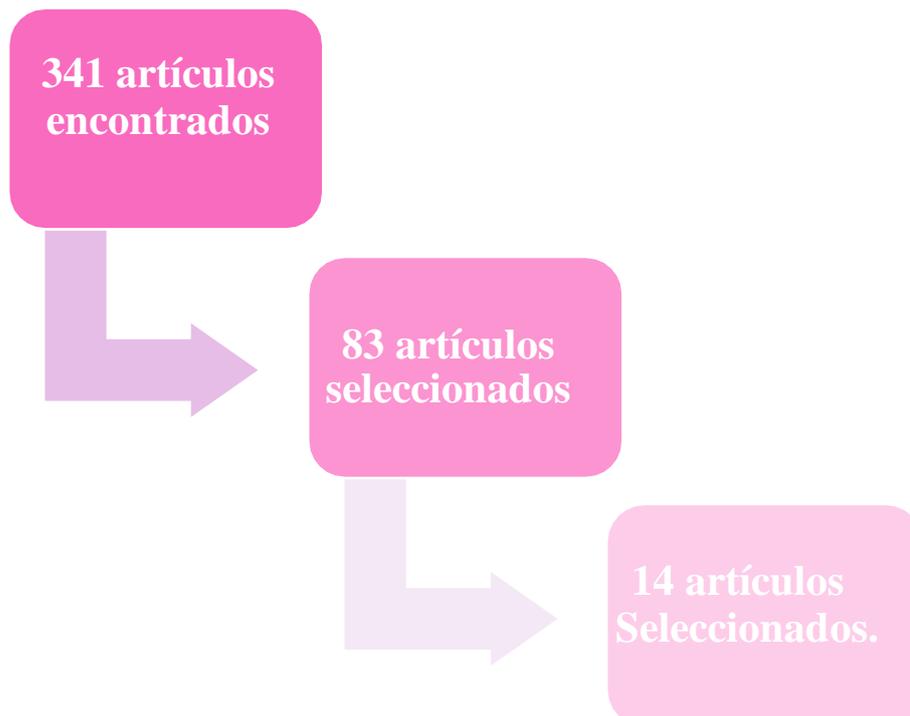
De igual forma se establecieron los criterios de exclusión, tales como:

- Artículos publicados en otros idiomas aparte de los mencionados anteriormente.
- Artículos cuyo contenido no sea valido para esta revisión bibliográfica.

Resultados de búsqueda:

- **PubMed, (“ulcerative colitis” AND “etiopathogenesis” OR “immunopathogenesis”):** a través de esta búsqueda obtenemos 134 artículos, de los cuales se reducen a 69 mediante un filtro de una fecha de publicación de los últimos 10 años.
- **PubMed, (“ulcerative colitis” AND “cytokines”AND “oral”):** obtenemos 217 artículos, mediante los filtros de los últimos 5 años y análisis clínicos exclusivamente, se reduce a un numero de 9 artículos.
- **PubMed, (“ulcerative colitis” AND “oral manifestations”):** obtenemos 43 artículos de los cuales a través de un filtro de los últimos 10 años, se reducen a 28 artículos
- **PubMed, (“ulcerative colitis” AND “extraintestinal manifestations”):** obtenemos 596 artículos que se reducen a 180 mediante el filtro de los últimos 5 años.

Fueron encontrados 351 artículos en la búsqueda inicial, más los aportados por la tutora. De éstos, tras leer los títulos, se seleccionaron 83. Por último, tras revisar los resúmenes y conclusiones correspondientes a cada artículo, seleccionamos finalmente 14 artículos para elaborar este trabajo.



V. TABLA DE RESULTADOS

AUTOR, AÑO Y PAÍS	OBJETIVO	AUTORÍA	DATOS RELEVANTES	APORTACIONES
<p>Hisamatsu, T Kanai, T Mikami, Y Yoneno, K Matsuoka, K Hibi, T</p> <p>2013, Tokio, Japón (2)</p>	<p>- El propósito de este artículo es revisar el mecanismos inmunopatogénico de la enfermedad inflamatoria intestinal y describir la microbiota predominante.</p>	<p>- Universidad de Keio (Japon) - División de Gastroenterología y Hepatología - Departamento de Medicina Interna - Facultad de medicina</p>	<p>- Importancia de los macrófagos en la producción de una respuesta inmunitaria mediante la secreción de IL-10 (citoquina antiinflamatoria) - Moléculas clave en la patogénesis de EII.</p>	<p>- Se limita a la inmunopatogenia de la enfermedad, no al resto de factores influyentes en la EII, como microbiota o factores ambientales.</p> <p>- Predomina la información sobre EC.</p>
<p>León, A.J Garrote, J.A Arranz, E</p> <p>2006, Valladolid, España (7)</p>	<p>- Análisis de las citoquinas claves en la patogenia de EC y CU. - descripción de las citoquinas.</p>	<p>- Área de Pediatría e Inmunología. - Instituto de Biología y Genética molecular - Unidad de Investigación. - Universidad de Valladolid (España)</p>	<p>- Destaca los mediadores inflamatorias predominantes en EII, como son IFN-γ, TGF entre otros. - Citoquinas claves en las respuestas Th2 y Th17.</p>	<p>- No hay una distinción clara entre las citoquinas de EC y CU.</p>
<p>Vasovic, M Gajovic, N Brajkovic, D Jovanovic, M Zdravkovaic, N Kanjevac, T</p> <p>2016, Serbia (9)</p>	<p>- En esta revisión se relaciona las manifestaciones en la cavidad oral con los mediadores inflamatorios de EII.</p>	<p>- Universidad de Medicina Interna, - Departamento de Odontología - Facultad de Medicina - Universidad de Kragujevac (Serbia)</p>	<p>- Existe una relación positiva entre la acción del TNF-α y el grado histológico de la mucosa en CU. - un aumento de la relación entre IL-17 e IL-10 supone un marcador útil en la gravedad y progresión de EII. - distingue la microorganismos y la respuesta inmune determinante en la EII y en la enfermedad periodontal</p>	<p>- Información escasa sobre el tratamiento dental en pacientes con CU.</p>

<p>Joyce, J.C Waljee, A.K Khan, T Wren, P.A Dave, M Zimmermann, E.M Wang, S Zhu, J Higgins, P.D</p> <p>2008, USA (19)</p>	<p>- establecer los síntomas específicos e inespecíficos de CU, así como su correlación con la actividad de la enfermedad</p>	<p>- División de Gastroenterología - Departamento de Medicina Interna - Escuela de Salud Pública. - Departamento de Estadística - Universidad de Michigan</p>	<p>- recoge en una tabla la sintomatología predominante. - Detalla los índices que miden la actividad de la CU</p>	<p>- No especifica qué índice es el que recoge la información de manera más satisfactoria.</p>
<p>Goldinova, A Tan, C Bouma, G Duijvestein, M Brand, H.S De Boer, N.K</p> <p>2020, Holanda (20)</p>	<p>- Estudio cuyo objetivo consiste en evaluar la disfunción y composición de la saliva en paciente CU - estudiar los problemas de salud bucodentales en relación a la actividad de la enfermedad</p>	<p>- Departamento de Gastroenterología y Hepatología. - Universidad de Amsteddham - Departamento de Cirugía Maxilofacial y Patología Oral. - Colegio central de Dentistas de Amsterdam - Instituto AGEM</p>	<p>- Recoge datos sobre la mayor aparición de problemas bucodentales en pacientes con CU y propone que se debe al distinto patrón inmunitario de estos pacientes respecto a los de EC. - Existe una alteración de la cavidad de vida debido a síntomas orales inespecíficos . - Destaca la hiposalivación y la alteración en la composición salival como problema a estas manifestaciones orales.</p>	<p>- El estudio no recoge las principales manifestaciones orales como son la estomatitis aftosa o la pioestomatitis vegetante.</p>
<p>Muhvic-Urek, M Tomac- Stojmenovic, M Mijandrusic-Sincic, B</p> <p>2016, Rijeka (21)</p>	<p>- establece las diferencias entre manifestaciones extraintestinales y las complicaciones a causa de las carencias nutricionales, inflamación crónica de la mucosa intestinal o por efectos secundarios de los fármacos. - Aclara las manifestaciones que aparecen en relación al curso de la enfermedad.</p>	<p>- Division de Gastroenterología - Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Rijeka</p>	<p>- la selección del tratamiento farmacológico empleado en la CU puede desembocar en alteraciones en la cavidad oral, ya sea por la toxicidad directa del fármaco o indirectamente por el efecto inmunosupresor de éste.</p>	<p>- se limita a describir las EIM del tratamiento farmacológico, así como sus complicaciones pero sin especificar en que patología se emplea.</p>

<p>Vavricka, S.R Schoepfer, A Scharl, M Lakatos, L Navarini, A Rogler, G</p> <p>2014, Suiza (15)</p>	<p>- Describe las manifestaciones extraintestinales de la EII, su epidemiología, tratamiento y evolución.</p>	<p>- Departamento de Medicina - División de Gastroenterología y Hepatología - Hospital Universitario de Zurich.</p>	<p>- Epidemiológicamente, la prevalencia de sufrir pioderma gangrenoso en pacientes con EII es de 0,4%, sin embargo el 50 % de los pacientes con pioderma gangrenoso sufren EII subyacente.</p>	<p>- No establece una relación con sus etiopatogenia.</p>
<p>Silva, F Gatica, T Pavez, C</p> <p>2019, Chile (1)</p>	<p>- establecer y aclarar la etiología multifactorial de la EII.</p>	<p>- Pontificia Universidad Católica de Chile (Santiago) - Departamento de Gastroenterología. - Unidad de Enfermedades Inflamatorias - Universidad de Medicina.</p>	<p>- Papel de las claudinas como complejo de unión y la relación entre su expresión reducida en pacientes con CU y el aumento de la severidad de la enfermedad, desencadenando el aumento de permeabilidad intestinal y disbiosis de la microbiota.</p>	<p>- Influencias ambientales escasas, no recoge información sobre el efecto de los anticonceptivos orales en la EC, así como tampoco explica de forma clara el efecto del tabaco como factor de protección o de riesgo en EC y CU. - Contenido pobre sobre el inflamosoma.</p>
<p>Sturgeon, C Fasano, A</p> <p>2016, Italia y USA (12)</p>	<p>-función de la zonulina en el sistema de barrera intestinal y su efecto en EII.</p>	<p>- División de Gastroenterología pediátrica y Nutrición (USA) - Universidad de Medicina de Maryland - Instituto Europeo de Investigaciones Biomédicas de Salerno (EBRIS), Italia.</p>	<p>- La liberación de la zonulina se debe a dos desencadenantes: las bacterias y la gliadina. - La producción descontrolada de zonulina conlleva a la disfunción de la barrera intestinal, y consiguiente alteración de la microbiota.</p>	<p>- Se cuestiona la posibilidad de usar el acetato de larazotida (antagonista de zonulina) en la terapéutica . - Se necesitan mas investigaciones para comprender el mecanismo de la zonulina en el desarrollo y evolución de EC.</p>

<p>Luzoro, A Sabat, P Guzman, L Frias, F</p> <p>2019, Chile (13)</p>	<p>- Aclarar la prevalencia de las manifestaciones extraintestinales de EII, junto con la descripción y tratamiento de las lesiones.</p>	<p>- Departamento de Dermatología. - Departamento de Oftalmología - Departamento de Reumatología - Universidad de Santiago, Chile</p>	<p>- Las EIM tiene un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes. - Importancia al diagnostico temprano de las lesiones para evitar la evolución de CU y sus complicaciones.</p>	<p>- El pioderma Gangrenoso es una enfermedad neutrofílica por acumulación y activación de neutrófilos en la epidermis. - Existen subtipos de pioderma gangrenoso, siendo el de tipo vegetante de impotancia en la CU.</p>
<p>Molina, M Prieto, G Sarrfa, J Polanco, I</p> <p>1997, Badalona (16)</p>	<p>- describir las manifestaciones y complicaciones extraintestinales mas importantes de EC y CU - Proporcionar información relevante para el diagnostico de sospecha. - Describir líneas terapéuticas.</p>	<p>- Centro de Investigacion Biomédico en Red. - Unidad de EII del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.</p>	<p>- Un numero elevado de pacientes con colangitis esclerosante primaria se muestran asintomáticos lo que dificulta el diagnóstico.</p>	<p>- Las manifestaciones orales aparecen en el 8-10% de los pacientes asociadas en la mayoría de los casos con la actividad de la enfermedad, siendo la mas predominante la estomatitis aftosa.</p>
<p>Chavez, S Ocampo-Candian, J Gómez-flores, M</p> <p>2015, México (22)</p>	<p>- Clasificación, abordaje terapéutico y clínico, fisiopatología y progresión de las manifestaciones cutáneas de la EII. - Describir las lesiones cutáneas predominantes.</p>	<p>- Servicio de Dermatología - Cirugía Dermatológica. - Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey.</p>	<p>- La estomatitis aftosa son úlceras dolorosas, rodeadas de una pseudomembrana de borde eritematoso en la mucosa oral. Su curso dura 10-14 dias y curan sin dejar cicatriz. - La pioestomatitis vegetante es una manifestación poco frecuente que supone un marcador específico de la enfermedad.</p>	<p>- En la pioestomatitis vegetante debemos establecer un diagnostico diferencial clínico con el pénfigo vulgar y otras lesiones ampollosas, como por ejemplo el penfigoide o la enfermedad de Beçhet.</p>
<p>Lankarani, KB Sivandzadez, GR Hassanpour, S</p> <p>2013, Iran (23)</p>	<p>- Establece conceptos, epidemiología, tratamientos y diagnóstico de las manifestaciones orales en EII.</p>	<p>- Departamento de medicina interna. - Universidad de Medicina de Shiraz, Iran.</p>	<p>- las lesiones orales pueden ser los primeros signos de presentación, en el 5-10% de los pacientes afectados. - Las principales característica histológicas en pioestomatitis vegetante son microabscesos intraepiteliales y/o subepiteliales con neutrófilos y eosinófilos.</p>	<p>-La estomatitis aftosa, característica de CU, se diferencia de la estomatitis recurrente idiopática por la presencia de úlceras.</p>

<p>Antonelli, E Bassotti, G Tramontana, M Hansel, K Stingeni, L Ardizzone, S Genovese, G Marzano, A.V Maconi, G</p> <p>2021, Italia (14)</p>	<p>- Definir la epidemiología y presentación clínica de la manifestaciones cutáneas.</p>	<p>- Departamento de Dermatología. - Hospital General de Perugia, Italia - Unidad de Gastroenterología. - Universidad de Milano</p>	<p>- Establece la importancia de un examen dermatológico exhaustivo en los pacientes con EII, principalmente en aquellos con terapias biológicas. - La piodermatitis-pioestomatitis vegetantes es una manifestación mucocutánea rara en EII, con mayor incidencia en CU.</p>	<p>- En la pioestomatitis vegetante debemos establecer un diagnóstico diferencial clínico con el pénfigo vulgar y otras lesiones ampollosas, como por ejemplo el pénfigoide o la enfermedad de Beçhet.</p>
--	--	--	---	--

VI. DISCUSIÓN

A partir de la búsqueda realizada, fueron seleccionados 10 artículos que tratan sobre las manifestaciones orales de la colitis ulcerosa y cómo influye la composición salival en lesiones inespecíficas de la enfermedad. A éstos debemos de añadir los artículos proporcionados por la tutora.

Actualmente, a pesar de que el cuerpo humano es un organismo único existen una gran variedad de especialidades que tratan de manera individual el órgano afectado sin establecer un tratamiento multidisciplinar, esto se demuestra también en el ámbito de la investigación de tal modo que en ocasiones se discrimina las manifestaciones orales en enfermedades como la CU, donde hay un alto porcentaje de éstas. Se demuestra en el caso de Eduard Cabré y Eugeni Domenèch (19) en su artículo sobre las manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la EII, donde escasamente mencionan las lesiones producidas a nivel oral; al igual que Amaranta Luzoro y colaboradores en su artículo sobre las EIM (18).

La incidencia de aparición de las manifestaciones orales en las EII puede variar según los diferentes estudios. Esto se puede explicar a la inexistencia de un índice que mida toda la sintomatología de la enfermedad como plantea J.C Joyce, y colaboradores (24) en su estudio dónde evaluaron 28 dominios de síntomas, 16 índices estándar y 12 dominios nuevos identificados por grupos focales de pacientes con CU. Curiosamente, las úlceras bucales se encontraban entre los síntomas poco frecuentes descritos por los grupos focales. Además, es frecuente encontrar las patologías de la cavidad oral incluidas en las manifestaciones cutáneas, lo que resulta en una disparidad en los datos epidemiológicos. Esto ocurre en el artículo presentado por Luzoro (18) en 2019, en el que expone una prevalencia de 9.5% de las manifestaciones dermatológicas frente al 8% según Muhvic-Urek (26) de manifestaciones orales. Son en esas clasificaciones en las que no se tienen en cuenta las lesiones orales inespecíficas.

Las manifestaciones gastrointestinales en la gran mayoría de las ocasiones son el primer signo de presentación de la enfermedad. Sin embargo K.B Lankarani (28) en su artículo sobre las manifestaciones orales publicado en diciembre de 2013, afirma que en

el 5-10% las lesiones orales preceden a los síntomas intestinales. Los odontólogos deben sospechar de EII ante lesiones orales descritas anteriormente, principalmente si el paciente tiene antecedentes de EII en su familia y/o síntomas clínicos propios de la enfermedad. Cabe destacar la fuente de información que supone la cavidad oral por su accesibilidad y por el diagnóstico clínico sin la necesidad de pruebas complementarias lo que le hace ser un candidato diagnóstico de sospecha fácil de EII. Luorenço (29) lo demuestra en su estudio en el que cuatro de los seis individuos fueron diagnosticados a partir de las lesiones orales que presentaban, mientras que los dos restantes afirmaba un nuevo periodo de actividad de la EII.

Existen diversas clasificaciones que recogen cuáles son las manifestaciones orales más representativas de la EII. Muhvic-Urek (26) clasifica las lesiones orales como específicas a partir de la similitud de las características histológicas y macroscópicas con las encontradas en el tracto gastrointestinal. De tal modo, descarta como inespecíficas al resto de lesiones que no presentan estos hallazgos comunes. Además, junto con Katsanos (30), defiende que las lesiones inespecíficas se deben al proceso inflamatorio crónico del intestino producidos por las carencias nutricionales o los efectos secundarios del tratamiento farmacológico. En la CU, los síntomas orales no presentan cambios histopatológicos en relación a los que se aprecian a nivel intestinal, por lo que no se puede clasificar ninguna lesión oral como específica. Así mismo, la gran mayoría de los autores coinciden en que la pioestomatitis vegetante es un marcador específico de la CU sin llegar a ser patognomónica ya que se han encontrado casos en enfermos de Crohn (31).

VII. CONCLUSIONES

- La colitis ulcerosa cursa con manifestaciones extraintestinales a nivel de la cavidad oral, que se encuentran clasificadas a partir de su mecanismo patogénico, ya sea por su origen autoinmune, a veces asociadas a las fases de actividad y remisión características de esta enfermedad; por carencias nutricionales o como efectos secundarios del tratamiento farmacológico empleado en la patología base.
- La pioestomatitis vegetante es la única lesión que actúa como marcador específico de la enfermedad a pesar de ser una manifestación poco frecuente, lo que hace que su presencia establezca un diagnóstico certero de CU. La lesión oral predominante en estos pacientes es la estomatitis aftosa.

- Correcto abordaje terapéutico supone el conocimiento de la etiopatogenia de estas manifestaciones para instaurar el tratamiento integral de paciente con el gastroenterólogo, evitando las posibles complicaciones de la mala praxis en la consulta odontológica.
- El odontólogo debe hacer especial hincapié en la enseñanza de higiene oral en estos pacientes debido a la mayor susceptibilidad de padecer caries y enfermedad periodontal, así como establecer un control oral sistemático. El tratamiento por parte del odontólogo ira dirigido al alivio del dolor.
- El odontólogo tendrá un papel docente sobre estos pacientes, mostrando las posibles lesiones orales que pueden desarrollar.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vasovic M, Gajovic N, Brajkovic D, Jovanovic M, Zdravkovaic N, Kanjevac T. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: A review. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):302–10.
2. Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. [Inflammatory bowel diseases: an immunological approach]. *Rev Med Chil [Internet]*. 2008;136(3):367–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575665>
3. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal: Diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2005;125(8):297–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13078423>
4. Elkadri AA, Muise A. Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiencies. *Manag Infect Immunocompromised Host*. 2018;17(8):167–81.
5. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Orale manifestaties van colitis ulcerosa. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2017;243–7.
6. al. R et. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2018;176(5):139–48.
7. Cabañas CC, José J, Rodríguez G. Facultad De Farmacia Universidad Complutense Trabajo Fin De Grado Título: Inmunología De La Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
8. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología Y Fisiopatología De La Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]*. 2019;30(4):262–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.004>
9. Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, Yoneno K, Matsuoka K, Hibi T. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther [Internet]*. 2013;137(3):283–97. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.10.008>
10. Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy* [Internet]. 2020;16(1):38–51. Available from: <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384>
 11. Aróstegui JI. Pathophysiological mechanisms underlying cryopyrin-associated periodic syndromes: Genetic and molecular basis and the inflammasome. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011;136(SUPPL. 1):22–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(11\)70005-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(11)70005-7)
 12. Buelvas Jiménez N, Janis R, Useche S. Regulación del inflammasoma NLRP3: bioquímica y más allá de ella. *Abr-Jun IATREIA Vol.* 2015;28(282):170–80.
 13. Lu Y, Li X, Liu S, Zhang Y, Zhang D. Toll-like receptors and inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2018;9(JAN):1–9.
 14. León AJ, Garrote JA, Arranz E. Citocinas en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc).* 2006;127(4):145–52.
 15. Zhang J, Shi G. Lymphocyte infiltration and key differentially expressed genes in the ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(35):e21997.
 16. Hano García OM, Estupiñán Sosa MF, la Rosa Hernández D, González Fabián L. Respuesta inmunitaria humoral en pacientes con Colitis Ulcerosa. *Rev Cuba Investig Biomed.* 2016;35(3):202–18.
 17. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* [Internet]. 2016;4(4):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
 18. Luzoro A, Sabat P, Guzmán L, Frias F. Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2019;30(4):305–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.06.001>
 19. Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel K, Stingeni L, Ardizzone S, et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. 2021;1–16.
 20. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92.
 21. Molina M, Prieto G, Sarrfa J, Polanco I. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Pediatrika.* 1997;17(9):25–32.
 22. Voulgari P V. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2011;24(3):173–80.
 23. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.*

- 2006;12(30):4819–31.
24. Joyce JC, Waljee AK, Khan T, Wren PA, Dave M, Zimmermann EM, et al. Identification of symptom domains in ulcerative colitis that occur frequently during flares and are responsive to changes in disease activity. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:1–12.
 25. Goldinova A, Tan CXW, Bouma G, Duijvestein M, Brand HS, de Boer NK. Oral health and salivary function in ulcerative colitis patients. *United Eur Gastroenterol J*. 2020;8(9):1067–75.
 26. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrusic-Sincic B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655–67.
 27. Chavez- S, Ocampo-candiani J. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. 2016;
 28. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571–9.
 29. Lourenço S V., Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MMS. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: A review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(2):204–7.
 30. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: Non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):40–60.
 31. Asquith P, Thompson RA, Cooke WT. Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut*. 1975;16(4):1249–54.