

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"

**" CORRELACIÓN CLÍNICO – PATOLÓGICA – ENDOSCÓPICA EN COLITIS
ULCERATIVA CRÓNICA INESPECÍFICA EN PACIENTES CON TERAPIA
ANTI TNF-ALFA (INFLIXIMAB, ADALIMUMAB) EN EL HE CMN LA RAZA."**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

COLOPROCTOLOGIA

PRESENTA:

DRA. MARIA ANOTA RIVERA

Asesores:

DR. MIGUEL ÁNGEL PICHADO FARFAN

DR. JESUS ARENAS OSUNA

MEXICO DF 2013





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.

DR. MIGUEL BLAS FRANCO
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO EN COLOPROCTOLOGIA

DR. JESUS ARENAS OSUNA
CIRUJANO GENERAL
JEFE DE DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. MARIA ANOTA RIVERA
RESIDENTE DE COLOPROCTOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

PROTOCOLO NUMERO R-2012-3501-93

I.	INDICE	
II.	RESUMEN	4
III.	INTRODUCCIÓN	6
IV.	MATERIAL Y METODOS	9
V.	RESULTADOS	10
VI.	DISCUSIÓN	15
VII.	CONCLUSIONES	18
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	19
IX.	ANEXOS	21

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar la correlación *Clínico – Patológica – Endoscópica* en colitis ulcerativa crónica inespecífica en pacientes con terapia Anti TNF-Alfa (infiximab, adalimumab) del HE CMN LA RAZA

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio Retrospectivo, Transversal, Analítico, Observacional que se llevó a cabo en el servicio de Coloproctología del Hospital de Especialidades del CMN “La Raza” del IMSS del Distrito Federal, en pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI) en manejo con Anti- TNF alfa , adalimumab o Infiximab en el periodo de Enero 2007 a Enero 2012. Análisis estadístico: Estadística descriptiva y Test de Correlación lineal de Spearman.

RESULTADOS. Se analizaron 9 pacientes, La edad media de presentación fue de 35.78 , el rango de edad fue de 32 a 42 años, en cuanto al género el 88.9 % fueron hombres (8) mujeres 11.1%.

Seis pacientes con CUCI manejados con infiximab y 3 con adalimumab.

La media del Índice de Truelove Witts previa a tratamiento fue de 18.6 ± 0.31 y posterior al tratamiento se redujo a 9.33 ± 0.86 , con una **Prueba de T** (p) de 0.00 que fue estadísticamente significativa.

Para la evaluación Clínico – Endoscópica se obtuvo un *Coefficiente de Correlación de Spearman de 0.729* con una **p** de 0.026 que fue estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES. Existe CORRELACION CLINICO ENDOSCOPICA en pacientes con CUCI manejados con terapia anti TNF alfa pero no hay correlación clínico patológica.

Palabras clave. *Correlación clínico - endoscópica y clínico - patológica en CUCI, Adalimumab, Infiximab en CUCI*

ABSTRACT

OBJECTIVE. To determine the correlation Clinical - Pathology - Endoscopic ulcerative colitis in patients with anti-TNF-alpha therapy (infliximab, adalimumab) the CMN Specialty Hospital LA RAZA IMSS

MATERIALS AND METHODS. They conducted a retrospective, cross-sectional analytical, observational that took place in the service of Coloproctology CMN Specialty Hospital "La Raza" IMSS Federal District, in patients with inflammatory bowel disease was (CU) in management with Anti-TNF alpha, adalimumab or infliximab in the period January 2007 to January 2012. Statistical analysis was performed using SPSS for determination of mean, mode, median and linear correlation test of Spearman.

RESULTS. Analyzed a sample of 9 patients, mean age at presentation was 35.78, the age range was 32 to 42 years, in terms of gender 88.9% were men (8) 11.1% women.

Six patients with UC managed with infliximab and adalimumab 3.

Index Mean pre Witts Truelove treatment was 18.6 ± 0.31 and after the treatment was reduced to 9.33 ± 0.86 , with a T test (p) of 0.00 was statistically significant.

CONCLUSIONS. There is good correlation between clinical endoscopy in patients with UC managed with anti TNF alpha therapy but no clínico-pathologic correlation.

Keywords. *Clinical Correlation - endoscopic and clinical - pathological CU, Adalimumab, Infliximab in CU.*

INTRODUCCION

La era de la terapia biológica se inició en 1998 cuando la Food Drug Administration (FDA), aprobó el uso del primer agente biológico (infiximab), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), para pacientes con enfermedad de Crohn (EC); posteriormente (2006) lo aprobaría para la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica (CUCI).¹

La terapia biológica ha demostrado ser altamente eficaz en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) refractarios a tratamiento convencional y EC fistulizante.

Las metas de la terapia biológica incluyen la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica, la inducción y el mantenimiento del cierre de fístulas, la cicatrización de la mucosa, y el ahorro de esteroides.^{1,2,3.}

La gravedad de la Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica es determinada por el índice de Truelove Witts clasificando a la enfermedad en Inactiva, Brote Leve, Brote moderado y Brote grave según la puntuación obtenida con parámetros clínicos, de laboratorio y endoscópico.⁴ (Cuadro 1)

CUADRO 1: INDICE DE TRUELOVE WITTS

VARIABLE	LEVE	MODERADA	GRAVE
# Deposiciones	<4 _____	4-6 _____	>6 _____
Sangre en Heces	-	+	++/+++
Hemoglobina H M	>14 >12	12-14 12-10	<12 <10
Albumina(g/dl)	>33	30-32	<30
Fiebre	<37	37-38	>38
Taquicardia	<80	80-100	>100
VSG	<10	10-30	>30
Leucocitos	<10	10-13	>13

Inactivo 11-13 Leve 14-18 Moderada 19-25 Grave 26-33

En términos prácticos, la evaluación de la curación de la mucosa se basa principalmente en la observación (Escala de barón Cuadro 2), que requiere el

uso de repetidos estudios endoscópicos antes y después de un periodo de tratamiento definitivo, a veces en conjunto con el examen histopatológico de biopsias de la mucosa u otros métodos de imagen indirectos, otros marcadores o métodos diversos, tales como la medición de la permeabilidad intestinal. Sin embargo no se ha demostrado de forma concluyente que la curación completa de la mucosa intestinal debe dar lugar a largo plazo reducción de complicaciones de la enfermedad, hospitalización y el tratamiento quirúrgico.⁴

CUADRO 2 Clasificación de Barón

0	Mucosa Normal, Patrón vascular y mucoso claramente visible. No sangrado espontaneo, No sangrado al tacto leve.
1	Mucosa Anormal, pero no hemorragia, apariencia entre 0 y 2.
2	Moderadamente Hemorrágica: Sangrado al toque leve, pero no sangrado espontaneo, visto delante del instrumento en la inspección inicial.
3	Sangrado severo: sangrado espontaneo, visto delante de la cabeza del instrumento en la inspección inicial y sangra al toque ligero.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG quimérico dirigido contra el TNF- α que esta compuesto de 75% de secuencia Humana y 25% murino. Después de 8 semanas de tratamiento a dosis de 5 mg/kg aproximadamente el 8% de pacientes tienen remisión clínica y el mantenimiento de la remisión se obtiene en 20% a 8, 30 y 54 semanas, con evidencia de curación de la mucosa en cerca del 50% de los pacientes a 30 semanas.^{5,6.}

El adalimumab es un anticuerpo IgG totalmente humano contra TNF α . Se inicia con una dosis de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, seguidos a intervalos quincenales con 40 mg a partir de la semana 4. Los estudios iniciales indican que el agente es bien tolerado y tiene efectos beneficiosos que son similares a infliximab. La remisión clínica se produjo en el 36% y el 24% dando 160 mg seguida de 80 mg cada 2 semanas o 80 mg seguida de 40 mg cada 2 semanas, respectivamente, cuando se compara con el 12% de los pacientes tratados con placebo.⁵ El Factor de Necrosis tumoral α (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria que juega un rol importante en la

patogénesis de la EII. En estudios recientes se ha mostrado que el TNF- α juega un papel importante en la etiopatogénesis de CUCI justificando el uso de terapia anti TNF.^{5,7}

Se piensa que la curación de la mucosa (el retorno a un patrón vascular normal y la ausencia de friabilidad o ulceraciones¹¹) es una característica importante para el pronóstico de la eficacia del tratamiento en EII. La curación de la mucosa es evaluada por endoscopia y es un componente de curación intestinal el cual está compuesto por curación endoscópica, curación histológica, curación transmural y curación de fistulas.⁵

Tradicionalmente el principal objetivo del tratamiento ha sido el control de los síntomas en la enfermedad activa pero la remisión clínica no puede determinar el curso clínico ni predecir el resultado de la enfermedad.⁸

Surge un dilema cuando el paciente tiene aparentemente remisión clínica de la enfermedad pero no muestra curación de la mucosa. La correlación entre la endoscopia y la histología en la EII no es perfecta y puede ser variable. En CUCI la evidencia microscópica persistente con inflamación es común en la colitis quiescente.

En general, se ha encontrado una buena correlación en varios estudios: en 28 pacientes con colitis ulcerosa la correlación entre la endoscopia y la histología de copia era buena ($r=0.61$, $p < 0,001$). Del mismo modo, una buena correlación ha sido reportada por D'Haens y cols entre la histología y la endoscopia en la enfermedad de Crohn ($r=0.54$, $p=0.004$).^{8,9}

El estudio de SONIC 2008 demostró, que la endoscopia puede ayudar a seleccionar a los pacientes con lesiones de la mucosa en los que la inmunosupresión y la terapia biológica logran los mejores resultados clínicos. Una vez que el tratamiento médico ha sido iniciado, y porque hay pruebas de que la curación de la mucosa puede modificar el curso de la enfermedad, la decisión de intensificar la terapia puede hacerse sobre la base de evidencia endoscópica de la actividad de la enfermedad persistente, independientemente de si un paciente tiene o no tiene síntomas clínicos.^{10, 11,12}

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio Retrospectivo, Transversal, Analítico, Observacional que se llevo a cabo en el servicio de Coloproctologia del Hospital de Especialidades del CMN "La Raza" del IMSS del Distrito Federal, en pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI) en manejo con Anti- TNF alfa , adalimumab o Infliximab en el periodo de Enero 2007 a Enero 2012.

Se obtuvo la lista de pacientes con diagnostico de CUCI en manejo con biológico del archivo interno del servicio y se eligieron aquello que cumplieron con los criterios de inclusión, posteriormente se hizo la revisión de expedientes, reportes de colonoscopia y patología antes y después de iniciar el tratamiento con Anti- TNF Alfa y llenado de hojas de recolección de datos.

Con ayuda del programa SPSS se realizo un análisis estadístico de tipo descriptivo; obteniéndose correlación lineal de Spearman, así también prueba de T de student y Chi^2

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 9 pacientes obteniéndose los siguientes resultados (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características Generales de la Población Estudiada.

CARACTERISTICAS	MEDIA (DS) N=9 (%)
EDAD	35.78 ± 3.9
GENERO	
HOMBRE	8 (88.9)
MUJER	1 (11.1)
BIOLOGICO	
INFLIXIMAB	6 (66.6)
ADALIMUMAB	3 (33.3)
TRUELOVE WITTS INICIAL	19 ± 3.1
TRUELOVE WITTS FINAL	10 ± 0.86
COLONOSCOPIA INICIAL	3.0 ± 0.33
BARON 2	1 (11.1)
BARON 3	8 (88.9)
COLONOSCOPIA FINAL	1.0 ± 0.86
NORMAL	3 (33.3)
BARON 1	3 (33.3)
BARON 2	3 (33.3)
# EVACUACION INICIAL	7 ± 1.3
# EVACUACION FINAL	2 ± 0.0
HISTOPATOLOGICO INICIAL	
TEMPRANOS	1 (11.1)
INTERMEDIOS	6 (11.1)
AVANZADOS	2 (22.2)
HISTOPATOLOGICO FINAL	
TEMPRANOS	2 (22.2)
INTERMEDIOS	2 (22.2)
AVANZADOS	5 (55.6)

La edad media de presentación fue de 35.78 , el rango de edad fue de 32 a 42 años, en cuanto al genero el 88.9 % fueron hombres (8) mujeres 11.1% (Grafico 1).

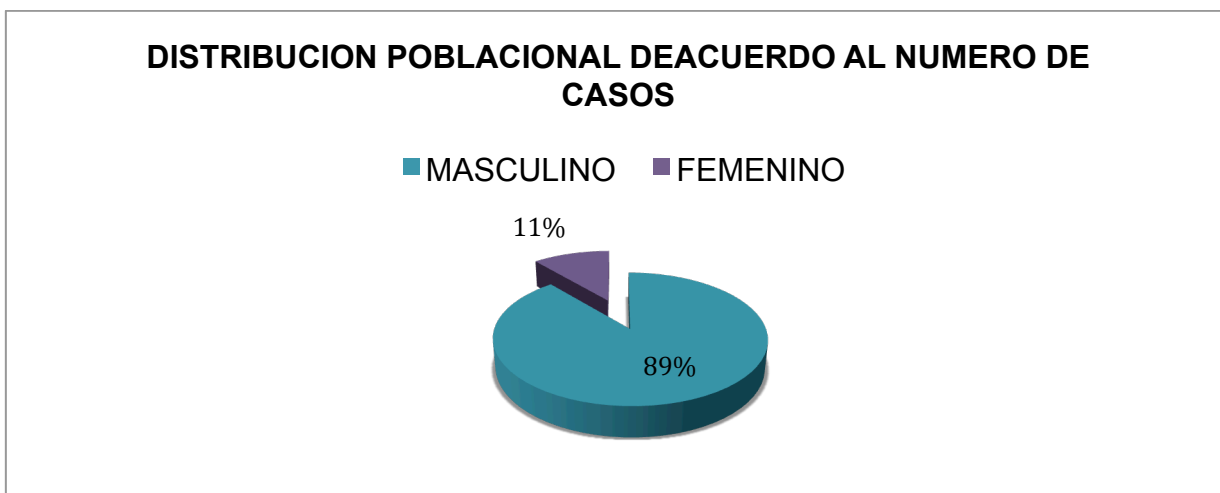


Grafico 1. Distribución Poblacional de acuerdo al numero de casos.

Se observo que los pacientes obtuvieron mejoría clínica en la dosis numero 3 del biológico.

La media (DS) del Índice de Truelove Witts previa a tratamiento fue de 18.6 ± 0.31 y posterior al tratamiento se redujo a 9.33 ± 0.86 , con una **Prueba de T** (p) de 0.00 que fue estadísticamente significativa. (Cuadro 2).

Cuadro 2. EVALUACION CLINICA

CARACTERISTICA	ANTES N=9 MEDIA (DS)	DESPUES MEDIA (DS)	PRUEBA DE T (P)
EVALUACION CLX	18.66 (3.1)	9.3 (0.86)	0.00

Todos los pacientes se les evaluó con colonoscopia antes y después del uso del biológico donde obtuvimos los siguientes datos:

Antes del inicio de biológico no se tenia pacientes con mucosa normal, observando que después del uso del mismo se obtuvo un 33.3% de normal, barón 1 el 33.3%, Barón 2 el 33.3%. (cuadro 3, Grafico 2 y 3).

Se determino mediante prueba de χ^2 una p de 0.002 estadísticamente significativa.

Cuadro 3. EVALUACION COLONOSCOPICA

VARIABLES:	ANTES TX N=9 (%)	DESPUES TX	χ^2 (p)
NORMAL	0 (0)	3 (33.3)	0.002
BARON 1	0 (0)	3 (33.3)	0.00
BARON 2	1 (11.1)	3 (33.3)	0.001
BARON 3	8 (88.9)	0 (0)	0.001

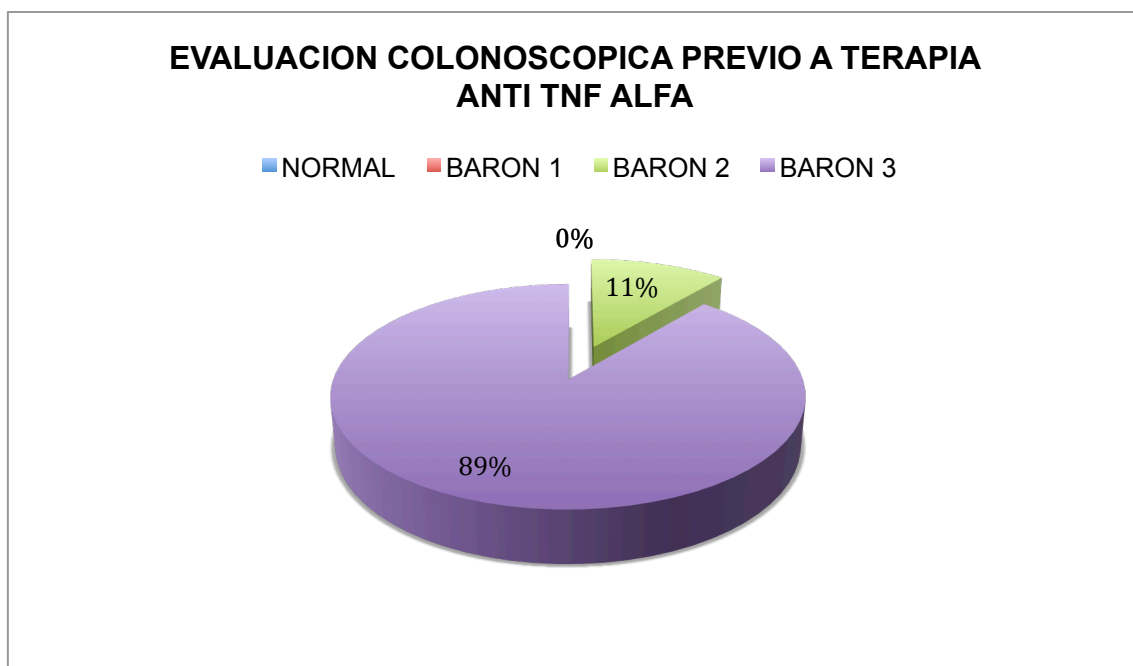


Grafico 2. Evaluación Colonoscópica previo a terapia Anti-TNF alfa

EVALUACION COLONOSCOPICA POSTERIOR A TERAPIA ANTI-TNF ALFA

■ NORMAL ■ BARON 1 ■ BARON 2 ■ BARON 3

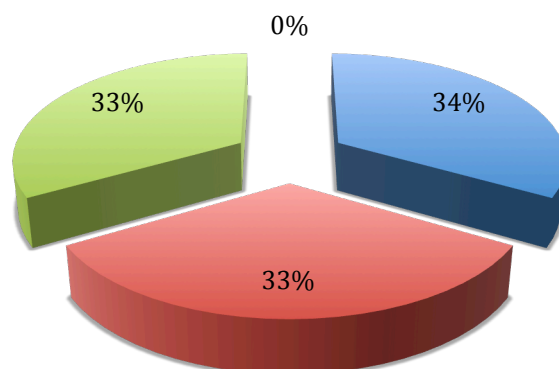


Grafico 3. Evaluación Colonoscópica posterior a terapia Anti-TNF alfa

Los Hallazgos Histopatológicos encontrados fueron los siguientes:

Previo al manejo con biológico se tenía el 11.1% de pacientes con cambios tempranos y posteriormente el 22.2%; Cambios intermedios el 66.7% previo a tratamiento y el 22.2 % posterior al mismo; Cambios Avanzados en el 22.2% y después de el tratamiento el 55.6% tuvo cambios avanzados, Con una χ^2 de 0.164 no significativa. (Cuadro 4)

HISTOPATOLOGICO	ANTES TX N=9 (%)	DESPUES TX	χ^2 (p)
TEMPRANOS	1 (11.1)	2 (22.2)	0.164
INTERMEDIOS	6 (66.7)	2 (22.2)	0.153
AVANZADOS	2 (22.2)	5 (55.6)	0.520

Llama la atención el hecho que previo al inicio de biológico se tenía el 22.2% de pacientes con cambios avanzados, observándose un aumento al 55.6% posterior al biológico, un 66.7% de cambios intermedios previo al biológico y 22,2 posteriormente; Cambios tempranos un 11.1% y un 22.2% posterior.

Se realizó la Correlación Lineal de Spearman para determinar la Correlación Clínico - Patológica y Clínico – Endoscópica determinado mediante SPSS.

Para la evaluación Clínico – Endoscópica se obtuvo un *Coefficiente de Correlación de Spearman de 0.729* con una *p* de 0.026 que fue estadísticamente significativa.

La evaluación Clínico - Patológica se obtuvo un *coeficiente de Correlación de Spearman de 0.276* con una *p* de 0.47 no significativa.

Podemos observar que si existe correlación clínico endoscópica pero no patológica.

Es importante mencionar que en este grupo de estudio ningún paciente presentó efectos secundarios a la terapia biológica.

DISCUSION

En la literatura médica mundial el abordaje terapéutico tradicional para la Colitis Ulcerativa Crónica inespecífica se inicia con aminosalicilatos (5-ASA/mesalazina), esteroides sistémicos, metrotexate (MTX) y azatioprina (AZT)/6 mercaptopurina (6-MP) como lo menciona Lugo y Talley^{13,14}.

En nuestra revisión encontramos que el Departamento de Coloproctología utiliza la terapéutica tradicional con aminosalicilatos y esteroides sistémicos con el que se logra una respuesta parcial en los pacientes.

Con el advenimiento de la terapia biológica anti TNF alfa para sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal refractarios a tratamiento convencional se produjo un cambio dramático en el tratamiento de estos pacientes al utilizar Adalimumab e Infliximab para inducción y mantenimiento de la remisión clínica, inducción y mantenimiento del cierre de fistulas, la cicatrización de la mucosa y el ahorro de esteroides.¹⁴

La población de nuestro estudio se trató previamente con aminosalicilatos sin una respuesta adecuada por lo que se realizó el cambio con terapia anti TNF alfa observándose una remisión clínica y endoscópica buena.

Cabe mencionar que en nuestro estudio no utilizamos inmunosupresores del tipo azatioprina, mercaptopurina o metrotexate.

No existió correlación histopatológica en dos de nuestros pacientes, se observó que al inicio de la terapia biológica presentaron cambios intermedios y evolucionaron hacia cambios avanzados, hecho que no coincide con lo comunicado por otros autores en la literatura médica mundial quienes comunicaron que una vez iniciado el tratamiento con anti TNF los cambios histopatológicos se detienen.¹⁴

Se sugiere en la literatura médica mundial que la dosis habitual del Infliximab en EII sea de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa en la semana 0,2,6 y 8 ; seguidas por dosis de mantenimiento de 5 mg/kg de peso cada 8 semanas; el

Adalimumab en dosis de inducción de 160 mg, 80 mg, 40 mg en la semana 0, 2, 6 respectivamente aplicándose 40 mg cada 14 días de forma subcutánea.¹⁵
16

La dosis que se emplea en el Departamento de Coloproctología, se aplica igual que lo recomendado en la literatura.^{15,16}

Nuestros resultados coinciden con lo comunicado en 2011 por Rutgeerts donde el grado de curación de la mucosa después de 8 semanas de infliximab y adalimumab se correlacionó con mejores resultados clínicos que incluyen la colectomía.¹⁷

Encontramos que si existe correlación clínico- endoscópica con el uso de terapia Anti-TNF alfa pues hubo mejoría clínica con disminución del puntaje de Truelove Witts y la escala de Barón para la evaluación endoscópica, obtuvimos una p de 0.026 estadísticamente significativa.

Pacientes con cicatrización de la mucosa también puede tener un riesgo menor de displasia y adenocarcinoma de colon, porque la inflamación activa se cree que aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer de colon en pacientes con colitis activa.¹⁸

En nuestra revisión no encontramos displasia o adenocarcinoma en ninguno de nuestros sujetos en tratamiento con terapia biológica; en la mayoría de los pacientes con más de 6 años de evolución de la enfermedad, el riesgo de adenocarcinoma se incrementa después de los 8 a 10 años de la enfermedad.

La disminución de la actividad de la colitis endoscópica se observa a partir de la semana 8 y a mejores resultados clínicos después de las semanas 30 y 54, como se indica por las diferencias en las tasas de remisión sintomática, curación sostenida de la mucosa, y el estado libre de los corticosteroides.¹⁸

En nuestro estudio observamos que los pacientes obtuvieron mejoría a clínica en la primera dosis y curación de la mucosa en su evaluación endoscópica en la semana 10 de tratamiento. No hubo correlación Clínico- Patológica.

Cabe mencionar que el numero de pacientes es muy pequeño por lo que vale la pena realizar un seguimiento y así tener un numero mayor de pacientes. También es importante poder determinar las causas por lo cual no se detuvieron los cambios histopatológicos en 2 pacientes manejados con anti TNF y también poder realizar revisión de laminillas para evaluar los cambios encontrados.

CONCLUSIONES

- La Colitis ulcerosa Crónica Inespecífica es una enfermedad mas común en hombres con una edad media de presentación de 35.7 años en el HE CMN La Raza IMSS.
- El anti TNF alfa en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (CUCI y Enfermedad de Crohn) Juega un rol importante en el tratamiento de estos pacientes ya que induce la curación de la mucosa, reduce el índice de colectomía y riesgo de cáncer.
- La curación de la mucosa es un marcador de curación Endoscópica que nos disminuye el incide de displasia y por lo tanto de cáncer.
- Existe CORRELACION CLINICO ENDOSCOPICA en pacientes con CUCI manejados con terapia anti TNF alfa pero no hay correlación clínico patológica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Yamamoto-Furusho JK. Terapia Biológica en la Enfermedad inflamatoria Intestinal.Rev. Gastro Mex 2010; 75:52-55
2. - Sheila M. Wilhelm, PharmD, BCPS; Kathleen A. McKenney Et al. A Review of Infliximab Use in Ulcerative Colitis. Clinical Therapeutics 2008; 30:2
3. –Yamamoto-Furusho JK. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Aspectos básicos y Clínicos. Primera Edición. Editorial Alfil: 2010
4. -Freeman HJ MD. Limitations in assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2010; 16:15-20
5. –Summers WR MD. Novel and Future Medical Management of Inflammatory Bowel Disease. Surg Clin North Am 2007; 87:727-741
6. –Kornbluth A MD, Sachar DB, MD. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010; 105:501-523
7. -Barreiro-de Acosta M, Domínguez- Muñoz JE. Adalimumab in Ulcerative colitis: Two cases of mucosal healing and clinical response at two years: World J Gastroenterol 2009; 15:3814-3816
- 8.- Lacucci M MD, Ghosh M MD. Looking beyond symptom relief: evolution of mucosal healing in inflammatory bowel disease. Ther Adv Gastroenterol 2011;2:129-143
- 9.-Ford AC MBChB MD, Sandborn WJ MD, Khurram MD Et al. Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2001; 106:644-659.

10.-Ford AC MB ChB, MD. Achkar JP MD. Kurram MD Et al. Efficacy of 5-Aminosalicylates in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2001;106:601-616.

11.- Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M et al. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD: Rev. Gastroenterol Hepatol. 2010 7:15–29

12.- Colombel J. SONIC: A randomized double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with crohn´s diseases naive to immunomodulators and biological therapy. Gut 2008; 57: A-1

13.- Alejandra Noble Lugo. Tratamiento médico de la enfermedad inflamatoria intestinal

14.- Nicholas J. Talley, Maria T. Abreu, Jean-Paul Achkar. An Evidence-Based Systematic Review on Medical Therapies for Inflammatory Bowel Disease

15.- Lichtenstein G. R. Importance of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis Vol.16, Num 2, Feb 2010

16.- SANDBORN WJ. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroentology Vol. 142, No. 2. Pag 142:257–265.

17.- Ford A.C MBChB, MD, MRCP Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106:644–659 Mar 2011

18.-Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis Seminar. The lancet 6736(12)60150-0 August 20,2012.

ANEXOS**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE _____

EDAD _____

DIAGNOSTICO _____ CUCI _____ FECHA DEL

DX _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD (MESES)

_____ SEMANAS DE TRATAMIENTO _____

COLITIS ULCEROSA CRONICA INESPECIFICA

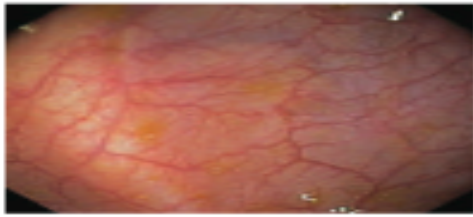
Índice de Truelove Witts _____ PCR _____

VARIABLE	LEVE	MODERADA	GRAVE
# Deposiciones	<4 _____	4- 6 _____	>6 _____
Sangre en Heces	-	+	++/+++
Hemoglobina H M	>14 >12	12-14 12-10	<12 <10
Albumina(g/dl)	>33	30-32	<30
Fiebre	<37	37-38	>38
Taquicardia	<80	80-100	>100
VSG	<10	10-30	>30
Leucocitos	<10	10-13	>13

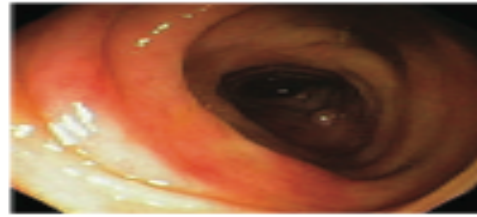
Inactivo 11-13 Leve 14-18 Moderada 19-25 Grave 26-33 PUNTOS _____

INDICE DE ACTIVIDAD ENDOSCOPICO PARA CUCI

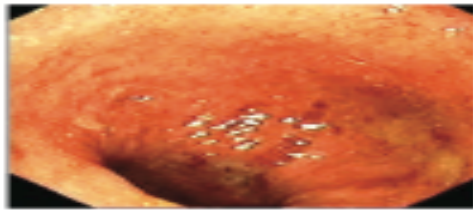
(INDICE DE MAYO)



0 Normal or inactive disease



1 Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)



2 Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions)



3 Severe disease (spontaneous bleeding, ulcerations)

Colonoscopia Inicial

Extensión(E) E1 E2 E3

E1	Proctitis
E2	Colon Izquierdo
E3	Extensa, Pancolitis

Barón (B) 0 1 2 3

CLASIFICACION DE BARON

0	Mucosa Normal, Patrón vascular y mucoso claramente visible. No sangrado espontaneo, No sangrado al tacto leve
1	Mucosa Anormal, pero no hemorragia, apariencia entre 0 y 2
2	Moderadamente Hemorrágica: Sangrado al toque leve, pero no sangrado espontaneo, visto delante del instrumento en la inspección inicial
3	Sangrado severo: sangrado espontaneo, visto delante de la cabeza del instrumento en la inspección inicial y sangra al toque ligero

Hallazgos Macroscópicos

	CUCI
Tempranos(T)	Edema Eritema confluyente Perdida del Patrón Vascular
Intermedios(I)	Granularidad Sangrado Micro abscesos
Avanzada/Tardía(A)	Ulceras/Enfermedad Transmural Formación de Pseudopolipos Adelgazamiento Variables Acortamiento del colon Sangrado Mucoso.

Hallazgos Microscópicos

Temprana
Intermedia
Avanzada

	CUCI
Tempranos (T)	Distorsión de las Criptas Depleción de la mucina en células caliciformes Congestión Vascular (sin inflamación) Inflamación de la Mucosa
Intermedios (I)	Abscesos de Criptas Uniforme Perdida de Mucosa con retención de criptas Neutrófilos en lamina Propia
Avanzada/Tardía(A)	Destrucción de las Criptas, Hiperplasia Neurona (poco común) Inflamación profunda de la submucosa Pseudopolipos, Puentes Mucosos Displasia común

TX Inicial Duración (Meses) _____

Dosis de Mesalazina Oral _____	
Dosis de Mesalazina Rectal _____	
BIOLOGICO SI NO CUAL : INFLIXIMAB / ADALIMUMAB	
Fecha de Inicio _____ Numero de Dosis _____	
Dosis _____ mg	
Índice de Truelove- Witts _____	
Fecha de Colonoscopia Control _____ Meses _____	
Hallazgos Macroscópicos E B T I A	
Hallazgos Microscópicos T I A	
Numero de dosis en que se obtuvo Inactividad CLINICA de la Enfermedad _____	
Numero de dosis en que se obtuvo Inactividad ENDOSCOPICA (Curación de la mucosa) de la Enfermedad _____	
Remisión SI NO	
EFFECTOS SECUNDARIOS DEL BIOLOGICO	
Necesidad de Cirugía por Falta de Respuesta SI _____ NO _____	
Cambios observados en el histopatológico	
ANTES DEL BIOLOGICO	DESPUES DEL BIOLOGICO