



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
FOLIO: 478.2010**

**HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“FACTORES PRONOSTICOS DE RESPUESTA TERAPEUTICA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
MODERADA A GRAVE TRATADOS CON ADALIMUMAB, DEL CMN
20 DE NOVIEMBRE.”**

**PROTOCOLO DE TESIS DE
POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA**

**P R E S E N T A:
DRA. HAIRÉ MANZANO CORTÉS**

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ**

MÉXICO, D.F. ENERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres y hermanos por todo el apoyo y ejemplo que me han dado.

Papá y Fredy por enseñarme que luchar significa “un día más” aquí y con la familia.

A ti que nunca sabrás lo importante que eres y serás para mí.

Carmen por ayudar a realizarla.

Dra. Mayra, Dr. Cortés, Dra. Miriam por todas sus enseñanzas.

APROBACION DE TESIS

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CMN "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"

DRA MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. HAIRÉ MANZANO CORTÉS
AUTOR DE TESIS

“FACTORES PRONOSTICOS DE RESPUESTA TERAPEUTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL MODERADA A GRAVE TRATADOS CON ADALIMUMAB, DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE.”

INDICE.

ABSTRACT	6
RESUMEN	7
INTRODUCCION	8
MARCO TEÓRICO	10
JUSTIFICACION	23
OBJETIVO GENERAL	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIÓN	42
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS	47

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS OF THERAPEUTIC RESPONSE IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS TREATED WITH MODERATE TO SEVERE ADALIMUMAB, “CMN 20 DE NOVIEMBRE”

INTRODUCTION: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is an inflammatory disease, idiopathic, which involves two entities from ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD.). The contribution of environmental factors in the pathogenesis of this disease may alter not only the clinical course of disease but also the response to treatment. Their interaction with the intestinal microflora remains uncertain, but you know the protective effect of smoking and reduced risk of appendectomy for UC in reverse in CD. Also the use of oral hormonal EC increases the risk of aggravating factors as well as the early use of steroids, disease onset before 40 years, perianal disease, ileocolónica location and poor outcome of weight loss greater than 5 kg and the presence of stenosis.

OBJETIVE: To determine the prognostic factors for response in patients with inflammatory disease are treated with anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) type Adalimumab

MATERIAL Y MÉTODOS: A retrospective study was performed in all patients diagnosed with IBD IBD who were treated with Adalimumab March 2008 to June 2010 taking into account risk factors: smoking, appendectomy, use of oral hormonal, comorbidities such as diabetes, hypertension, hypothyroidism, Cushing syndrome, the disease activity index and extension in the case of UC and the affected region in CD, previous treatments and acute phase reactants such as erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein correlate with remission, relapse or lack of response to treatment and mortality. **INCLUSION CRITERIA:** Patients with histologically confirmed CD and UC, Adalimumab treatment with a minimum of 6 months and maximum 1 year, no other drug therapy. **EXCLUSION CRITERIA:** Patients with other biologic therapy or who started treatment with Adalimumab but was suspended for any reason, in a period of less than 6 months, or other treatment for IBD.

RESULTS: We reviewed 29 medical files of which 14 were treated with Adalimumab of these 5 patients were excluded for having less than 6 months of treatment. Of the 9 patients included for analysis 5 are carriers of Crohn disease and 4 with UC. The gender distribution was 33% male and 67% female. The average age was 51 years (SD + 18.9 years). The age of the patient revealed no statistical significance with therapeutic response to Adalimumab (Kruskall - Wallis, $p > 0.05$). Was equally Fischer exact test for variables such as smoking ($p = 0.7076$), appendectomy ($p 0.2415$) and use of hormone ($p 0.8174$) and their relationship to therapeutic response was not statistically significant. The use of steroids prior to treatment is associated with increased mortality ($p = 0.05$). Paradoxically, the use of steroids is correlated with inflammatory bowel disease remission in both groups ($p = 0.05$). Comorbidity factors were not statistically significant therapeutic response ($p \geq 0.05$).

CONCLUSIONS: Statistically significant relationship exists with the use of steroids and response to treatment of IBD, it would count as reported in the literature where the previous use of steroids is associated with lower remission rate, this may be biased by the size our study sample. Whereas the correlation between those patients with prior use of steroids and increased mortality.

RESUMEN

FACTORES PRONOSTICOS DE RESPUESTA TERAPEUTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL MODERADA A GRAVE TRATADOS CON ADALIMUMAB, DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

INTRODUCCIÓN: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) constituye un proceso inflamatorio crónico, idiopático, que involucra dos entidades la Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI) y la Enfermedad de Crohn (EC.). La contribución de factores ambientales en la patogénesis de esta enfermedad puede alterar no solo el curso evolutivo de la enfermedad sino también la respuesta al tratamiento. Su interacción con la microflora intestinal permanece incierta; pero se conoce el efecto protector del tabaquismo y la disminución de riesgo en la apendicectomía para CUCI; de manera inversa en EC. También el uso de hormonales orales incrementa el riesgo de EC además de factores agravantes como el uso temprano de esteroides, inicio de enfermedad antes de los 40 años, afección perianal, localización ileocolónica y de peor pronóstico la pérdida ponderal mayor de 5 kg y presencia de estenosis.

OBJETIVO: Determinar los factores pronósticos de respuesta en pacientes con enfermedad inflamatoria que son tratados con anti- TNF (Factor de Necrosis Tumoral) del tipo Adalimumab

MATERIAL Y MÉTODOS: se realiza un estudio retrospectivo en todos los pacientes con diagnóstico de EII que recibieron tratamiento con Adalimumab desde marzo 2008 hasta junio 2010 tomando en cuenta los factores de riesgo: tabaquismo, apendicectomía, uso de hormonales orales, comorbilidades como DM, HAS, hipotiroidismo, Síndrome de Cushing, el índice de actividad, grado de extensión en CUCI y región afectada en EC, tratamientos previos y reactantes de fase aguda como la VSG y PCR correlacionando con la remisión, recaída o ausencia de respuesta al tratamiento, así como la mortalidad. **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Pacientes con EC y CUCI confirmados histológicamente; en tratamiento con Adalimumab con un mínimo de 6 meses, y máximo 1 año, sin otro tratamiento farmacológico. **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Pacientes con otra terapia biológica o que iniciaron tratamiento con Adalimumab pero suspendido por cualquier causa, en menos de 6 meses o con otro tratamiento para EII.

RESULTADOS: se revisaron 29 expedientes clínicos de los cuales 14 tuvieron tratamiento con Adalimumab de estos se excluyeron 5 pacientes por tener menos de 6 meses de tratamiento. De los 9 pacientes incluidos para el análisis 5 fueron de EC y 4 con CUCI. La distribución por género fue 33% hombres y 67% mujeres. La edad promedio fue de 51 años (DE \pm 18.9 años). La edad de los pacientes no reveló significancia estadística con la respuesta terapéutica a Adalimumab (Prueba de Kruskal – Wallis, $p > 0.05$). De igual forma se realizó prueba exacta de Fischer para variables como Tabaquismo ($p = 0.7076$), Apendicectomía ($p 0.2415$) y uso de hormonales ($p 0.8174$) y su relación con respuesta terapéutica no siendo estadísticamente significativos, así mismo las comorbilidades ($p \geq 0.05$).

El uso de esteroides previo al tratamiento se relaciona con el incremento en la tasa de mortalidad ($p = 0.05$). Paradójicamente el uso de esteroides se correlaciona con la remisión de enfermedad inflamatoria intestinal en ambos grupos ($p = 0.05$).

CONCLUSIONES: Existe relación estadísticamente significativa con el uso de esteroides y la respuesta terapéutica de la EII, contrario a lo reportado en la literatura mundial donde el uso previo de esteroides se relaciona con una menor tasa de remisión, lo anterior puede ser sesgado por el tamaño de la muestra de nuestro estudio. Considerando que se observó correlación entre aquellos paciente que tienen uso previo de esteroides y el incremento en la tasa de mortalidad.

INTRODUCCIÓN

La EII constituye un proceso inflamatorio crónico, de naturaleza idiopático, que involucra dos entidades la Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI) y la Enfermedad de Crohn (EC.)

En las últimas décadas la EII ha mostrado un incremento significativo en su incidencia y prevalencia a nivel mundial y en los países donde la incidencia se creía baja está resultando en un problema clínico y México no es la excepción ¹

Como se conoce es una entidad que afecta la calidad de vida de los pacientes influyendo en el aspecto laboral, educativo y social.

Dentro de su etiopatogenia están involucrados factores genéticos, ambientales e inmunológicos por lo que no existe un tratamiento específico establecido, tradicionalmente el tratamiento se basa en la administración de corticoesteroides, derivados del 5 - amino salicílico (5-ASA), inmunosupresores e inmunomoduladores (tiopurinas, metotrexate, ciclosporina). ²

Los avances en la fisiopatología e inmunología de la EII y en la ciencia farmacéutica han resultado en diversos fármacos enfocados a controlar y remitir el proceso inflamatorio que se desencadena durante el curso y evolución de la enfermedad; los agentes biológicos actúan bloqueando una parte de la respuesta inflamatoria evitando la liberación de citocinas proinflamatorias.

Aunque ningún tratamiento ha demostrado una eficacia al 100%, es sabido que en el caso de la CU aproximadamente un 20-30% requerirán cirugía durante la enfermedad y en la EC solo un 20% permanecen asintomáticos después de un episodio inicial, y el 30% de los pacientes tratados con corticoesteroides llegan a ser dependientes o refractarios, lo cual acontece en manera similar con la EC. ²

Basado en la fisiopatología de la enfermedad y al desarrollo de la bioingeniería se han desarrollado un nuevo arsenal farmacológico, dirigidos al sitio blanco de la cascada inflamatoria específicamente bloquear el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF).³

En 1998 se acepta por la FDA (administración de drogas y alimentos en Estados Unidos) el uso de Infliximab el cual es un anticuerpo monoclonal quimérico, 75% humano y 25% murino para el tratamiento de EC luminal y fistuloso. En el 2006 para su uso en CUCI moderado a grave no respondedores a terapia convencional.³

Sin embargo 30% de los pacientes tratados con infliximab desarrollaran anticuerpos contra ésta molécula con reacciones secundarias leves, moderadas, o anafilaxia y pérdida progresiva de su eficacia. Recientemente Adalimumab un anticuerpo monoclonal 100% humano sin reacciones de hipersensibilidad y con 3% de posibilidades de formar anticuerpos, surge como una segunda terapia en el tratamiento de la EII específicamente en la Enfermedad de Crohn pero existen estudios abiertos que han demostrado su utilidad en pacientes con CUCI refractarios a infliximab.⁴

MARCO TEÓRICO

HISTORIA

Desde 1761 Morgagni hace una descripción de la inflamación intestinal característico de la enfermedad de Crohn, pero es hasta 1882 con la identificación del bacilo de Koch que es posible describir a las personas con enfermedad ileocecal similar a la tuberculosis pero con ausencia del bacilo, los informes fueron proporcionados por Fencwick (1889), Dalziel (1913), Weiner (1914), Moschcowitz y Wilensky (1923 y 1927) y Goldfarb y Suissman (1931).¹

En 1932 en la publicación de Crohn y sus colegas Ginzburg y Oppenheimer denominan esta entidad como ileítis terminal concepto que se desestima pronto al hacerse evidente que el proceso de la enfermedad involucra otras regiones intestinales, adoptándose solo enteritis regional para los procesos focales incluyendo tanto intestino delgado y colon. Otro término utilizado fue enterocolitis granulomatosa perdiendo aceptación al demostrarse que los granulomas no son una condición específica de la enfermedad y hasta 1932 se le denomina enfermedad de Crohn.¹

Respecto a la CU el primero en describirla es Samuerl Wilks en 1859 denominándola colitis idiopática y refiriendo el hallazgo patológico de colon dilatado y una inflamación severa generalizada. En 1909 Hawkins describe la naturaleza crónica y recidivante y el comienzo con una hemorragia silente acompañado frecuentemente de estreñimiento, en este mismo año Sir Arthur Hurst da una descripción más completa así como descripción sigmoidoscópica y su diferenciación con la disentería bacilar.^{1,3}

En 1950 la década de la investigación genética y en las últimas décadas, la inmunología ha tomado el escenario central de la investigación en la patogenia y tratamiento de la enfermedad y considerando su etiología como multifactorial es decir genética, inmunológica y ambiental.^{1,5}

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad inflamatoria intestinal se clasifica en Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática, ambas comparten similitudes como el curso crónico y con cuadros de recurrencia, la naturaleza inflamatoria y su etiología aún desconocida, a pesar de ello son entidades diferentes por las características clínico patológicas incluyendo su localización gastrointestinal, las complicaciones de cada una de ellas y los patrones histológicos de inflamación, aunque en algunos casos el patrón histológico no distingue una de la otra denominándose Colitis Indeterminada (CI). ^{1,4, 5}

La enfermedad de Crohn afecta desde la boca hasta región anal desde la mucosa a la serosa, es decir transmural; a diferencia de la Colitis Ulcerosa que afecta solo la mucosa de colon y en mínimo porcentaje puede afectar región ileocecal.

Se considera un problema de salud importante por el grado de afectación en las actividades laborales, educativas y sociales, así como la calidad de vida de quien la padece, siendo cada vez más frecuente en menores de edad. ⁶

Su etiología es multifactorial entre los factores condicionantes están los ambientales y los genéticos, de ahí que ciertas poblaciones presenten una mayor predisposición.

Su incidencia es variable, siendo mayor en las regiones geográficas en el norte y oeste de Europa y norte de América y menor en África, América del Sur, este de Europa y Asia. A su vez se ha visto mayor incidencia en países desarrollados. Se considera de manera global entre 0.5-24.5 casos por cada 100,000 habitantes en el caso de la CUCI y en la EC 0.1 a 16 casos por cada 100,000 habitantes. Cabe mencionar que se ha visto incrementada en países donde se consideraba una incidencia baja atribuyéndolo a la industrialización y los subsecuentes cambios en los estilos de vida. ^{6,7}

La edad de presentación en la EC es entre los 33.4 y 45 años de edad y la CUCI se presenta en edad más avanzada siendo en promedio 5-10 años después y en edad

pediátrica se ha visto un incremento en su incidencia con una edad promedio de presentación a los 12 años.⁷

La distribución por género es mayor en mujeres para la EC con una relación 1.8-1 sobre todo después de la adolescencia y adultas jóvenes y en CUCI es ligeramente mayor en hombres.

Respecto a la raza se ha observado mayor frecuencia en judíos Ashkenazic y caucásicos en nuestro medio existe un estudio en Texas reportando mayor frecuencia en afroamericanos y caucásicos en EC y en los americanos de México predomina CUCI.^{6,7,8}

ETIOPATOGENIA

La EII es el resultado de una respuesta inapropiada del sistema inmune de la mucosa en presencia de una flora luminal normal, dicha respuesta dada por defectos en la función de la barrera epitelial y el sistema inmune de la mucosa.^{9,10}

FACTORES DE RIESGO

Los cambios en la frecuencia y distribución de la enfermedad indican su papel esencial en la patogenia de la enfermedad, estos pueden actuar predisponiendo, activando o modulando el curso o su desenlace. Existen numerosos factores como el tabaquismo, los hábitos dietéticos, consumo de medicamentos, el estrato socioeconómico y geográfico, el estrés, los agentes microbianos, la permeabilidad intestinal y la apendicectomía.^{9,11}

El *Tabaquismo* se considera de mayor evidencia en la influencia de la EII sin embargo los efectos son opuestos tanto en la EC como CUCI, en lo que respecta a la primera incrementa la frecuencia, recaídas y la necesidad de cirugía y la suspensión de este hábito mejora el curso de la enfermedad. A diferencia de la CUCI en fumadores el suspender dicho hábito incrementa el riesgo de desarrollarla, actuando como factor protector.¹¹

Entre los *factores dietéticos* solo existen datos indirectos de su posible efecto sobre la EII entre ellos está el consumo de azúcar refinada como factor de riesgo para EC y no para

CUCI, así como ingesta de bebidas de cola y consumo de chocolate para ambas entidades. El consumo de fibra, verduras y fruta aparentemente disminuye el riesgo y en el caso de la ingesta de “comidas rápidas” incrementa su riesgo 3 o 4 veces más.

Los *medicamentos* más estudiados han sido los *hormonales orales* y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en riesgo en la EC se incrementa al doble con tratamiento hormonal y los AINES incrementan el riesgo de recaídas en la EII. ^{11, 12}

En lo que respecta al *estrato económico* como se mencionó anteriormente la incidencia es mayor en países industrializados y se ha visto que trabajadores que laboran al aire libre tienen menor riesgo que aquellos con ocupaciones en interiores o con vida sedentaria, se ha propuesto como causa el retraso en tránsito intestinal, asociado a la vida sedentaria y mayor contacto de antígenos con la mucosa intestinal. ^{6, 12, 13}

No existe evidencia que el estrés inicie la enfermedad pero en períodos largos y sostenidos de estrés puede modular el curso de la enfermedad por un probable aumento en la permeabilidad intestinal debido a factores neuroendocrinos.

El epitelio es una interfase con el medio ambiente, los defectos en su estructura y función se han determinado como un factor temprano que predispone a la patogénesis de la enfermedad causando un incremento en la permeabilidad de la barrera intestinal permitiendo la entrada de materiales antigénicos bacterianos y de la dieta alterando la respuesta inmunitaria. Dentro de las bacterias que se han encontrado asociadas a la enfermedad inflamatoria son *Escherichia coli* y *Mycobacterium paratuberculosis* además de *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis* y Citomegalovirus; jugando un papel importante tanto en el desarrollo como en la perpetuación de la enfermedad. ^{6, 11}

Por último la apendicetomía temprana (menor de 20 años) disminuye el riesgo de CUCI y de manera inversa incrementa el riesgo en EC si se realiza en mayores de 20 años, particularmente mujeres y con antecedente de apendicitis perforada. ¹⁰

FACTORES GENÉTICOS

Múltiples estudios han demostrado que familiares de primer grado tienen un riesgo 4 a 20 veces mayor de enfermedad inflamatoria, con un riesgo absoluto de 7%, y una alta concordancia en gemelos monocigóticos más que en dicigotos, 50% EC y 14% CU. La ausencia de un modelo mendeliano simple sugiere que múltiples genes contribuyen al dicho riesgo. ¹⁴

Se ha identificado un área en el cromosoma 16 ligado principalmente en niños con enfermedad de Crohn, identificando un gen responsable que codifica una proteína citoplásmica denominado NOD2 o CARD 15 (activación y reclutamiento dominante de caspasas) expresado en macrófagos y reconoce el lipopolisacárido bacteriano regulando la activación nuclear y la apoptosis (1), además de NOD1/CARD4 y CD14. En la integridad la mucosa y transporte se han identificado SLC22A4/OCTN1 y SLC22A5/OCTN2, otros genes codifican proteínas encargadas del mantenimiento de la integridad epitelial, regulación del crecimiento celular y resistencia a múltiples drogas como MDR1. ^{14, 15}

RESPUESTA INMULÓGICA

En la enfermedad de Crohn predomina los linfocitos CD4+ Tipo 1 (Th1) con la producción de interferon gamma e interleucina 2 y en la CU predomina los linfocitos CD4+ tipo 2 (Th2) produciendo factores de crecimiento Beta (TGF-B) e interleucina 5. Además activan a macrófagos generando IL-12, 18 y factores inhibidores de migración de macrófagos, otras citocinas proinflamatorias son factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-6. ¹⁵

La activación del sistema inmune celular se acompaña por la producción de una variedad de mediadores de la inflamación no específicos que incluyen otras citocinas, factores de crecimiento, metabolitos de ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y de oxígeno reactivo (óxido nítrico) los cuales condicionan el proceso inflamatorio y el daño tisular. ^{13, 15}

El reclutamiento de neutrófilos y macrófagos del espacio vascular a sitios con actividad es importante para mantener la inflamación y depende de la expresión de moléculas de adhesión en la microvasculatura local.

Por lo tanto se considera multifactorial donde intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales.¹⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Como se mencionó anteriormente tanto la EC como la CU comparten características similares, sin embargo la CU afecta la mucosa principalmente de colon y la afectación ileal es menor a 10% de los casos por reflujo en casos de pancolitis, en la extensión de la enfermedad el 40% tienen afección exclusivamente rectal, otro 40% colon izquierdo y un 20% presentan pancolitis. La afectación en EC es transmural afectando cualquier región del aparato digestivo, principalmente región ileocólica en un 40- 50%; el intestino delgado en 30%, gastroduodenal 0.5-13% y la afección exclusiva de colon en 25%.^{1, 5, 12, 13, 16, 17}

La CU presenta principalmente diarrea con moco y sangre, otros síntomas que pueden encontrarse son dolor abdominal, pujo, tenesmo y pérdida de peso, dichos síntomas varían de acuerdo a la extensión de la enfermedad teniendo un peor pronóstico la Pancolitis. Frecuentemente tiene manifestaciones extraintestinales que incluyen afectación ocular (5%) manifestada por epiescleritis, uveítis, en piel pueden presentar eritema nodoso (<5%), pioderma gangrenoso (<9%) y en articulaciones espondilitis anquilosante en 3-6%. Pueden presentarse otras enfermedades inmunológicas asociadas como la colangitis Esclerosante Primaria en <4% de los casos.^{16, 17, 18, 19}

En EC la afectación transmural es discontinua y puede manifestarse por tres patrones evolutivos: inflamatorio, penetrante o estenosante las principales manifestaciones son la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso, pueden presentar vómito y en menor frecuencia tenesmo y hemorragia, las manifestaciones extraintestinales son semejantes

que en la colitis ulcerosa sin embargo son menos frecuentes y generalmente indican actividad inflamatoria a nivel intestinal.^{16, 18, 20}

En la tabla siguiente se resumen las diferencias clínicas, bioquímicas e histológicas de estas dos entidades.

CLINICA	CUCI	EC
Hematoquezia	Frecuente	Infrecuente
Moco o pus	Frecuente	Infrecuente
Afección de intestino delgado	Raro (ileítis por reflujo)	Frecuente
Tracto gastrointestinal superior	No	Si
Tumoración abdominal	Raro	Ocasional en fosa ilíaca derecha
Obstrucción intestinal	Raro	Común
Obstrucción colónica	Raro	Común
Fístula y enfermedad perianal	No	Si
PERFIL BIOQUÍMICO		
p-ANCA	Común	Raro
Anti-Saccharomyces cerevisiae	Raro	Común
PERFIL HISTOLÓGICO		
Inflamación mucosa transmural	No	Si
Alteración de criptas	Si	Infrecuente
Criptitis y abscesos de criptas	Si	Si
Granulomas	No	Si; raro en biopsia de mucosa
Fisuras y lesiones intercaladas	Raro	Común

INDICES DE ACTIVIDAD (Anexo 3)

Se han realizado diferentes escalas para determinar el grado de actividad en CUCI clasificándola en Leve, Moderada y Grave, la más utilizada por su facilidad de aplicación en la práctica diaria son los Criterios de Truelove y Witts la cual incluye parámetros bioquímicos y clínicos, pero se ha observado limitada correlación con la actividad

endoscópica, existen otras escalas como la de Montreal que se basa en la escala anterior pero incluye la remisión de la enfermedad. Aunado a ello existen escalas endoscópicas como la de Baron, Schroeder y Feagan. Actualmente las más utilizada es la escala de Mayo ya que incluye parámetros bioquímicos y endoscópicos permitiendo una mejor correlación entre éstos.^{16, 21}

En EC debido a la gran heterogeneidad de sus manifestaciones la mayoría de las pruebas para valorar la actividad muestran escasa correlación, sin embargo de las más utilizadas está la Clasificación de Viena la cual se basa en el inicio de la enfermedad, la localización anatómica y el comportamiento de la enfermedad. Para valorar propiamente la actividad se realiza el Índice de la Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) utilizada ampliamente en estudios controlados, considerando una puntuación de 0-600 y con una puntuación <150 es enfermedad inactiva, 150-219 actividad leve, 220 a 450 moderada y >450 actividad grave, sin embargo no es aplicable en pacientes con variedad fistulizante, estenosante, tratados quirúrgicamente, con ileostomía y además o valora dolor abdominal, sin embargo tiene correlación con la actividad de la enfermedad. Otra escala es la de Van Hees que implica parámetros clínicos y de laboratorios pero tampoco es aplicable para la variedad fistulizante y estenosante. Los índices endoscópicos han mostrado poca correlación con el CDAI solo la escala de Rutgeers ha mostrado correlación con la predicción en la recurrencia pero no con el grado de actividad.²¹

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de EII se debe realizar una historia clínica completa siendo parte fundamenta la exploración abdominal y región perianal, además de una búsqueda intencionada de manifestaciones extraintestinales, sin embargo el diagnóstico comprende no solo las manifestaciones clínicas sino los hallazgos endoscópicos e histológicos.^{22, 23}

Los exámenes de laboratorio no son herramientas específicas pero son de gran utilidad en el abordaje diagnóstico, en la Biometría hemática completa es frecuente documentar

anemia secundaria las manifestaciones clínicas además de leucocitosis y/o trombocitosis. Bioquímicamente puede observarse datos de desnutrición, así como elevación de los reactantes inflamatorios de fase aguda (velocidad de sedimentación globular VSG y proteína C reactiva PCR), sin embargo aún cuando se encuentren en rangos normales no se excluye el diagnóstico de enfermedad inflamatoria.²²

A nivel endoscópico nos permite diferenciar entre la EC y CUCI; en la primera el recto suele estar indemne, su afectación es discontinua y las úlceras son profundas y longitudinales, pequeñas o aftosas y las de mayor tamaño serpiginosas y confluentes, la mucosa entre las úlceras puede ser normal o incluso de aspecto empedrado. En CUCI la afección es continua desde recto, la mucosa es de aspecto granular pero es variable de acuerdo al grado de actividad presentando edema, eritema, hasta úlceras superficiales con pseudopolipos aunado a la pérdida del patrón vascular.

La cápsula endoscópica actualmente puede valorar la afección de intestino delgado en pacientes con EC y en casos donde se requiere diagnóstico histológico a este nivel se indica la enteroscopia.²⁴

Histológicamente en la EC la úlcera es la lesión más temprana, rodeada por infiltrado linfocitario abundante, tiende a coalescer longitudinalmente pero la mucosa adyacente muestra poca inflamación aguda o incluso es normal, la distorsión de las criptas y la disminución de producción de moco (menos acentuado que en CUCI), puede presentar fisuras lineales rodeadas de tejido necrótico paralelas a la superficie del intestino, se puede observar metaplasia de glándulas pilóricas hasta 22.2% y uno de los criterios más importantes es la presencia de granulomas epitelioides que se identifican en un 10-16% de las biopsias, estos están constituidos por cúmulos de histiocitos epitelioides, habitualmente sin necrosis, con células gigantes multinucleadas aisladas; sin embargo no son patognomónicos ni específicos de esta enfermedad.^{24, 25, 26}

En la CUCI su afección se limita a la mucosa con implicación leve de la submucosa respetando las capas musculares y la serosa. Presenta destrucción del epitelio superficial, con formación de úlceras cubiertas de fibrina, tejido de granulación, necrosis y leucocitos polimorfonucleares PMN. Las glándulas se hacen tortuosas ramificándose en sentido horizontal y vertical siendo más compactas y con mayor celularidad, hay disminución de células caliciformes con la consiguiente disminución en la producción de moco. Los cambios reparativos en las células epiteliales muestra hiper cromatismo, aumento en relación núcleo citoplasma, nucléolo prominente, aumento en número de mitosis y en etapas tardías pueden llevar a formaciones polipoideas. El infiltrado inflamatorio es agudo y crónico; los PMN se localizan en bordes de zonas ulceradas, en lámina propia y glándulas destruyéndolas parcial o totalmente, los cúmulos de estos en las criptas se denomina microabscesos de cripta. (No específicos ya que pueden observarse en colitis indeterminada y en diversas colitis infecciosas). Posteriormente hay incremento importante no solo de neutrófilos sino de células cebadas, y en el infiltrado crónico predominan los linfocitos y células plasmáticas.^{24,26}

Existen casos en los cuales se comparten características histológicas tanto de EC como CUCI lo que se denomina Colitis Indeterminada CI, ocurre hasta un 5%, depende en buena parte de la experiencia del patólogo y generalmente es de piezas quirúrgicas.²⁵

Los marcadores serológicos de la EII apoyan en la diferenciación de CUCI y EC, los anticuerpos citoplasmáticos perinucleares antineutrófilos (p-ANCA) encontrados en un 60-80% en CUCI y los anticuerpos contra la pared celular de *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) en un 40-60% en EC.²⁷

Las técnicas de imagen nos apoyan no solo en el diagnóstico de la EII sino para determinar en muchos casos la conducta terapéutica, la Tomografía computada, Resonancia Magnética la estructura de la pared intestinal siendo mayor su uso en la EC

manifestada con estenosis o fístulas; además el Ultrasonido Endoscópico permite valorar su extensión transmural.^{22, 25}

TRATAMIENTO

INDUCCION DE RESPUESTA A LA REMISION

En pacientes con CUCI leve a moderado la primera línea de tratamiento son los 5-aminosalicilatos (mesalazina) con presentación oral o rectal, la dosis establecida tienen rango de 1500 a 4800 mg/día. La proctitis y la colitis izquierda responden mejor a administración rectal de aminosalicilatos o corticoesteroides (hidrocortisona, budesonide y beclometasona).^{2, 3, 8, 16, 19, 28}

Si no hay respuesta a aminosalicilatos rectales se inicia con prednisona oral 40 mg/d o 1 mg/kg/d, en estos pacientes en 4 semanas el 54% logra la remisión completa y un 30% la remisión parcial, sin embargo a un año el 49% logra una respuesta prolongada pero el 22% llega a ser esteroide dependiente e incluso hasta un 29% requerirá cirugía.^{2, 3, 28}

Los casos de CUCI con actividad moderada a severa pueden ser tratados con corticoesteroides, azatioprina, ciclosporina, mercaptopurina, tacrolimus, y actualmente con anticuerpos monoclonales anti TNF ALFA.^{19, 28}

Estos pacientes requieren hospitalización, sobre todo aquellos con actividad severa donde la ciclosporina y los agentes biológicos han mostrado mayor efectividad en pacientes no respondedores a esteroides.^{19, 28}

MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

El tratamiento de primera elección es la mesalazina oral a dosis respuesta variando entre 800 y 3000 mg/d, y en aquellos con proctitis o colitis izquierda la mesalazina rectal es una alternativa.

Aquellos que presenta recaída en tratamiento con aminosalicilatos, o que son corticodependientes y pacientes que necesitaron inducción a la remisión con ciclosporina o tacrolimus pueden ser tratados con azatioprina o mercaptopurina.^{28, 29, 30, 31}

En nuestro medio contamos con dos terapias biológicas infliximab: anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa, el cual tiene un 25% murino y 75 % humano y Adalimumab cuya diferencia es que es 100% humano. ^{2, 3}

En 2009 se publica en México el consenso mexicano sobre el uso de agentes anti TNF alfa en EII, donde las indicaciones comprenden en la EC la actividad moderada a grave refractaria o intolerante a tratamiento convencional, dependencia a esteroides y la variedad fistulizante. En CUCI en pacientes con actividad moderada a grave refractaria o intolerante a tratamiento convencional, puede ser usado de segunda línea en actividad grave refractarios a esteroides intravenosos.

Estos dos agentes son capaces de inducir la remisión y mantener la respuesta clínica en EII y en el caso de EC ha demostrado su utilidad en el cierre de fístulas. Sin embargo cabe mencionar que en el tratamiento de la EII Infliximab es aceptado en el tratamiento de EC y CUCI a diferencia de Adalimumab que hasta el momento se acepta para el tratamiento de EC y en CUCI se han usado para pacientes no respondedores a otro anti TNF, sin embargo se ha observado una menor respuesta. ^{2, 3, 32, 33, 34, 35,}

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal de Inmunoglobulina (IgG1) humana recombinante que contiene solo secuencias de péptidos humanos, con especificidad para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la secuencia de las cadenas pesadas y kappa ligera de la IgG1 humana. Su administración es subcutánea y la biodisponibilidad de 64%, con un volumen de distribución de 4.7 – 6.0l, y una vida media de dos semanas con un rango de 10-20 días. ^{32, 33, 34, 37, 38}

La inducción a la remisión se realiza con una dosis de carga de 160 mg en semana 0, seguidos de 80 mg en la semana 2. La dosis de mantenimiento es de 40 mg cada 2 semanas. Con este esquema de tratamiento los niveles séricos a la semana 2 y 4 son de 12 mcg/ml y a partir de semana 24 en promedio se alcanzan 7 mcg/ml. Los estudios

realizados con este biológico muestran una remisión clínica en 36% de los casos y la respuesta clínica en 58% en pacientes con enfermedad de Crohn.³⁸

MANEJO QUIRURGICO

La cirugía más aceptada es la proctocolectomía de Brooke y está reservada para aquellos pacientes con complicaciones como perforación, hemorragia refractaria a tratamiento, megacolon toxico, o falla al tratamiento médico, y la cirugía electiva es para pacientes con displasia o cáncer, CUCI refractario al tratamiento médico, intolerancia a largo plazo de inmunosupresores u otras terapias médicas. En la EC depende de la región afectada principalmente en la variedad estenosante o fistulizante.^{2, 3, 28, 30, 31}

JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó inicialmente ningún tratamiento tiene una eficacia total presentando refractariedad al mismo o incremento en el número de recaídas que limitan la calidad de vida de los pacientes; basado en la fisiopatología de la enfermedad y al desarrollo de la bioingeniería se ha desarrollado un nuevo arsenal farmacológico, dirigido al sitio blanco de la cascada inflamatoria específicamente bloquear el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF).

Como sabemos la enfermedad inflamatoria intestinal es una patología multifactorial y el conocimiento del factor inmunológico como parte de su etiología ha permitido desarrollar anticuerpos monoclonales bloqueando dicho factor. Dentro de los utilizados esta el Adalimumab surgiendo como una terapia en pacientes con actividad inflamatoria moderada a grave e incluso de rescate para pacientes respondedores a infliximab.

Se han reportado la contribución de factores ambientales en la patogénesis de esta enfermedad, que pueden alterar no solo el curso evolutivo de la enfermedad sino también la respuesta al tratamiento. La interacción de dichos factores en la microflora intestinal permanece incierta; sin embargo se conoce el efecto protector de la apendicectomía para desarrolla Colitis Ulcerosa, y en fumadores se ha observado un riesgo 40% menor de desarrollarla en contraste con los no fumadores para desencadenarse dicha patología. Existe también una débil asociación en la lactancia materna disminuyendo el riesgo de enfermedad inflamatoria y el uso de hormonales orales incrementan el riesgo en EC.

La teoría de la higiene sugiere que la pérdida de exposición a infecciones por helmintos en la infancia, condiciona una respuesta inmune inapropiada en adultos cuando se exponen a antígenos de helmintos predisponiendo a diferentes enfermedades de etiología inmunitaria entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal.

Actualmente contamos con pocas herramientas para determinar la agresividad de la EII y su incremento se ha asociado al uso temprano de esteroides que además determinan un peor pronóstico evolutivo, limitada respuesta al tratamiento y mayor afectación en la calidad de vida.

En la EC se agrega además el inicio de la enfermedad en menores de 40 años, afección perianal al momento del diagnóstico y la localización ileocolónica. La pérdida de peso mayor de 5 kg, la presencia de estenosis son factores independientes de peor pronóstico y en pacientes que presentan múltiples resecciones intestinales, presencia de estomas, o enfermedad perianal sugieren un daño irreversible causado por esta enfermedad.

Otro aspecto importante en la enfermedad inflamatoria es el riesgo para desarrollar Cáncer Colorectal (CRC) incrementándose su riesgo en pacientes con CUCI con larga duración de la enfermedad , aunado a historia familiar de CRC, extensión de la enfermedad y la presencia de Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)

Por lo anterior el presente trabajo pretende identificar factores pronósticos en los pacientes que se encuentran con tratamiento con Adalimumab y que son referidos a este Centro Médico; comparando con lo reportado a nivel mundial.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores pronósticos de respuesta en pacientes con enfermedad inflamatoria que son tratados con anti- TNF (Factor de Necrosis Tumoral) del tipo Adalimumab.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- I. Determinar la edad de presentación de enfermedad inflamatoria intestinal y su relación con respuesta clínica y endoscópica en pacientes tratados con Adalimumab.
- II. Determinar si el uso previo de esteroides, inmunomoduladores y/o inmunosupresores tiene relación con la respuesta terapéutica a Adalimumab en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal.
- III. Determinar la presencia de otras enfermedades concomitantes y su relación como factores pronósticos de respuesta terapéutica en paciente con enfermedad inflamatoria intestinal que son tratados con terapia biológica
- IV. Determinar si el antecedente de ingesta de hormonales orales, tabaquismo o apendicectomía son factores pronósticos de respuesta terapéutica en pacientes tratados con Adalimumab

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio transversal, retrospectivo y analítico

Universo de estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de EII moderada a grave, que recibieron tratamiento con Adalimumab mínimo 6 meses a un año, en el período comprendido desde marzo 2008 hasta junio 2010 en la Clínica de Enfermedad Inflamatoria del servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional "20 DE NOVIEMBRE".

Unidad de observación

La información de cada paciente se obtuvo del Expediente Clínico el cual constituye el conjunto de documentos escritos, gráficos e imagenológicos o de cualquier otra índole, en los cuales el personal de salud, realiza los registros, anotaciones y certificaciones correspondientes a su intervención, con arreglo a las disposiciones sanitarias.

En dicho expediente se revisó la historia clínica, para investigar los antecedentes de cada paciente y sus variables, así como en las notas de evolución, permitió valorar el diagnóstico, la terapéutica empleada y su respuesta a dicho tratamiento

Las variables a evaluar son: sexo, edad, severidad y extensión de la enfermedad, tratamientos previos es decir esteroides, 5 aminosalicilatos, inmunosupresores, inmunomoduladores, enfermedades concomitantes, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, respuesta terapéutica, determinándolos en todos los pacientes en tratamiento con Adalimumab y determinando su relación con la respuesta terapéutica, remisión y mortalidad.

Criterios de inclusión:

Pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática confirmados histológicamente; en tratamiento con Adalimumab con un mínimo de 6 meses, y máximo

1 año, sin otro tratamiento farmacológico como esteroides, inmunosupresores, e inmunomoduladores.

Criterios de exclusión:

Se excluyen aquellos pacientes con otra terapia biológica

Todos los pacientes que iniciaron tratamiento con Adalimumab pero que fue suspendido por cualquier causa, en un período menor a 6 meses

Pacientes con tratamiento convencional es decir con derivados del 5 amino salicílico, inmunosupresores, inmunomoduladores y corticoesteroides.

Variables y Unidades de Medida:

VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

Precipitación eritrocitaria en un tiempo determinado (1-2 horas) que se relaciona directamente con la tendencia de los eritrocitos hacia la formación de acúmulos (pila de monedas) así como la concentración plasmática de proteínas (globulinas y fibrinógeno. Es un reactante inespecífico de fase aguda en procesos inflamatorios o infecciosos y su elevación correlaciona con la evolución de dichos procesos.

PROTEÍNA C REACTIVA

Proteína plasmática de fase aguda miembro de la familiar de las pentraxinas , producida por el hígado y los adipocitos, sus niveles incrementan drásticamente durante procesos inflamatorios debido a la elevación en la concentración plasmática de Interleucina 6 que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos. Se usa como marcador de inflamación permitiendo determinar el progreso de una enfermedad o la efectividad de un tratamiento.

Las variables utilizadas de acuerdo al patrón evolutivo, y la respuesta al tratamiento son las siguientes:

DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se utiliza la clasificación de Montreal tomando en cuenta la extensión macroscópica de la enfermedad por colonoscopia:

- E1 Proctitis Limitado a recto proximal, hasta unión rectosigmoidea
- E2 Colitis Izquierda Colon distal hasta ángulo esplénico
- E3 Pancolitis (extensa) Compromete más allá de ángulo esplénico

INDICES DE ACTIVIDAD

En la práctica clínica en lo que respecta a la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática es útil el índice de Truelove and Witts, ya que permite estadificar la enfermedad, permitiendo estadificar en colitis leve, moderada o severa y con ello valorar el tratamiento a seguir. En la Enfermedad de Crohn se utiliza el índice de CDAI que implica manifestaciones clínicas y extraintestinales así como parámetros bioquímicos como el hematocrito, e ingesta de fármacos antidiarreicos, cada variable se multiplica por un factor determinado y de acuerdo al resultado obtenido se clasifica en actividad Leve, Moderada y Grave.

REMISION

Completa resolución de los síntomas y cicatrización de la mucosa. Es apropiado en estudios clínicos pero varían las definiciones dependiendo el tipo de estudio que se trate, clínicamente la frecuencia de evacuaciones debe ≤ 3 /día, sin urgencia ni hemorragia, con una sensibilidad de 86% y especificidad de 76%, endoscópicamente ausencia de hemorragia visible y de friabilidad de la mucosa. Sin embargo la sigmoidoscopia generalmente es innecesaria en la práctica y existen otras definiciones dependiendo el tipo de estudio que se trate.

RESPUESTA

Mejoría clínica y endoscópica dependiendo del propósito del estudio y sobre el índice de actividad que se utilice. En general se acepta una disminución en el índice de actividad $>30\%$.

RECAÍDA

Presencia de síntomas leves en pacientes quienes tenían previamente remisión clínica ya sea espontánea o posterior a tratamiento médico, se considera la hemorragia rectal un componente esencial, ya sea en combinación con aumento en número de evacuaciones y anormalidades de la mucosa por colonoscopia.

RECAÍDA TEMPRANA

Recaída en >3 meses después de una remisión o con tratamiento previo.

PATRÓN DE RECAÍDA

Infrecuentes (< 1 año), frecuentes (≥ 2 recaídas/año) o continuas (síntomas de actividad persistes sin un período de remisión). Esta clasificación es relevante para el pronóstico sobre todo en pacientes refractarios, dependientes o intolerantes a corticoesteroides o en quienes persiste actividad a pesar de inmunomoduladores.

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se hace revisión de los expedientes encontrando 29 pacientes con EII de los cuales se excluyen 20 ya que 15 de estos tenían tratamiento con Infliximab y los 5 restantes tuvieron tratamiento con Adalimumab menor a 6 meses. Los 9 pacientes incluidos en el estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión se registraron sus datos mediante el formato de captura de información. (Anexo 1)

Se registran los pacientes con enfermedad inflamatoria ya sea EC o CUCI; tomando en cuenta las variables antes mencionadas, así como seguimiento en parámetros bioquímicos: VSG, PCR, tiempo de respuesta al tratamiento, remisión y presencia de recaídas durante el tratamiento

Se valora el índice de actividad en todos los pacientes para valorar la severidad de la enfermedad

Se valora el reporte endoscópico inicial y los de seguimiento durante su tratamiento para valorar la respuesta endoscópica.

Se analiza la relación entre cada una de las variables y su respuesta al tratamiento.

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Las variables numéricas determinadas son la edad, años de tratamiento, tiempo de evolución de la enfermedad y tiempo de tratamiento. Dentro de las variables nominales comprende los índices de actividad, la severidad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, tomando en cuenta la recaída, remisión, mortalidad o fracaso al tratamiento.

(Anexo 1)

Análisis de datos

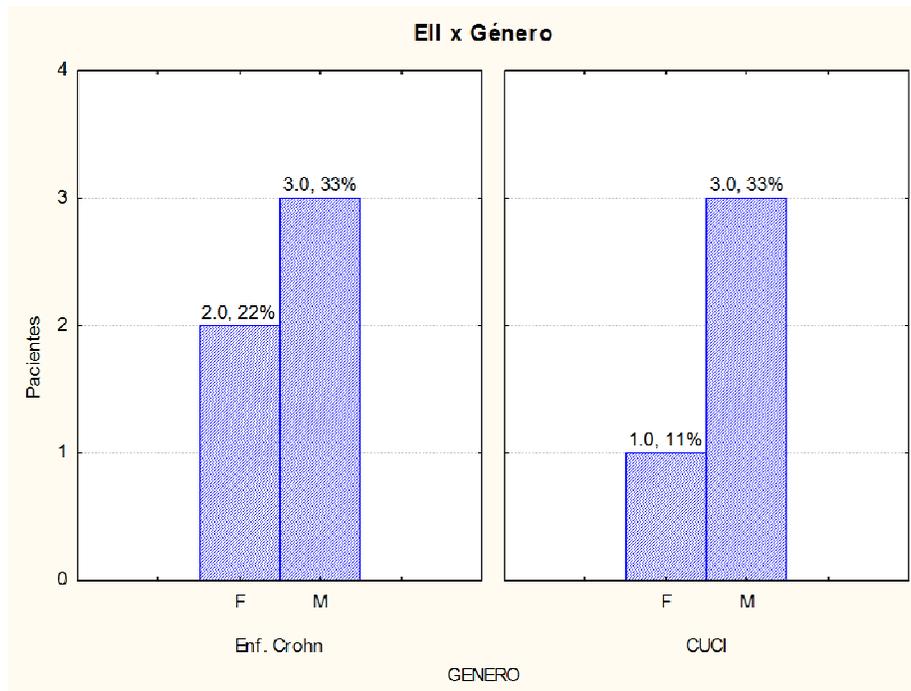
Se realiza un estudio comparativo cuantitativo de las variables, tomando en cuenta medidas de frecuencia, tendencia central y porcentaje.

Métodos matemáticos para el análisis estadístico de los datos

El método de análisis estadístico es el Coeficiente de correlación y regresión logística; mediante chi cuadrada (X^2) para comparar proporciones entre dos grupos o más. La Prueba de Kruskal – Wallis y Prueba exacta de Fisher para variables no paramétricas.

RESULTADOS

Descripción de la muestra. El presente estudio se basó en 9 pacientes con EII de los cuales tuvieron diagnóstico de Enfermedad de Crohn, 5 (55.56%) pacientes, y Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática 4 (44.44%) pacientes; confirmados histológicamente; en tratamiento con Adalimumab, con un mínimo de 6 meses, y máximo 1 año, sin otro tratamiento farmacológico como esteroides, inmunosupresores, e inmunomoduladores. La composición por género fue 3 (33.33%) mujeres y 6 (66.67%) hombres, (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución del género en los grupos de estudio.

La edad de los mismos varió entre 16 y 76 años; con media y desviación estándar de 51.1 \pm 18.9 años.

La edad de los pacientes comparada de acuerdo a los distintos tipos de respuesta al tratamiento y grupos de estudio, no reveló diferencia estadísticamente significativa, (Prueba de Kruskal – Wallis, $p > 0.05$). Tablas 1a, 1b, 1c y 1d; Gráfica 2.

EII	N	REMISION	Media	DE ^a	Mínimo	Máximo	Valor p
Crohn	1	NO	36.0	0.0	36.0	36.0	0.722836
	4	SI	46.3	24.0	16.0	76.0	
CUCI	1	NO	61.0	0.0	61.0	61.0	
	3	SI	59.3	14.2	44.0	72.0	
Todos	9		51.1	19.0	16.0	76.0	

DE: Desviación estándar

Tabla 1a. Comparativo de la Edad (años) según que presentaron o no Remisión en los grupos de estudio

EI	N	RECAÍDA	Media	DE	Mínimo	Máximo	Valorp
Crohn	4	NO	51.3	17.8	35.0	76.0	0.180381
	1	SI	16.0	0.0	16.0	16.0	
CUCI	2	NO	53.0	12.7	44.0	62.0	
	2	SI	66.5	7.8	61.0	72.0	
Todos	9		51.1	19.0	16.0	76.0	

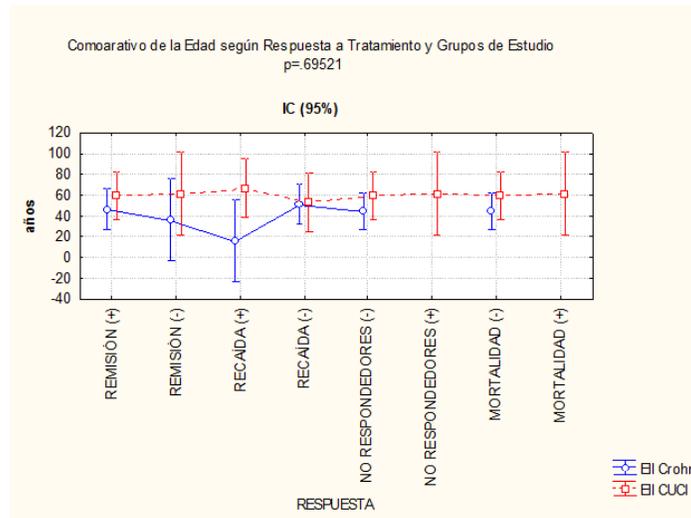
Table 1b. Comparativo de la Edad (años) según que presentaron o no Recaida en los grupos de estudio

EI	N	NO RESPONDEDORES	Media	DE	Mínimo	Máximo	Valorp
Crohn	5	NO	44.2	22.0	16.0	76.0	0.537660
	0	SI					
CUCI	3	NO	59.3	14.2	44.0	72.0	
	1	SI	61.0	0.0	61.0	61.0	
Todos	9		51.1	19.0	16.0	76.0	

Table 1c. Comparativo de la Edad (años) según que presentaron o no Respuesta en los grupos de estudio

EI	N	MORTALIDAD	Media	DE	Mínimo	Máximo	Valorp
Crohn	5	NO	44.2	22.0	16.0	76.0	0.537660
	0	SI					
CUCI	3	NO	59.3	14.2	44.0	72.0	
	1	SI	61.0	0.0	61.0	61.0	
Todos	9		51.1	19.0	16.0	76.0	

Table 1d. Comparativo de la Edad (años) según que presentaron o no Mortalidad en los grupos de estudio



Gráfica 2. Contraste de la Edad (años) promedio según respuesta a tratamiento y grupos de estudio. La prueba de Kruskal – Wallis no reveló diferencia estadísticamente significativa.

La distribución según los grupos de estudio de los antecedentes cómo Tabaquismo ($p = 0.7076$), Apendicetomía ($p = 0.2415$), Hormonales ($p 0.8174$) se resumen en la Tablas 2a, 2b, y 2c. La prueba de Exacta de Fisher, permitió concluir que estos factores se distribuyeron uniformemente en los grupos de estudio. Ninguno de ellos tuvo significancia estadística en la respuesta al tratamiento. (Tabla 3).

Factor de Riesgo	Presente	EC (n = 5)		CUCI (n = 4)		Valor p
TABAQUISMO	No	2	40.0	3	75.0	0.7076
	Si	3	60.0	1	25.0	
APENDICECTOMIA	No	4	80.0	2	50.0	0.8125
	Si	1	20.0	2	50.0	
HORMONALES	No	4	80.0	4	100.0	0.9056
	Si	1	20.0	0	0.0	

Tabla 2a. Distribución de los factores de riesgo en los grupos de estudio.

EII	N	Media	DE	Minimo	Máximo	Valor p
EC	5	6.2	3.1	0.6	20.0	0.241521
CUCI	4	15.0	12.5	2.0	30.0	
Todos los Gpos	9	10.1	10.6	0.6	30.0	

Tabla 2b. Tiempo de evolución después de haber aparecido los síntomas

EII	N	Media	DE.	Minimo	Máximo	Valor p
EC	5	5.1	3.3	0.6	20.0	0.817476
CUCI	4	4.0	4.5	0.5	10.0	
Todos los Gpos	9	4.6	4.5	0.5	20.0	

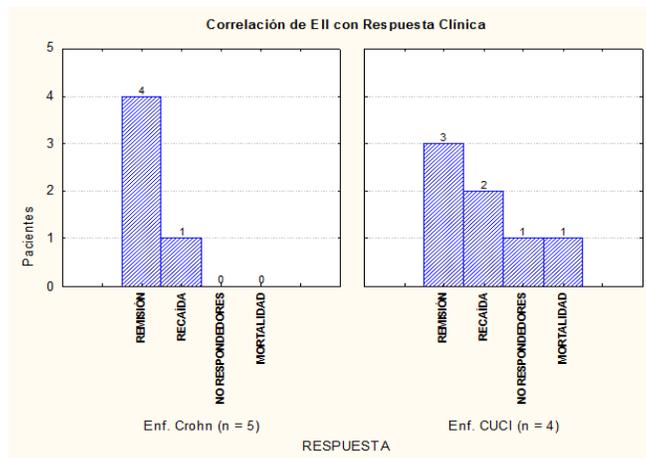
Tabla 2c. Tiempo de evolución después de haber elaborado el diagnóstico

FACTOR DE RIESGO	Positivo	EII	RECAÍDA			REMISIÓN			NO RESPUESTA			MORTALIDAD			Valor p
			No	Si	Total	No	Si	Total	No	Si	Total	No	Si	Total	
TABAQU SMO	No	EC	1	1	2	0	2	2	2	0	2	2	0	2	p > 0.1794
		CUCI	1	2	3	1	2	3	2	1	3	2	1	3	
	Si	EC	3	0	3	1	2	3	3	0	3	3	0	3	
		CUCI	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	
AFENDICECTOMIA	No	EC	3	1	4	1	3	4	4	0	4	4	0	4	p > 0.2344
		CUCI	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	
	Si	EC	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	
		CUCI	1	1	2	0	2	2	2	0	2	2	0	2	
HORMONALES	No	EC	3	1	4	1	3	4	4	0	4	4	0	4	p > 0.3727
		CUCI	2	2	4	1	3	4	3	1	4	3	1	4	
	Si	EC	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	
		CUCI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tabla 3. Correlación entre factores de riesgo y respuesta al tratamiento

En relación al total de pacientes que recibieron terapia biológica en la EC el 80% presentó remisión clínica, bioquímica y endoscópica, el 20% presentó recaída.

El comportamiento de la frecuencia de respuesta terapéutica fue: remisión 75%, recaída 50%, no respondedores 25% y mortalidad 25% durante el curso de la enfermedad, tomando en cuenta el número total en cada una de las mediciones como se observa en la Gráfica 3.



Gráfica 3. Frecuencia de respuesta positiva en los grupos de estudio.

Se investigó la asociación entre tratamiento previo y respuesta al tratamiento, encontrándose asociación estadística entre esteroides y mortalidad (Tablas 4 y 5, Gráfica 5; Prueba exacta de Fisher, $p = 0.05$). La comorbilidad y su relación con respuesta al tratamiento, se describe en la Tabla 6 y Gráfica 4. En ningún caso se observó significancia estadística.

Tratamiento	TH	EI	RECERDA			REVISIÓN			NO RESPUESTA			MORTALIDAD			Vale p
			No	0	Total	No	0	Total	No	0	Total	No	0	Total	
5-ASA	SI	EC	2	3	5	2	2	4	2	2	4	2	2	4	0.256
		CUCI	3	3	6	0	0	0	3	0	3	0	0	0	
	NO	EC	2	1	3	1	2	3	2	0	2	2	0	2	
		CUCI	3	2	5	1	1	2	2	1	3	1	1	2	
ESTEROIDES	SI	EC	2	2	4	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0.05
		CUCI	2	2	4	0	0	0	2	0	2	0	0	0	
	NO	EC	1	1	2	1	1	2	2	0	2	2	0	2	
		CUCI	2	2	4	1	1	2	1	1	2	1	1	2	
INMUNOSUPRESORES	SI	EC	4	1	5	1	4	5	3	0	3	0	0	0	p > 0.854
		CUCI	2	1	3	0	0	0	2	0	2	0	0	0	
	NO	EC	2	1	3	0	0	0	2	0	2	0	0	0	
		CUCI	2	1	3	0	0	0	1	1	2	1	1	2	
INMUNOMODULADORES	SI	EC	2	1	3	1	2	3	2	0	2	2	0	2	p > 0.708
		CUCI	1	1	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	
	NO	EC	1	1	2	0	0	0	2	0	2	2	0	2	
		CUCI	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	
ANTI TNF	SI	EC	2	2	4	2	2	4	2	2	4	2	2	4	1 - 0.004
		CUCI	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	
	NO	EC	2	1	3	1	2	3	2	1	3	2	1	3	
		CUCI	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	

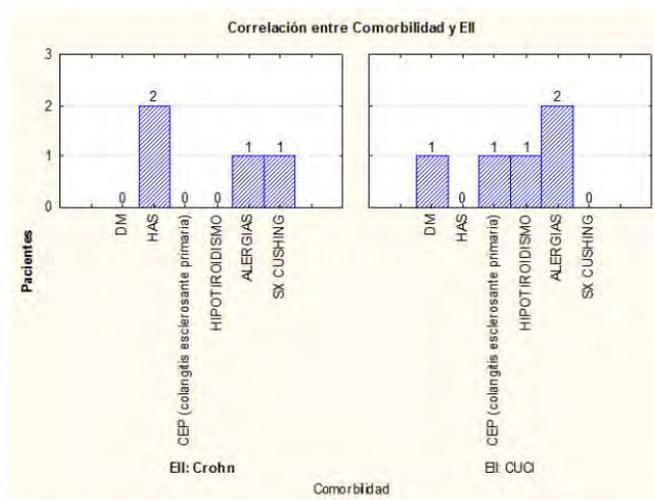
Tabla 4. Correlación de tratamientos previos con la EI.

TRATAMIENTO	PREVIO	DIAGNÓSTICO	REMISIÓN		VALOR P
5-ASA	SI	EC	2	40.00	0.256
		CUCI	3	75.00	
ESTEROIDES	SI	EC	1	20.00	0.05
		CUCI	3	75.00	
INMUNOSUPRESORES	SI	EC	0	0.00	NV
		CUCI	0	0.00	
INMUNOMODULADORES	SI	EC	2	40.00	0.628
		CUCI	1	25.00	
ANTI TNF	SI	EC	2	40.00	0.764
		CUCI	2	50.00	

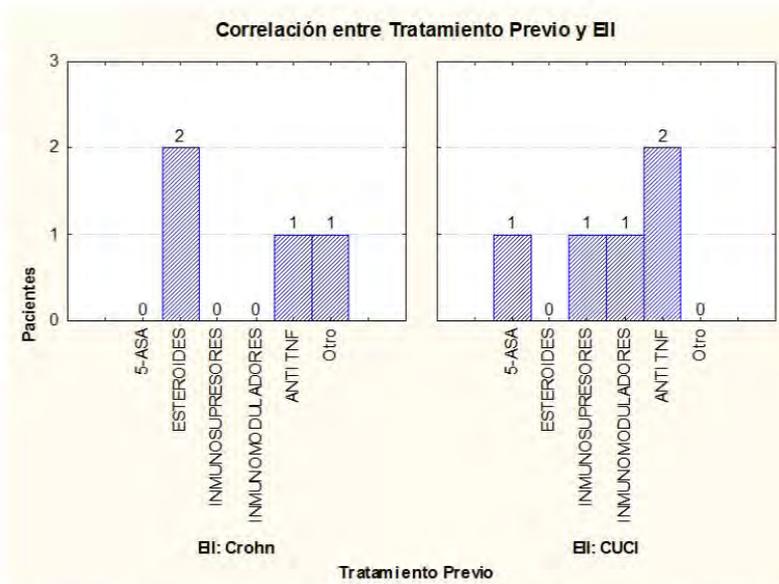
Tabla 5. Correlación de tratamientos previos con la respuesta en EI.

ENFERMEDAD	POSITIVO	SI	RECUPERA			RECUSIÓN			NO RESPUESTA			MORTALIDAD			TOTAL
			No	Si	Total	No	Si	Total	No	Si	Total	No	Si	Total	
DM	No	EC	4	0	5	1	4	5	0	0	5	5	0	5	p=0.9980
		DUCI	1	2	3	1	2	3	2	1	3	2	1	3	
	Si	EC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		DUCI	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	
HAS	No	EC	2	0	3	1	2	3	3	0	3	3	0	3	p=0.2296
		DUCI	2	2	4	1	3	4	3	1	4	3	1	4	
	Si	EC	2	0	2	0	2	2	2	0	2	2	0	2	
		DUCI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DIP	No	EC	4	0	6	1	4	6	6	0	6	6	0	6	p=0.9941
		DUCI	2	0	3	0	3	3	3	0	3	3	0	3	
	Si	EC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		DUCI	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	
HIPOTIROIDISMO	No	EC	4	0	5	1	4	5	5	0	5	5	0	5	p=0.3286
		DUCI	2	0	3	0	3	3	3	0	3	3	0	3	
	Si	EC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		DUCI	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	
ALERGIAS	No	EC	3	0	4	1	3	4	4	0	4	4	0	4	p=0.9941
		DUCI	2	0	2	0	2	2	2	0	2	2	0	2	
	Si	EC	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	
		DUCI	0	2	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	
SINDROME DE SHING	No	EC	4	0	4	1	3	4	4	0	4	4	0	4	p=0.9980
		DUCI	2	2	4	1	3	4	3	1	4	3	1	4	
	Si	EC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		DUCI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensión Arterial; DIP: Dislipidemia; HIPOTIROIDISMO: Hipotiroidismo; ALERGIAS: Alergias; SINDROME DE SHING: Síndrome de Shingles



Gráfica 4. Frecuencia de Comorbilidad en los grupos de estudio.



Gráfica 5. Distribución del Tratamiento Previo en los grupos de estudio.

DISCUSIÓN

El factor de necrosis tumoral es una citocina importante en la patogénesis de la EII, estudios controlados han demostrado la eficacia de infliximab para la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad moderada a grave incluyendo el cierre de fistulas, sin embargo al ser un producto quimérico puede condicionar el desarrollo de anticuerpos contra esta molécula, generando reacciones adversas durante su infusión, pérdida de la eficacia y reacciones de hipersensibilidad retardada, en cambio Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, totalmente humano con alta afinidad y especificidad para el TNF modulando la inducción y regulación de su respuesta biológica en la inflamación.

De igual manera Adalimumab ha mostrado su eficacia en estudios controlados en la inducción a la remisión, mantenimiento de la respuesta clínica y cierre de fistulas, sin embargo no existen estudios que valoren factores que puedan alterar su respuesta o pérdida de eficacia.

En la literatura mundial la edad menor de 40 años se considera un factor de mal pronóstico de respuesta sin embargo en nuestro estudio se observó lo contrario ya que no existe correlación con la tasa de respuesta y la edad de presentación de la enfermedad. Además, tanto en EC como CUCI, el pertenecer a determinado grupo etario no condiciona respuesta, recaída o remisión de la enfermedad.

Respecto al tabaquismo como se menciona anteriormente tiene un efecto protector en CUCI así como la apendicectomía temprana en la disminución del riesgo de presentar la enfermedad; siendo de manera inversa para EC y en el uso de hormonales orales los cuales predisponen a recaídas durante la enfermedad ninguno presentó correlación con los pacientes incluidos en nuestro estudio lo cual puede ser debido al tamaño de la muestra.

De igual forma el tiempo de evolución ni el tiempo de diagnóstico de la enfermedad presentaron significancia estadística con relación a la remisión y respuesta en cada paciente.

A nivel mundial el uso de terapias previas sobre todo los esteroides y anti TNF condicionan una menor tasa de respuesta al tratamiento con otra terapia biológica, además de que se incrementa el número de recaídas en pacientes con uso previos de esteroides. Sin embargo nosotros evidenciamos que el uso previo de inmunosupresores, inmunomoduladores, 5-ASA, y anti- TNF no interfiere con la tasa de remisión de la enfermedad, tampoco incrementan el índice de recaídas ni tienen impacto sobre la mortalidad. No obstante el uso previo de esteroides en CUCI se correlaciona con un índice mayor de mortalidad ($p=0.05$).

Paradójicamente el uso de esteroides en la EC se relaciona con incremento en la remisión de la enfermedad ($p=0.05$), esto es inverso a lo documentado en la literatura mundial y puede deberse a que el uso de terapia combinada incrementa los cambios clínicos, bioquímicos e histológicos en los pacientes con EC, sin embargo no se puede establecer ya que la n de pacientes incluidos es muy pequeña para compararse con lo reportado en estudios con un gran número de pacientes.

En relación a comorbilidades asociadas con respuesta terapéutica la presencia de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, trastornos tiroideos, Síndrome de Cushing, así como reacciones adversas no tienen relación con la tasa de respuesta y remisión clínica ni con el índice de mortalidad como se es sabido hasta el momento. Sin embargo es bien conocido que la presencia de manifestaciones extraintestinales como son Espondilitis Anquilosante, Uveítis, Pioderma Gangrenoso, Eritema Nodoso son indicadores indirectos del grado de actividad de la enfermedad y están en relación a menor tasa de respuesta. Estas manifestaciones no pudieron ser evaluadas por no presentarse en ningún paciente incluido en el estudio.

En el caso de Colangitis Esclerosante Primaria donde es bien conocida su asociación con CUCI solo se observó en el 25% de dichos pacientes sin tener significancia estadística ($p > 0.56$).

Del total de parámetros analizados, se establece que las comorbilidades no tienen relación como factor pronóstico, de igual manera la edad, el tabaquismo, apendicectomía y el uso de hormonales. Sin embargo el uso de esteroides en CUCI tiene relación con la mortalidad lo cual pudiera deberse a que dichos fármacos se utilizan en pacientes con actividad grave y que estos pacientes presentan mayor tasa de mortalidad que los pacientes con actividad leve.

Así mismo el uso previo de anti TNF no es predictor de recaída o ausencia de respuesta en otra terapia biológica.

CONCLUSIÓN

El manejo convencional de la EII comprende la terapia escalonada inicialmente con 5-Aminosalicilatos en actividad leve, si es moderada se indican esteroides, azatioprina, 6-Mercaptopurina y metotrexate pero en casos graves anteriormente el tratamiento era quirúrgico, sin embargo ha disminuido por el uso de agentes biológicos en actividad moderada o grave, actualmente otro esquema de tratamiento es la terapia escalonada denominada "TOP-DOWN" considerando de manera inicial el tratamiento con terapia biológica; en el caso de Adalimumab el cual presenta una tasa de respuesta de aproximadamente el 60%, y siendo además considerado como parte importante el mantenimiento de la remisión clínica y en cierre de fístulas. En nuestro estudio se observó que la remisión de la enfermedad se presentó en el 80% de los casos de EC con un promedio de edad de 46.5 años y para CUCI el 50%, con 62 años de edad promedio, y con un promedio de 8 semanas de tratamiento para dicha remisión, aunado a efectos mínimos adversos registrados lo cual indica una adecuada respuesta con esta terapia biológica. Cabe mencionar que en nuestro medio se inicia con Adalimumab en EC y pacientes con CUCI no respondedores a Infliximab principalmente, ya que no se cuenta con otra terapia biológica.

Se observó que la edad promedio en que se presentan los pacientes en nuestro servicio es de 44 años para EC y 60 años en CUCI, sin embargo es variable el rango de edad ya que es un centro de referencia a nivel nacional. En lo que respecta a las regiones afectadas por la EII la pancolitis se observó en el 100% de los casos de CUCI y la región ileocolónica en la EC.

En lo que respecta a los objetivos planteados para la realización de ese estudio, es decir los factores pronósticos, el presente estudio mostró una relación estadísticamente

significativa entre el uso de esteroides y la respuesta terapéutica de la EII, contrario a lo reportado en la literatura mundial donde el uso previo de esteroides se relaciona con una menor tasa de remisión, lo anterior puede ser sesgado por el tamaño de la muestra de nuestro estudio, considerando que se observó correlación entre aquellos pacientes que tienen uso previo de esteroides y el incremento en la tasa de mortalidad.

Por lo anterior concluimos que nuestro estudio es pequeño en relación al número de pacientes, pero aporta información esencial para valorar parámetros clínicos bioquímicos y endoscópicos en relación a la respuesta terapéutica durante el tiempo de tratamiento. Considero se requiere valorar la presencia de manifestaciones extraintestinales como factores indirectos de actividad de la enfermedad lo cual servirá para el análisis completo de factores de respuesta terapéutica.

Se sugiere se realicen más estudios comparativos en relación a pacientes con mono terapias o terapias combinadas con 5-ASA, esteroides, inmunosupresores, inmunomoduladores y anti-TNF para valorar la presencia de los factores predictores de respuesta terapéutica analizados durante el presente estudio, por lo cual aunque el número de pacientes es pequeño nuestro estudio servirá de estudio piloto para proyectos de investigación posteriores en nuestra clínica de enfermedad inflamatoria intestinal y compararlo con otros centros de referencia nacionales e internacionales.

BIBLIOGRAFIA

1. Podolsky DK. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *N Engl J Med.* 2002; 347- (6); 417-429.
2. Hanauer SB, Plevy SE, Sands BE, Targan SR. Therapeutic Targets for Emerging Biologic Therapies in IBD. *Gastroenterology and Hepatology* (2009) 5:7 (16).
3. Rutgeerts P, Vermeire S y Vann Assche G. Biological Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *GASTROENTEROLOGY* 2009; 136: 1182–1197
4. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus EV, Faubion WA, et al. Open-label study of Adalimumab in patients with Ulcerative Colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 000:000-000
5. Shale M, Ghosh S. Beyond TNF, Th1 and Th2 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57:1349-1351
6. Yamamoto FJK. Enfermedad Inflamatoria Intestinal aspectos básicos y clínicos. Editorial Alfil 2010. México.
7. Ortigosa del Castillo L. Manejo clínico y diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia y adolescencia. *BSCP Can Ped Volumen* . enero- Abril 2006. 30 (1), 25-39.
8. Cohen R. Inflammatory Bowel Disease diagnosis and therapeutics. Humana Press 2003, New Jersey.
9. Targan SR, Shanahan F. Karp LC. Inflammatory Bowel Disease Translating basic science into clinical practice. Wiley Blackwell 2010. USA.
10. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE. The Risk of Developing Crohn's Disease After an Appendectomy: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925–2931)
11. Mayer L. Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD. *J Gastroenterol* (2010) 45:9–16
12. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *The Journal of Clinical Investigation* 117, 3. March 2007.
13. Díaz JLD . Enfermedad inflamatoria intestinal (I): Colitis Ulcerosa. REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA. Mayo 2003.
14. Lu Z, Chen L, Li H, Lin Lin YZ. Effect of the Polymorphism of Tumor Necrosis Factor- γ -308 G/A Gene Promoter on the Susceptibility to Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Digestion* 2008;78:44–51
15. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Richard N, Lukas M, Macintosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333,
16. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: .1641–57.
17. Akbulut S, Yavuz B, Köseoğlu T, Gököz A, Saritaş Ü. Crohn's disease with isolated esophagus and gastric Involvement. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15 (3): 196-200.
18. Danese S, Semeraro S., Papa A., Roberto I., Scaldaferrri F. Fedeli G. Gasbarrini G. Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-7236
19. Telakis E, Tsironi E. Indeterminate colitis - definition, diagnosis, characteristics and management. *Annals Of Gastroenterology* 2008, 21(3):173-179.
20. Marrero F, Qadeer MA, Lashner BA. Severe Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Med Clin N Am* 92 (2008) 671–686.
21. William R. Best et al, Development of a Crohn's Disease Activity Index. *Gastroenterology* 1976; 70:439-444.

22. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein Ch, Brandt SR, et al. Toward and integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A
23. Kiran V. Rao, MD, Mark J. Sterling, MD, Kenneth M. Klein, MD Isolated Gastroduodenal Crohn's Disease Presenting With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 4, Issue 7 July 2008.
24. BoShen, MD. Endoscopic, Imaging, and Histologic Evaluation of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *AmJGastroenterol*2007;102:S41–S45.
25. Martland GT, Shepherd NA. Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology* 2007, 50, 83–96. DOI:10.1111/j.1365-2559.2006.02545.x
26. Matsumoto T, Kudo T, Jo Y, Esaki M, Yao T, Lida M. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 957-65.
27. Schoepfer AM, MD, Beglinger C, MD, Straumann A, MD, Trummeler M, MD, Vavricka SR, MD, Bruegger LE, MD, Seibold f, MD. Fecal Calprotectin Correlates More Closely With the Simple Endoscopic Score for Crohn ' s Disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:162–169.
28. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, et al.. European evidence – based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *Journal of Crohn's and Colitis* (2008) 2. 1-23
29. Lichtenstein GR, MD, Hanauer SB, MD, Sandborn WJ, MD. Management of Crohn ' s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:465–48
30. Jakobovits SL, Travis SPL. Management of acute severe colitis. *British Medical Bulletin* 2006; 75 and 76: 131–144
31. Samar H. Thomas I, Smyrk C, Faubion WA. Treatment of Isolated Gastric Crohn's Disease with Inhaled Corticosteroids. *Gastroenterol* 2008;2:363–368
32. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts PJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* published online 6 Feb 2009; doi:10.1136/gut.2008.159251
33. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232-1239
34. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65
35. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 May;48(5):297-308.
36. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione , et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with Infliximab a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 829-838.
37. Colombel JF, Kamm MA, Schwartz DA, Panaccione R, Li J, Lomax KG, Pollack PF. Long-Term Adalimumab Treatment Is Associated With Sustained Fistula Healing in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *American College of Gastroenterology Annual*

- Scientific Meeting, October 3–8, 2008, Orlando, Florida. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (supl 2): S 497-8.
38. Sandborn WJ,MD; Rutgeerts P,MD, Enns R,MD; Hanauer SB, MD; Colombel JF, MD; Panaccione R, et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab A Randomized Trial. *Ann Intern Med.*2007;146:829-838
 39. Roper ZS. Tratamiento de la Enfermedad Intestinal Inflamatoria (EII) en la edad pediátrica. *BSCP Can Ped.* Enero-Abril 2006. 30 (1), 41-45.
 40. Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, Mitton SG. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Children in the United Kingdom. UK IBD Working Group on behalf of the British Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) October 2008.

ANEXOS

Anexo 1.

FORMATO DE CAPTURA DE DATOS

PACIENTE: _____

EDAD: _____

GENERO: _____

ANTECEDENTES:

TABAQUISMO		SI		NO
APENDICTOMIA	SI		NO	
HORMONALES ORALES		SI		NO

AÑOS DE DIAGNÓSTICO:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN:

DIAGNÓSTICO ENDOSCOPICO

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

DIARREA	SI	NO	DOLOR ABDOMINAL	SI	NO	
HEMATOQUEZIA	SI	NO	TENESMO	SI	NO	
VOMITO	SI	NO	FIEBRE		SI	NO
PERDIDA DE PESO	SI	NO	FISURA ANAL		SI	NO
FÍSTULA PERIANAL	SI	NO	MASA ABDOMINAL	SI		NO

EVOLUCION

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO

AÑOS DE EVOLUCIÓN

ACTIVIDAD Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

VSG > 3 mg/L	SI	NO	PCR >20 mm/h	SI
CDAI	NO	LEVE	MODERADO	

GRAVE			
TRUELOVE&WITTS	LEVE	MODERADO	GRAVE
EXTENSIÓN DE CUCI			

PROCTITIS	COLITIS IZQ.	PANCOLITIS
-----------	--------------	------------

AFECCIÓN EN ENFERMEDAD DE CROHN:

ESOFAGO	ESTOMAGO	INTESTINO DELGADO	ILEOCOLONICA
---------	----------	-------------------	--------------

TRATAMIENTOS PREVIOS

5-ASA	ANTI-TNF	INMUNOSUPRESORES	INMUNOMODULADORES
-------	----------	------------------	-------------------

COMORBILIDADES

DM	HAS	CEP	HIPOTIROIDISMO	CUSHING	ALERGIAS
----	-----	-----	----------------	---------	----------

TIEMPO DE TRATAMIENTO

6 MESES	SI	NO	1 AÑOS	SI	NO
---------	----	----	--------	----	----

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

RESPUESTA	SI	NO	REMISIÓN	SI	NO
RECAIDA	SI	NO	NO RESPONDEDOR	SI	NO
MORTALIDAD	SI	NO			

OBSERVACIONES:

Anexo 2. (Ejemplo de captura de datos)

FORMATO DE CAPTURA DE DATOS
CUCI

00

PACIENTE: GUTIÉRREZ CAMACHO LILIANA VERÓNICA

EDAD: 41

GENERO: FEMENINO

ANTECEDENTES:

TABAQUISMO	SI	<u>NO</u>	
APENDICTOMIA	SI	<u>NO</u>	
HORMONALES ORALES	SI	NO	Progestágenos en 2009 por SUD

AÑOS DE DIAGNÓSTICO: 11 años

TIEMPO DE EVOLUCIÓN: 3 años

DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO PANCOLITIS

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO CUCI

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

DIARREA	SI	NO	DOLOR ABDOMINAL	SI	NO
HEMATOQUEZIA	SI	NO	TENESMO	SI	NO
VOMITO	SI	NO	FIEBRE	SI	NO
PERDIDA DE PESO	SI	NO	FISURA ANAL	SI	NO
FÍSTULA PERIANAL	SI	NO	MASA ABDOMINAL	SI	NO
NO					

EVOLUCION

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO 3 AÑOS

AÑOS DE EVOLUCIÓN 14

ACTIVIDAD Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

VSG > 3 mg/L	SI	NO	PCR >20 mm/h	SI
NO				

CDAI	LEVE	MODERADO	GRAVE
------	------	----------	-------

TRUELOVE&WITTS	LEVE	<u>MODERADO</u>	GRAVE
----------------	------	-----------------	-------

EXTENSIÓN DE CUCI

PROCTITIS	COLITIS IZQ.	PANCOLITIS
-----------	--------------	------------

AFECCIÓN EN ENFERMEDAD DE CROHN:

ESOFAGO	ESTOMAGO	INTESTINO DELGADO
---------	----------	-------------------

ILEOCOLONICA

TRATAMIENTOS PREVIOS

<u>5-ASA</u>	<u>INMUNOSUPRESORES</u>	<u>ESTEROIDES</u>	INMUNOMODULADORES
--------------	-------------------------	-------------------	-------------------

ANTI-TNF

COMORBILIDADES

DM	HAS	CEP	HIPOTIROIDISMO	CUSHING
----	-----	-----	----------------	---------

ALERGIAS

OTROS: SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO, RINITIS ALERGICA, CONJUNTIVITIS ALERGICA

TIEMPO DE TRATAMIENTO

6 MESES	SI	NO	1 AÑO	SI	NO
---------	----	----	-------	----	----

RESPUESTA AL TRATAMIENTO	INICIO 31-AGOS-2009	19 OCTUBRE 2009	SUSPENDIDO POR
--------------------------	---------------------	-----------------	----------------

ALERGIA			
---------	--	--	--

RESPUESTA	SI	<u>NO</u>	REMISIÓN	SI
-----------	----	-----------	----------	----

NO

RECAIDA	SI	<u>NO</u>	NO RESPONDEDOR	SI
---------	----	-----------	----------------	----

NO

MORTALIDAD	SI	<u>NO</u>
------------	----	-----------

OBSERVACIONES: PRESENTA REACCIÓN A ADALIMUMAB INCREMENTO DE MIALGIAS Y ARTRALGIAS POR LO QUE SE SUSPENDE TRATAMIENTO PARA CONTINUAR EN PROTOCOLO DE ESTUDIO POR REUMATOLOGIA Y CAMBIO A 5 ASA ORAL.

Anexo 3. Índices de actividad

CRITERIOS DE TRUELOVE Y WITTS EN CUCI			
Puntuación	1	2	3
Número de evacuaciones	< 4	4-6	>6
Sangre en heces	No	Escasa	Abundante
Temperatura axilar	< 37°C	≤ 37.8°C	>37.8°C
Frecuencia cardíaca	< 90 x min	≤ 90 x min	> 90 x min
Hemoglobina g/dl	> 11.5	≥ 10.5	< 10.5
VSG mm/h	< 20	≤ 30	>30
ENFERMEDAD INACTIVA: <6, LEVE: 7-10, MODERADA: 11-14, GRAVE: > 14			

ESCALAS ENDOSCÓPICAS EN CUCI				
	0	1	2	3
Baron et al.	Normal: mucosa con ramificación de patrón vascular, no friabilidad	Anormal:, pero no hemorrágica	Moderadamente hemorrágica: sangrado al ligero contacto, pero no espontáneo	Hemorragia grave: sangrado espontáneo al inicio del estudio, delante de endoscopio y al ligero contacto
Schroeder et al.	Normal	Leve: eritema leve, disminución del patrón vascular, leve friabilidad	Moderado: marcado eritema, patrón vascular ausente, friabilidad y erosiones	Grave: sangrado espontáneo y ulceraciones
Feagan et al.	normal	mucosa granular: patrón vascular no visible, no friable, hiperemia	Grado 1 pero con mucosa friable sin sangrado espontáneo	Grado 2 pero con sangrado espontáneo de la mucosa

ESCALA DE MONTREAL DE CUCI

Parámetros	Remisión	Actividad Leve	Actividad Moderada	Actividad Grave
Evacuaciones	Asintomático	≤4 x día	> 4 días	≥6 x días
Heces con sangre		Puede haber	Presente	
Pulso	normal	normal	Mínima o sin signos de toxicidad sistémica	>90 x min
Temperatura				>37.5°C
Hemoglobina				<10.5 g/dl
VSG				>30 mm/h

ESCALA DE MAYO EN CUCI

	0	1	2	3
Frecuencia de evacuaciones	Normal	1 o 2/día >de lo normal	3 a 4/día >de lo normal	5/día >de lo normal
Sangrado rectal	Ninguno	Estrias	Obvio	Abundante
Mucosa (endoscópica)	Normal	Leve friabilidad	Moderada friabilidad	Sangrado espontáneo
Estado global según el médico	Normal	leve	moderado	grave

INDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN (CAI)	
Variables	Multiplicación
No. de evacuaciones líquidas/día (durante 7 días)	x 2
Dolor abdominal con suma diaria x 7 días (0= ninguno, 1= leve, 2= moderado; 3= graves)	x 5
Condición general con suma diaria por 7 días (0= normal, 1= ligeramente mal, 2= escasa, 3= muy escasa; 4= terrible)	x 7
No. de complicaciones (artritis o artralgias; uveítis o iritis; eritema nodoso o pioderma gangrenoso; fisura o fistula, o absceso perianal; otras fistulas o fiebre)	x 20
Uso de difenilolato o loperamida (no=0; si=1)	x 30
Tumoración abdominal (0= no; 2= cuestionable; 5= definitivo)	x 10
Hematocrito	x 6
Peso corporal (1 – peso/peso estándar) 100	x 1
ENFERMEDAD INACTIVA = < 150, LEVE = 150-219, MODERADA = 220-450, GRAVE > 450	

CLASIFICACIÓN DE VIENA EN ENFERMEDAD DE CROHN	
Edad al momento del diagnóstico	A1: < 40 años A2: ≥ 40 años
Localización de la enfermedad	L1: ileon terminal L2: colon L3: ileocolónica L4: tracto gastrointestinal superior
Patrón	B1: no estenosante ni penetrante (inflamatorio) B2: estenosante B3: penetrante (fistulas, abscesos y masas inflamatorias intraabdominales)