

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**PREVALENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON
COLITIS ULCERATIVA CRONICA IDIOPATICA**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA

LUIS ALBERTO RENATO RODAS DIAZ

ASESOR DE TESIS

DR. JESUS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A DIOS

Por sobre todas las cosas

A MIS PADRES

Por tanto que no puedo escribirlo

A MIS HERMANOS

Por estar siempre a mi lado

A CAROLL, VALERIA Y LUIS RICARDO

Por seguirme sin preguntar a donde

INDICE**PAGINA**

ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS	15
PACIENTES Y METODOS	16
ANALISIS ESTADISTICO	17
RESULTADOS	18
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24
ANEXOS	26

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGIA

A través de los años los Gastroenterólogos han aprendido y re-aprendido que el conocimiento tradicional de las enfermedades humanas puede ser muy restrictivo, principalmente para aquellos padecimientos complejos, los cuales requieren de una forma de pensar que traspase las fronteras de las disciplinas tradicionales. Por ejemplo, la solución a la enfermedad ulcero péptica seguiría siendo oscura si no fuera por dos clínicos que miraron mas allá del huésped y consideraron el desorden en el contexto de bacterias residentes dentro del estomago. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) no es la excepción, muy por el contrario, es un ejemplo de que los conocimientos de hoy invariablemente serán cambiados el día de mañana, es decir, medicina en movimiento (1).

La colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) es una enfermedad crónica caracterizada por una inflamación difusa de la mucosa del colon. La CUCI afecta aproximadamente 250,000-500,000 individuos en los Estados Unidos con una incidencia de 2-7/100,000 habitantes por año (2). En ciudades desarrolladas durante los últimos años la enfermedad de Crohn (EC) ha sobrepasado en incidencia a la CUCI mientras que en países en desarrollo la CUCI es más común que la EC; por ejemplo en la india la proporción es de 8:1 (12).

En México no se tienen estadísticas nacionales, en un estudio realizado en el Instituto de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran se registro la incidencia de CUCI desde 1987 hasta el año 2006 dividiéndose a los pacientes en dos periodos de tiempo (1987-1996 y 1997-2006) encontrándose la incidencia promedio en el primer grupo de 28.8 y en el segundo grupo de 76.1. La incidencia en el segundo grupo aumento 2.6 en comparación al primer grupo. La incidencia más alta se encontró en el año 2001(24).

ETIOPATOGENIA

En cuanto a la patogenia los avances científicos en los últimos años han expandido nuestro entendimiento de la EII. Los estudios nos han dado evidencia de que la EII es un resultado de una interacción entre factores genéticos, fallas en el sistema inmune, disfunción de la barrera y alteraciones en la microbiota normal del intestino (20).

La homeostasis de la mucosa se logra al tener un balance entre las células efectoras (Th1/Th2/Th17) y las células reguladoras. Un aumento en el número de células efectoras o una disminución de la función de las células reguladoras puede resultar en inflamación de la mucosa. La actividad supresora de las células T reguladoras es neutralizada en vivo por el factor anti-transformador del crecimiento-beta. Los resultados en modelos de ratón sugieren que la EII es más un resultado de disfunción de las células reguladoras que una actividad aumentada de células efectoras. Las células reguladoras CD25+ han demostrado en diversos modelos que responden rápidamente para prevenir o revertir patología crónica inmune (19). Existen otros mecanismos que regulan la inflamación en pacientes con EII. El factor de necrosis tumoral (FNT)-alfa ha sido descrito como uno de los mediadores más importantes que contribuyen a inflamación de la mucosa en EII. La inhibición farmacológica del FNT en modelos animales y en humanos ha probado ser eficaz. El problema es que la función biológica del FNT también se encuentra asociada al tiempo de expresión y localización de diferentes tipos celulares y el entorno genético del huésped. Aunque por muchos años se creyó que el FNT-alfa se asociaba solamente a pacientes con EC, datos recientes sugieren un papel cuantitativo y funcional en pacientes con CUCI. Esto es apoyado por el hallazgo de que el anticuerpo monoclonal anti-FNT infliximab no solo beneficia a los pacientes con EC, sino también es efectivo en algunos pacientes con CUCI. Otro potencial blanco que ha sido intensamente estudiado durante los últimos años es el factor nuclear (NF)-kB, un mediador central de

transducción de señal durante la inflamación intestinal. Sin embargo, las funciones de NF- κ B no se entienden fácilmente porque tiene múltiples funciones dependientes del tipo de célula en la cual se localice. Por ejemplo en los leucocitos juega un papel proinflamatorio, mientras que en las células epiteliales tiene un papel más protector y pro carcinogénico. Así la inhibición de NF- κ B puede tener diversas consecuencias (20).

Las proteinquinas mitogeno-activadas (PQMA) también juegan un papel muy importante en los procesos inflamatorios. Consecuentemente, se han evaluado mecanismos para bloquear p38 PQMA. En modelos preclínicos tales como choque endotoxico, sepsis, daño pulmonar agudo o artritis reumatoide, este bloqueo suprime la producción de FNT. También inhibe la producción de citoquinas por los macrófagos (21).

Otros mediadores han sido estudiados. Uno de estos es la hormona estimulante de melanocitos (HEM)-alfa, la cual pertenece al sistema de melanocortina, el cual parece que ejerce funciones anti-inflamatorias e inmunomoduladoras importantes. Existen diferentes receptores para HEM-alfa, hasta al momento se han identificado 5, los cuales se encuentran en cerebro, glándulas adrenales, leucocitos circulantes y macrófagos peritoneales. In vitro HEM-alfa regula la producción de citoquinas proinflamatorias mediante una vía dependiente de NF- κ B, inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras en las células dendríticas presentadoras de antígenos, regula la producción de interleucina-10 (21).

El epitelio intestinal debe funcionar como una barrera selectiva para limitar la penetración de antígenos al sistema inmune de la mucosa, esto con el propósito de generar tolerancia oral a los antígenos de los alimentos y defensas en el huésped que respondan contra patógenos. Así el epitelio actúa como un mediador crítico de comunicación entre el lumen y el sistema inmune de la mucosa mediante la liberación de citoquinas y quimoquinas. Las células epiteliales del tracto gastrointestinal se encuentran juntas en sus polos basal y apical mediante uniones estrechas las cuales restringen el flujo pasivo de moléculas entre las

células. Las citoquinas proinflamatorias liberadas durante la inflamación mucosa tales como FNT-alfa e interferon-gamma pueden aumentar la permeabilidad de las células epiteliales, esto permite el paso de macromoléculas. Otra cuestión a tomar en cuenta es las tasas de apoptosis las cuales se encuentran aumentadas en pacientes con EII. Si esta apoptosis aumentada contribuye al aumento de permeabilidad aun es tema de debate. Recientemente la IL-13 ha sido identificada como una citoquina que induce de forma importante apoptosis y regula la función de la barrera epitelial durante la inflamación (19).

Otra línea crítica de comunicación facilitada por el epitelio intestinal es la del transporte bidireccional de inmunoglobulinas las cuales pueden neutralizar antígenos o patógenos en la luz intestinal y proveer de información sobre el contenido en la luz al sistema inmune de la mucosa. Además el epitelio intestinal es responsable del transporte de electrolitos. Un trastorno de este tipo puede producir diarrea (20).

La barrera intestinal también puede ser mejorada, protegida y reparada por factores de crecimiento. Varios miembros de esta familia de péptidos reguladores juegan un papel importante en modular la proliferación celular, diferenciación celular, angiogenesis, inflamación, mecanismos de defensa gastrointestinal y reparación de daño intestinal. Aun más, estos péptidos sirven como importantes mensajeros entre la mucosa intestinal y el sistema nervioso entérico. Al menos 30 diferentes péptidos han demostrado ser relevantes para el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal. Esta familia de péptidos incluye miembros como el factor de crecimiento epidermoide, factor de crecimiento tumoral-beta, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento de fibroblastos, factor estimulante de colonias y algunos otros que parecen no estar tan relacionados con funciones reguladoras tales como el factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y varias citoquinas (19).

PAPEL DE LAS BACTERIAS EN COLITIS ULCERATIVA CRONICA IDIOPATICA

Durante muchos años los investigadores se han formulado la pregunta sobre si un patógeno específico puede causar EII. Inicialmente se le puso mucha atención al papel de Mycobacteria en el desarrollo de EC y más recientemente se ha sugerido que un subtipo particular de Escherichia coli puede tener también un papel en EC. La presencia de Shigella, Salmonella y Yersinia ha sido investigada como posible causa de CUCI, mientras que la toxina de Clostridium difficile se asociado con exacerbación de la enfermedad. Recientemente, se han encontrado títulos altos de anticuerpos séricos dirigidos contra la membrana externa de Bacteroides vulgatus, pero todos estos resultados han sido inconclusos. Ya que E. coli es la especie aeróbica Gram negativa predominante de la flora intestinal normal, se le ha presentado más atención al posible papel de cada uno de sus subtipos, aunque hasta ahora los resultados son inconclusos (22).

Hasta ahora el papel de las bacterias en la patogénesis en pacientes con EII se ha demostrado de manera más convincente en modelos animales. Se ha sugerido un papel de especies de Bacteroides en CUCI experimental, animales libres del germen no desarrollan la enfermedad (19).

Un dato que pone en duda el papel de las bacterias en pacientes con CUCI es el papel controversial que tienen los antibióticos en estos pacientes (23).

Diversos factores ambientales o externos han sido estudiados como causa de recaída o falta de respuesta al tratamiento, e incluso como factores protectores; en algunos ha sido posible encontrar una relación causal (tabaquismo, apendicetomía, anticonceptivos orales) mientras que en otros los resultados han sido menos claros (higiene, dieta, uso de antibióticos, lactancia) (3). Dentro de las infecciones asociadas a recaída o falla al tratamiento la infección por Clostridium difficile (CD) ha sido de las más estudiadas. CD es una bacteria anaerobia, Gram-positiva, formadora de esporas. Este patógeno se describió por primera vez a finales de 1970 y no mucho tiempo después se reportaron casos en

pacientes con EII. Los primeros intentos de demostrar una asociación entre la infección por *C. difficile* y la EII produjeron resultados controversiales. Evidencia posterior sin embargo, demostró que CD es uno de los patógenos entéricos que se encuentran más a menudo durante una recaída en los pacientes con EII (4).

La incidencia de infección por *C. difficile* ha aumentado en los últimos años, tanto en pacientes con EII como en el resto de la población, aunque el aumento es mayor en EII, llegando al doble en EC y triplicándose en CUCI (5). Una de las cohortes mas grandes reporta que la infección por *C. difficile* afecta a 2.8% de los pacientes con CUCI y a 1% de los pacientes con EC. Aquellos que tienen enfermedad colónica se afectan más que aquellos con enfermedad íleo-colónica o afección aislada de intestino delgado (6). La infección es predominantemente hospitalaria, aunque en el contexto de EII algunas series han reportado que hasta el 79% de los casos pueden ser adquiridos en la comunidad; esto definido como una prueba positiva de infección por *C. difficile* a las 48 hrs del ingreso hospitalario o posterior a las 4 semanas del contacto con un servicio de salud (3). Los pacientes quirúrgicos también pueden infectarse, con prevalencias reportadas de 2.2% en pacientes con ostomias y en aquellos con anastomosis íleo-anal con prevalencias de hasta 18.3% (8).

La infección por *C. difficile* se caracteriza por una progresión de un estado no colonizado seguido de colonización y posteriormente producción de toxinas. Este proceso depende en parte del estado inmune del huésped y de la especie específica de *C. difficile*. Las distintas cepas de *C. difficile* tienen diversos factores virulentos que las ayudan en su proceso de adherencia y colonización, los que incluyen proteínas flagelares, proteínas de superficie y proteínas de adhesión. Algunas cepas genótipicamente distintas demuestran una mayor propensión para formar esporas y en ocasiones se asocian a epidemias; como por ejemplo la cepa NAP1/027 (7).

Diversos factores se han estudiado como de riesgo para infección por *C. difficile* (sexo, antecedente de colectomía, inmunosupresión, estación del año, supresión

ácida) (1). De entre todos, el uso de antibióticos previos es el que más se ha relacionado, siendo las fluoroquinolonas y las cefalosporinas las más asociadas (9). Estudios recientes han desafiado el paradigma de que la exposición clínica a antibióticos es esencial para el desarrollo de infección por *C. difficile*. En un estudio 61% de los pacientes que desarrollaron enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) no tenía contacto con antibióticos en los 90 días previos (4). En otro estudio se encontró que el 39% de los pacientes con EACD no se identificó uso de antibiótico en los dos meses previos (5).

La presentación clínica puede ser muy variada; desde un portador asintomático, hasta una colitis fulminante. La diarrea es el sello de la enfermedad, aunque puede estar ausente en aquellos casos de dismotilidad colónica grave. La hematoquezia es raramente una característica de EACD. Es importante recordar que como el periodo de incubación se desconoce, el inicio de los síntomas puede variar de días a semanas (10).

Muchas pruebas diagnósticas se encuentran disponibles dentro de las cuales hay mucha variabilidad en cuanto a costos, aplicabilidad y exactitud. Los estudios iniciales utilizaban el cultivo en heces de la citotoxina (toxina B). Esta era una técnica que consumía mucho tiempo con niveles de sensibilidad de 90% y especificidad de 99% (6). Por el contrario, los estudios recientes han adoptado la técnica más rápida de enzimo-inmuno análisis. Estas pruebas comerciales exhiben un amplio rango de sensibilidad y especificidad y por el momento se recomienda confirmar todos los resultados positivos con el método de referencia (4).

Un tema controversial es si el portador asintomático debe recibir tratamiento. Parece que la enfermedad asintomática es mayor en pacientes con EII que en la población general, llegando hasta un 3%. Por el momento no se recomienda el tratamiento a este tipo de pacientes hasta tener estudios poblacionales más grandes (11). Si la primera prueba para *C. difficile* es negativa pero la sospecha diagnóstica es muy alta debe mandarse una segunda muestra para análisis 24 horas después (10). En el contexto de los pacientes con EII y EACD la resolución

de los síntomas se basa en el regreso a la normalidad de la actividad de la EII (12).

En cuanto al tratamiento la tendencia a favorecido el uso de metronidazol teniendo en cuenta costos y la presencia de enterococos resistentes a la vancomicina. Las guías actuales, basadas en evidencia más reciente, recomiendan el metronidazol para enfermedad leve a moderada y vancomicina con o sin metronidazol para los casos severos (2). En general el tratamiento no es tan sencillo, debiendo tenerse en cuenta otras situaciones como por ejemplo que hacer con el uso de inmunomoduladores o inmunosupresores (7). Un estudio multicentrico retrospectivo reciente ha demostrado que los pacientes tratados con antibióticos y a quienes la terapia inmunomoduladora se les mantiene tienen un peor pronóstico, aunque no significativo, que aquellos tratados con antibióticos solamente. El riesgo de cirugía contra lo que podría pensarse es mayor en pacientes con EII solamente que en aquellos con EII + EACD, lo que sugiere que los pacientes con la infección son más receptivos al tratamiento médico que aquellos con EII aislada (11).

JUSTIFICACION

Diversos centros hospitalarios en Estados Unidos de América han documentado un aumento del doble de admisiones hospitalarias relacionadas a infección por *Clostridium difficile* en los últimos años. Esta enfermedad produce una morbi-mortalidad alta en los pacientes que la padecen. Además la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) significativamente aumenta los costos de aquellos afectados. Históricamente se han identificado subgrupos de pacientes en riesgo de contraer la infección. Pacientes con uso reciente de antibióticos de amplio espectro, pacientes hospitalizados, pacientes oncológicos, ancianos y pacientes inmunosuprimidos. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comparten algunas de estas características. Muchos pacientes con EII tienen terapia de mantenimiento con inmunosupresores y frecuentemente requieren de antibióticos y hospitalizaciones repetidas. Informes recientes sugieren que hasta un 20% de las recaídas en pacientes con EII se asocian a infección por *C. difficile*.

Al comparar el grupo de pacientes con EII + EACD contra aquellos con EII solamente, los pacientes infectados requieren tiempos hospitalarios mayores y un más probabilidad de muerte que aquellos con EII aislada. Un estudio reportó que los pacientes hospitalizados con EII + EACD tienen cuatro veces más probabilidad de morir que aquellos con EII sola. En aquellos pacientes con EII e infección por *C. difficile*, la mortalidad es mayor en aquellos con colitis ulcerativa (RR 3.79) que en aquellos con enfermedad de Crohn (RR 1.66).

En una encuesta nacional realizada en Estados Unidos de América se encontró que la asociación de EII + infección por *C. difficile* aumentaba 46% la estancia hospitalaria y los cargos hospitalarios cuando se comparaba con otras variables (edad, sexo, tipo de hospital, índice de Charlson); además se encontró que la afección colónica es un factor independiente de muerte.

Ante los datos presentados, queda bastante claro el aumento reciente en la prevalencia de infección por *C. difficile* tanto en población general como en EII y esto de la mano con un aumento en los costos y morbi-mortalidad en este tipo de

pacientes. Por lo que el motivo de este estudio es evaluar la prevalencia de esta infección así como de otros agentes en pacientes con EII en nuestra institución y evaluar en base a los resultados si el impacto de esta infección puede llegar a ser de tan gran magnitud como lo reportado en otras literaturas.

OBJETIVOS

GENERALES

1. Determinar la prevalencia de infección por diferentes microorganismos en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática.

ESPECIFICOS

1. Estudiar la frecuencia de infección por Clostridium difficile, Citomegalovirus, parásitos y otros organismos en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática.
2. Evaluar la asociación de estas infecciones con la presencia de recaídas de la enfermedad o resistencia al tratamiento medico.

PACIENTES Y METODOS

Se revisaron de forma retrospectiva 150 expedientes con diagnostico definitivo de Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática (CUCI). Para el diagnostico se tomo aquellos pacientes con diagnostico de CUCI.

Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran otro tipo de colitis tales como enfermedad de Crohn, colitis indeterminada, infecciosa o post-radiación.

Se analizaron todos los coproparasitoscopicos, coprocultivos, toxina A y B para Clostridium difficile y presencia de citomegalovirus en biopsia de los pacientes y se anoto la presencia o no de microorganismos.

Se considero como infección por Clostridium difficile a todos aquellos pacientes que tuvieran un ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en ingles) positivo para las toxinas A y B.

La infección por citomegalovirus se tomo como positiva cuando el estudio de inmunohistoquímica fue positivo en la biopsia.

Se analizaron otras variables como edad, sexo, tratamiento, afección colonica, extensión, manifestaciones extraintestinales, colectomía, edad al diagnostico, curso clínico.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo estadística descriptiva como frecuencias, promedio y desviación estándar así como la prueba de X^2 para el análisis de variables categóricas y t de student para las variables continuas.

Se tomo un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Los datos estadísticos se analizaron con el paquete SPSS versión 15.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 150 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI). La edad media de los pacientes fue de 40.44 años, con una edad mínima de 18 años y una máxima de 82 años. Setenta pacientes fueron del sexo femenino (46.7%) y 80 pacientes del sexo masculino (53.3%). El tabaquismo fue positivo en el 36.7% (55 pacientes), con un índice tabáquico mayor a cinco en el 18.18% (10 pacientes). La presencia de enfermedad autoinmune concomitante encontró en 14 de los pacientes (9.33%). Dieciocho pacientes (12%) tenían antecedente de apendicetomía. De los 70 pacientes del sexo femenino 23 pacientes referían uso de anticonceptivos orales (33%), mientras que un 28.7% de los pacientes (43) reportaban uso crónico de AINEs. Sesenta y dos pacientes (41.33%) tenían manifestaciones extra intestinales, de las cuales la presencia de artritis/artralgias era la más frecuente con un 71% del total, seguido de colangitis esclerosante primaria en 5 pacientes lo que corresponde al 8.06% del total. La edad al momento del diagnóstico fue antes de los 40 años en el 79.3% de los casos (119 pacientes). En cuanto a la extensión de la enfermedad esta fue distal en 50 pacientes (33.3%) y pancolitis en 100 pacientes (66.7%). El curso clínico de la enfermedad fue en su mayoría intermitente leve (34.7%) seguido de actividad intermitente grave en un 28.7%, un 26% tuvo un curso inactivo y solamente un 10.7% reportaron una actividad continua de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes tenía tratamiento con 5-ASA (48.7%) y un 34% tratamiento con 5-ASA más esteroide.

En cuanto al tratamiento quirúrgico 129 pacientes no lo habían recibido y 21 pacientes tenían cirugía previa en relación a la enfermedad. De los pacientes sometidos a cirugía este total el 52% estaba en relación a falta de respuesta al tratamiento y un 19% con la presencia de perforación.

La asociación con colangitis esclerosante primaria se encontró en 10 pacientes que corresponde al 6.7%. Se encontró osteopenia en el 23% de los pacientes y

Osteoporosis en el 4.7%. En cuanto a la actividad endoscópica esta fue leve en el 27.7%, moderada en el 31.3%, grave en 19.3% y sin actividad en el 14%. La actividad histológica fue leve en 36.7%, moderada en 27.3%, grave en 16% y sin actividad en 13%.

De los 15 pacientes a quienes se les realizo una ileoano anastomosis 4 desarrollaron pouchitis.

Se analizo la prevalencia de infección por diferentes microorganismos en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática. Se encontró una prevalencia de 8.7% para *Endolimax nana*, 8% para *Blastocystis hominis*, 6% para *Escherichia coli*, 3.3% para *Entamoeba Histolytica*, 2% para *Salmonella*, 0.7% para *Shigella*, *Toxoplasma gondii* e *Iodamoeba bütschlii*. La infección por citomegalovirus se documento en 2% de los pacientes y la infección por *Clostridium difficile* en 0.013.

DISCUSION

Los resultados encontrados en algunas ocasiones son los esperados según lo reportado por la literatura y en otras ocasiones fueron inesperados.

En un estudio hecho por Rodemann en el 2007 la edad promedio de infección en colitis ulcerativa (CU) fue de 48 años mientras que en la población general fue de 54 años (1). En nuestro estudio la edad promedio fue de 44 años lo cual es compatible con lo reportado en la literatura en donde vemos que los pacientes con CU desarrollan la infección a edades más tempranas que la población general.

El número de pacientes del sexo masculino y femenino fue similar; 80 contra 70 pacientes respectivamente.

Se encontró la presencia de por lo menos un trastorno inmune asociado en 9 % de los pacientes, un hallazgo congruente con la literatura en donde sabemos que la presencia de enfermedad autoinmune es mucho mayor el CU (7%) que en la población general (2%), mientras que la enfermedad de Crohn (EC) no parece estar asociada a trastornos autoinmunes (2%) (13). Todo estos hallazgos nos traducen y apoyan más el concepto de la CU como un trastorno autoinmune.

Sabemos que el riesgo de CU en pacientes con apendicetomía es menor que en la población general y que este factor protector es aún mayor en los pacientes con linfadenitis mesentérica (RR 0.58) (14). En nuestro estudio 12% de los pacientes tenían este antecedente.

El uso de anticonceptivos orales (ACO) en EII ha sido controversial, aunque un meta-análisis en el 2008 encontró que si existía asociación principalmente en EC (RR 1.46 ajustado para tabaquismo) (15). En nuestro estudio encontramos que el 33% de los pacientes tenían antecedente de ACO aunque no se obtuvieron datos en cuanto a tiempo de uso, ni en cuanto a uso actual del mismo, ya que sabemos que al suspender los ACOs el riesgo se vuelve igual al de la población general (14).

Se sabe que el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) se asocia no a desarrollo de la enfermedad sino a reactivación de la misma, esta asociación ha sido reportada de hasta un 33% de los pacientes tanto con CU como con EC (16). En nuestro estudio 28% de los pacientes tenían este antecedente.

La enfermedad extra intestinal se encontró en 41% de los pacientes y la mayoría de estos casos fueron la asociación de artralgias/artritis, lo cual es concordante con la literatura (18).

La asociación entre infección y autoinmunidad, la primera causando la segunda, está bien definida. Muchos patógenos se han implicado como factores causantes y exacerbantes de EII. Esto ha sido postulado durante años hasta el punto de sugerir que la EC es causada por infección crónica por mycobacterias. Hasta ahora esto se ha basado en estudios observacionales. Durante la última década este paradigma ha cambiado de agentes infecciosos a pérdida de la tolerancia inmune a bacterias entéricas comensales de nuestro organismo. En algunas ocasiones los microorganismos se han señalado como agentes causales, en otras como causantes de exacerbaciones y en algunas otras como probables agentes protectores (*Helicobacter Pylori*, helmintos) (19).

Escherichia coli es la bacteria aeróbica gran-negativa predominante en la flora intestinal normal. Esta anormalmente coloniza el íleon terminal en pacientes con EC. En algunos estudios se ha encontrado DNA de *E. coli* hasta en un 80% de los granulomas en EC (19). En nuestro estudio la prevalencia fue de 6% para este microorganismo.

Recientemente se ha descrito una variante patógena de *Blastocystis hominis*, un organismo no patógeno intestinal. Probablemente esta cepa se origino en el Este medio a principios de 1990, transmitiéndose luego a Europa y Estados Unidos (17). Nosotros encontramos una prevalencia de 8% para este microorganismo.

En cuanto a la infección por Citomegalovirus esta puede sospecharse como una recaída que no responde a medicamentos y la infección conjunta en pacientes con

CU nos lleva a una tasa elevada de colectomía (67%) y mortalidad (33%). Su prevalencia en colitis severa varía entre un 21 hasta un 34%, con tasas de remisión de 67-100% con ganciclovir (19). En nuestro estudio la prevalencia para este microorganismo fue de 2%.

En cuanto a la infección por *Clostridium difficile* la mayoría de estudios muestran un aumento en su prevalencia e incidencia, incluso doblándola durante los últimos 5 años en algunos lugares. La importancia de identificar este organismo es que en pacientes con CU mas infección por *C. difficile* por lo menos la mitad de estos requerirán hospitalización y hasta un 20% colectomía (17). En nuestro estudio la prevalencia para esta infección fue de tan solo 0.01%. Un hallazgo que llama mucho la atención teniendo en cuenta lo reportado en casi toda la literatura que es un comportamiento a la alza de esta infección en pacientes con EII (19).

Otras infecciones que se han asociado a recaídas de EII y que no encontramos en nuestro estudio son infección por *Listeria monocytogenes* y *Chlamydia*. Dentro de las virales tenemos sarampión, rubeola e infección por virus de Epstein-Barr, que tampoco fueron encontradas en nuestro estudio.

En nuestro estudio se encontraron otros patógenos para los cuales la asociación con recaídas de CU no está bien definida como *Endolimax nana* (8%), *Entamoeba Histolytica* (3.3%), *Salmonella* (2%), *Shigella* (0.7%), *Toxoplasma gondii* e *Iodamoeba bütschlii*.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de infecciones en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática fue de 28%

BIBLIOGRAFIA

1. Joseph F. Rodemann. Incidence of Clostridium difficile infection in IBD. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007. 339-344.
2. Asher Kornbluth. UC practice guidelines in adults. AJG. 2010. 501-523.
3. Geoffrey C. Nguyen. A national Survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized IBD patients. AJG. 2008. 1443-1450.
4. Mazen Issa. Clostridium difficile and IBD. IBD Journal. 2008. 1432-1442.
5. Fergus Shanahan. The evolving epidemiology of IBD. Current opinion in Gastroenterology. 2009. 301-305.
6. Evelyn M. Clayton. The vexed relationship between Clostridium difficile and IBD. AJG. 2009. 1162-1169.
7. Mazen Issa. Impact of Clostridium difficile on IBD. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007. 345-351.
8. Renzo Caprilli. Current Management of sever ulcerative colitis. Nature Clinical Practice. 2007. 92-101.
9. Hugh James Freeman. Recent developments on the role of Clostridium difficile in IBD. WJG. 2008. 2794-2796.
10. Dalial RM. Fulminant Clostridium difficile. Ann Surg. 2002. 363-372.
11. Chutkan RK. A prospective cohort study of practice guidelines for IBD. AJG. 2001. 2401-2406.
12. Kappelman. Prevalence and geographic distribution of IBD in United States. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007. 1424-1429.
13. JA Snook. Association of autoimmune disorders with IBD. QJMed. 1989.

14. Rolan E. Andersson. Appendectomy and protection against UC. NEJM. 2001.
15. Camish. Risk of oral contraceptives in the etiology of IBD. AJG. 2008.
16. Felder JB. Effects of non steroidal antiinflammatory drugs on IBD. AJG. 2000.
17. Sands BE. Therapy of IBD. J Gastroenterol. 2007.
18. Lakatos. Extraintestinal manifestation in IBD. Orv Hekl. 2003.
19. Lidar M. The role of infection in IBD. Isr Med Assoc J. 2009.
20. Toshifumi OHKUSA. The role of bacterial infection in the pathogenesis of IBD. Internal Medicine. 2004.
21. Campieri. Bacteria as the cause of UC. Gut. 2001.
22. Torsten Kucharzik. Recent Understanding of IBD Pathogenesis. Inflamm Bowel Dis. 2006.
23. Milan Lukas. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions. Postgradmedj. 2006.
24. Yamamoto-Furusho JK. Clinical Epidemiology of ulcerative colitis in Mexico. J Clin Gastroenterol. 2009.

ANEXOS

CUADRO 1

SEXO DE LOS PACIENTES

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Femenino	70	46.70%
Masculino	80	53.20%

CUADRO 2

TABAQUISMO

TABAQUISMO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Positivo	55	36.70%
Negativo	195	63.30%

CUADRO 3

ENFERMEDAD AUTOINMUNE

ENF AUTOINMUNE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	14	9.33%
NO	236	90.67%

CUADRO 4

USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

ACO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	23	33%
NO	47	67%

CUADRO 5

APENDICETOMIA

APENDICETOMIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	18	12%
NO	132	88%

CUADRO 6

USO DE AINES

AINES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	43	29%
NO	107	71%

CUADRO 7

MANIFESTACIONES EXTRA-INTESTINALES

MANIFESTACIONES EI	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	62	41%
NO	88	59%

CUADRO 8

EXTENSION DE LA ENFERMEDAD

EXTENSION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DISTAL	50	33%
PANCOLITIS	100	67%

CUADRO 9

CURSO CLINICO DE LA ENFERMEDAD

CURSO CLINICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INACTIVO	38	25%
INTERMITENTE LEVE	52	35%
INTERMITENTE GRAVE	44	29%
ACTIVIDAD CONTINUA	16	11%

CUADRO 10

TRATAMIENTO QUIRURGICO

CIRUGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	21	32%
NO	129	68%

CUADRO 11

TIPO DE CIRUGIA

INDICACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FALLA AL TX	11	52%
PERFORACION	4	19%
SANGRADO MASIVO	3	14%
MEGACOLON	2	10%
OTROS	1	5%

CUADRO 12

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

CEP	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	10	7%
NO	140	93%

CUADRO 13

CAMBIOS EN LA DENSIDAD OSEA

DENSIDAD OSEA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NORMAL	108	72%
OSTEOPENIA	34	23%
OSTEOPOROSIS	8	5%

CUADRO 14

ACTIVIDAD ENDOSCOPICA

ACTIVIDAD ENDOSCOPICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INACTIVA	26	17%
LEVE	45	30%
MODERADA	49	33%
GRAVE	30	20%

CUADRO 15

INFECCION POR MICROORGANISMOS

INFECCION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	43	29%
NO	107	71%

CUADRO 16

TIPO DE MICROORGANISMO

MICROORGANISMO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ENDOLIMAX NANA	13	9%
BLASTOCYSTIS HOMINIS	12	8%
ESCHERICHIA COLI	9	6%
ENTAMOEBA HISTOLYTICA	5	3%
CITOMEGALOVIRUS	3	2%
SALMONELLA	3	2%
SHIGELLA	1	0.70%
TOXOPLASMA GONDII	1	0.70%
IODAMOEBA BUTSCHLII	1	0.70%

CUADRO 17

INFECCION POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

INFECCION	PREVALENCIA
C. DIFFICILE	0.013

