



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ORAL

**MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CROHN: REVISIÓN DE ALCANCE**

www.bdigital.ula.ve

Autora: Br. León Liliana

Tutor: Od. Tejada Andreina

Mérida – Venezuela, octubre 2024



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ORAL

MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN: REVISIÓN DE ALCANCE

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

www.bdigital.ula.ve

Autora: Br. León Liliana

Tutor: Od. Tejada Andreina

Mérida – Venezuela, octubre 2024

Dedicatoria

Dedico esta tesis principalmente a Dios, por haber permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos.

A mis familiares por brindarme su apoyo moral en este largo proceso.

A mis hijos, para que cada una de mis metas alcanzadas les quede como ejemplo de que el que persevera alcanza.

A mi tía Edilma que, aunque no esté presente físicamente con nosotros, sé que desde el cielo siempre me cuida y me guía para que todo salga bien.

A mi esposo por sus palabras alentadoras cuando ya no podía más. Por su amor y por brindarme el tiempo necesario para realizarme profesionalmente.

A mis amigos y compañeros que me regalo la universidad, que de una u otra manera contribuyeron para el logro de mis objetivos.

A la universidad de los Andes y en especial la facultad de odontología, por ser un espacio de aprendizaje y crecimiento, por brindar un ambiente de colaboración que ha enriquecido mi experiencia académica.

A todos gracias.

Tabla de contenido

Dedicatoria	iv
RESUMEN	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.1 Definición y contextualización del problema.....	3
1.2 Objetivos de la investigación.....	5
1.2.1 Objetivo general	5
1.2.2 Objetivos específicos.....	5
1.3 Justificación.....	5
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.....	7
2,1 Marco conceptual.....	7
2.1.1 Enfermedad de Crohn.....	7
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO.....	24
3.1 Diseño de investigación.....	24
3.2 Identificación de pregunta PCC	24
3.3 Estrategia de búsqueda	25
3.4 Fuentes de información	27
3.5 Criterios de selección	27
3.5.1 Criterios de inclusión.....	27
3.5.2 Criterios de exclusión	27
3.6 Cribado y selección de los estudios.....	27
3.7 Descripción del protocolo y la lista de verificación PRISMA-ScR.....	28
CAPÍTULO IV RESULTADOS	31
4.1 Descripción de los resultados incluidos en la revisión de alcance	31
4.2 Síntesis de los estudios incluidos.....	33
4.3 Artículos excluidos en lectura de texto completo.....	33
CAPÍTULO V DISCUSIÓN	47
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	51
6.1 Conclusiones	51

6.2 Recomendaciones	52
Referencias bibliográficas	53

www.bdigital.ula.ve

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de Montreal de la EC.....	17
Tabla 2. Identificación de la pregunta PCC.....	30
Tabla 3. Descriptores y palabras claves organizadas por categoría.....	31
Tabla 4. Fuentes de información consultadas, estrategia de búsqueda, filtros aplicados, número de artículos obtenidos.....	31
Tabla 5. Lista de verificación PRISMA-ScR.....	35
Tabla 6. Artículos excluidos tras la lectura de texto completo y razones de exclusión.....	40
Tabla 7. Síntesis de revisiones sistemáticas.....	41
Tabla 8. Síntesis de reporte de caso.....	44
Tabla 9. Síntesis de estudios de casos y controles.....	49
Tabla 10. Síntesis de estudios de cohortes.....	51

www.bdigital.ula.ve



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA ORAL**

**MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CROHN: REVISIÓN DE ALCANCE**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

**Autora: Br. Liliana León
Tutora: Od. Andreina Tejada
Mérida – Venezuela, octubre del 2024**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, de etiología desconocida asociada a una respuesta inmunológica alterada, puede afectar cualquier parte de este; cursa con manifestaciones bucales, que pueden preceder, acompañar o seguir a los síntomas gastrointestinales. **OBJETIVO:** identificar las manifestaciones clínicas bucales en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn con base a una revisión de alcance. **METODOLOGÍA:** se realizó una investigación secundaria, tipo revisión de alcance, basado en la metodología propuesta por Arksey y O'Malley y, en la lista de verificación de los elementos contenidos en la extensión de protocolos para revisiones de alcance (PRISMA-ScR), cuya búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, SciELO, Elsevier, LILACS, Dialnet; directorio de revistas y buscadores de acceso abierto y el buscador académico Google Académico. **RESULTADOS:** los estudios clínicos sumaron 644 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn, en 19 estudios participaron pacientes sin comorbilidad y solo en 4 estudios aparte de enfermedad de Crohn presentaron enfermedades sistémicas Por otro lado, de las manifestaciones bucofaciales específicas las más diagnosticadas fueron mucosa en empedrado y mucogingivitis y de las inespecíficas la más diagnosticada fue estomatitis aftosa. **CONCLUSIÓN:** entre las lesiones bucales específicas, la mucosa en empedrado, la mucogingivitis y la tumefacción labial, estas suelen ser dolorosas, lo cual dificulta la alimentación y el habla de los pacientes; y de las inespecíficas más reportadas incluyen la estomatitis aftosa y la queilitis angular, estas se asocian frecuentemente a malabsorción intestinal y anemia.

Palabras Clave: enfermedad de Crohn, manifestaciones bucales, lesiones bucales.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, de etiología desconocida asociada a una respuesta inmunológica alterada, puede afectar cualquier parte del mismo, desde la boca hasta el ano, esta condición se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación y ulceración que pueden causar una amplia variedad de síntomas y complicaciones¹⁻³; aunque la presentación clínica más común de la EC involucra al intestino, puede haber manifestaciones extraintestinales, incluyendo a la cavidad bucal⁴.

De tal manera que, las manifestaciones bucales en la enfermedad de Crohn son relativamente frecuentes, con una prevalencia que varía ampliamente en la literatura, reportándose rangos que van desde el 5% hasta el 50% de los casos⁵⁻⁷; esta amplia variación se debe a diversos factores, como los criterios de diagnóstico, la población estudiada y la experiencia de los profesionales de la salud involucrados⁸. Dichas manifestaciones pueden preceder, acompañar o seguir a los síntomas gastrointestinales, y en ocasiones pueden ser la primera o única manifestación de la enfermedad; es por ello que, es importante reconocer y tratar adecuadamente estas lesiones, ya que pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente⁹.

De ahí que, mediante una búsqueda electrónica de la información disponible en inglés y español en las bases de datos, directorio de revista y buscadores de acceso abierto se compilará y evaluará la evidencia científica disponible sobre las manifestaciones bucales comunes en pacientes con enfermedad de Crohn. De esta manera, permite que el odontólogo reconozca las características clínicas específicas de cada lesión bucal asociada a esta enfermedad, dado que las lesiones poder ser indicativas de la actividad inflamatoria.

A continuación, el presente Trabajo Especial de Grado está estructurado en capítulos conformados de la siguiente manera:

El capítulo I expresa el planteamiento del problema, con la definición y la contextualización del problema; objetivo general y objetivos específicos; y por último la justificación.

El capítulo II, marco teórico, incluye las bases conceptuales.

En el capítulo III, el marco metodológico que incluye el nivel y diseño de la investigación; criterios de selección (inclusión y exclusión); fuentes de información; estrategia de búsqueda, cribado y selección de los estudios; y finalmente la extracción de datos.

En el capítulo IV, la sesión de resultados abarca la descripción, síntesis de los resultados incluidos y se mencionan los artículos que fueron excluidos en el cribado de texto completo y la razón de exclusión.

Seguidamente, el capítulo V que consiste en la discusión.

Finalmente, el capítulo VI las conclusiones y recomendaciones.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Definición y contextualización del problema

La Enfermedad de Crohn (EC) es una inflamación granulomatosa transmural crónica de la pared intestinal con o sin granulomas en la porción terminal del íleon y el colon, que afecta cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano¹⁰⁻¹⁴ pero sobre todo con mayor afectación en el íleon y/o el colon^{11,15,16}; cuya etiología se desconoce^{17,18}, pero se asocia con una respuesta inmune alterada y tiene una fuerte asociación genética, los estudios del genoma completo revelaron que cuando el receptor NOD-2 muta, la respuesta inmune del paciente cambia y se dirige hacia la flora bacteriana del intestino que está relacionado con el desarrollo de la EC⁷⁻¹⁹.

Además de la susceptibilidad genética de los pacientes, debe estar presente la interacción con factores ambientales, la EC parece ser el resultado de una alteración en la microbiota comensal del intestino; esto puede verse alterado por la dieta, el consumo de drogas, el tabaquismo o procesos infecciosos, el más relevante sería *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) o el virus del sarampión; aunado a ello, estudios recientes han relacionado el uso de pasta de dientes o un historial de apendicectomía como factores ambientales asociados con la enfermedad¹⁹⁻²².

En términos epidemiológicos, afecta a adultos, especialmente a hombres, existe una edad de aparición y una distribución bimodal, el primer pico es entre los 20 y 40 años y un segundo, entre los 50 y 60 años, aunque puede tener un impacto en la población pediátrica y adultos mayores^{17,19}. La incidencia anual de EC aparece en Norteamérica con 20.2 nuevos casos por cada 100.000 habitantes por año, siendo más altas en Canadá, Georgia y los Estados Unidos; sin embargo, aparece un alza de la incidencia de esta afección en Asia, el Medio Oriente y Latinoamérica^{11,16,23,24}.

El inicio puede ser repentino y súbito¹¹, en el que los síntomas intestinales más frecuentes son diarrea crónica (a veces con sangrado), rectorragia, dolor y cólicos abdominal, pérdida de peso, malestar general, fiebre, fatiga, anemia secundaria y anorexia; también, pueden ocurrir manifestaciones extraintestinales que afectan a los ojos, la piel, las articulaciones y la mucosa bucal; preceden, coinciden o aparecen poco después de la aparición de los síntomas intestinales^{18,25-31}, que dificulta su diagnóstico clínico¹¹.

Teniendo en cuenta lo anterior, Pecci et al.¹⁹ afirman que los principales síntomas que hacen sospechar de la EC son el dolor abdominal y la diarrea crónica que provocan pérdida de peso, que se observan en el 60-70% de los pacientes. Depende del tipo de diarrea que emita el paciente se puede sospechar de la zona más afectada; si es de gran volumen, lo más probable es que la lesión esté ubicada en el íleon, y si es más pequeña y hay moco y sangre, el colon puede ser el área más afectada.

En cuanto a las manifestaciones bucales, pueden ser causadas por la propia enfermedad, por terapia farmacológica o por desnutrición provocada por la EC, son más comunes en niños que en adultos, las lesiones se localizan predominantemente en la mucosa, los labios y la lengua; presentan una variedad de aspectos clínicos, entre las más frecuentes están edema, úlceras y lesiones hiperplásicas, pueden ser dolorosas, que complica la higiene bucal e incluso causar molestias psicológicas^{19,32-34}.

Los síntomas clínicos en la cavidad bucal pueden ser específicos, cuando macroscópicamente se observan cambios similares a los observados endoscópicamente en el intestino²³ como mucosa adoquinada o empedrada, tumefacción labial y yugal difusa, úlceras lineales profundas, mucogingivitis y queilitis granulomatosa del labio inferior y las lesiones inespecíficas incluyen estomatitis aftosa recurrente, pioestomatitis vegetante, queilitis angular, glositis, gingivitis, periodontitis, xerostomía, liquen plano, candidiasis, eritema perioral, caries dental, halitosis y disgeusia^{11,35,36}.

Tan et al.³⁷ expresan que de las lesiones específicas, una de la manifestación más común es la hinchazón difusa, que suele ser persistente, firme a la palpación, indolora y tiende a involucrar labios, mucosa bucal y tejidos blandos faciales; y de las inespecíficas son las úlceras aftosas, que ocurren aproximadamente en el 20-30% de los pacientes con

EC; sin embargo, estas ulceraciones son comunes en la población general con una prevalencia de aproximadamente el 20%, y se presentan como lesiones superficiales, redonda u ovalada y tras la palpación se pueden sentir granulares.

Finalmente, existen diversos estudios, de los cuales destaca las revisiones sistemáticas, que reportan que las lesiones en cavidad bucal son comunes e impactan la calidad de vida de los pacientes con EC; sin embargo, algunas revisiones disponibles^{8,38-43} carecen de rigor metodológico lo que implica que aportan una evidencia de baja calidad; por los que surge la necesidad de conocer: ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas bucales en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn?

1.2 Objetivos de la investigación

1.2.1 Objetivo general

Identificar las manifestaciones clínicas bucales en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn con base a una revisión de alcance.

1.2.2 Objetivos específicos

- Describir las lesiones bucales específicas en pacientes que presentan enfermedad de Crohn
- Describir las lesiones bucales no específicas en pacientes que presentan enfermedad de Crohn

1.3 Justificación

El mecanismo etiopatogénico de la EC aún no está claro, pero se cree que es una enfermedad multifactorial que involucra la genética, el medio ambiente, la microbiota y la respuesta inmune asociada a la microbiota⁶, por lo que el presente estudio permitirá una mejor comprensión de esta enfermedad y su influencia en la salud bucal, ya que es parte del tracto digestivo, de tal manera que las molestias que afectan a estos pacientes se logra con un diagnóstico más temprano y preciso de las manifestaciones bucales.

Al mismo tiempo, este estudio brindará una valiosa contribución en el conocimiento de las implicaciones clínicas que conduce a las manifestaciones bucales con la salud sistémica de cada individuo, lo cual proporciona un enfoque actual que permita no solo formar parte del proceso de enseñanza de pregrado, sino también iniciar una línea de investigación en el área de Patología Bucal asociada a enfermedades gastrointestinales.

Por otra parte, desde una perspectiva social, las lesiones bucales pueden afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes, en aspectos como la alimentación, la fonación y la autoestima, por lo que incrementar el conocimiento puede favorecer el abordaje clínico y la toma de decisiones del odontólogo.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2,1 Marco conceptual

2.1.1 *Enfermedad de Crohn*

2.1.1.1 *Concepto*

La enfermedad de Crohn (EC) fue descrita por primera vez por el Dr. Burrill B. Crohn y sus colegas en 1932, se incluye en el espectro de la enfermedad inflamatoria intestinal⁴², también conocido como ileítis regional⁴⁴ o enteritis regional⁸, de etiología incierta, caracterizada por lesiones discontinuas que afectan cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, la inflamación es clásicamente transmural y, en patología, puede haber granulomas en las biopsias^{26,42,44-46}, con síntomas que evolucionan de manera recurrente y remitente^{3,39}.

Los factores que sugieren una gravedad alta de la enfermedad, basados en el daño estructural, la carga inflamatoria y el impacto en la calidad de vida son los siguientes: lesiones mucosas grandes o profundas en la endoscopia o imágenes, presencia de fístula y/o absceso perianal, resecciones intestinales, particularmente de segmentos del intestino delgado mayores de 40 cm, presencia de estoma, enfermedad extensa (afectación ileal >40 cm o pancolitis), al menos 10 deposiciones blandas por semana, presencia de estenosis, aumento de las concentraciones de proteína C reactiva, falta de mejoría sintomática al tratamiento previo con agentes biológicos y/o inmunosupresores, impacto significativo de la enfermedad en las actividades de la vida diaria, nivel bajo de albúmina, presencia de síntomas anorrectales (dolor anorrectal, urgencia intestinal, incontinencia, secreción, tenesmo), anemia, dolor abdominal diario, dolor y uso de corticosteroides en el último año³.

Por el contrario, los pacientes de bajo riesgo tienen una afectación anatómica limitada, con solo ulceración luminal superficial, sin cirugía previa o exposición a corticosteroides y/o terapia inmunosupresora, y a menudo tienen síntomas leves y baja carga inflamatoria³.

2.1.1.2 Epidemiología

No existe una distribución específica por sexo en adultos, el inicio de la enfermedad suele ocurrir en la segunda a cuarta década de la vida entre los 50 y 60 años; cuya incidencia y prevalencia de la EC son mayores en los países desarrollados que en los países en desarrollo, y en las zonas urbanas que, en las rurales^{3,8,42}.

Asimismo, la incidencia anual más alta se da en Canadá (20,2 por 100.000), el norte de Europa (10,6 por 100.000), Nueva Zelanda (16,5 por 100.000) y Australia (29,3 por 100.000); y la prevalencia es más alta en Europa (322 por 100.000), Canadá (319 por 100.000) y Estados Unidos (214 por 100.000)^{24,37,39,41,45}.

Por otra parte, la mayoría de los pacientes (56% a 81%) tienen enfermedad inflamatoria luminal en el momento del diagnóstico, aunque entre 5% y 25% pueden presentar complicaciones estenosantes o penetrantes; sin embargo, durante períodos prolongados de observación, sólo entre el 20 y el 30% de los pacientes con EC tendrán un curso no progresivo o indolente; más del 50% de los pacientes desarrollan una complicación intestinal 20 años después del diagnóstico³.

2.1.1.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de EC parecen estar relacionados con cambios en el microbioma intestinal o alteraciones de la mucosa intestinal y la genética.

- **Ambiental:** la EC parece desencadenarse por alteraciones en el microbioma intestinal o alteraciones en la mucosa intestinal. Los pacientes suelen tener una disbiosis que resulta en una reducción de la diversidad del microbioma intestinal; aunque la literatura sobre estos detalles está evolucionando, aún no se comprende completamente el mecanismo exacto por el cual las alteraciones en el microbioma intestinal predisponen a la EC^{25,42}.

Las infecciones gastrointestinales, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los antibióticos han sido implicados en el desarrollo de la EC; sin embargo, ninguna de estas asociaciones ha sido corroborada con grandes estudios epidemiológicos^{25,42}.

Además, el uso sostenido de fármacos antiinflamatorios no esteroides, especialmente en mujeres, puede aumentar el riesgo, así como la exposición a antibióticos en una etapa temprana de la vida también y en las mujeres, tanto la terapia de reemplazo hormonal como los anticonceptivos orales pueden aumentar el riesgo⁴².

El factor de riesgo ambiental mejor estudiado, el tabaquismo, duplica el riesgo de desarrollar EC, este riesgo aumenta tanto en fumadores actuales como en exfumadores^{29,45}. Los estudios también han sugerido que la apendicectomía puede aumentar el riesgo de EC, pero esto puede deberse a una clasificación inexacta de la apendicitis que en realidad era EC. El papel de la dieta en el desarrollo de la EC tampoco está claro; no obstante, algunos estudios han sugerido que las dietas ricas en azúcar, ácidos grasos omega, ácidos grasos poliinsaturados, grasas totales, aceites y carne aumentan el riesgo de EC, mientras que una dieta rica en fibra y frutas disminuye el riesgo de EC; sin embargo, aún se necesitan más estudios para aclarar el papel de la dieta y el riesgo de desarrollar EC⁴².

- **Genéticos:** aunque los antecedentes familiares presagian un mayor riesgo, sólo entre el 10% y el 25% de los pacientes con EC tienen un familiar de primer grado con la enfermedad. En estudios de gemelos, las tasas de concordancia para EC en gemelos monocigóticos oscilan entre el 20% y el 50% en comparación con el 10% en gemelos dicigóticos. La EC es más común en pacientes de origen judío asquenazí que en no judíos y se observa con menos frecuencia en afroamericanos o hispanos; Aunque todavía se están dilucidando los factores de riesgo genéticos, hay más de 200 genes que se han identificado^{24,25,42,47}.

El primer gen descubierto fue el locus Nod2 en el cromosoma 16, Los cambios homocigotos en NOD2 tienen un riesgo de 20 a 40 veces mayor de desarrollar EC, mientras que ser heterocigoto aumenta el riesgo de 2 a 4 veces. Otros focos genéticos que involucran múltiples vías diferentes (p. ej., autofagia, inmunidad adaptativa y función epitelial) también se han asociado con la EC^{24,42}.

2.1.1.4 Ubicación de la enfermedad

La EC puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, el cincuenta por ciento (50%) de los pacientes tiene afectación del íleon terminal y el colon, el 30% tiene afectación sólo del intestino delgado y en el 20% de los casos está aislada del colon; además, el 25% de los pacientes sufre complicaciones perianales como fisuras y fístulas. Con mucha menos frecuencia (<10%), los pacientes pueden presentar molestias perianales aisladas, enfermedad gastrointestinal superior o manifestaciones extraintestinales (MEI) de la enfermedad^{26,42,48}.

2.1.1.5 Fenotipo de la enfermedad

La EC está dividida en subtipos fenotípicos: inflamatoria, estenosante y fistulizante.

La EC inflamatoria se caracteriza por la inflamación del tracto gastrointestinal, que puede eventualmente conducir a fibrosis y estrechamiento luminal y estos pacientes se clasifican como con enfermedad estenosante. Una vez que se producen cambios fibroestenóticos, no existe ningún proceso que los revierta aparte de la intervención quirúrgica^{42,48}.

La inflamación transmural continuada también puede resultar en el desarrollo de un seno o un tracto fistuloso característico de la EC fistulizante, se pueden desarrollar fístulas entre el intestino y cualquier órgano adyacente (incluida la vagina, la vejiga y otras áreas del intestino); si el tracto sinusal no está completo entre el intestino y un órgano adyacente, puede desarrollarse un absceso intraabdominal⁴². Además de estos subtipos, los pacientes pueden desarrollar complicaciones perianales, la cual no se considera un fenotipo sino más bien una complicación que puede desarrollarse independientemente del fenotipo de la enfermedad^{42,48}.

Para estandarizar la clasificación de enfermedades, se utiliza la clasificación de Montreal (tabla 1). Este sistema tiene en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, la ubicación de la EC y el comportamiento (fenotipo) de la enfermedad^{39,41,45}.

Tabla 1. Clasificación de Montreal	
Edad del diagnóstico	A1: ≤ 16 años A2: 17-40 A3: más de 40 años
Ubicación	L1: Ileal L2: Colon L3: Ileocolónico L4: Gastrointestinal superior aislado
Comportamiento	B1: No estenificante o no penetrante B2: Estenificante B3: Penetrante
Modificador	P: Enfermedad perianal

Fuente: Feuerstein et al. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management

2.1.1.6 Signos y síntomas

Los síntomas de presentación son bastante variables, pero pueden correlacionarse hasta cierto punto con el fenotipo y la ubicación de la enfermedad; algunos pacientes pueden tener síntomas durante años antes del diagnóstico de EC. Asimismo, los pacientes a menudo presentan dolor abdominal y diarrea, aunque pueden desarrollar síntomas más sistémicos que incluyen pérdida de peso, fiebres leves y fatiga^{24,28,47,49}.

A menudo, los pacientes con enfermedad estenosante desarrollan obstrucciones intestinales (más comúnmente, intestino delgado), las obstrucciones intestinales se caracterizan por la falta de flatos y deposiciones, ruidos intestinales hiperactivos y náuseas y vómitos. Los pacientes con EC penetrante pueden desarrollar fístulas o abscesos. Cuando hay un absceso, además del dolor abdominal, los pacientes pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre y escalofríos; también, pueden presentar signos de peritonitis aguda^{42,49}.

La enfermedad penetrante también puede provocar síntomas relacionados con la localización de la fístula: diarrea en casos de fístula enteroentérica, infección del tracto urinario por enterovesicular o fístula enteroureteral o evacuación de heces de la vagina en casos de fístula enterovaginal, o drenaje de la piel en casos de fístula enterocutánea^{27,42}.

En casos de colitis por EC grave, puede haber heces con sangre, pero clásicamente esto se asocia más comúnmente con la CU; sin embargo, los síntomas por sí solos no deben ser la única guía para las decisiones terapéuticas. Por ello, los hallazgos subjetivos deben correlacionarse con los hallazgos objetivos de la actividad de la enfermedad a partir de marcadores bioquímicos, endoscopia o hallazgos radiológicos⁴².

2.1.1.7 Prueba de laboratorio

Aunque no existe una prueba de laboratorio que descarte definitivamente la EC o que sea diagnóstica de la EC, los resultados de las pruebas de suero y heces pueden ayudar a realizar un diagnóstico. Se deben obtener estudios de heces para descartar otras causas de síntomas gastrointestinales y diarrea. Las anomalías de laboratorio se observan con mayor frecuencia, con una duración más prolongada y una enfermedad más grave^{27,42,48}.

Los pacientes pueden tener anemia por deficiencia de hierro, inflamación crónica y deficiencia; los marcadores inflamatorios, incluida la velocidad de sedimentación globular y/o la proteína C reactiva, pueden estar elevados, pero los niveles normales no descartan la actividad de CD. Aunado a ello, han evaluado múltiples pruebas para evaluar la inflamación en el tracto gastrointestinal, incluida la calprotectina fecal o la lactoferrina fecal; sin embargo, ninguna de estas pruebas es exclusiva de la EII y puede elevarse con cualquier infección intestinal o afección inflamatoria⁴².

2.1.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y puede resultar bastante difícil dado que los síntomas de presentación pueden ser insidiosos e inespecíficos, donde los síntomas de alerta que requieren una evaluación adicional incluyen pérdida de peso, diarrea con sangre, deficiencia de hierro y despertares nocturnos. De manera similar, antecedentes familiares significativos, elevaciones inexplicables en el nivel de proteína C reactiva, tasas de

sedimentación u otros reactivos de fase aguda (p. ej., ferritina y plaquetas), o niveles bajos de B12 debería impulsar una mayor investigación para una posible EC^{24,39,42}.

También, el diagnóstico se realiza sobre la base de los hallazgos endoscópicos y radiológicos; en casos de EC colónica o ileal, los hallazgos de la endoscopia se caracterizan clásicamente por lesiones saltadas, con grados variables de inflamación (que incluyen eritema, friabilidad, erosiones y úlceras) junto a áreas de mucosa de apariencia normal; también, se pueden observar estenosis lumbinales y, con menor frecuencia, fístulas^{28,39,41, 42}.

Por su parte, los hallazgos patológicos más comunes incluyen grados variables de infiltrados de linfocitos, células plasmáticas, granulocitos, linfoplasmocitosis basal, distorsión de la arquitectura de las criptas con acortamiento y desorden de las criptas, atrofia de las criptas, abscesos de las criptas y ramificación de las criptas. El hallazgo patológico de cronicidad también está respaldado por la presencia de metaplasia de células de paneth. En ciertos casos, como en la enfermedad yeyunal aislada, es posible que el área afectada no sea susceptible de una evaluación endoscópica sencilla; en estos casos, se puede realizar una enteroscopia con balón o una cápsula endoscópica para evaluar -la mucosa del intestino delgado⁴².

Aunque la cápsula endoscópica es una prueba muy sensible para encontrar mucosa anormal, tiene baja especificidad para diagnosticar la EC y tiene el riesgo de quedar retenida o impactada en casos de EC estenosante. El riesgo de retención de cápsulas en casos de EC sospechada es bastante bajo (1,6%), pero este riesgo aumenta al 13% en casos de EC conocida. Para mitigar este riesgo, se deben colocar imágenes del intestino delgado y una cápsula de permeabilidad antes de realizar una cápsula endoscópica³⁹⁻⁴².

La cápsula de permeabilidad está especialmente diseñada para desintegrarse en un plazo de 48 a 72 horas, las imágenes se obtienen 24 horas después de la colocación, para identificar los marcadores radiopacos en la cápsula de permeabilidad para determinar si pasó a través del intestino delgado. Si esto pasa, entonces es probable que se pueda realizar la cápsula endoscópica regular sin un riesgo significativo de ser retenido^{39,42}.

Tanto la enterografía por tomografía computarizada (ETC) como la enterografía por resonancia magnética (ERM) pueden ser usadas para diagnosticar EC, puesto que permiten la visualización de la pared intestinal, la mucosa y las complicaciones extraluminales⁴². No obstante, varios estudios han evaluado el uso de marcadores serológicos en el diagnóstico de la EC, ningún marcador o panel de marcadores es lo suficientemente sensible o específico para establecer o descartar el diagnóstico de EC⁴².

2.1.1.9 Diagnóstico diferencial

Los pacientes con diarrea deben ser evaluados para detectar infecciones, EII y, en ciertos casos, también enfermedad celíaca; otras afecciones que pueden presentarse de manera similar a la EC incluyen apendicitis, enfermedad de Behcet y colitis ulcerosa^{37,42}.

2.1.1.10 Tratamiento

El tratamiento de la EC depende de la gravedad de la enfermedad, su ubicación y el subtipo de enfermedad (es decir, inflamatoria, estenosante o penetrante), en el que uno de los mayores desafíos asociados con la EC es que después de 20 años de actividad de la enfermedad, el 80% de los pacientes requerirán cirugía y aproximadamente el 30% requerirá cirugía dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico; aunque el objetivo del tratamiento médico es mantener la remisión sin necesidad de cirugía, una vez que ocurren complicaciones estenosantes y/o fistulizantes, es posible que se requiera cirugía, la misma no es curativa para la EC, muchos pacientes necesitarán múltiples cirugías a lo largo de su vida^{24,42,49}.

Corticosteroides: la enfermedad debe tratarse con esteroides (budesonida o prednisona); en caso de enfermedad ileal o ileocecal localizada, se debe preferir la budesonida, un glucocorticosteroide de acción local, para limitar los efectos secundarios sistémicos, a pesar de una eficacia menor que la de la prednisona. Se deben utilizar esteroides sistémicos (prednisolona) para todas las demás localizaciones de la enfermedad⁵⁰.

Alrededor del 28% de los pacientes se vuelven dependientes de los esteroides; la budesonida y la prednisolona no son efectivas para mantener la remisión, y la abstinencia de esteroides con un agente ahorrador de esteroides debe ser un objetivo terapéutico

importante debido a los efectos secundarios asociados con la exposición prolongada (p. ej., diabetes, pérdida ósea, hipertensión e infecciones)^{39,50}.

Inmunosupresores: las tiopurinas y el metotrexato deben considerarse sólo como terapia de mantenimiento; varios estudios han informado que el uso de tiopurina en la EC se asocia con una menor necesidad de cirugía. Los ensayos controlados de la enfermedad de Crohn temprana no lograron demostrar que la azatioprina tenga el potencial de modificar la enfermedad; además, estos medicamentos se asocian con un mayor riesgo de neoplasias malignas (linfoma, cánceres de piel no melanoma, trastornos mieloides y cánceres del tracto urinario)^{24,39,50}.

Las tiopurinas deben usarse con precaución en hombres jóvenes (<35 años) y en personas mayores que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer, la monitorización de los metabolitos de tiopurina podría ser útil para detectar un cumplimiento deficiente del tratamiento, una dosis insuficiente, una resistencia a las tiopurinas, un metabolismo preferencial de 6-MMP y una sobredosis o refractariedad a la tiopurina³⁹.

Terapia nutricional: el apoyo nutricional es un componente clave en el tratamiento de pacientes con EC, que presentan pérdida de peso o desnutrición, y antes de la cirugía. En niños, se recomienda la nutrición enteral exclusiva como terapia de primera línea para inducir la remisión; mientras que, en pacientes adultos, la evidencia es insuficiente para recomendar la nutrición como terapia primaria^{39,50}.

Terapia anti-TNF: tres agentes anti-TNF (infliximab, adalimumab y certolizumab pegol)

son eficaces para inducir y mantener la remisión en la EC; donde certolizumab sólo está disponible en Norteamérica, Suiza y algunos otros países. Los fármacos anti-TNF son los agentes más potentes disponibles para tratar la enfermedad, pero su uso está restringido a pacientes que no han respondido al tratamiento con esteroides o tiopurinas según las indicaciones del fármaco; el infliximab ha sido el único fármaco anti-TNF que ha demostrado eficacia para el tratamiento de la enfermedad perianal^{24,39,50}.

Nuevos medicamentos biológicos: vedolizumab es un anticuerpo monoclonal administrado por vía intravenosa que bloquea la integrina $\alpha 4\beta 7$, lo que produce una

actividad antiinflamatoria selectiva del intestino. Es eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en la EC refractaria y luminal. Dicho anticuerpo ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos y la Administración de Medicamentos de Alimentos de EE. UU; en adultos con EC activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada con anti-TNF o inmunosupresores, han perdido respuesta a anti-TNF o inmunosupresores, o eran intolerantes a anti-TNF o inmunosupresores, o que tuvieron una respuesta inadecuada con los corticosteroides, fueron intolerantes a los corticosteroides o mostraron dependencia de los corticosteroides, su eficacia es menor en pacientes en los que la terapia anti-TNF previa no tuvo éxito^{26,51}.

Mientras que, ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 12 y la interleucina 23 a través de su subunidad p40 común. Después de una infusión intravenosa para inducción, se administra por vía subcutánea cada 8 semanas para terapia de mantenimiento⁵¹.

No obstante, el perfil de seguridad de ambos fármacos parece favorable, se desconocen los fármacos anti-TNF, pero en algunas sociedades es necesario investigar formalmente la seguridad a largo plazo en estudios post-comercialización^{39, 51}.

2.1.1.11 Manifestaciones bucales de la enfermedad de Crohn

La afectación bucal en pacientes con EC suele denominarse enfermedad de Crohn bucal (ECB)^{16,41}, los signos clínicos son variables, las zonas frecuentemente afectadas son los labios, seguidas de la mucosa bucal y la gingiva⁴¹; aunque están bien descritas y clasificadas, los gastroenterólogos a menudo no los reconocen o los pasan por alto^{28,41}, con una prevalencia entre 20 y 50%^{12,24,28,43};no obstante, Laube et al⁴¹ y Sevilla²⁵ concuerdan que la prevalencia es muy variable, puesto que depende del origen étnico y la edad de la población estudiada y de la participación o no de un especialista en medicina bucal.

Las manifestaciones bucales en la EC pueden considerarse una localización primaria de la enfermedad o dar lugar a una deficiencia nutricional por malabsorción intestinal o incluso inducida por tratamientos médicos⁴³, entre ellas están la mucogingivitis, marcas mucosas, ulceración profunda, empedrado e hinchazón de los labios; por lo general,

ocurren con mayor frecuencia en pacientes pediátricos; en ocasiones, incluso puede ser el primer signo de presentación en nuevos casos de EC^{18,28,44}.

El diagnóstico del ECB se ve dificultado por otra entidad patológica conocida como granulomatosis orofacial (GO) que es clínica e histopatológicamente indistinguible del ECB^{16,41}; en la histopatología, tanto la ECB como la GO presentan un infiltrado de células inflamatorias crónicas y granulomas no caseificantes; aunque la GO parece ser genéticamente distinta del ECB^{41,47}.

En efecto, la inflamación de los labios es menos común y menos grave en pacientes con ECB que en aquellos con GO, mientras que la afectación del surco bucal con ulceración y presencia de marcas mucosas es más frecuente y extensa en pacientes con ECB que en GO; de todos modos, la presencia de cualquiera o una de estas características clínicas justifica la biopsia^{16,41,47}. En particular, una proporción de pacientes que inicialmente presentan características de GO desarrollan EC, lo que indica la necesidad de una estrecha monitorización clínica de estos pacientes⁴¹.

En cuanto al diagnóstico diferencial, incluye infecciones por micobacterias (tuberculosis y micobacterias atípicas), sífilis terciaria, infecciones micóticas (criptococos e histoplasma) y causas no infecciosas como la enfermedad de Behçet y la granulomatosis orofacial²⁸.

Específicas

Las manifestaciones bucales específicas en pacientes con EC, incluyen mucosa bucal en empedrado, tags mucosos, ulceraciones profundas y lineales, tumefacción de mejilla y labios y mucogengivitis; además, en dichas lesiones se puede detectar histológicamente inflamación granulomatosa no caseosa^{24,36,37,43,52} y las características histológicas son similares a las intestinales⁵³.

Mucosa empedrada: presenta una apariencia similar a la lesión hallada a nivel intestinal, los nódulos linfáticos de la mucosa adquieren forma de placas o pápulas por lo que simulan un empedrado. Estas placas pueden tener un aspecto hiperplásico con ondulaciones y fisuras. Estas lesiones generalmente se observan en la mucosa yugal y pueden alternarse

pliegues de la mucosa con epitelio normal y es doloroso e interfiere con el habla y la alimentación^{25,37,43}.



Imagen 1. Laube et al. Empedrado de la mucosa bucal derecha en un hombre de 52 años con EC. [Fotografía] [Australia] 2018.



Imagen 2. Huang et al. Empedrado de la mucosa en todo el paladar. [Fotografía] [China] 2020.

www.bdigital.ula.ve

Tags mucosos: son pequeñas inflamaciones reticulares blancas, localizadas en cualquier lugar de la mucosa bucal pero principalmente en la mucosa yugal y el área retromolar y muchas veces asintomática^{25,37,43}.

Mucogingivitis: puede afectar la encía completamente hasta la línea mucogingival, la encía se vuelve edematosa e hiperplásica y pueden aparecer úlceras asociadas^{25,43,47}.



Imagen 3. Veiga et al. Mucogingivitis. [Fotografía] [Portugal] 2023

Ulceraciones profundas y lineales: ruptura del epitelio con exposición del tejido conjuntivo; generalmente es dolorosa, que puede inclusive sangrar; en la mayoría de los casos se acompaña de un halo eritematoso alrededor, con exudado en la parte central.

Suelen estar localizadas en la mucosa yugal, estas úlceras pueden ser persistentes y confundirse con úlceras aftosas^{25,43}.



Imagen 4. Laube et al. Ulceración de la mucosa labial-bucal en el labio superior interno e infiltración gingival en la encía labial-bucal del maxilar anterior. [Fotografía] [Australia] 2018.

Tumefacción labial y yugal: tumefacción persistente, firme a la palpación, indolora y que tiende a afectar los labios, la mucosa yugal y los tejidos blandos faciales, esta hinchazón afecta a los labios, tanto a uno solo como a los dos; puede extenderse hasta el área peribucal e involucrar otras partes de la cara²⁵. La hinchazón de los labios puede ser difusa y simétrica o localizada, puede provocar la aparición de fisuras verticales el labio afectado se sentirá endurecido e indoloro, incluso con una palpación firme, puede ser unilateral o afectar a todo el labio, el labio inferior suele verse afectado con más frecuencia^{25,37, 41}.

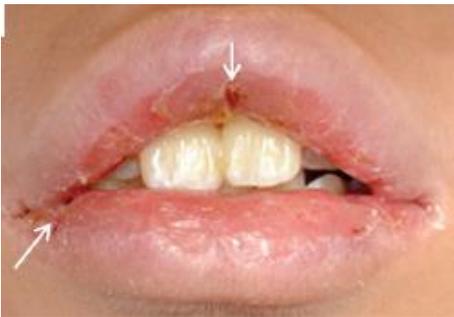


Imagen 5. Huang et al. Labios superiores e inferiores hinchados con distintas fisuras verticales (como lo indican las flechas) [Fotografía] [China] 2020.

2.2.2.2 Inespecíficas

Las manifestaciones bucales inespecíficas en pacientes con EC, incluyen estomatitis aftosa, queilitis angular, glositis y liquen plano; pueden ser causadas por inflamación crónica, desnutrición y medicamentos terapéuticos^{20,24,36,43,52}. Dichas manifestaciones, son más comunes en pacientes afectados por EC que en la población general⁵³.

Estomatitis aftosa: la estomatitis aftosa recurrente, es una de las patologías de la mucosa bucal y se caracteriza por la presencia de úlceras de forma ovalada, solitarias o múltiples, con un margen eritematoso bien definido y un centro pseudomembranoso amarillento^{25,43,54,55}.

Existen tres formas en las que se presenta esta enfermedad:

Forma menor: denominada también como “Aftas o enfermedad de Mikulicz” o “Estomatitis” o “Aftas Intermitentes Crónicas Recurrentes”; es la forma más frecuente y llega a afectar la cavidad bucal de los pacientes en un 75-85%; aparece principalmente durante la niñez^{55,56}.

Las lesiones recurren en frecuencias variables, desde semanas hasta incluso años, miden entre 3 y 10 mm de diámetro y habitualmente afectan la mucosa bucal no queratinizada, sobre todo la mucosa labial y bucal; puede ser precedida por una mácula eritematosa con síntomas prodrómicos de ardor o picazón que duran pocas horas o incluso hasta dos días; luego aparece la úlcera y es cubierta por una pseudomembrana fibrinopurulenta amarillenta; se curan sin dejar cicatrices entre 7 y 14 días después y el dolor es desproporcionado en relación con el tamaño de las lesiones^{55,57}.



Imagen 6. León et al. Úlcera menor de aproximadamente 8mm en el borde de la lengua en la zona anterior, en periodo de cicatrización color rosa pálido con bordes irregulares; se presenta pérdida de continuidad de la superficie. [Fotografía] [México] 2022.

Forma mayor: reconocida también como “Afta Mayor o Mayor de Sutton”, periadenitis mucosa necrótica o “periadenitis mucosa crónica recurrente”, “afta crónico habitual”, o “simple recidivante”; predomina en el sexo femenino, y aparece en un 10 a 15% de la cavidad bucal, principalmente después de la pubertad, las úlceras miden entre 1 y 3 cm de diámetro, y se localizan sobre todo en la mucosa labial, paladar blando y fauces; habitualmente se curan más lentamente por su tamaño (en un periodo de entre 2 y 6

semanas)^{55,58}. En casos severos, el proceso repetido de cicatrización puede limitar la apertura de la boca⁵⁵.



Imagen 7. León et al. Úlcera mayor de forma ovoide de aproximadamente 12mm, ubicada en el borde izquierdo del labio superior, con un halo eritematoso en la circunferencia; se nota la presencia de cicatriz reciente y puntilleo muy fino de colores rojo y grisáceo en el centro. [Fotografía] [México] 2022.

Forma herpetiforme: es la forma menos común de las aftas, su nombre se debe a que se asemeja las lesiones orales producidas por el virus del herpes simple tipo I, además de que la palabra “herpetiforme” describe la morfología agrupada; no obstante, no presentan una etiología viral, y por consiguiente no pueden vincularse de modo alguno al virus del herpes; se presentan en un 5-10% de la cavidad oral de los pacientes y pueden aparecer de 5 a 100 aftas⁵⁵.

Las lesiones ulcerosas herpetiformes se presentan agrupadas en vesículas de entre 1 y 3 mm; se curan en un periodo de entre 7 y 10 días; afectan principalmente a las mujeres y su inicio típico es en la adultez⁵⁵.



Imagen 8. Rodríguez et al. Úlcera de estomatitis aftosa herpetiforme. [Fotografía] [Cuba] 2021.

Queilitis angular: es una inflamación de la comisura de los labios, de etiología variable, diferentes factores pueden estar implicados solos o combinados; la forma más frecuente se observa en personas mayores debido a un factor infeccioso y causas mecánicas (personas edéntulas o portadores de prótesis desgastadas) donde una disminución de la dimensión

vertical provoca que el labio superior caiga y se produzcan pliegues marcados en la comisura de los labios que favorecen el acumulo de saliva y su maceración, esto fácilmente se sobreinfecta por Cándidas o Estafilococos⁴³.



Imagen 9. Antunes et al. Queilitis angular en ambas comisuras. [Fotografía] [Portugal] 2015.

Glositis: se observa una lengua lisa de aspecto «aterciopelado» de color blanquecino o rosado eritematoso, brillante y lustrosa por pérdida de las papilas filiformes; en condiciones de deficitaria evidentes por lo general cursa con sensación de ardor^{43,59}. Es un hallazgo relativamente común en trastornos deficitarios nutricionales que implican al hierro, niacina, riboflavina y/o vitamina B12 o en países en desarrollo la malnutrición calórico-proteica⁵⁹.

Liquen plano: es una lesión blanca mucocutánea de origen desconocido, aunque existe la probabilidad de ser de origen inmunitario, que afecta con mayor frecuencia a nivel bucal, que incluye como lesión fundamental placas blancas con considerable variación con el formato; en el que su aspecto clínico es especialmente multiforme, siendo el aspecto clásico y más frecuente el reticular, que se desarrolla bilateralmente en la mucosa del carrillo bajo la forma de placas mayores, entrelazadas por elevaciones filiformes, rectilíneas que se entrecruzan mostrando un aspecto de red, dichas líneas son denominadas como estrías de Wickhan^{23,59}.

Asimismo, se puede presentar en forma de múltiples pápulas que confluyen formando placas o también en forma erosiva o eritematosa. De tal manera que, cualquiera que sea su aspecto clínico siempre se observa las estrías de Wickhan, a veces con pequeñas dimensiones, puede alcanzar el dorso de la lengua y, cuando lo hace, el aspecto es de placa redondeadas en pequeñas dimensiones, unas próximas a otras. Puede ser diagnosticado a

través del examen histopatológico en el cual se observa hiperqueratosis e infiltrado inflamatorio en el tejido conjuntivo inmediatamente por debajo del epitelio; las capas más profundas del tejido conjuntivo están libres de inflamación, siendo la degeneración de la capa basal el dato histológico más característico ^{23,59}.

Es un trastorno de probable origen inmunitario que involucra la piel y las superficies mucosas; se describen dos patrones morfológicos de manifestación, la presencia de placas pseudomembranosas blanquecinas desprendibles de aspecto reticulado que al despegarse dejan una zona erosivo-ulcerada, cuadro semejante a la candidiasis con el que puede acompañarse y la forma papuloulcerosa en el aspecto ventral de la lengua^{23,59}.

Otras lesiones inespecíficas como la caries dental, gingivitis, periodontitis, hiperplasia gingival, halitosis, disfagia, alteración en la percepción del gusto, reducción de la secreción salival, linfadenopatías, fibrosis secundaria y candidiasis^{25,37}.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Diseño de investigación

De acuerdo a la clasificación descrita por Ruiz⁶⁰, es un diseño de investigación que no utiliza a individuos como sujetos de estudio, sino que se hace con estudios ya realizados. Por tanto, se trata de una investigación secundaria que forma parte de los estudios integrativos, y dentro de ellos los diseños que reúne información de investigaciones previas y reanalizada de manera conjunta, como lo es la revisión de alcance. Son estudios con diseño de investigación formal con requerimientos de calidad y cumplimiento, como los otros diseños.

El presente estudio se desarrolló basado en la metodología propuesta por Arksey y O'Malley⁶¹ y, en la lista de verificación de los elementos contenidos en la extensión de protocolos para revisiones de alcance (PRISMA-ScR). De esta manera, se logró informar los hallazgos obtenidos con relación a las lesiones bucales específicas e inespecíficas en pacientes con EC.

3.2 Identificación de pregunta PCC

Para lograr la identificación y mapeo de toda la evidencia publicada, se respondió a una pregunta de investigación basada en el acrónimo PCC” (población, concepto, contexto):
¿Cuáles son las manifestaciones clínicas bucales en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn?

Tabla 2. Pregunta PCC.

Acrónimo y componente	Descripción
P (población)	Pacientes con diagnóstico de EC.
C (concepto)	Manifestaciones clínicas bucales de la enfermedad de Crohn.
C (contexto)	Internacional.

3.3 Estrategia de búsqueda

En el proceso de búsqueda sistematizada de información se utilizó una combinación de descriptores (DeCS y MeSH) y palabras clave tanto en español e inglés (ver tabla 3), junto con los operadores lógicos “AND” y “OR” para establecer estrategias de búsqueda empleadas en las fuentes de información previamente descriptas (ver Tabla 4).

Tabla3. Descriptores y palabras claves organizados por categoría

	Español	Inglés
Descriptores	Manifestaciones bucales	Oral Manifestations
Palabras clave	Manifestaciones bucales, lesiones bucales, manifestaciones orales, alteraciones bucales	Oral manifestations, Oral lesions
Descriptores	Enfermedad de Crohn	Crohn disease, Crohn´s enteritis, Crohns disease
Palabras clave	Enfermedad de Crohn	Crohn disease, Crohn´s enteritis, Crohns disease

Tabla 4. Fuentes de información consultadas, estrategias de búsqueda, filtros aplicados y número de artículos obtenidos

Fuentes consultadas	Estrategia de búsqueda	Filtros aplicados	N° de artículos
PubMed-Medline	<i>“Oral lesions” OR “oral manifestations” AND “crohn disease” OR “crohns enteritis” OR “chrons disease”</i>	Año: 2013-2023 Texto completo	330
BVS	<i>“Oral lesions” OR “oral manifestations” AND “crohn disease” OR “crohns enteritis” OR “crohns disease”</i>	Año: 2013-2023 Texto completo	216
SciELO	<i>Oral manifestations AND Crohn disease</i>	Año: 2013-2023	55
Elsevier	<i>Oral manifestations AND Crohn disease</i>	Año: 2013-2023	336
LILACS	<i>“Oral manifestations” AND “Crohn disease”</i>	Año: 2013-2023	14
Dialnet	<i>Oral lesions AND Crohn disease</i>	Año: 2013-2023	16
Hinari-Reserch4life	<i>“Oral manifestations” AND “Crohn disease”</i>	Año: 2013-2023 Texto completo	178
OA.mg	<i>“Oral lesions” AND “Crohn disease”</i>	Año: 2013-2023	99
Google Académico	Manifestaciones bucales en pacientes con enfermedad de Crohn	Año: 2013-2023	500

3.4 Fuentes de información

La búsqueda exhaustiva de la información se realizó desde el 7 de noviembre del año 2023 hasta el 19 de enero del año 2024, en las siguientes bases de datos: PubMed (a través de Medline); Biblioteca Virtual en Salud (BVS), SciELO, Elsevier (vía Science Direct), LILACS, Dialnet; directorio de revistas como Hinari, y buscadores de acceso abierto como OA.mg y el buscador académico Google Académico.

3.5 Criterios de selección

3.5.1 Criterios de inclusión

Se seleccionaron los estudios que cumplieron con todos los criterios que se indican a continuación:

1. Estudios publicados desde el año 2013 hasta el año 2023.
2. Escritos en inglés o español.
3. Artículos científicos, tesis de grado, postgrado y doctorado.
4. Investigaciones secundarias como revisiones sistemáticas y metanálisis e investigaciones primarias como reporte de caso, series de casos, estudios de caso sobre manifestaciones bucales en pacientes con enfermedad de Crohn.

3.5.2 Criterios de exclusión

1. Artículos que no estén disponible en su versión completa.
2. Estudios sobre otras enfermedades gastrointestinales.

3.6 Cribado y selección de los estudios

Una vez realizada la búsqueda en las fuentes de información se seleccionaron los artículos según los criterios de inclusión, a través de un proceso de revisión individual, que consto de tres cribados:

- 1. Primer cribado:** lectura del título para determinar que el artículo tenía o no relación con la temática en estudio.

2. **Segundo cribado:** lectura del resumen para dar un primer vistazo sobre el contenido del artículo, tipo de estudio, objetivo, la relevancia en cuanto al presente tema de investigación.
3. **Tercer cribado:** lectura del texto completo a través de las técnicas de lectura *Skimming* y *Scanning* para determinar si cumplía con los criterios para hacer incluida en la revisión.

Luego de realizar los cribados y la selección de los estudios, se llevó a cabo una búsqueda manual que constó de la revisión de las listas de referencias de los artículos seleccionados; también, dichos artículos identificados fueron sujetos a los tres cribados de lectura de título, resumen y texto completo para poder ser incluidos en la presente investigación.

3.7 Descripción del protocolo y la lista de verificación PRISMA-ScR

El desarrollo de este estudio se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo para el desarrollo de revisiones de alcance “Guía metodológica actualizada para la realización de revisiones de alcance (Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews)”⁶².

Siguiendo las indicaciones de esta guía, el desarrollo de la revisión sistemática inició con la formulación de la pregunta de investigación PCC: considerando pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn como la población, las manifestaciones clínicas bucales de la enfermedad de Crohn como concepto y la relación entre estas se estudia en la literatura publicada en el ámbito internacional.

Una vez formulada la pregunta, se inició el proceso de búsqueda de estudios relevantes. La estrategia de búsqueda para la presente revisión de alcance se hizo de manera exhaustiva.

Inicialmente, se seleccionaron las fuentes electrónicas de información donde se realizaría la búsqueda: PubMed (a través de Medline); Biblioteca Virtual en Salud (BVS), SciELO, Elsevier (vía Science Direct), LILACS, Dialnet y el buscador académico Google Académico.

Luego, se definieron las palabras clave, tanto en español (Manifestaciones bucales, lesiones bucales, manifestaciones orales, alteraciones bucales, Enfermedad de Crohn), como en inglés (Oral manifestations, Oral lesions, Crohn disease, Crohn's enteritis, Crohns disease).

Seguidamente, se procedió a identificar investigaciones primarias y secundarias tanto en inglés como en español, sobre las manifestaciones bucales de pacientes con EC en las diversas bases de datos publicados desde el año 2013. Adicionalmente, se condujo una búsqueda manual mediante la revisión de la bibliografía de los estudios incluidos.

Luego de identificar los estudios potencialmente elegibles para la presente revisión, se procedió a la selección de los estudios con base en los criterios de elegibilidad, previamente determinados. Esta comenzó con la revisión de los títulos, los resúmenes y las palabras clave de cada estudio identificado. Aquellos estudios que, a primera vista, cumplían con los criterios de inclusión, se les descargó el texto completo. Este conjunto de artículos constituyó la evidencia potencialmente relevante para una revisión final en relación.

Los textos completos de los artículos fueron leídos en su totalidad para corroborar que cumplieron con los criterios de inclusión. Para ellos, se revisaron de forma exhaustiva haciendo énfasis en la identificación del objetivo, la metodología, los resultados y las conclusiones. Este proceso lo realizó por un revisor. Ante la duda de la selección de cualquier artículo, esta se resolvió con la participación de la tutora.

Como resultado de esta revisión, se excluyeron todos los estudios irrelevantes y se seleccionaron los artículos que serían incluidos en la síntesis cualitativa de la presente revisión de alcance. Para cada estudio excluido después de la lectura de texto completo, se expuso la razón para su exclusión.

Posteriormente, los estudios incluidos fueron examinados para realizar la síntesis respectiva. Para la extracción de datos, se diseñó una tabla, que consta de aspectos como: autor, año, país, fecha de publicación, tipo de estudio, objetivo, muestra, género, edad, comorbilidad y resultados.

Por su parte, el trabajo se estructuró siguiendo la estructura propuesta en la lista de verificación extensión PRISMA para revisiones de alcance (PRISMA-ScR)⁶³, incluye los siguientes elementos esenciales, con el objetivo de sintetizar evidencia y evaluar la literatura sobre un tema específico:

Tabla 5. Lista de verificación PRISMA

Sección	Presente	Ausente
Título	X	
Resumen y palabras claves	X	
Antecedentes	X	
Justificación	X	
Objetivos	X	
Métodos		
Diseño de estudio	X	
Criterios de elegibilidad	X	
Fuentes de información	X	
Búsqueda		
Selección de las fuentes de evidencia	X	
Extracción de datos	X	
Lista de datos	X	
Resultados		
Síntesis de resultados	X	
Selección de fuentes de evidencia	X	
Características de las fuentes de evidencia	X	
Discusión	X	
Resumen de evidencia	X	
Limitaciones		X
Conclusiones	X	
Financiamiento		X

CAPÍTULO IV

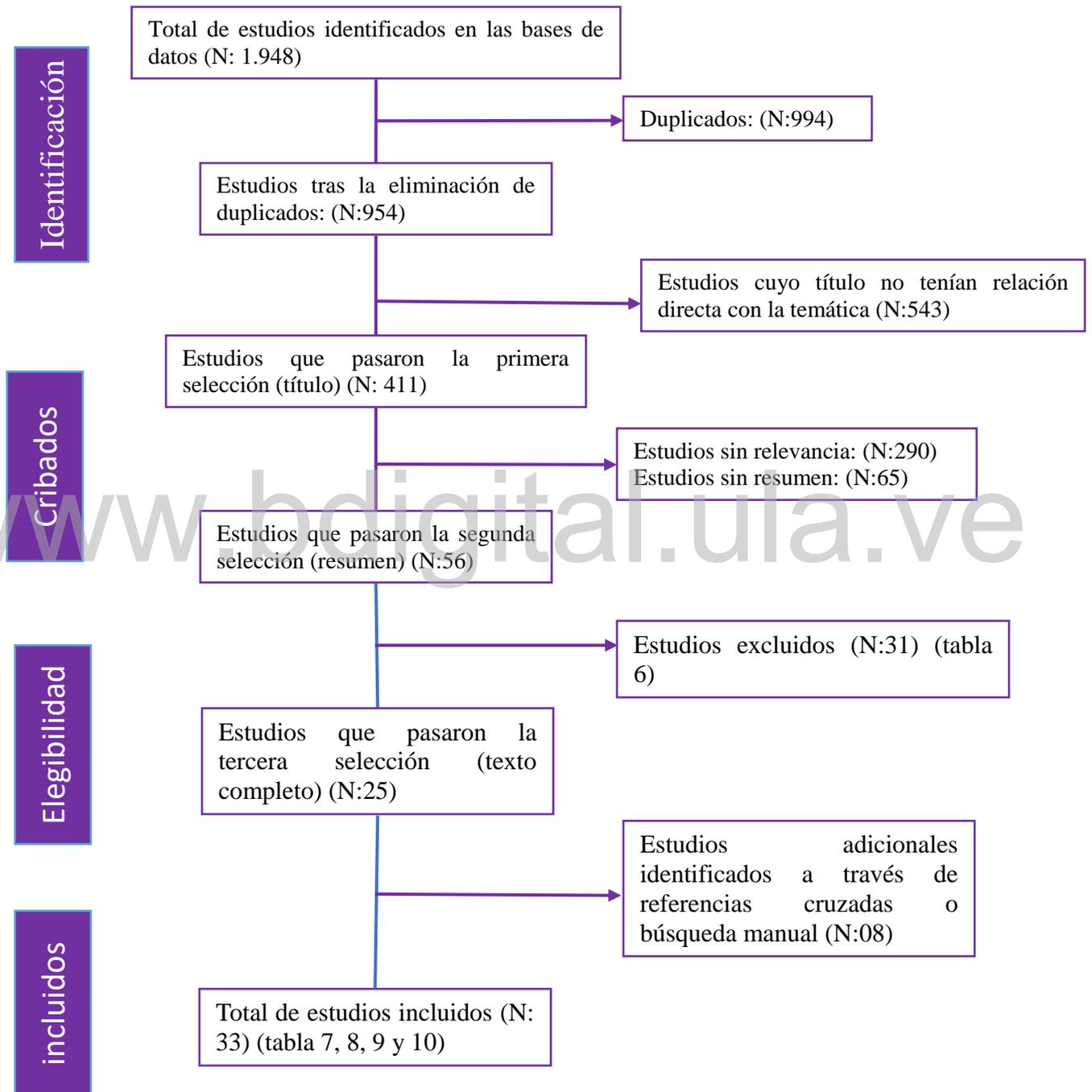
RESULTADOS

4.1 Descripción de los resultados incluidos en la revisión de alcance

Inicialmente, en esta revisión se identificaron 1.948 documentos a partir del título. Luego de seleccionar y revisar el título de cada investigación, resúmenes y palabras clave, de estos se descargaron 64 documentos para examinarlos en profundidad por medio de la lectura del texto completo. Finalmente, de estos, se incluyeron 33 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión de seis bases de datos, uno de directorio de revista y dos buscadores de acceso abierto.

El siguiente diagrama de flujo (Figura 1) explica el proceso de selección de artículos en este estudio, según los criterios establecidos en PRISMA-Scr para las revisiones de alcance. Se identificaron un total de 1.948 estudios, de los cuales se excluyeron 994 duplicados, tras la eliminación de duplicados quedaron 954. Estudios cuyo título no tenían relación con la temática de estudio 543. Después de leer el título, quedaron 411 de los cuales 290 estudios sin relevancia y 65 sin resumen. Luego de la lectura del resumen quedaron 56 estudios, y luego de la lectura de texto completo, se excluyeron 31 e incluyeron 25 y se adicionaron 8 estudios que fueron identificados a través de referencias cruzadas o búsqueda manual. Finalmente, la muestra está compuesta por 30 artículos y tres tesis de pregrado.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección y búsqueda siguiendo PRISMA-ScR



4.2 Síntesis de los estudios incluidos

Se identificaron 33 artículos publicados en un rango de 10 años, entre el 2013 al 2023, en revistas especializadas en odontología indexadas en seis bases de datos, un directorio de revistas, un buscador de acceso abierto y un buscador académico. Los autores provienen de 18 países, 10 estudios del continente americano (EE. UU, Chile, República Dominicana y Cuba), 18 estudios del continente europeo (España, Francia, Portugal, Italia, Rumanía, Austria, Finlandia, Polonia y Suiza), cuatro estudios del Medio Oriente (Arabia Saudita, Turquía, Irán e Israel) y un estudio del continente asiático (China); 30 fueron publicados en inglés y tres en español. Las revisiones incluyeron en total 327 estudios, en su mayoría el rango de las publicaciones es de cinco a 10 años, siete artículos no especificaron el rango de edad que incluyeron para la revisión, solo cinco lo especifican, cuyo rango va de 0 a 18 años, más de 20 años.

En cuanto a los estudios clínicos como reporte de caso, estudio de casos y control, estudios de cohorte, sumaron 1.034 pacientes, de los cuales solo 644 tienen diagnóstico de EC, la edad varía de 6 años hasta 89 años, en 19 estudios participaron pacientes sin comorbilidad y en el resto de los estudios, adicional a EC los pacientes tenían diferentes enfermedades sistémicas, tales como hipertensión, reflujo gastroesofágico, asma, diabetes mellitus tipo II e hipercolesterolemia. Por otro lado, todos los estudios reportan múltiples manifestaciones bucofaciales; de las específicas las más diagnosticadas fueron mucosa en empedrado y mucogingivitis y un sólo estudio reportó tags mucosos; y de las inespecíficas la más diagnosticada fue estomatitis aftosa y la menos frecuente glositis; de otras lesiones se encuentra piostomatitis vegetante, periodontitis, disfagia, odinofagia, pirosis, gingivitis, úlcera palatina y caries dental.

4.3 Artículos excluidos en lectura de texto completo

En la tabla seis se mencionan los artículos que fueron excluidos en el cribado de texto completo. A continuación, se enumeran las razones de la exclusión, a modo de leyenda: (1) estudio experimental; (2) no descripción de manifestaciones bucales; (3) revisión sistemática sin metodología; (4) estudio con deficiencia metodológica y (5) estudio sobre otra lesión gastrointestinal.

Tabla 6. Artículos excluidos tras la lectura de texto completo y razones de exclusión

Autor o Autores y año	Razón
Cicero Andrés ⁴⁰	4
Gompertz y Sedano ⁶⁴	2
Ballester et al. ⁵⁴	2
Ordás Ingrid ⁴⁸	2
Játiva Paulina ⁴	2
López y Jiménez ⁶⁵	2
Poyato et al. ⁶	1
Chin et al. ¹⁴	5
Alawi et al. ⁴⁵	5
Hu et al. ¹⁸	1
Martínez y Viada ⁷	2
Cui et al. ³⁸	3
Torres et al. ³⁹	3
Barreiro et al. ⁴⁹	2
Biemans et al. ⁵¹	2
Dulai et al. ⁸	4
Feuerstein and Cheifetz ⁴²	4
Laube et al. ⁴¹	3
Nguyen et al. ³	3
Valentini et al. ⁴³	4
Zabot et al. ⁵⁰	2
Li et al. ²⁶	2
Melero et al. ²⁴	2
Müller Susan ¹⁷	2
Papageorgiou et al. ⁶⁶	2
Sohn et al. ¹⁵	5

Sun et al. ⁶⁵	5
Baños et al. ⁹	2
Benahmed et al. ⁶⁶	5
Buchbender et al. ⁵²	5
Dantas et al. ⁶⁷	2

En el cribado de texto completo se excluyeron 31, de los cuales 15 se debieron a no descripción de manifestaciones bucales en pacientes con EC, seis estudios abordaron otra lesión gastrointestinal, cuatro tuvieron deficiencias metodológicas, cuatro fueron revisiones sistemáticas sin metodología y dos estudios fueron experimental.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 7. Síntesis de revisiones sistemáticas

Autor o autores, año y lugar	Tipo de estudio	Objetivo	Muestra	Rango de publicación	Edad	Resultados
Vilches María ²³ 2022 Chile	Revisión sistemática	Describir la evidencia disponible respecto a lesiones y/o condiciones en mucosa oral en pacientes de 0 a 18 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal	117 artículos; (80 artículos relacionados con EC)	50 años (1972-2022)	0 a 18 años	La prevalencia de lesiones de mucosa bucal en pacientes con EC fue ampliamente variable entre estudios, y la lesión más frecuentemente descrita fue úlceras profundas; la misma son pequeñas y circulares, de bordes definidos y base amarillenta-blanquecina con un halo eritematoso, que causan dolor intenso.
Gordo Neira ⁷⁰ 2020 República Dominicana	Revisión sistemática	Determinar las diversas manifestaciones orales causada por la enfermedad de Crohn a través de una revisión sistemática	43 artículos	10 años (2010-2020)	No específica	Las aftas constituyen la lesión oral con más alta prevalencia entre un 20-30% de los pacientes adultos con EC. Entre las manifestaciones específicas, se encuentran la granulomatosis oral, la macroquilia, la mucosa en adoquines y la úlcera lineal profunda.
Skrzat et al. ²¹ 2017 Polonia	Revisión sistemática	Describir las manifestaciones en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn según la literatura	28 artículos	15 años (2000-2015)	0 a 18 años	Un total de 2.003 pacientes fueron reportados, 24 pacientes fueron en informes de casos y 1.979 pacientes en estudios observacionales y retrospectivos, en el cual los niños predominaban y representaban del 60-89% de los pacientes con cambios bucales, algunos pacientes presentaban lesiones orales antes del diagnóstico de EC o dentro del primer año después del diagnóstico. En general, la característica orofacial más común fue la ulceración profunda, tumefacción labial y yugal, mucosa empedrada, queilitis angular y granulomatosa y gingivitis.
Al-Zahrani et al. ³¹ 2021 Arabia Saudita	Revisión sistemática	Analizar las enfermedades gastrointestinales que los dentistas pueden encontrar en la práctica	26 artículos	10 años (2011-2021)	No específica	Las lesiones orales generalmente se presentan como una apariencia corrugada de "adoquines" de la mucosa bucal y labial, ulceración lineal, hinchazón labial y úlceras aftosas persistentes. Microscópicamente, las lesiones suelen aparecer como inflamación crónica inespecífica, pero también pueden aparecer como granulomas no caseosos en casos de lesiones de larga duración. También, pueden aparecer como pústulas lineales sobre la mucosa eritematosa, que es una afección rara conocida como pioestomatitis vegetante (PV); y pueden incluir otras como la estomatitis aftosa o leucoplasia vellosa.
Tan et al. ³⁷ 2016 EE. UU	Revisión sistemática	Describir las manifestaciones bucodentales en pacientes con EC	24 artículos	10 años (2006-2016)	No específica	Una evaluación de 147 pacientes con EC mostró que 42 pacientes (29%) presentaban una sola lesión, mientras que 12 pacientes (8%) presentaban más de una lesión simultáneamente. Las lesiones específicas en el examen macroscópico muestran cambios similares a los observados endoscópicamente en el tracto intestinal y las lesiones inespecíficas pueden estar relacionadas con deficiencia nutricional, diarrea crónica, alimentación reducida, crecimiento excesivo de la flora intestinal, mal absorción o reacciones adversas de la terapia farmacológica. Las lesiones orales observadas con mayor frecuencia son edema, úlceras y lesiones hiperplásicas en la mucosa bucal.

Pecci et al. ¹⁹ 2023 España	Revisión sistemática	Describir una síntesis cualitativa de los estudios referentes a las manifestaciones orales de la EC.	22 artículos	11 años (2012-2022)	Más de 20 años	La mayoría son casos clínicos de un solo paciente en todos ellos, hay menos estudios observacionales, pero contienen un máximo de 113 pacientes; en cuanto a la edad, la mayoría tenían poco más de veinte años; todos presentaban lesiones orales, en los casos en los que se conoció la duración mínima fue de un mes. Las manifestaciones bucales más prevalentes fueron queilitis angular, úlceras bucales y gingivitis, además de dolor, disfagia, halitosis, sangrado e inflamación y la periodontitis y la pioestomatitis vegetante fueron las manifestaciones menos representativas.
Ribaldone et al. ⁵ 2020 España	Revisión sistemática	Identificar las manifestaciones extraintestinales a nivel bucal de la EII que requieren manejo multidisciplinario tanto en términos de diagnóstico como de terapia	42 artículos (20 artículos relacionados con EC)	10 años (2010-2021)	No específica	En pacientes adultos con EC, la tasa de prevalencia de manifestaciones orales es mayor en aquellos con afectación del tracto gastrointestinal superior; las lesiones pueden ocurrir ya sea concomitantemente con los síntomas intestinales o antes de la presentación de EC. En el 60% de estos pacientes, las lesiones orales pueden ser el signo de presentación principal, que precede a las manifestaciones gastrointestinales, aunque las lesiones de la mucosa oral y los síntomas bucales pueden ser más graves durante el período de actividad de la enfermedad, la correlación no es universal y hasta el 30% de los pacientes afectados continúan presentando manifestaciones bucales activas (especialmente en el grupo de edad pediátrica) a pesar de la remisión de la EC. Asimismo, en pacientes con EII, tanto con EC y CU, informan que lesiones cancerosas y precancerosas orales, tienen un mayor riesgo de tumores de la cavidad bucal, especialmente de la lengua.
Sbeit et al. ⁷¹ 2020 Israel	Revisión sistemática	Identificar las manifestaciones específicas y no específicas más comunes en pacientes con EII	38 artículos (18 artículos relacionados con EC)	5 años (2016-2020)	No específica	Las lesiones específicas histológicamente se caracterizan por la presencia de granuloma, son menos comunes que las inespecíficas y las más comunes son las lesiones induradas en forma de tags, el empedrado y la mucogingivitis, y las menos comunes son tumefacción labial con fisuras verticales, ulceraciones lineales profundas y fisuras labiales en la línea media. En cuanto a las lesiones inespecíficas, por lo general, son secundarios a un estado inflamatorio crónico, desnutrición y efectos secundarios de los medicamentos, y en su mayoría carecen del granuloma patognomónico no caseoso en la evaluación histopatológica. La estomatitis aftosa y la pioestomatitis vegetante son las principales lesiones inespecíficas y las menos comunes incluyen queilitis angular, linfadenopatía submandibular persistente, abscesos bucales recurrentes, eritema perioral con descamación y glositis
Sevilla Rosa ²⁵ 2019 España	Revisión sistemática	Definir el conjunto de manifestaciones a nivel oral de la EII y establecer clasificación entre las que pertenecen a la EC o la CU	45 artículos (18 artículos relacionados con EC)	5 años (2015-2019)	No específica	La tumefacción labial y yugal difusa es persistente, firme a la palpación, indolora y que tiende a afectar los labios, la mucosa yugal y los tejidos blandos faciales. Esta hinchazón afecta a los labios, tanto a uno solo como a los dos, puede extenderse hasta el área perioral e involucrar otras partes de la cara y puede ser difusa y simétrica o localizada. Lesión en empedrado, presenta una apariencia similar a la lesión hallada a nivel intestinal, donde los nódulos linfáticos de la mucosa adquieren forma de placas o pápulas, que simula un empedrado. Estas placas pueden tener un aspecto hiperplásico con ondulaciones y fisuras, se observan en la mucosa yugal y pueden alternarse pliegues de la mucosa con epitelio normal.

Dotson et al. ⁷² 2022 EE. UU	Revisión sistemática	Desarrollar un enfoque sistemático para diagnosticar y tratar las manifestaciones orales comunes de la EII pediátrica.	24 artículos (16 artículos relacionados con EC)	5 años (2018-2022)	Entre 3 a 11 años	Los labios, la mucosa bucal y las encías son los sitios más comunes para las manifestaciones orales en la EC pediátrica, siendo el empedrado y la ulceración las características clínicas más comunes. Los labios pueden presentarse con queilitis angular caracterizado por eritema y/o formación de costras en las comisuras de la boca; esto puede estar asociado con EC activa, infección (<i>Cándida</i> y/o <i>Estafilococo aureus</i>), deficiencias nutricionales (complejo de vitamina B, ácido fólico, hierro y zinc) o acumulación de saliva en las comisuras de la boca. Las úlceras hemorrágicas con costras pueden ser secundarias a reacciones graves a medicamentos. En la lengua las lesiones pueden estar directamente asociado con la EC subyacente, a causa de deficiencias nutricionales (es decir, hierro, ácido fólico, complejo vitamínico B y zinc) que provocan cambios en la lengua, como palidez, glositis y disgeusia.
Lauritano et al. ⁷³ 2019 Italia	Revisión sistemática	Determinar prevalencia de lesiones bucales y evaluación con los síntomas intestinales a través de una revisión sistemática	35 artículos (17 artículos relacionados con EC)	5 años (2015-2019)	Entre 3 a 49 años	La manifestación oral más común es la estomatitis aftosa que ocurre entre aproximadamente 20% en adultos y del 3,2% al 41,7% en niños. Se describen como la presencia de úlceras bucales pequeñas, dolorosas pero benignas, circunscritas por un halo eritematoso, y pueden ser aisladas o formar parte de una estomatitis aftosa recurrente; por lo general, ocurren en la mucosa bucal y labial o en los surcos vestibulares. Las ulceraciones aftosas pueden ser causadas por un déficit de hierro, zinc o vitamina B12 debido a una mala absorción intestinal y sangrado rectal relacionado con la enfermedad principal, o un efecto secundario de su tratamiento farmacológico.
Rogler et al. ¹ 2021 Suiza	Revisión sistemática	Describir la epidemiología, fisiopatología, presentación clínica y tratamiento de las enfermedades inflamatoria intestinal	32 artículos (15 artículos relacionados con EC)	5 años (2017-2021)	No específica	La estomatitis aftosa se presenta con lesiones aftosas típicas similares a las lesiones aftosas en el flegón o el colon: úlceras dolorosas redondas u ovaladas con base pseudomembranosa amarilla y bordes eritematosos, frecuentemente se encuentran en la mucosa bucal o labial. La periodontitis es una afección inflamatoria crónica que conduce a la destrucción del hueso de anclaje y del tejido blando, y se presenta con inflamación gingival, hinchazón y sangrado.

En cuanto a las revisiones sistemáticas, se encontraron un total de 12, tres en formato de tesis y nueve en formato artículo, los autores provienen de América^{23,37,70,72}, Europa^{1,5,19,21,25,73} y Medio Oriente^{31,71}; un estudio³⁷ en el 2016, un estudio²¹ en el 2017, dos estudios^{25,73} en el 2019, tres ^{5,70,71} en el 2020, dos^{1,31} en el 2021 y dos^{23,72} en el 2022, uno¹⁹ en el 2023; 327 estudios relacionados con la enfermedad de Crohn, de los cuales cinco estudios^{1,25,71-73} con un rango de publicación de cinco años, cuatro estudios^{5,31,37,70} con un rango de publicación de 10 años, un estudio¹⁹ con un rango de 11 años, un estudio²¹ con un rango de 15 años y un estudio²³ con un rango de 50 años; solo cinco estudios especifican el intervalo de edad que usaron para incluirlo en la revisión, de 0 a 18 años de edad^{21,23}, más de 20 años de edad¹⁹, entre 3 a 11 años de edad⁷² y entre 3 a 49 años de edad ⁷³. En relación a los resultados, expresan que las manifestaciones bucales son variables en pacientes diagnosticados con EC, destacan la prevalencia, sobre todo en niños, las lesiones más observadas fueron úlceras profundas, estomatitis aftosa, mucosa adoquinada y la mucogingivitis, y las menos comunes son tumefacción labial con fisuras verticales, ulceraciones lineales profundas y fisuras labiales en la línea media.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 8. Síntesis de reporte de caso

Autor, año y lugar	Tipo de estudio	Objetivo	Muestra	Género	Edad	Comorbilidad	Resultados
Salek et al. ¹³ 2014 EE. UU	Reporte de caso	No específica	1 paciente	Masculino	64 años	Comorbilidades: hipertensión arterial y reflujo gastroesofágico	En el examen de cabeza y cuello, se evidenciaron múltiples ulceraciones profundas con apariencia de adoquines que involucraban la mucosa bucal y labial, dichas lesiones median a partir de 393 mm de diámetro el más pequeño y a 15915 mm de diámetro mayor. Las úlceras orales estaban cubiertas por una pseudomembrana distintiva de color blanco grisáceo y eran dolorosas a la palpación.
Antunes et al. ⁷⁴ 2015 Portugal	Reporte de caso	No específica	1 paciente	Masculino	17 años	Sin comorbilidad	Dos meses de evolución de lesiones ulcerosas a nivel de los dientes posteriores del lado derecho e inflamación y pequeñas grietas en ambas comisuras labiales, sin otros síntomas y sin antecedentes de traumatismo o ingestión de tóxicos. Tres meses después de las lesiones bucales aparecieron los síntomas gastrointestinales.
Woo Victoria ¹² 2015 EE. UU	Reporte de caso	Describir a un paciente pediátrico cuya presentación inicial de EC fue eritema y tumefacción gingival multifocal.	1 paciente	Masculino	6 años	Comorbilidad: asma	La madre del paciente informó que los cambios gingivales comenzaron hace siete meses y que el inicio no estuvo asociado con ningún evento incitante e identificable, como traumatismos mecánicos, térmicos y químicos, cambios en la dieta, uso de nuevos productos de higiene dental o exposición a productos o alimentos que contienen canela. El examen intraoral reveló un área de eritema mucoso que afecta desde el incisivo lateral hasta el molar temporario superior derecho; y un área bien definida de eritema que afecta la mucosa alveolar desde el incisivo central hasta el canino temporario inferior derecho. Se produjo un ligero dolor a la palpación suave de los sitios afectados.
Eckel et al. ⁷⁵ 2017 EE. UU	Reporte de caso	Reconocer lesiones orales en la población pediátrica con diagnóstico de EC	1 paciente	Masculino	15 años	Sin comorbilidad	Inicialmente presentó ganglios linfáticos cervicales bilaterales palpables, el cual el medico interpretó que se debía a causa viral y trató de forma conservadora. Aproximadamente un mes después, el paciente desarrolló dolor bucal episódico mientras comía, que evolucionó a sangrado gingival, hinchazón de las mejillas y se asoció con el desarrollo de úlceras superficiales generalizadas con agrupaciones en el paladar blando posterior y los vestíbulos. El paciente también, desarrolló pápulas confluentes de color carne en el vestibulo posterior bilateral, la mucosa bucal y las áreas de las almohadillas retromolares de la boca. Asimismo, en las biopsias tomadas en el momento de la endoscopia fueron notables por una inflamación activa crónica de leve a moderada con granulomas multifocales discretos no caseosos en el tracto gastrointestinal superior e inferior, similares a los de las lesiones de la cavidad oral.

Veiga et al. ⁴⁷ 2023 Portugal	Reporte de caso	Describir un caso de EC orofacial, una presentación rara de la EC.	1 paciente	Masculino	61 años	Comorbilidades: diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, hipercolesterolemia	El examen preliminar reveló mucosa bucal con eritema gingival superior bilateral, ulceración profunda en la zona vestibular de la región de incisivos inferiores y lesiones nodulares, cuyas lesiones se resolvieron con enjuague bucal de betametasona 0,5mg/mL, cuatro veces al día, durante una semana; un mes después de un retiro lento del medicamento, las lesiones disminuyeron. Un mes después aparecieron lesiones nodulares en la mucosa bucal derecha.
Capodiferro et al. ³² 2019 Italia	Reporte de caso	No específica	1 paciente	Masculino	12 años	Sin comorbilidad	Paciente remitido por una gingivitis difusa del maxilar de varios meses de duración, persistente después de la limpieza dental; también, presentó queilitis angular.
Cazacu et al. ²⁸ 2019 Rumanía	Reporte de caso	Describir el inicio atípico de ulceraciones orales y esofágicas en paciente joven con EC	1 paciente	Femenino	23 años	Sin comorbilidad	En el año 2012 presentó disfagia, odinofagia y pirosis que duró tres meses y después de un tratamiento sistémico, una endoscopia de revisión mostró solo pequeñas ulceraciones esofágicas. Tres años después, se produjeron tres episodios recurrentes de odinofagia con intervalos de dos a cuatro meses, con ulceraciones bucales concomitante y disfagia superior casi completa. En el 2017, manifestó un nuevo episodio de disfagia, odinofagia y múltiples ulceraciones bucales y nodulares.
Chang et al. ³³ 2019 EE. UU	Reporte de caso	No específica	1 paciente	Masculino	12 años	Sin comorbilidad	Presentó hinchazón idiopática persistente del labio inferior
Dimmock et al. ³⁶ 2019 Francia	Reporte de caso	No específica	1 paciente	Masculino	20 años	Sin comorbilidad	Presentó queilitis angular dolorosa y pruriginosa de 10 días de evolución, un mes después de medicación con antibiótico realizaron una biopsia ante la persistencia de las lesiones, en el que los resultados arrojaron una mucosa ulcerada con predominio de exocitosis, que forma pústulas superficiales, corion con denso infiltrado inflamatorio.
Nóbrega et al. ³⁰ 2018 Francia	Reporte de caso	Describir la aparición de pioestomatitis vegetante en paciente con EC	1 paciente	Masculino	66 años	Comorbilidad: hipertensión arterial	Presentó lesiones exo y endobucales de rápido desarrollo; lesiones costrosas en el bermellón del labio inferior y pústulas blanquecinas en el bermellón del labio superior; y en la cara interna del labio inferior se encontraron lesiones blanquecinas y ulceradas.
Huang et al. ²⁶ 2020 China	Reporte de caso	No específica	1 paciente	Femenino	11 años	Sin comorbilidad	A los 3 años le diagnosticaron EC, fue remitida al hospital infantil debido a úlceras orales aftosas dolorosas recurrentes, dichos síntomas desaparecieron después de tomar medicamento. Luego periódicamente experimenta dolor abdominal, diarrea, heces con sangre y úlceras mucosa aftosas. A los 11 años, descubrió nuevamente úlceras bucales irregulares esparcidas por toda su cavidad bucal, paladar en empedrado y tags mucosos

Nylund et al. ⁷⁷ 2023 Finlandia	Reporte de caso	No especifica	1 paciente	Femenino	18 años	Sin comorbilidad	Intraoralmente, las encías interproximales estaban inflamadas, con algunas pseudobolsas periodontales de 4 mm de profundidad. El índice de sangrado al sondaje (BOP) fue del 18% y una encía edematosa e hiperplásica en el maxilar de incisivo a premolar derecho. El examen histológico, reveló un epitelio superficial normal con una ligera disminución en la cohesión celular; debajo del epitelio, entre las células inflamatorias, se observaron estructuras de granuloma con células gigantes histiocíticas y multinucleadas.
Alrashdan y Rima ³⁴ 2021 EE. UU	Reporte de caso	No especifica	1 paciente	Masculino	23 años	Sin comorbilidad	El examen intraoral reveló la presencia de varias úlceras de tipo aftosa, particularmente en la mucosa labial inferior, dolorosa y persistente de 3 meses de duración y tumefacción difusa e indolora del labio inferior.
Hidalgo et al. ⁷⁸ 2020 España	Reporte de caso	No especifica	1 paciente	Femenino	5 años	Sin comorbilidad	En la exploración física destaca edema labial, más evidente en el labio superior, indoloro, endurecido a la palpación, sin afectación de mucosa oral ni otras lesiones asociadas a otros niveles, refieren un curso intermitente, sin poder relacionarlo con ningún posible desencadenante.

www.bdigital.ula.ve

En cuanto los reportes de caso, existe un total de 14 artículos publicados, los autores provienen de América^{12,13,33,34,75}, Europa^{28,30,32,36,47,74,77,78} y Asia Oriental²⁶; un estudio¹³ fue publicado en el año 2014; dos estudios^{12,74} en el año 2015, un estudio⁷⁵ en el año 2017, un estudio³⁰ en el año 2018, cuatro estudios^{28,32,33,36} en el año 2019, dos estudios^{26,78} en el año 2020, un estudio³⁴ en el 2021 y dos estudios^{47,77} en el año 2023; 10 reportes son de pacientes del género masculino y cuatro del género femenino; tres pacientes eran niños, cinco pacientes eran adolescentes, tres eran adultos y tres eran adultos mayores; solo cuatro pacientes^{12,13,30,34} presentaron comorbilidad entre ellas se encuentra hipertensión arterial, reflujo gastroesofágico, asma y diabetes mellitus tipo II. En cuanto a los resultados, de las lesiones específicas los estudios de Salek et al.¹³ diagnosticaron mucosa en empedrado, que involucró mucosa bucal y labial entre el borde del bermellón y vestíbulo bucal, las úlceras estaban cubiertas por una pseudomembrana de color blanco grisáceo y dolorosas a la palpación; el estudio de Woo Victoria¹² y Antunes et al.⁷⁴ diagnosticaron úlceras profundas, en el primer estudio el paciente presentó un eritema mucoso que afectó desde el incisivo lateral hasta el primer molar temporario superior derecho y desde el incisivo central hasta el canino temporario inferior derecho¹² y en el segundo estudio el paciente presentó úlceras profundas a nivel de los dientes posteriores del lado derecho y síntomas gastrointestinales después de las lesiones bucales⁷⁴; Nylund et al.⁷⁷ diagnosticaron mucogingivitis, el paciente presentó encías interproximales inflamadas con algunas pseudobolsas periodontales; Chang et al.³³, Alrashdan and Rima³⁴ y Hidalgo et al.⁷⁸ diagnosticaron tumefacción labial, en dos casos afectó el labio inferior y un caso el labio superior, hinchazón indolora, idiopática y endurecido a la palpación; en el estudio de Veiga et al.⁴⁷ el paciente presentó tres lesiones específicas (mucosa en empedrado, mucogingivitis y úlceras profundas) lesiones nodulares y úlceras profunda en la zona vestibular de la región de incisivos inferiores, y mucosa bucal con eritema gingival superior bilateral; y en el estudio Cazacu et al.²⁸ el paciente presentó dos lesiones específicas, las úlceras profunda en el año 2012 y cinco años después manifestó mucosa en empedrado. De las lesiones inespecíficas, Mohammad y Safadi³⁴ diagnosticaron estomatitis aftosa, las úlceras se ubican en la mucosa del labio inferior, dolorosas y persistentes de tres meses de duración; Antunes et al.⁷⁴ diagnosticaron queilitis angular, que se caracterizó por una inflamación y pequeñas grietas en ambas comisuras labiales; Nóbrega et al.³⁰ y Dimmock et al.³⁶ diagnosticaron pioestomatitis vegetante,

lesiones de rápido desarrollo, lesiones costrosas en comisuras y en el bermellón del labio superior e inferior; tres casos presentaron lesiones específicas e inespecíficas, Huang et al.²⁶ reportan que la paciente a los tres años de edad le diagnosticaron EC. Presentaba úlceras tipo aftosa, dolorosas y recurrente que desaparecieron al tomar medicamento y después a los 11 años de edad manifestó mucosa en empedrado y tags mucoso; en el caso de Capodiferro et al.³² diagnosticaron mucogingivitis, el cual fue una gingivitis difusa del maxilar superior persistente después de una limpieza dental y queilitis angular de ambos lados; y en el caso de Eckel et al.⁷⁵ al paciente le diagnosticaron estomatitis aftosa, la cual apareció un mes después de que los ganglios linfáticos se inflamaran, las úlceras fueron superficiales generalizadas con agrupación en el paladar blando posterior y también presentó mucosa en empedrado, se caracterizó por pápulas confluentes de color carne en el vestíbulo posterior bilateral y en las almohadillas retromolares.

Tabla 9. Síntesis de estudios de casos y controles

Autor o autores, año y lugar	Tipo de estudio	Objetivo	Muestra	Género	Edad	Comorbilidad	Resultados
Bertl et al. ³⁵ 2024 Austria	Estudios de casos y controles	Describir la frecuencia de lesiones orales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) en comparación con controles.	370 pacientes (127 con EC, 138 con CU y 105 sin EII)	Masculino y femenino	promedio de 49 años	Sin comorbilidad	En cuanto a los pacientes con EC, el 74,5% eran femenino y el 25,5% masculino. En cuanto a las características bucales, el 84,3% presentaban más de 20 dientes, el 67% presentaba periodontitis moderada generalizada, solo el 35% presentaron edema labial superior e inferior y el 24% presentó lesiones en forma de pápulas a nivel de mucosa bucal.
Favia et al. ² 2020 Italia	Estudio de casos	Describir el agrandamiento persistente de los tejidos blandos de la región oral y maxilofacial en pacientes con EC	8 pacientes	Masculino y femenino	entre 9 y 13 años	Sin comorbilidad	En el examen clínico detectaron inflamaciones difusas de la mucosa bucal y labial en cinco de ocho pacientes; en cuatro pacientes observaron empedrados bucales, queilitis y gingivitis; estomatitis aftosa de forma menor en tres

							pacientes; mientras que detectaron en dos pacientes ulceración palatina y un paciente presentó glositis.
Haaramo et al. ²⁷ 2018 Finlandia	Estudios de casos y controles	Describir la presencia de manifestaciones orales en pacientes de edad adulta con EC	24 pacientes con EC y 22 controles sanos	Masculino y femenino	edad promedio de 22 años	Sin comorbilidad	De los pacientes con EC, 14 (58,3%) informaron presentar síntomas orales antes del diagnóstico de EC, todos los hallazgos se registraron como leve, el más común fue queilitis; solo en dos pacientes la mucosa oral y el surco gingival fueron afectados con úlcera aftosa. En cuanto al estado dental, 37% presentó caries dental, todos tenían gingivitis.
Estrada et al. ¹¹ 2023 Cuba	Estudios de casos y controles	Identificar las manifestaciones clínicas bucales de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa	50 pacientes (20 con EC y 30 con CU)	Masculino y femenino	Entre 60 y 89 años	Comorbilidad: hipertensión y diabetes mellitus tipo II	En cuanto a los signos clínicos bucales, reflejaron que la lesión inespecífica más común fue la estomatitis aftosa, el dorso de la lengua fue el sitio de predilección para su instalación con 15 casos, seguido de la mucosa de los labios 4 casos.

En relación a los estudios de casos y controles, los autores provienen de América¹¹ y Europa^{2,27,35}, publicados en el año 2018, 2020, 2023, 2024. Un estudio realizó una comparación con pacientes sanos, dos estudios comparó con pacientes con colitis ulcerosa y un estudio solo evaluó a 8 pacientes con EC; existen 179 pacientes diagnosticados con EC, 168 con colitis ulcerosa y 22 pacientes sanos; en todos los estudios involucraron ambos géneros masculino y femenino; entre las manifestaciones bucales están edema labial superior e inferior, lesiones en forma de pápulas, inflamación difusa de la mucosa bucal y labial, estomatitis aftosa, queilitis angular, y otras lesiones como periodontitis moderada generalizada, glositis, úlcera palatina, gingivitis y caries dental.

Tabla 10. Síntesis de estudios de cohortes

Autor o autores, año y lugar	Objetivo	Muestra	Género	Edad	Comorbilidad	Resultados
Klichowska et al. ²² 2021 Polonia	Determinar los cambios en la cavidad bucal en el momento de diagnóstico de EII en niños y adolescente	49 pacientes (16 con EC y 32 con colitis ulcerosa)	Masculino y femenino	entre 6 y 17 años	Sin comorbilidad	En el grupo de estudio de los niños con EC presentaron cambios dentro de la mucosa oral, observaron con mayor frecuencia estomatitis aftosa (23,5%)
Kayar et al. ²⁹ 2022 Turquía	Describir las manifestaciones orales en la cohorte de pacientes con EC con un seguimiento de 15 años	336 pacientes	Masculino y femenino	entre 17 y 40 años	Sin comorbilidad	El 45,5% presentó EC con afectación ileocólica de tipo inflamatorio; el 32% de los casos presentaron úlceras aftosas recurrentes, el 42% tenían síntomas asociados antes del diagnóstico de EC y 58% de los pacientes fueron diagnosticados durante el curso de la EC.
Khozeimeh et al. ⁷⁶ 2021 Irán	Determinar la frecuencia de manifestaciones orales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) remitidos a centros de salud en Isfahan en 2019	161 pacientes (98 con EC y 63 con colitis ulcerosa)	Masculino y femenino	entre 19 y 42 años	Sin comorbilidad	En el examen de la mucosa oral, mucosa bucal y mucogingival, presentó el 24% úlceras aftosas, en su mayoría aparecieron un año antes del diagnóstico de la enfermedad de EC. La frecuencia de sequedad de boca (xerostomía), cambios en el gusto y sensación de sabor ácido en los pacientes fue de 31,1%, 6,2% y 6,2% respectivamente.

En relación a los estudios de cohortes, los autores proviene de Europa²² y Medio Oriente^{29,76} ; participaron un total de 596, de los cuales 450 padecen de EC; participaron ambos género masculino y femenino en todos los estudios, en edades que van desde los 6 años de edad hasta 89 años de edad; en cuanto a los resultados, la lesión más reportada fue la inespecífica como la estomatitis aftosa en el dorso de la lengua y en la mucosa labial, las lesiones aparecieron antes o durante el diagnóstico de EC, en el estudio de Khozeimeh et al.⁷⁶ expresan que aparecieron un año antes del diagnóstico de la enfermedad.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La mucosa bucal se ve afectada por una amplia variedad de condiciones sistémicas, el cual se atribuye al entorno bucal dinámico y a la tasa de renovación celular relativamente rápida, lo que hace que el epitelio bucal sea sensible a alteraciones sistémicas menores; por tanto, las manifestaciones bucales podrían representar los primeros signos de muchas enfermedades, y a su vez, significa que los odontólogos pueden ser los primeros en encontrar signos o síntomas que sugieran trastornos sistémicos; por lo tanto, es imperativo que se realice de forma rutinaria un examen cuidadoso y completo^{23,29,69-71}.

Si bien la patogénesis exacta de la EC no se ha identificado completamente, plantean que tiene un trasfondo complejo que involucra una interacción entre factores genéticos y ambientales que resulta en una respuesta inflamatoria inapropiada del huésped a los microbios del tracto gastrointestinal en un individuo genéticamente susceptible^{12,17,20}. Es una enfermedad crónica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que incluyen la afectación de la cavidad bucal, la frecuencia precisa es difícil establecer porque los pacientes con EC también pueden desarrollar lesiones comunes que pueden no estar relacionadas con su enfermedad sistémica; además, las lesiones bucales pueden desarrollarse antes del diagnóstico de EC^{2,31,35}.

De tal manera, que las lesiones bucales puede ser el hallazgo inicial en pacientes con EC, pero las lesiones orales sin afectación gastrointestinal es un caso que rara vez se reporta en la literatura; tal es el caso realizado por Salek et al.¹³, un hombre afroamericano de 64 años se presentó en la clínica de la facultad de odontología Ostrow, Sur de California, quejándose de dolor en la boca exacerbado por las comidas picantes, en el que tres décadas antes tenía numerosas úlceras que eran similares y que se resolvían de forma intermitente, pero que en los últimos años habían aumentado en gravedad, con antecedentes de EC que estuvo en remisión durante tres décadas. Presentó úlceras cubiertas por una pseudomembrana distintiva de color blanco grisáceo y dolorosas a la palpación en forma de empedrado en la mucosa bucal, pero sin signos ni síntomas gastrointestinales.

En cuanto a su ubicación, los labios, mucosas y encías son los lugares donde se encontraron la mayoría de ellos; sin embargo, algunos casos muestran lesiones a nivel piso de boca, región retromolar y paladar; la mayoría de los casos presentados fueron diagnosticados de EC como consecuencia de las manifestaciones bucales, las lesiones descritas fueron examinadas microscópicamente y los hallazgos se resumen como inflamación granulomatosa difusa no caseificante con infiltrado linfocitario y presencia de células gigantes multinucleadas, monocitos y células plasmáticas.

En las manifestaciones específicas hay afectación directa de las membranas mucosas como resultado del mismo proceso patológico de la EC^{14,15,21} entre las más frecuente en la presente revisión fue mucosa en empedrado, mucogingivitis y tumefacción labial.

Ribaldone et al.⁵ en su revisión sistemática describe la lesión en empedrado o adoquinada como una mucosa hinchada y fisurada con corrugación y apariencia hiperplásica de la mucosa se asemeja a un "adoquín", consisten en pápulas del color de la mucosa que producen placas firmes en la mucosa bucal y el paladar, pueden causar dolor, que dificulta el habla y la alimentación.

También, en dicha revisión expresan que los labios son los más comúnmente afectados y generalmente son indoloros, sensibles y firmes a la palpación^{5,26}. Sirva de ejemplo, el reporte de caso publicado por Hidalgo et al.⁷⁸ cuya paciente femenina de 5 años de edad acude al pediatra por inflamación y eritema peribucal de 12 meses de evolución, al realizarse la exploración física destaca edema labial, más evidente en el labio superior, indoloro, endurecido a la palpación, sin afectación de mucosa bucal ni otras lesiones asociadas a otros niveles con un curso intermitente.

De los estudios que diagnosticaron mucogingivitis, Veiga et al.⁴⁷ reportan que el paciente masculino de 61 años de edad con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo II e hipercolesterolemia, fue remitido a la unidad de estomatología del Hospital Universitario de Lisboa, el examen preliminar reveló mucosa bucal con eritema gingival bilateral, ulceración profunda en la zona vestibular en la región de incisivos inferiores y lesiones nodulares, cuyas lesiones se resolvieron con enjuague bucal de betametasona

0,5mg/mL, cuatro veces al día, durante una semana; un mes después de un retiro lento del medicamento, las lesiones disminuyeron; y un mes después aparecieron lesiones nodulares en la mucosa bucal derecha.

En el caso reportado por Chang et al.³³ el paciente de 12 años de edad presentó tumefacción del labio inferior, el cual apareció antes que los signos gastrointestinales como manifestación temprana de la EC, donde inicialmente negó síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal y diarrea. Por lo tanto, Favia et al² afirman que las manifestaciones orales en niños con EC son poco comunes y pueden preceder o coincidir con lesiones inflamatorias intestinales, lo que frecuentemente lleva a un diagnóstico tardío; Pecci et al.¹⁹ y Capodiferro et al.³² coinciden que es importante reconocer las lesiones bucales en la población pediátrica, ya que a menudo la enfermedad presenta un curso más complicado en comparación con los pacientes adultos, con un impacto potencial en el crecimiento, el desarrollo puberal y emocional.

Así mismo, el caso reportado por Huang et al.²⁶ una niña de 12 años de edad mostró manifestaciones bucales específicas, que incluyen mucosa en empedrado, tags mucoso y úlceras aftosas recurrentes; también, padecía una destrucción periodontal grave, incluida recesión gingival y resorción ósea alveolar, el cual, según el conocimiento de la literatura existente, este es el primer informe que describe la pérdida alveolar en niños con EC, parece ser el resultado de una disminución de la biodiversidad y de la perturbación de la comunidad microbiana local.

De las manifestaciones inespecíficas la más frecuente fue la estomatitis aftosa, Gordo Neira⁷⁰ describe que son llagas dolorosas que aparecen en la boca, generalmente en el interior de los labios, la parte inferior de la boca y en las encías lejos de los dientes, pueden ocurrir después del control de la enfermedad, aunque su aparición puede aumentar durante un brote y puede ser la primera manifestación que se produce fuera del intestino.

También se observa lesiones, que provienen principalmente de malabsorción intestinal y anemia, como es la queilitis angular, que dura varias semanas o incluso aparecen durante un mes, ya que son causada principalmente por el estado del brote, por lo que al mejorar la digestión desaparecen^{70,74,75}. En el caso Haaramo et al²⁷ encontraron que

de los pacientes con EC, 14 (58,3%) informaron presentar síntomas orales antes del diagnóstico de EC, todos los hallazgos se registraron como leve, el más común fue queilitis angular.

Sólo dos reportes de caso, Nóbrega et al.³⁰ y Dimmock et al.³⁶, diagnosticaron piostomatitis vegetante (PV), es una enfermedad no específica en EC, dichos autores coinciden que es un trastorno poco común y benigno caracterizado por afectación mucocutánea y asociado con enfermedad inflamatoria intestinal; son pústulas de color blanco amarillento que pueden localizarse en toda la mucosa oral, generalmente respeta piso de boca, lengua y paladar; la evolución de las pústulas es hacia la erosión y la ulceración, la confluencia de erosiones, denominadas "huellas de caracol", son características de la PV.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

A partir de la revisión realizada, se puede concluir que:

- Las manifestaciones clínicas de la cavidad bucal en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn (EC) abarcan tanto lesiones bucales específicas como no específicas de esta condición sistémica, son el primer signo de la enfermedad o se encuentran lesiones bucales e intestinales simultáneamente y pueden servir como indicadores tempranos para el diagnóstico, que provocan dolor y molestias al paciente en su vida cotidiana, a veces acompañados de síntomas gastrointestinales; el tiempo de permanencia en boca no está bien definido, ya que en algunos pacientes las lesiones pasan desapercibidas y en otros hay recidivas.
- En cuanto a las lesiones bucales específicas de la EC, se destacan la mucosa en empedrado, la mucogingivitis y la tumefacción labial, estas manifestaciones suelen ser dolorosas, dificultan la alimentación y el habla de los pacientes, y en algunos casos pueden preceder o coincidir con los signos y síntomas gastrointestinales, y retrasar el diagnóstico, especialmente en la población pediátrica.
- Por otro lado, las lesiones bucales no específicas más comúnmente reportadas en pacientes con EC incluyen la estomatitis aftosa recurrente y la queilitis angular, estas se asocian frecuentemente a malabsorción intestinal y anemia, puede aparecer incluso durante períodos de remisión de la enfermedad. Además, se ha descrito la asociación de la EC con la piostomatitis vegetante, una enfermedad mucocutánea poco común pero que puede ser un indicador de enfermedad inflamatoria intestinal subyacente.
- En conjunto, estas manifestaciones bucales, tanto específicas como inespecíficas, resaltan la importancia de que los odontólogos estén familiarizados con el amplio espectro de presentaciones orales que pueden acompañar a la EC, de tal manera que

un examen bucal exhaustivo y un alto índice de sospecha pueden facilitar el diagnóstico temprano de esta enfermedad sistémica, lo cual permite un manejo integral y oportuno de los pacientes.

6.2 Recomendaciones

- Implementar un manejo interdisciplinario de los pacientes con EC.
- Fortalecer la educación de los pacientes afectados por esta patología, para que tengan más conocimiento sobre las alteraciones bucales y puedan ser manejadas de una manera más efectiva.
- Reforzar a los odontólogos la necesidad de conocer estas manifestaciones, para ayudar en el diagnóstico temprano.
- Desarrollar una investigación de campo de pacientes con diagnóstico de EC en el estado Mérida-Venezuela, para identificar las manifestaciones específicas e inespecíficas en dicha población.

www.bdigital.ula.ve

Referencias bibliográficas

1. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. [Internet] 2021 [citado el 21 de noviembre de 2023];161(4):1118-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34358489/>
2. Favia G, Limongelli L, Tempesta A, Maiorano E, Capodiferro S. Oral lesions as first clinical manifestations of Crohn's disease in paediatric patients: A report on 8 cases. *Eur J Paediatr Dent*. [Internet] 2020 [citado el 22 de noviembre de 2023];21(1):66-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183532/>
3. Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2020 [citado el 25 de noviembre de 2023];18(6):1268-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676360/>
4. Játiva P. Evaluación del impacto del retardo del diagnóstico sobre la evolución clínica y endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, atendidos en dos centros de atención médica en Quito - Ecuador, desde enero 2009 hasta marzo 2017. [Internet] [Tesis pregrado] 2018 [citado el 08 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/2971195>
5. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Oral Manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non-invasive surrogate markers of disease activity. *Medicines*. [Internet] 2020 [citado el 21 de noviembre de 2023];7(6):33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560118/>
6. Poyato-Borrego M, Segura-Egea JJ, Martín-González J, et al. Prevalence of endodontic infection in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. [Internet] 2021 [citado el 21 de noviembre de 2023];26(2):208-215. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32851982/>
7. Martínez M., Viada J. Enfermedad de Crohn. *Rev Form Contin la Soc Española Med la Adolesc*. [Internet] 2015 [citado el 13 de noviembre de 2023]; 2:54-62.

Disponible en: https://www.adolescenciasema.org/wp-content/uploads/2015/06/adolescere-2015-vol3-n2_54-62_Enfermedad_de_Crohn.pdf

8. Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, et al. Should we divide Crohn's disease into ileum-dominant and isolated colonic diseases? Clin Gastroenterol Hepatol [Internet] 2019 [citado el 22 de noviembre de 2023];17(13):2634-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31009791/>
9. Juliao-Baños F, Arrubla M, Osorio L, et al. Characterization and prevalence of extraintestinal manifestations in a cohort of patients with inflammatory intestinal disease in Medellin, Colombia. Gastroenterol Hepatol. [Internet] 2021 [citado el 14 de diciembre de 2023];44(6):398-404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172691/>
10. Li Y, Chen B, Gao X, et al. Current diagnosis and management of Crohn's disease in China: results from a multicenter prospective disease registry. BMC Gastroenterol. [Internet] 2019 [citado 09 de noviembre de 2023];19(1):1-14. Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-019-1057-2>
11. Estrada-Pereira G, Díaz-Fondén J, & Pérez-Sardinas Y. Manifestaciones bucales de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en adultos mayores. Acta Odontológica Colombia. [Internet] 2023 [citado el 09 de noviembre de 2023];13(2):32-43. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/106261>
12. Woo V. Oral manifestations of Crohn's disease: a case report and review of the literature. Case Rep Dent. [Internet] 2015 [citado el 09 de noviembre de 2023]; 2:1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240765/>
13. Salek H, Balouch A, Sedghizadeh PP. Oral manifestation of Crohn's disease without concomitant gastrointestinal involvement. Odontology. [Internet] 2014 [citado el 11 de noviembre 2023];102(2):336-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652884/>
14. Chin YH, Ng CH, Lin SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence, risk factors and outcomes of upper gastrointestinal tract Crohn's

- disease. *Dig Liver Dis* [Internet] 2021 [citado el 11 de noviembre de 2023];53(12):1548-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34412995/>
15. Sohn J, Li L, Zhang L, et al. Periodontal disease is associated with increased gut colonization of pathogenic haemophilus parainfluenzae in patients with Crohn's disease. *Cell Rep.* [Internet] 2023 [citado el 11 de noviembre de 2023];42(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36774550/>
16. Kim ES, Kim MJ. Upper gastrointestinal tract involvement of Crohn disease: clinical implications in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr.* [Internet] 2022 [citado el 11 de noviembre de 2023];65(1):21-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34530520/>
17. Müller S. Non-infectious granulomatous lesions of the orofacial region. *Head Neck Pathol* [Internet] 2019 [citado el 13 de noviembre de 2023];13(3):449-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684712/>
18. Hu S, Mok J, Gowans M, Ong DEH, Hartono JL, Lee JWJ. Oral microbiome of Crohn's disease patients with and without oral manifestations. *J Crohn's Colitis* [Internet] 2022 [citado el 13 de noviembre de 2023];16(10):1628-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35511486/>
19. Pecci-Lloret MP, Ramirez-Santisteban E, Hergueta-Castillo A, Guerrero-Gironés J, Oñate-Sánchez RE. Oral manifestations of Crohn's disease: a systematic review. *J Clin Med.* [Internet] 2023 [citado el 13 de noviembre de 2023];12(20). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37892587/>
20. Tan CXW, Brand HS, Qaddour O, et al. Knowledge and interdisciplinary communication of gastroenterologists and dentists in the Netherlands about gastrointestinal diseases with oral manifestations. *Crohn's & Colitis 360* [Internet] 2022 [citado el 25 de noviembre de 2023]; 4:1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9802256/pdf/otac006.pdf>
21. Skrzat A, Olczak-Kowalczyk D, Turska-Szybka A. Crohn's disease should be considered in children with inflammatory oral lesions. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* [Internet] 2017 [citado el 16 de noviembre de 2023];1(2):199-203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27896868/>

22. Klichowska-Palotka M, Komsta A, Pac-Kożuchowska E. The condition of the oral cavity at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *Sci Rep* [Internet] 2021 [citado el 16 de noviembre de 2023];11(1):8-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8578335/>
23. Vilches M. Manifestaciones en mucosa oral de enfermedades gastrointestinales en niñas, niños y adolescentes: una revisión sistemática. Universidad de Chile Facultad de Odontología [Internet] [Tesis de pregrado] 2022 [citado el 16 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/192131>
24. Melero Alarcón C, Montañés de la Fuente A, Solís González S, Grande Boloque R, Peña Cardelles J, et al. Manejo y consideraciones clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en la consulta dental. *Cient DDent* [Internet]. 2018;15(1):31-5. [citado el 16 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://coem.org.es/pdf/publicaciones/cientifica/vol15num1/5enfermedadintestinal.pdf>
25. Sevilla R. Manifestaciones orales de la enfermedad inflamatoria intestinal. Universidad de Sevilla, Facultad de Odontología. [Internet] [Tesis de pregrado] 2019. [citado el 18 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/104242>
26. Huang ML, Wu YQ, Ruan WH. A rare case of pediatric Crohn's disease and alveolar bone loss: a report and review. *Transl Pediatr.* [Internet] 2020 [citado el 18 de noviembre de 2023];9(5):720-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7658762/>
27. Haaramo A, Alapulli H, Aine L, et al. Oral and otorhinolaryngological findings in adults who were diagnosed with pediatric onset Crohn's disease: a controlled study. *J Clin Gastroenterol.* [Internet] 2018 [citado el 18 de noviembre de 2023];53(7):269-275. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912762/>
28. Cazacu SM, Ghiluşi MC, Ivan ET, et al. An unusual onset of crohn's disease with oral aphthosis, giant esophageal ulcers and serological markers of cytomegalovirus and herpes virus infection: A case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* [Internet] 2019 [Citado el 18 de noviembre de 2023];60(2):659-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31658341/>

29. Kayar Y, Dertli R, Konür Ş, et al. Mucocutaneous manifestations and associated factors in patients with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol*. [Internet]2022 [citado el 18 de noviembre de 2023];33(11):945-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9797716/>
30. Nóbrega VG, Silva I, Brito BS, Silva J, Silva M, Santana GO. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arq Gastroenterol*. [Internet] 2018 [citado 20 de noviembre de 2023];55(3):290-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540094/>
31. Al-Zahrani MS, Alhassani AA, Zawawi KH. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity. *Saudi Dent J* [Internet] 2021 [citado el 20 de noviembre de 2023]; 33:835-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8665164/>
32. Capodiferro S, Maiorano E, Limongelli L, Tempesta A, Favia G. Cheilitis and gingivitis as first signs of Crohn's disease in a pediatric patient. *Clin Case Reports*. [Internet] 2019 [citado el 20 de noviembre de 2023];7(2):387-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389475/>
33. Chang J, Li CC, Ahtari M, Stoufi E. Crohn's disease initiated with extraintestinal features. *BMJ Case Rep*. [Internet] 2019; [citado el 20 de noviembre de 2023] 12(4):1-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005876/>
34. Alrashdan M, Rima S. Crohn's disease initially presenting with oral manifestations and managed with ustekinumab: a case report. *Spec Care Dent*. [Internet] 2021 [citado el 20 de noviembre de 2023];41(5):634-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905564/>
35. Bertl K, Burisch J, Pandis N, Klinge B, Stavropoulos A. Patients with inflammatory bowel disease have more oral health problems and higher costs of professional dental care than healthy controls: the periodontitis prevalence in ulcerative colitis and Crohn disease case-control study. *J Periodontol*. [Internet] 2024 [citado el 20 de noviembre de 2023]; 95(2):159-174. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37469002/>
36. Dimmock M, Mendes LC, Albluwi S, et al. An oral manifestation of IBD: pyostomatitis vegetans, about two cases. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* [Internet]

- 2019 [citado el 21 de noviembre de 2023] ;120(4):375-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035024/>
37. Tan CX, Brand HS, de Boer NK, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and thir oro-dental manifestations: Part 1: Crohn’s disease. Br Dent J [Internet] 2016 [citado el 25 de noviembre de 2023];221(12):794-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27982000/>
38. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis. Clin Dermatol. [Internet] 2016 [citado el 14 de diciembre de 2023]; 34:475-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343962/>
39. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn’s disease. Lancet. [Internet] 2016 [citado el 25 de noviembre de 2023]; 16:1741-1755. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914655/>
40. Cicero A. Enfermedad de Crohn en Atención Primaria Crohn disease in Primary Health Care. Universidad de Cantabria. [Internet] [Tesis pregrado] 2018 [citado el 08 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.healthcentral.com/condition/crohns-disease/the-day-i-finally-got-diagnosed-with-crohns?ap=800&kw=crohns&mt=b&aid={campaignname}&sec={adgroupname}&gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwsaqzBhDdARIsAK2gqnfIpCdxhoej_vyr7NufAw_8696gNXpvRtRknodqymt2cHKPaG9FAjcaAsuwEALw_wcB
41. Laube R, Liu K, Schifter M, Yang JL, Suen MK, Leong RW. Oral and upper gastrointestinal Crohn’s disease. J Gastroenterol Hepatol. [Internet] 2018 [citado el 25 de noviembre de 2023];33(2):355-64. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708248/>
42. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clin Proc [Internet] 2017 [citado el 22 de noviembre de 2023];92(7):1088-103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601423/>
43. Valentini G, D’Agostino S, Ferrara E, Dolci M. Patients-reported oral manifestations in coeliac disease and inflammatory bowel diseases: an italian survey. Oral. [Internet] 2023 [citado el 30 de noviembre de 2023];3(3):316-24. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2673-6373/3/3/26>

44. Gaddey H. Oral manifestations of systemic disease. *Gen Dent.* [Internet] 2017 [citado el 22 de noviembre de 2023];65(6):23-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099362/>
45. Alawi F, Shields BE, Omolehinwa T, Rosenbach M. Oral Granulomatous Disease. *Dermatol Clin* [Internet] 2020 [citado el 22 de noviembre de 2023];38(4):429-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892852/>
46. Berger TD, Lee HM, Padmanaban LR, et al. Clinical Features and Outcomes of Paediatric Patients with Isolated Colonic Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* [Internet] 2022 [citado el 25 de noviembre de 2023];74(2):258-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694270/>
47. Veiga F, Leite PM, Ferrão J, Prates MM, Fonseca LS. Rare Oral Crohn's Disease: A Case Report. *Cureus.* [Internet] 2023 [citado el 25 de noviembre de 2024];15(5):13-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37332430/>
48. Ordás I. Enfermedad de Crohn. Universidad Oberta de Catalunya [Internet] [Tesis pregrado] 2017 [citado el 25 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/144327/7/Enfermedad%20inflamatoria%20intestinal_Portada.pdf
49. Barreiro-de Acosta M, Molero A, Artime E, et al. Epidemiological, clinical, patient-reported and economic burden of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) in Spain: a systematic review. *Adv Ther.* [Internet] 2023 [citado el 25 de noviembre de 2023];40(5):1975-2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928496/>
50. Zobot G, Cassol O, Quaresma A, Gonçalves Filho F, Baima J, et al. (2022). Tratamiento cirúrgico de pacientes adultos com doença de Crohn e retocolite ulcerativa: um consenso da Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB). *Arq. gastroenterol* [Internet] 2022 [citado el 30 de noviembre de 2023];1-19. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/gim/resource/en,au:%22Martins%20Neto,%20Viviana%22/biblio-1429855>
51. Biemans V, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC registry, a nationwide prospective observational

- cohort study. *Journal Crohn's Colitis*. [Internet] 2020 [citado el 30 de noviembre de 2023];14(1):33-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31219157/>
52. Buchbender M, Fehlhofer J, Proff P, et al. Expression of inflammatory mediators in biofilm samples and clinical association in inflammatory bowel disease patients-a preliminary study. *Clin Oral Investig* [Internet] 2022 [citado el 30 de noviembre de 2023];26(2):1217-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8816497/>
53. Oliveira T. Assessment of self-perceived oral health among patients with Crohn's disease. Universidad Federal de Rio de Janeiro. [Internet] [Tesis pregrado] 2023. [citado el 05 de diciembre de 2023]; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/266766852_Production_of_an_oral_health_indicator_for_the_elderly
54. Ballester M. Enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc)* [Internet] 2017 [citado el 05 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.036>
55. León Cruz A, Yobal C, Muñoz V, Flores A. Estomatitis aftosa recurrente: reporte de un caso. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana* [Internet] 2022 [citado el 05 de diciembre de 2023];13(2):159. Disponible en: https://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol22_num1/articulos/Estomatitis.pdf
56. Armas L. Eficiencia de dos terapias naturales en la remisión del dolor en la estomatitis aftosa recurrente. *Angew Chemie Int Ed* [Internet] 2017 [citado el 05 de diciembre de 2023];6(11):5-24. Disponible en: <http://estomatologia2015.sld.cu/index.php/estomatologia/nov2015/paper/viewFile/939/365>
57. Rodríguez-Archilla A, Raissouni T. Estudio clínico de 200 pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Gac Med Mex*. [Internet] 2018 [citado el 09 de diciembre de 2023];154(2):165-71. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2018/gm182d.pdf>
58. Troya Borges E, Martínez Abreu J, Padilla Suárez E, Iglesias López N, Ramos Ortega A. La estomatitis aftosa recurrente y las situaciones de estrés como factor de

- riesgo. Rev Médica Electrónica. [Internet] 2014 [citado el 09 de diciembre de 2023];36(6):799-812. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242014000600001&script=sci_abstract
59. Pérez A. Glositis comunes y su relación con patologías orgánicas. Rev Mex Cirugía Bucal y Maxilofac. [Internet] 2017 [citado el 09 de diciembre de 2023];13(3):83-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75591>
60. Ruiz Á. Epidemiología clínica, investigación clínica aplicada. 2^{da} edición. Bogotá, Editorial medica panamericana; 2015. 2017 [citado el 026 de julio de 2024]; Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/international/autor/alvaro-ruiz-morales>
61. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. Int J Soc Res Methodol Theory Pract. [Internet] 2005 [citado el 07 de diciembre de 2023];8(1):19-32. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/237739321_Scoping_Studies_Towards_a_Methodological_Framework
62. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. JBI Evid Implement. [Internet] 2021 [citado el 06 de septiembre de 2024];19(1):3-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000277>
63. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Ann Intern Med. [Internet] 2018 [citado el 06 de septiembre de 2024];169(7):467-473. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.7326/M18-0850>
64. Gompertz M, Sedano R. Clinical and endoscopic manifestations in inflammatory bowel disease. Rev Clínica Las Condes [Internet] 2019 [citado el 08 de diciembre de 2023];30(4):273-82. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/335163128_Manifestaciones_clinicas_y_endoscopicas_en_enfermedad_inflamatoria_intestinal
65. Mosquera-Klinger G, Yepes Madrid N, Carvajal Gutiérrez JJ. Enfermedad de Crohn refractaria en el paciente joven. Reporte de caso. Soc Catalana Farm Clínica. 2021;

- 4:51-9. [citado el 08 de diciembre de 2023]; Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/605>
66. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Comparison between different d-dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: analysis of results obtained in the DULCIS study. *International Journal of Laboratory Hematology*. [Internet] 2016 [citado el 14 de diciembre de 2023];38: 42-49 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362346/>
67. Sun B, Liu B, Gao X, Xing K, Xie L, Guo T. Metagenomic analysis of saliva reveals disease-associated microbiotas in patients with periodontitis and Crohn's disease-associated periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. [Internet] 2021 [citado el 14 de diciembre de 2023];11(9):1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34646784/>
68. Gasmi Benahmed A, Noor S, Menzel A, Gasmi A. Oral aphthous: pathophysiology, clinical aspects and medical Treatment. *Arch Razi Inst*. [Internet] 2021 [citado el 14 de diciembre de 2023];76(5):1155-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35355774/>
69. Dantas, M. A. S., Graneiro, A. L., Cavalcante, R., & Felipez, L. M. (2023). A Challenging Case of Oral Ulcers and Gastrointestinal Bleeding: Crohn's or Behçet's Disease. *Case reports in pediatrics*, 2023, 4705638. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2023/4705638>
70. Gordo N. Manifestaciones orales de la enfermedad de Crohn: revisión de literatura. Universidad Iberoamericana, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Odontología. [Internet] [Tesis pregrado] 2020 [citado el 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unibe.edu.do/jspui/handle/123456789/279?locale=en>
71. Sbeit W, Kadah A, Mahamid M, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. [Internet] 2020 [citado el 06 de enero de 2024];32(11):1422-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32925508/>
72. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Inflamm Bowel Dis*. [Internet] 2022 [citado el

06 de enero de 2024];74(1):119-28. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20453677/>

73. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Diagnostics*. [Internet] 2019 [citado el 06 de enero de 2024];9(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311171/>
74. Antunes H, Patraquim C, Baptista V, Silva Monteiro L. Oral manifestations of Crohn's disease. *BMJ Case Rep*. [Internet] 2015 [citado el 19 de enero de 2024]:1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4636709/>
75. Eckel A, Lee D, Deutsch G, Maxin A, Oda D. Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient. *J Clin Exp Dent*. [Internet] 2017 [citado el 19 de enero de 2024];9(7):934-938. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828164/>
76. Khozeimeh F, Shakerin H, Daghighzadeh H, Najarzagdegan F, Golestannejad Z, Adibi P. Oral manifestations in inflammatory bowel disease: a cross-sectional study in Isfahan. *Dent Res J (Isfahan)*. [Internet] 2021 [citado el 19 de enero de 2024];18(1):1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34084291/>
77. Nylund K, Helenius-Hietala J, Åberg F, Hagström J, Ruokonen H. Persistent oral mucosal lesions preceding diagnosis of Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Case Reports*. [Internet] 2023 [citado el 19 de enero de 2024];11(5):1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37180315/>
78. Hidalgo Sanz J, Castejón Ramírez S, Hernández Abadía R, Subirón Ortego R, et al. Enfermedad de Crohn: una patología con mucho "morro". *Rev Pediatr Aten Primaria Suple*. [Internet] 2020 [citado el 19 de enero de 2024]; 28:74-5. Disponible en: https://pap.es/files/1116-2735-df/SUPLEMENTO_RPAP_2020_49_rev.pdf