



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FOLIO: 074.2013

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

***“CALPROTECTINA FECAL COMO SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON
COLITIS ULCEROSA CRÓNICA INESPECÍFICA”***

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA**

PRESENTA:

DRA LOURDES LOL-BE PINZÓN TE

DIRECTOR DE TESIS:

DR. TOMAS CORTES ESPINOSA

MÉXICO, D.F. A 30 DE JULIO 2013



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.



APROBACION DE TESIS

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

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

DR. TOMAS CORTES ESPINOSA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

En este arduo caminar, siempre debiera haber personas que guíen e instrumentos con los que se pueda construir y en caso necesario derrocar. Mis más sinceros agradecimientos:

A mis padres, que con mas que su ejemplo, han logrado de mi desear y trabajar para asemejar lo que significan para mi ellos.

A mis hermanos, que con su compañía, apoyo y complicidad hacen de este mundo una estancia adorable.

A mi esposo, que sin mucho decir y con mucho aportar logra de mi ser una mejor persona, conduciéndome a esa grata sensación de felicidad.

A mis compañeros de residencia, que con sus observaciones, exigencias, inquietudes, compañía y amistad lograron hacer de este pasaje una excelente experiencia.

***“CALPROTECTINA FECAL COMO SEGUIMIENTO
PARA PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA
CRÓNICA INESPECÍFICA”***

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACION	15
HIPOTESIS	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	22
CONCLUSIONES	31
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS	35

MARCO TEÓRICO

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende dos desórdenes: Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI) y Enfermedad de Crohn (EC).

Las características principales de la enfermedad inflamatoria intestinal son: su cronicidad y la inflamación no controlada de la mucosa intestinal, la cual puede afectar alguna parte del tracto gastrointestinal. (1)

EPIDEMIOLOGÍA

En el oeste, la incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal se ha incrementado en los pasados 50 años. En la actualidad hay de 8-14/100,000 y 120-200/100,000 personas con CUCI y 5-15/100,000 y 50-200/100,000 personas con EC. (2)

Cada año en los Estados Unidos la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) produce 700,000 visitas al médico; aproximadamente 100,000 hospitalizaciones y discapacidad en 119,000 pacientes. (1)

En la revisión sistemática sobre terapias médicas en EII de la Asociación Americana de Gastroenterología, se revisaron 35 estudios para determinar incidencia y prevalencia CUCI y EC. En los Estados Unidos la incidencia varía entre 9 y 12, con prevalencia de 205 a 240 por 100,000. (12)

Históricamente la EII se ha considerado rara en México. Sin embargo en un estudio realizado en 2010 por Bosques Padilla y colaboradores se determinó que la tasa ajustada de pacientes diagnosticados con CUCI al número de ingresos por año, fue de 2.3, 2.6, 3.0, 3.6 y 4.1/1000 ingresos de 2004 a 2008. La media de nuevos casos de CUCI se duplicó en 2008, comparado con el año 2004. (13)

La edad pico de ocurrencia para EC es 20-30 años y para CUCI es 30-40 años; algunos estudios han reportado que hay un segundo pico de ocurrencia a los 60-70 años. La EII pediátrica acontece en 7-20% de todos los casos.

La CUCI ocurre más frecuentemente en hombres (60%) y la EC ocurre en 20-30% más frecuentemente en mujeres particularmente en áreas de alta incidencia. (2)

CARACTERÍSTICAS

En la EC los síntomas ocurren 2-3 años después que las lesiones anatómicas son encontradas.

El curso de la EC es generalmente distinguido por una secuencia de episodios de exacerbaciones y remisiones de duración variable y donde el 10-15% de los pacientes tienen un curso continuo y crónico.

La cicatrización de la mucosa es asociada con remisión clínica sostenida y con menos tasas de hospitalizaciones.

La CUCI involucra el recto y el colon y se extiende de modo retrógrado y continuo. Las lesiones son generalmente difusas y superficiales. Las ulceraciones profundas son observadas solo en pacientes con enfermedad severa.

El curso de CUCI está caracterizado por exacerbaciones que alternan con períodos de remisión. La remisión es usualmente asociada con la cicatrización de la mucosa. Un año después del inicio de CUCI, el 50% de los pacientes tienen remisión clínica y endoscópica.

Durante el curso de la enfermedad las manifestaciones extraintestinales son observadas en el 31% de los pacientes. (1)

En los pacientes con EC la cirugía intestinal es requerida en 80% de los casos y un estoma permanente es requerido en más de 10% de los casos.

En los pacientes con CUCI las lesiones usualmente resultan superficiales y se extienden proximalmente; la colectomía es requerida en 10-30% de los pacientes.

La mortalidad de los pacientes con CUCI no es mayor que la de la población general, pero en los pacientes con EC la mortalidad es mayor. (1)

La inflamación crónica activa es también considerada un factor de riesgo para el desarrollo de destrucción de tejido, displasia y cáncer; la cicatrización de la mucosa podría también permitir una reducción en estas complicaciones asociadas con el curso de EII. (9)

FACTORES ASOCIADOS

Los estudios epidemiológicos de susceptibilidad de EII indican una interacción entre factores genéticos y medio-ambientales.

Solo el tabaquismo y la apendicectomía han mostrado claramente que afectan el riesgo de EII. La apendicectomía y el tabaquismo reducen el riesgo de CUCI y el tabaquismo empeora el riesgo de EC. (2)

El origen étnico, el estilo de vida, la presencia de regiones de susceptibilidad en al menos 12 cromosomas y factores geográficos juegan un rol central en la epidemiología de estas enfermedades. (3)

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El diagnóstico de EII es confirmado por la evaluación clínica y una combinación de características hematológicas, endoscópicas o imagenológicas. En el caso de la CUCI, el diagnóstico podría ser hecho sobre la base de la sospecha clínica conjuntando hallazgos macroscópicos compatibles en sigmoidoscopia o colonoscopia, hallazgos típicos histológicos y examinación negativa en heces de agentes infecciosos. (15)

Hay que considerar que la presencia de inflamación activa intestinal en pacientes con CUCI es asociada con una reacción de fase aguda y migración de leucocitos al intestino, donde aumenta la producción de muchas proteínas, las cuales pueden ser detectadas en suero o sangre. (4)

El panel gastrointestinal de la FDA ha propuesto que la remisión de la enfermedad sea definida como la ausencia de síntomas inflamatorios en conjunto con la evidencia de cicatrización de la mucosa.

Muchos intentos han sido realizados en las últimas dos décadas para investigar a los pacientes con CUCI durante el curso natural de la enfermedad para investigar marcadores adecuados de actividad.

El examen directo podría prever una medida cuantitativa pre-sintomática de recidiva inminente y esto podría permitir tratar tempranamente la recidiva. (4)

Los marcadores biológicos no invasivos podrían objetivamente medir la inflamación y jugarían un rol primario en la exploración de actividad en la EII.

En la actualidad el método más sensible y específico para detectar actividad en la EII es la endoscopia con biopsia. (4)

Técnicamente, los marcadores biológicos podrían tener usos diversos para EII y otras enfermedades como: diagnosticar procesos específicos, estratificar la enfermedad en diferentes subtipos, estimar la actividad, evolución y pronóstico y predecir su respuesta al tratamiento. (10)

Los marcadores fecales comprenden un grupo heterogéneo de sustancias que son generadas por la mucosa intestinal inflamada. La excreción fecal de leucocitos radiomarcados con Indio 111 es considerado el marcador fecal estándar de oro de inflamación. (3)

CALPROTECTINA FECAL

La calprotectina fecal es una proteína que puede ser medida en muestras de heces y se correlaciona con la excreción de granulocitos marcados con Indio 111. (9)

La calprotectina fue descrita en 1980 por Fogertol; es liberada por los neutrófilos activados y comprende más del 40% de las proteínas citosólicas de neutrófilos. (5)

Está compuesta de dos subunidades S100A8 y S100A9. Puede ser detectada en plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, heces, saliva, líquido sinovial y biopsias colónicas. (16)

La calprotectina es una proteína unida al calcio que inhibe las metaloproteinasas. Tiene actividad antibacteriana y antifúngica. Tiene muchas ventajas clínicas: es resistente a la degradación bacteriana en el intestino y es estable en las heces hasta por una semana a temperatura ambiente. Como es derivada de los neutrófilos su concentración es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos a través del tracto gastrointestinal. (4)

Se ha considerado como herramienta diagnóstica útil para la identificación de pacientes que necesitan realización de endoscopia urgente para la detección de EII. Sin embargo, puede retrasar el diagnóstico en 6% de los casos adultos y 8% de casos en niños. (17)

La calprotectina fecal ha mostrado diferenciar la enfermedad quiescente de la activa en EII. La correlación de calprotectina fecal tiende a ser más alta con la actividad endoscópica que con los índices de actividad clínica e incluso algunos estudios han demostrado que no hay correlación significativa entre la calprotectina fecal y los índices clínicos.

Muchos estudios han de mostrado la utilidad de calprotectina fecal para predecir recidivas en pacientes con EII y han mostrado diferencias significativas en la concentración de calprotectina fecal en pacientes con recidiva de los que no recidivan. Interesantemente, la calprotectina fecal parece ser una herramienta menos útil para predecir recidiva en pacientes con EC ileal comparado con pacientes con CUCI o EC colónica. (16)

La calprotectina fecal se correlaciona bien con inflamación histológica y ha mostrado que predice exitosamente las recidivas y detecta pouchitis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La calprotectina plasmática se incrementa 5-40 veces en condiciones infecciosas e inflamatorias. (11)

En la actualidad el seguimiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se realiza siguiendo actividad clínica, endoscópica y ciertos marcadores. La proteína C reactiva es el marcador más frecuentemente usado en EC y CUCI. Sin embargo, estudios previos con ELISA han mostrado que la calprotectina fecal tiene una correlación más exacta con la actividad endoscópica. (6)

TRATAMIENTO

El manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal a menudo requiere tratamiento a largo plazo basado en una combinación de drogas para el control de la enfermedad.

El manejo actual de la EII podría estar basado en:

- CUCI vs CROHN
- Localización de la enfermedad y fenotipo
- Severidad
- Complicaciones
- Respuesta individual sintomática
- Tolerancia a la intervención médica
- Acceso del paciente al diagnóstico y opciones de tratamiento (14)

Existen diversas opciones terapéuticas en el manejo de la EII, incluyendo cambios en el estilo de vida (abandono del tabaquismo y evitar uso de antiinflamatorios no esteroideos), terapia nutricional y drogas: 5-aminosalicilatos (5-ASA) , corticosteroides, inmunomoduladores (tiopurinas, inhibidores de la calcineurina, metotrexate) y más recientemente uso de terapia biológica.

Hay actualmente dos agentes biológicos recomendados para el tratamiento de la EII, ambos son anticuerpos monoclonales contra el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF alfa).

El infliximab es un anticuerpo quimérico contra TNF alfa que consiste en 75% de IgG humano y 25% de IgG murino que activamente se une a las membranas celulares y solubiliza el TNF alfa. Es aplicado por infusión intravenosa únicamente.(15)

El infliximab es usado como terapia de rescate en CUCI severa refractaria a esteroides. El tratamiento regular por 8 semanas permite mejores tasas de remisión que las terapias episódicas. La dosis recomendada es de 5-10 mg/kg por dosis.

El adalimumab es un anticuerpo humanizado anti-TNF ofrecido por inyección subcutánea únicamente cada dos o cuatro semanas con dosis de inducción inicial de 160 mgs. (14)

En el presente, ambos medicamentos están autorizados para el tratamiento de CUCI moderada a severa y enfermedad de Crohn que no ha respondido a inmunosupresión estándar.

Se han reportado eventos adversos asociados al tratamiento con anticuerpos anti-TNF como son: infecciones, formación de anticuerpos, malignidad, desmielinización, falla cardiaca, por lo cual deben ser usados con cautela. (15)

UTILIDAD DE CALPROTECTINA FECAL

En la actualidad se han realizado diversas investigaciones involucrando a la calprotectina fecal como marcador diagnóstico y de severidad en EII.

Lobaton y colaboradores realizaron un proyecto de investigación en el cual se propuso un nuevo examen con calprotectina fecal para predecir la cicatrización de la mucosa en EC y usaron la proteína C reactiva para comparar su utilidad; encontrando que la calprotectina fecal es mas específica que la proteína C reactiva para predecir la cicatrización de la mucosa intestinal.

Igualmente, Lobaton y colaboradores realizaron un estudio similar, al mencionado previamente, para correlacionar los niveles de calprotectina fecal con la cicatrización de la mucosa en CUCI concluyendo que los niveles de calprotectina fecal se correlacionaban de forma estrecha con la actividad endoscópica y en mayor medida que los marcadores utilizados de forma convencional.

De Vos y colaboradores en 2011 utilizaron la calprotectina fecal como marcador de actividad en pacientes bajo tratamiento con infliximab para CUCI concluyendo que estos pacientes tuvieron niveles de calprotectina que se correlacionaron con la severidad de la enfermedad. La remisión profunda fue asociada con bajos niveles de calprotectina y la recidiva fue asociada con niveles de calprotectina mayores a 300 mg/kg.

Langhorst y colaboradores reportaron que la calprotectina fecal es útil en diferenciar entre enfermedad inflamatoria intestinal activa de inactiva y entre pacientes con EII y SII. La calprotectina fue capaz de identificar EII activa y fue superior a PCR e índices de actividad en detectar inflamación endoscópica. La localización de la inflamación colónica es irrelevante; sin embargo la correlación es mejor en caso de enfermedad activa en colon que en íleon.

Schoepfer y colaboradores usaron el índice Rachmilewitz y demostraron se correlaciona mejor con las cifras de calprotectina fecal, seguido del Índice de Actividad Clínica y los leucocitos. La agudeza de la calprotectina para detectar enfermedad activa endoscópicamente fue de 89% y fue el único marcador útil en discriminar enfermedad inactiva y enfermedad activa leve, moderada y severa. En general, los valores de calprotectina fecal se correlacionaron mejor con los hallazgos endoscópicos que con la actividad clínica. Concluyeron que este sensible marcador podría detectar actividad residual inflamatoria en pacientes con presumible enfermedad quiescente.

Wagner y colaboradores investigaron 38 pacientes (11 con EC y 27 con CUCI) con EII activa y midieron su respuesta al tratamiento usando el índice de Harvey-Bradshaw para EC y una escala semicuantitativa (normal, leve, moderada, severa) para examinar la actividad endoscópica en CUCI. Los pacientes fueron tratados con aminosalicilatos (5-ASA) o combinaciones de 5-ASA, prednisona y azatioprina. Después de 8 semanas, 82% de los pacientes tuvieron endoscopia normal y normalización de los niveles de calprotectina fueron 100% predictivos de respuesta completa al tratamiento.

Otros estudios han mostrado que valores de la calprotectina fecal predicen la recidiva en pacientes con EII en los siguientes 12 meses. En un estudio pionero, Tibble y colaboradores demostraron que 80 pacientes con EII (43 con EC y 37 con CUCI) en remisión clínica, los niveles de calprotectina fecal de quienes experimentaron recidiva clínica fueron más altos que los que se mantuvieron en remisión. La calprotectina predijo recidiva clínica con 90% de sensibilidad y 83% de especificidad. Los niveles de calprotectina fecal <150 mcg/g indican remisión de EII con bajo riesgo de recidiva.

Según un meta-análisis realizado en 2012, los niveles de calprotectina fecal elevados en pacientes en remisión clínica son asociados con incremento en el riesgo de recidiva de la enfermedad en los 12 meses siguientes. La calprotectina

fecal parece detectar la inflamación mucosa subclínica y podría identificar a los pacientes en riesgo de recidiva.(18)

Nogueira y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de detectar la correlación entre lactoferrina y calprotectina como marcadores de recidiva y remisión en pacientes con EC sujetos a terapia biológica y encontraron que no actúan como marcadores útiles. Aunque los niveles de calprotectina altos en la semana 0 fueron predictivos de hallazgos endoscópicos pobres en la semana 32, esta correlación no se halló con la escala histológica. Por lo cual no recomiendan a la calprotectina y lactoferrina para seguimiento. (19)

El uso del calprotectina como marcador para inflamación intestinal es emergente. Sin embargo, los datos sobre calprotectina relacionados a actividad clínica de la enfermedad en niños con CUCI son dispersos. Kolho y colaboradores encontraron buena correlación entre el índice de actividad endoscópica de colitis ulcerativa pediátrica y calprotectina fecal. En la enfermedad clínicamente severa, la calprotectina tuvo valores superiores a 1000 mcg/gr en todos los casos y no aportan alguna información adicional. (20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El curso de la Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica es crónica; la remisión y la recidiva a menudo cambian. La examinación de la severidad de la enfermedad y el monitoreo de la actividad son importantes. Existen diversas herramientas para determinar estas variables, pero en su mayoría invasivos. En la actualidad, existen marcadores como la Calprotectina Fecal, sin embargo, aún no se encuentra establecida su utilidad, por lo cual deseamos conocer:

¿Cómo se correlaciona la calprotectina fecal con los índices de actividad existentes para seguimiento en los pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica?

JUSTIFICACIÓN

Aunque se ha progresado en la comprensión de las enfermedades de Crohn y CUCI, la etiología aun es desconocida; su incidencia está incrementando alrededor del mundo y resultan incurables.

La enfermedad inflamatoria intestinal juega un papel importante sobre la población porque reduce la calidad de vida, la capacidad para el trabajo e incrementa la discapacidad en la función diaria.

Se han realizado muchos intentos en las últimas dos décadas para investigar a los pacientes con CUCI durante el curso natural de la enfermedad para investigar marcadores adecuados de actividad.

El examen directo podría prever una medida cuantitativa pre-sintomática de recidiva inminente y esto permitiría tratar tempranamente la recidiva. (4)

La radiología y la endoscopia son convencionales para el diagnóstico de EII. Sin embargo, estas técnicas tienen muchas limitaciones cuando se examinan los componentes funcionales de la enfermedad tales como actividad y pronóstico. (3)

En la actualidad el método más sensible y específico para detectar actividad en la EII es la endoscopia con biopsia.

Sin embargo, los marcadores también informan sobre actividad y ayudan a evitar incomodidad por los procedimientos invasivos. Es concebible que las heces reflejan el estado de todos los sitios del tracto digestivo. Por ello los marcadores fecales son sensibles, baratos y específicos para detectar inflamación gastrointestinal y pudiesen tener un rol en el examen del efecto del tratamiento y la predicción de la recidiva. (4)

Por lo cual, es necesario tener de forma accesible exámenes rápidos, baratos, cómodos, sensibles, específicos y no invasivos para prevenir la incomodidad del paciente, el retardo en el diagnóstico y los costos elevados del seguimiento. (3)

La calprotectina como marcador fecal tiene muchas ventajas clínicas: es resistente a la degradación bacteriana en el intestino y es estable en las heces hasta por una semana a temperatura ambiente. Como es derivada de los neutrófilos su concentración es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos a través del tracto gastrointestinal, por lo cual es un buen marcador de inflamación. (4)

En algunos estudios se ha comentado que la concentración de calprotectina fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal quiescente tiene sensibilidad y especificada de 85% en predecir recidiva clínica de la enfermedad. (7)

Por ello, evaluaremos la evolución de los niveles de calprotectina fecal en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica moderada a severa que son sometidos a terapia biológica.

HIPÓTESIS

El nivel de calprotectina fecal se correlaciona con los índices de actividad clínica, bioquímica, endoscópica e histológica de Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica para detectar remisión y recidiva de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la correlación de calprotectina fecal para detectar control y recaída en el seguimiento de los pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1-Conocer los valores promedio de calprotectina fecal al momento del inicio del presente estudio en los pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica moderada a severa.
- 2-Correlacionar niveles de calprotectina fecal con actividad clínica, bioquímica, endoscópica e histológica al inicio del estudio.
- 3-Correlacionar niveles de calprotectina fecal a los 6 meses de tratamiento con anti-TNF con actividad clínica, bioquímica, endoscópica e histológica.
- 4- Conocer los valores promedio de calprotectina fecal a los 6 meses de seguimiento.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE hay adscritos un total de 42 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, de los cuales 30 tienen diagnóstico de Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI), por lo cual se concluye una prevalencia del 71%. Se realizó estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal en el cual se incluyeron a 10 pacientes con diagnóstico de CUCI clasificada como moderada-severa en tratamiento con adalimumab o infliximab adscritos a esta unidad hospitalaria.

DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION

El elemento de estudio fue todo paciente con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica derechohabiente del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, investigándose perfil sociodemográfico, laboratorios de ingreso, colonoscopia de ingreso con índice de actividad según Mayo, actividad histológica, niveles de VSG, PCR y calprotectina fecal y dar seguimiento correlacionando los datos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1-Pacientes que acudan referidos como derechohabientes al hospital CMN 20 DE Noviembre.

2-Pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica clasificada por True Love-Witts como moderada a severa que firmen consentimiento informado para ser incluidos en el presente estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1-Pacientes con consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos, diagnóstico de cáncer de colon u otras enfermedades concomitantes a nivel colónico.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1-Pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica que retiren su consentimiento para continuar seguimiento en este protocolo de investigación.

2- Pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica que no completen protocolo de seguimiento para ser incluidos en el presente estudio.

VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

- COLITIS ULCEROSA CRONICA INESPECIFICA: Enfermedad autoinmunitaria caracterizada por inflamación de la mucosa limitada al colon. Se diagnostica mediante la sospecha clínica en conjunto con hallazgos macroscópicos en colonoscopia y corroborado con características de biopsias obtenidas.
 - CALPROTECTINA FECAL: Proteína derivada de los neutrófilos, útil como marcador de inflamación. su determinación en heces se realiza mediante ELISA, con valores mayores a 150 mcg/gr se han asociado a presencia de enfermedad inflamatoria intestinal.
 - LAS VARIABLES A INVESTIGAR SERÁN DE DOS TIPOS:
- 1-VARIABLES NOMINALES:
- SEXO: masculino, femenino
 - PROCEDENCIA: estado de la república mexicana de la que proviene el paciente
 - ANTECEDENTES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL: si, no
 - ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS: si, no
 - ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO: sí, no
 - ANTECEDENTE DE OTRAS ENFERMEDADES: si, no
- 2.VARIABLES CONTINUAS:
- EDAD: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, >60 AÑOS (continua de intervalo)
 - ESCOLARIDAD: Nivel académico alcanzado expresado en número de años (continua ordinal)
 - COLITIS ULCEROSA CRONICA INESPECIFICA: Enfermedad inflamatoria intestinal crónica caracterizada por exacerbaciones y remisiones
 - CLASIFICACIÓN ENDOSCÓPICA DE MAYO:

	0	1	2	3
Frecuencia de deposiciones	Normal	1-2 deposiciones /día más de lo normal	3-4 deposiciones/día más de lo normal	> 5 deposiciones/día más de lo normal
Hemorragia rectal	Nunca	Deposición con restos de sangre	La mayoría de las deposiciones con sangre	Sólo sangre
Aspecto de la mucosa	Normal	Friable	Eritema, pérdida del patrón vascular	Exudativa, sangrado espontáneo
Valoración global del médico	Normal	Leve	Moderada	Severa

Máximo 12 puntos.

- TRUE LOVE

TABLE 3. Disease Activity in UC adapted from Truelove and Witts: *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:1-23

	Mild	Moderate	Severe
1. Bloody stools/day	<4	4 or more if	≥ 6 and
2. Pulse	<90 bpm	≤ 90 bpm	>90 bpm or
3. Temperature	<37.5°C	$\leq 37.8^\circ\text{C}$	>37.8°C or
4. Hemoglobin	<11.5 g/dL	≥ 10.5 g/dL	<10.5 g/dL or
5. ESR	<20 mm/h	≤ 30 mm/h	>30 mm/h or
6. Or CRP	Normal	≤ 30 mg/L	>30 mg/L

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

- ACTIVIDAD HISTOLÓGICA:
 - Alteración de la arquitectura de las criptas
 - Criptitis
 - Microabscesos en las criptas
 - Úlceras
 - Metaplasia de las células de Paneth
- VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR: Reactante de fase aguda con punto de corte en 10 mg/dl
- PROTEÍNA C REACTIVA: Reactante de fase aguda con punto de corte en 3 mg/dl
- CALPROTECTINA FECAL: Proteína derivada de los neutrófilos, que inhibe las metaloproteinasas, estable en muestras de heces fecales, con punto de corte en 50 mcg/dl
- CLASIFICACION DE MONTREAL
 - E1 PROCTITIS ULCEROSA
 - E2 COLITIS IZQUIERDA
 - E3 PANCOLITIS

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

En el presente estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal se reclutaron 10 pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI), que aceptaron ser incluidos en el estudio mediante consentimiento informado y que cumplan con los criterios de inclusión propuestos; se tomaron muestras de heces al inicio y a los seis meses, para ser procesados mediante ELISA y determinar los niveles de calprotectina fecal; se les realizó biometría hemática, química sanguínea, volumen de sedimentación globular, proteína c reactiva cada seis meses con el equipo y reactivos disponibles en el laboratorio central del CMN 20 de Noviembre; asimismo se realizó evaluación colonoscópica al inicio y a los seis meses con torre de endoscopia Olympus, con toma de biopsias de forma estricta y en un intervalo menor en caso de sintomatología propia de actividad clínica; siendo este el protocolo que se sigue de forma habitual en todos los pacientes con CUCI como parte de su seguimiento.

Los datos obtenidos serán registrados en formato de seguimiento para cada paciente.

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se recolectaron los datos de forma manual en expediente propio para cada paciente y posteriormente se llevaron los datos a base de Excel; se correlacionaron los datos mediante Spearman y se procesaron mediante SPSS Versión 18; se determinó la correlación existente entre las cifras de calprotectina fecal y la actividad clínica, bioquímica, endoscópica e histológica y los resultados fueron expresados en forma de gráficos y tablas.

RESULTADOS

Se analizaron 10 pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica adscritos al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE; 5 varones y 5 mujeres; el 70% con edad entre 40-60 años, 20% entre 20-40 años y 10% mayor a 60 años. (Gráfico 1). En cuanto a su ocupación habitual, el 50% eran empleados, 40% comerciantes, 10% amas de casas, 10% jubilados, 10% estudiantes (Gráfico 2). La escolaridad máxima en 50% de los pacientes fue licenciatura, 40% preparatoria, 10% secundaria (Gráfico 3). El 80% profesaba religión católica y solo 20% otras religiones distintas. El 80% negó tener hábito tabáquico y solo 20% comentó fumar de manera rutinaria (Gráfico 4). Solo el 10% tuvo enfermedades crónico-degenerativas diagnosticadas. El 60% de los pacientes tuvieron antecedentes quirúrgicos (Gráfico 5).

Los 10 pacientes fueron clasificados según índices de actividad de Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica. En la evaluación inicial, según Mayo el 80% fue clasificado con actividad moderada, 10% con actividad severa y 10% con actividad leve (Gráfico 6); los datos al final de estudio arrojaron que el 70% tuvo puntuación moderada y 30% leve. Al inicio del estudio, según True Love el 50% de los pacientes se encontraban en actividad moderada y 50% con actividad severa (Gráfico 7). al final del estudio el 50% se encontraron con actividad leve y 50% con actividad moderada. Según Montreal el 50% se encontraban al inicio en E3, 40% en E2 y 10% en E1 (Gráfico 8). Al final el 40% en E2, 40% en E3 y 20% en E1. Al inicio el 50% de los pacientes tuvieron puntuación 3 en Escala Histopatológica y 50% puntuación 2 (Gráfico 9). Al finalizar el seguimiento de 6 meses, se otorgó puntuación de 1 en el 50% de los casos, 2 puntos en 40% y 3 puntos en 10%. Según clasificación colonoscópica el 50% se encontró al inicio en Estadio 3, el 30% en 4, 20% en 2 (Gráfico 10). En la evaluación final el 60% fue clasificado en Estadio 2, 20% en 1, 10% en 3 y 10% en 4.

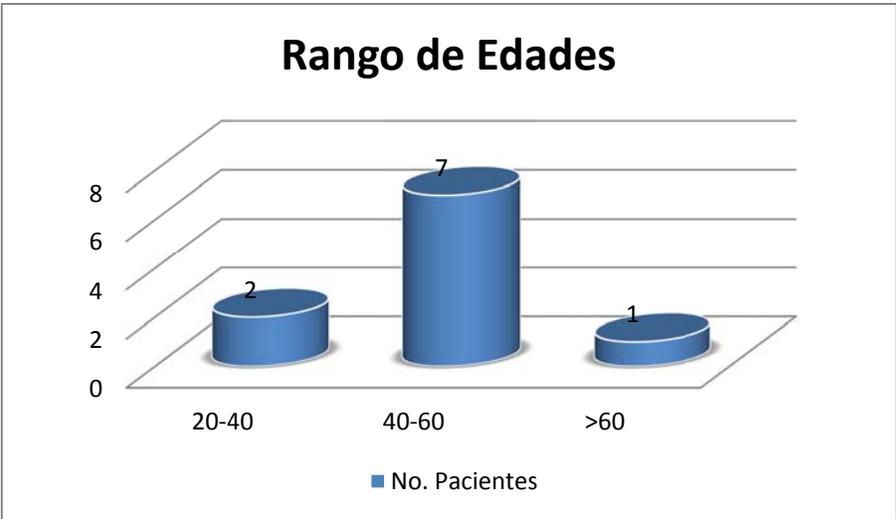


GRÁFICO 1



GRÁFICO 2

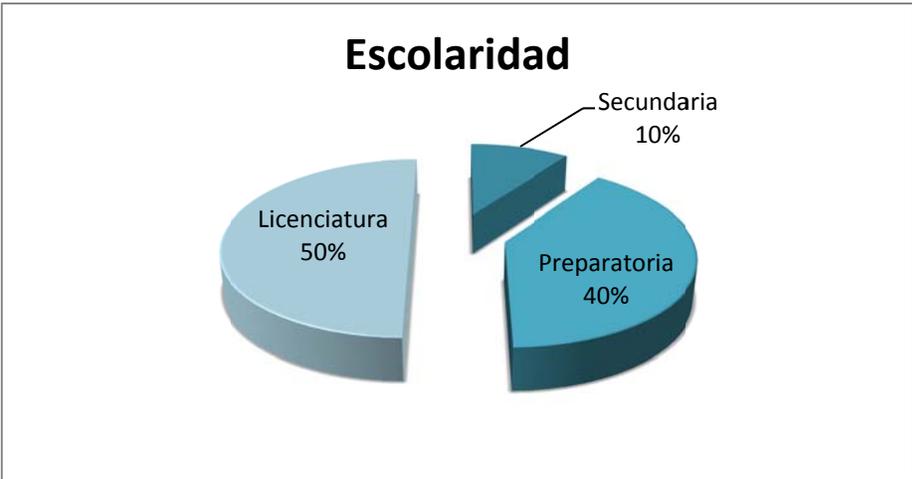


GRÁFICO 3

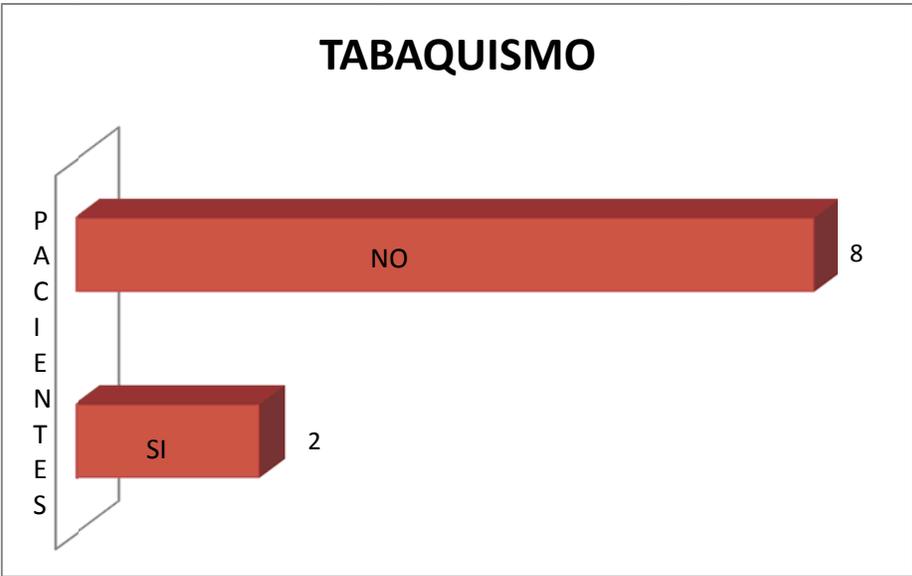


GRÁFICO 4

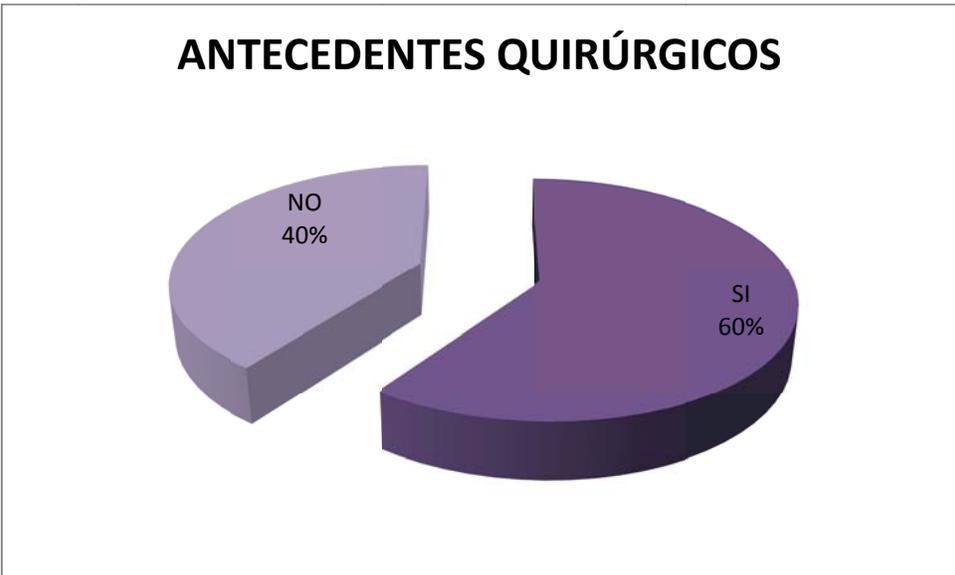


GRÁFICO 5

CLASIFICACIÓN INICIAL MAYO

■ LEVE ■ MODERADA ■ SEVERA

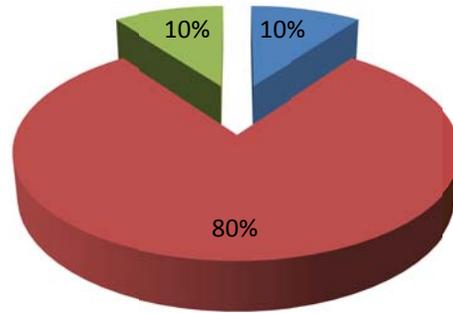


GRÁFICO 6

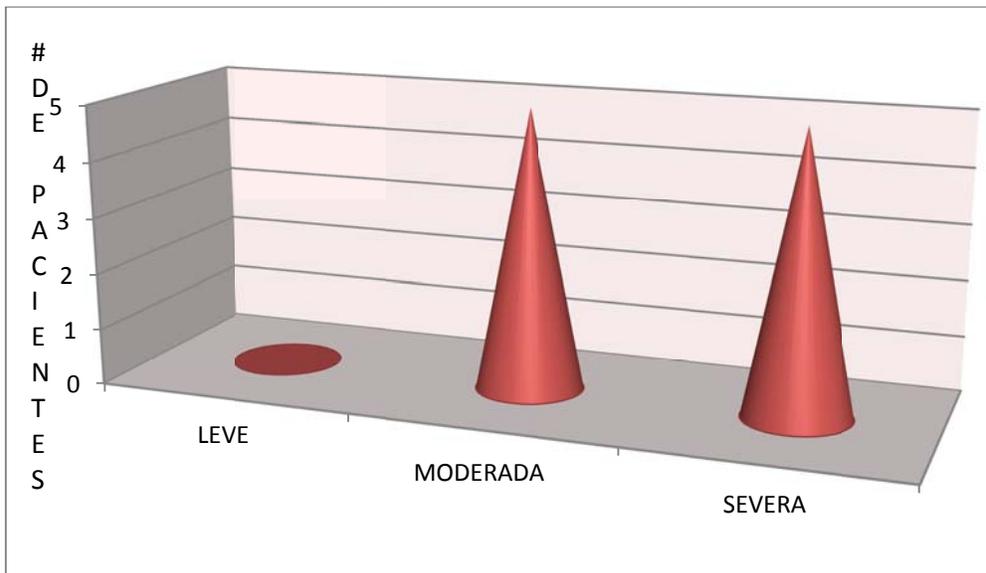


GRÁFICO 7

CLASIFICACIÓN INICIAL COLONOSCÓPICA DE CUCI

- MUCOSA NORMAL
- PÉRDIDA DEL PATRÓN VASCULAR
- MUCOSA GRANULAR NO FRIABLE
- FRIABILIDAD
- SANGRADO ESPONTÁNEO

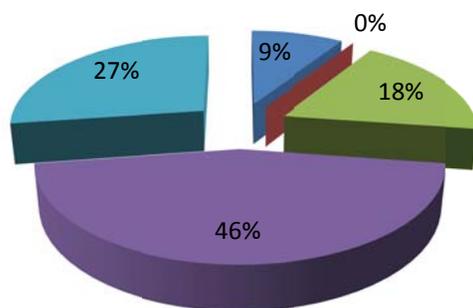


GRÁFICO 10

Para obtener las correlaciones entre las variables continuas, se utilizó el coeficiente de Spearman, puesto que no se cumplían con los supuestos de normalidad, de acuerdo a lo arrojado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. (Tabla 1 y 2)

Tabla 1	Clasificación Mayo1	V S G 1	PCR1	VSG 3	PCR3	CAL1	CAL6	Clasificación Mayo 2
N	10	10	10	10	10	10	10	10

Media	7.90	2 2. 0 0	11.040 0	25.50	13.648 0	460.950 0	511.620 0	5.7000
Desviación Típica	1.792	1 7. 9 1 3	17.411 50	16.27 7	29.252 25	473.359 41	568.492 50	1.70294
Z de Kolmogorov Smirnov	.728	.7 3 1	.993	.679	1.145	.813	.846	.854
Significancia bilateral	.664	.6 5 9	.278	.745	.145	.523	.472	.460

Para correlacionar la actividad clínica con los niveles de Calprotectina, se utilizó el coeficiente de Spearman (Tabla 2)

Variables	Coeficiente de Spearman	P valor
Clasificación de Mayo 1 Calprotectina 1	.525	.119

Clasificación de Mayo 2 Calprotectina 6	.634	*.049
True Love 1 Calprotectina 1	.384	.273
True Love 2 Calprotectina 6	.559	.093
Montreal 1 Calprotectina 1	.558	.094
Montreal 2 Calprotectina 6	.286	.423

Tabla 2

Con respecto a la actividad clínica, se pudo observar que únicamente existe correlación entre el nivel de Calprotectina y la Clasificación de Mayo, cuyos valores fueron tomados a los seis meses después del tratamiento ($r = .634$, $\alpha = .049$) (Tabla 3).

Correlación entre la actividad Endoscópica y Calprotectina (Tabla 3)

Variables	Coefficiente de correlación de Spearman	P valor

COL1 Calprotectina 1	.554	.096
COL2 Calprotectina 6	.282	.430

Con respecto a la actividad endoscópica, se pudo observar que no existe correlación entre los niveles de Calprotectina y los resultados de la Colonoscopia.

Valores Bioquímicos y Calprotectina(Tabla 4)

Variables	Coefficiente de correlación de Pearson	P valor
VSG1 Calprotectina 1	.573	.083
VSG 3 Calprotectina 6	.521	.122
PCR1 Calprotectina 1	.872	.001004
PCR3 Calprotectina 6	.938	.000058
HTO1 Calprotectina 1	-.610	.61
HTO3 Calprotectina 6	-.619	.056

Con respecto a los valores Bioquímicos, se puede notar que existe una alta correlación entre los valores de la Proteína C Reactiva y los niveles de Calprotectina antes y después del tratamiento.

Después de haber realizado prueba de muestras relacionadas en cifras de calprotectina fecal con $t = -0.638$ y significancia bilateral $.539$ no se encontraron diferencias en niveles promedio y desviación estándar.

CONCLUSIONES

Se realizó el seguimiento clínico, bioquímico, endoscópico, histopatológico y mediante Calprotectina Fecal, durante 6 meses a 10 pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica con actividad moderada a severa y en tratamiento con anti-TNF adscritos al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

La cifra promedio de Calprotectina Fecal encontrada al inicio del estudio fue 460.92 mcg/gr de heces con mínimo de 15.6 y máximo de 1645 mcg/gr de heces y desviación estándar de 473.35941. La cifra promedio a los 6 meses de seguimiento fue 511.6 mcg/gr de heces con mínimo de 15.6 y máximo de 1700 mcg/gr de heces y desviación estándar típica de 568.49250.

Las cifras de Calprotectina Fecal se correlacionaron con el índice de Mayo, sin embargo no tuvo correlación significativa con los demás índices clínicos.

La Proteína C Reactiva fue el parámetro bioquímico que se correlacionó de forma significativa con las cifras de Calprotectina Fecal; sin embargo VSG no tuvo correlación esperada. Además no se tuvo correlación significativa con los hallazgos encontrados en colonoscopia ni la inflamación encontrada en análisis histopatológico.

Por lo cual, en cuanto al seguimiento realizado, la Calprotectina Fecal no se correlacionó en cuanto al control y recaída en los pacientes estudiados, aunque se trate de una herramienta no invasiva.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La Calprotectina Fecal, como herramienta no invasiva, se ha planteado como una posibilidad de seguimiento en el paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Lobaton y colaboradores encontraron que la Calprotectina Fecal es más específica que la Proteína C Reactiva para predecir la cicatrización de la mucosa intestinal y que se correlacionaba en forma estrecha con la actividad endoscópica y en mayor medida que los marcadores utilizados de forma convencional. En el presente estudio, PCR fue el marcador bioquímico que en mayor medida se correlacionó con las cifras de Calprotectina encontradas; sin embargo, no hubo correlación con el Índice Endoscópico de CUCI.

De Vos y colaboradores en 2011 utilizaron la calprotectina fecal como marcador de actividad en pacientes bajo tratamiento con infliximab para colitis ulcerativa concluyendo que estos pacientes tuvieron niveles de calprotectina que se correlacionaron con la severidad de la enfermedad.

Debido a la gran variabilidad de la cifra de Calprotectina encontrada y la escasa correlación con los índice clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos no se puede establecer una cifra promedio que se correlacione con remisión ni con recidiva de la enfermedad.

El estudio actual, incluyó una muestra de 10 pacientes, por lo cual puede considerarse pequeña para que los resultados pudieran generalizarse. Habría que ampliar el protocolo de estudio; sin embargo, lo que ahora podemos encontrar es que no se considera útil el uso de este marcador fecal para seguimiento. Además otro detalle a considerar es su poca disponibilidad en nuestro medio y su alto costo con respecto a los marcadores bioquímicos convencionales. Incluso, hubo pacientes quienes no concluyeron su seguimiento dando como principal inconveniente su incomodidad al recolectar la muestra requerida para su determinación.

BIBLIOGRAFIA

1-Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogénesis y therapeutic oportunitis. Hanover SB. *Inflamm Bowel Dis*. Vol 12. January 2006.

2-Gastroenterology 2011; 140: 1785-1794

3-Non invasive methods in evolution of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update. Turkey C, Kosopoglu B. *clinics* 2012; 65(2): 221-31

4-Biomarkers in the management of ulcerative colitis: a brief review. Mossodi T, Bashir M, Hamidulloh W, Heason N. *GMS* 2011, Vol 9: 1612-3174

5-The role of fecalcalprotectin in investigation inflammatory bowel disease. Erboyrak M, Turkey C, Eroslan E, Centirayo H, Kasapoglu B, Bektes M. *Clinics* 2009; 64(5):421-5

6-A new rapid test for fecal calprotectin predict mucosa healing in Crohn's disease. Lobaton Ortega t, Rodriguez Moranta F, Guardiola J, Sanchez Pastor E, Rodriguez Alonso L, Ruiz Cerulta S. *ECCOS IBD* 2012.

7- Non invasive investigation of inflammatory bowel disease. Tibble JA, Bjarnoson J. *WJG* August 2011. Vol 7.: 460-65.

8- Use of fecal calprotectin as marker of disease activity in pacientes under maintenance treatment with infliximab for ulcerative colitis. De Vos M, Jahnsen J, Vandervoort J, D'Haens G, Dewit O, Louis E, et al. *ECCOS IBD* 2012

9- D'Haens G, Ferrante M, Vermere S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel ds* 2012;1-7

10- Gisbert JP, Bermejo F, Perez Calle JL, Toconera C, Vera I, MCnicholl A, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm bowel Disease*. Volume 15, number 8, August 2009; 15: 1190-1199

11- Kornikoff MR, Denson LA, Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm bowel Dis* 2006; 12: 524-534

12- Talley n, Abreu M, Achkar JP, Bernstein C, Dubinsky M, Hanauer S, et al. An evidence-based sistematyc review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:S2 – S25

13- Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, Martínez-Vazquez ER, Garza-González ER, Maldonado-Garza EJ. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 76, Núm. 1, 2011.

14-Bernstein C, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010.

15- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.

16- Smith LA, Gaya DR. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflamatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18(46): 6782-6789

17- Rheenen PF, Van de Vijver E. Faecal calprotectin for screening of patiens with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:369.

18- Burri E. Beglinger C. Faecal calprotectin, a useful tool in the manegement of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*, 2012; 142.

19- Nogueira IM, Miszputen SJ, Ambrogini O, Artigiani-Neto R, Carvente CT, Zanon M. Assessment of the response of patients with Crhohn's disease to biological therapy usin new non-invasive markers: lactoferrin and calprotectin. *Arq Gastroenterol*; 2013: 50 -2.

20- Kolho AL, Turner D. Fecal Calprotectin and clinical disease activity in pediatric Ulcerative Colitis. *ISRN Gastroenterology* 2013.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS INICIAL

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

Nombre:

Edad:

Ocupación:

Escolaridad:

Religión:

Antecedentes crónico-degenerativos:

Antecedentes quirúrgicos:

Medicación habitual:

DIAGNÓSTICO:

Fecha de diagnóstico:

CLASIFICACIÓN DE MAYO AL DIAGNÓSTICO:

	0	1	2	3
Frecuencia de deposiciones	Normal	1-2 deposiciones /día más de lo normal	3-4 deposiciones/día más de lo normal	> 5 deposiciones/día más de lo normal
Hemorragia rectal	Nunca	Deposición con restos de sangre	La mayoría de las deposiciones con sangre	Sólo sangre
Aspecto de la mucosa	Normal	Friable	Eritema, pérdida del patrón vascular	Exudativa, sangrado espontáneo
Valonación global del médico	Normal	Leve	Moderada	Severa

CLASIFICACIÓN DE TRUE LOVE:

TABLE 3. Disease Activity in UC adapted from Truelove and Witts: Journal of Crohn's and Colitis 2008;2:1-23

	Mild	Moderate	Severe
1. Bloody stools/day	<4	4 or more <i>if</i>	≥ 6 <i>and</i>
2. Pulse	<90 bpm	≤ 90 bpm	>90 bpm <i>or</i>
3. Temperature	<37.5°C	$\leq 37.8^\circ\text{C}$	>37.8°C <i>or</i>
4. Hemoglobin	<11.5 g/dL	≥ 10.5 g/dL	<10.5 g/dL <i>or</i>
5. ESR	<20 mm/h	≤ 30 mm/h	>30 mm/h <i>or</i>
6. <i>Or</i> CRP	Normal	≤ 30 mg/L	>30 mg/L

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

CLASIFICACIÓN DE MONTREAL:

E1 proctosigmoiditis

E2 colitis izquierda

E3 pancolitis



LABORATORIOS:

BHC:

QS:

Tiempos de coagulación

VSG:

PCR:

TNF:

Calprotectinal fecal:

ACTIVIDAD HISTOLÓGICA:

1. Alteración de la arquitectura de las criptas
2. Crptitis
3. Microabscesos en las criptas
4. Úlceras
5. Metaplasia de las células de Paneth

PRIMERA COLONOSCOPIA:

SEGUNDA COLONOSCOPIA:

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO:

BIOLÓGICO UTILIZADO:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Protocolo: CALPROTECTINA COMO SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA INESPECÍFICA

Lugar _____ Fecha _____ Hora _____

Servicio _____ Paciente _____

A usted se le ha invitado a participar en un estudio de investigación médica, el cual tiene como objetivo analizar la utilidad de la calprotectina fecal para detectar control y recaída en el seguimiento de los pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica, en derechohabientes del ISSSTE, adscritos al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Durante el estudio se obtendrán sus datos personales a manera de identificación. Se establecerá estado de actividad de su enfermedad al inicio del estudio mediante la determinación de estudios de laboratorio en sangre (biometría hemática, química sanguínea, velocidad de sedimentación globular, proteína c reactiva, factor de necrosis tumoral) y fecales (calprotectina fecal) y colonoscopia con toma de biopsias. Posteriormente se solicitarán muestras de heces, laboratorios en sangre y colonoscopia cada 6 meses.

Es importante que usted sepa que el seguimiento que se le realizará, es el que se sigue de forma rutinaria en todos los pacientes con su enfermedad, en este Centro Médico Nacional; añadiremos a su estudio rutinario la obtención de muestras de heces y de esta forma determinaremos los niveles de calprotectina sensibles para detectar control y recaída de actividad inflamatoria en su enfermedad.

Con motivo de la invitación a participar de manera voluntaria en este estudio, el personal médico me ha explicado clara y ampliamente sobre la investigación a realizarse y sobre los procedimientos a practicarse en mi persona:

- Estudios de laboratorio en sangre: se obtendrán muestras de sangre por punción cada seis meses con el objetivo de ser analizados; conllevando riesgos de hematoma, sangrado, infección, dolor.
- Estudios de heces: se obtendrán muestras de heces cada seis meses con el objetivo de determinar niveles de calprotectina.
- Colonoscopia: se realizara estudio de colonoscopia al inicio y a los seis meses de seguimiento; el cual consiste en la introducción de un instrumento flexible con cámara en el tubo digestivo bajo para inspeccionar como se encuentra el colon. Los riesgos de este estudio son: hemorragia, perforación, infección, dolor abdominal.

Con la información recibida, con el pleno conocimiento y con la libertad y posibilidad de decidir y garantizándose privacidad y confidencialidad de los resultados obtenidos, otorgo mi consentimiento para que me sea realizado dicho protocolo de seguimiento con la libertad de cambiar mi decisión en cualquier momento.

Nombre y firma del paciente: _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del testigo _____

Nombre y firma del investigador _____

REVOCACIÓN:

Lugar _____ Fecha _____ Hora _____

Servicio _____ Paciente _____

Por motivo de _____ he decidido
revocar mi consentimiento a partir de este momento y deseo que no me sea continuado el protocolo de seguimiento

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y firma de testigo _____

Nombre y firma de testigo _____

Nombre y firma del investigador _____

INVESTIGADOR: Dr Tomás Cortes Espinoza Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología Teléfono/Ext.: 52-00-50-03/14253/
Dra. Lourdes Lol-Be pinzón Te Médico residente del servicio de Gastroenterología Teléfono//Ext.: 52-00-50-03/14253/ Dr. Abel
Archundia García.- Presidente del Comité de Ética. Teléfono 52-00-50-03 Ext. 14629