



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General

“Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional  
La Raza

**PREVALENCIA Y SIGNIFICADO CLÍNICO DE ANTICUERPOS  
ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON COLITIS ULCERATIVA DEL CMN “LA RAZA “**

**TESIS**

PARA OBTENER TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

**PRESENTA**

MARÍA JOSÉ CASTELLANOS GUERRA

TUTOR DE TESIS

DR JOSÉ ANTONIO CHÁVEZ BARRERA



MEXICO DF 2016



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.

---

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro  
Directora de educación e investigación en salud  
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza".  
U.M.A.E "La Raza"

---

Dra. Evelyn Juárez Naranjo  
Profesor Titular del curso  
Medico adscrito al servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica  
Hospital General " Dr. Gaudencio González Garza"  
U.M.A.E "La Raza "

---

Dr. José Antonio Chávez Barrera  
Asesor de Tesis  
Medico Jefe de servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica  
Hospital General " Dr. Gaudencio González Garza"  
U.M.A.E "La Raza"

---

María José Castellanos Guerra  
Medico Residente de segundo año  
Subespecialidad en gastroenterología y nutrición pediátrica.  
Hospital General " Dr. Gaudencio González Garza"  
U.M.A.E "La Raza "

*A mis papas por enseñarme a trabajar para conseguir mis metas, a nunca darme por vencida por difícil que parezca el reto. Gracias por creer en mí siempre.*

*A Mario, que sin el nada de esto sería posible, gracias por escucharme, apoyarme en todo, formar este camino juntos.*

*A mis “yayos” por ser más que simplemente abuelos, por enseñarme que lo más importante de la vida es el trabajo duro y el apoyo al prójimo.*

*A Andrea, mi hermana, compañera, apoyo incondicional, mi alma gemela; Te quiero.*

*A toda mi familia y amigos que nunca dejaron de creer en mí.*

*A todos mis maestros todos los médicos adscritos al servicio gastroenterología y nutrición pediátrica; gracias a sus enseñanzas.*

*Al servicio de endoscopia pediátrica, por su apoyo para la revisión de imágenes de colonoscopia.*

*Al Dr. José Antonio Chávez; mi asesor de tesis, que mas que eso es un gran mentor, no solo en lo profesional. Es un gran ejemplo. Gracias por su confianza.*

## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
HIPÒTESIS.....	20
OBJETIVOS.....	21
METODOLOGÍA.....	22
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	36
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXOS.....	42
CRONOGRAMA.....	51

## RESUMEN

### **PREVALENCIA Y SIGNIFICADO CLÍNICO DE ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTROFILOS EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**INTRODUCCIÓN** : La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término genérico que incluye a la colitis ulcerativa (CU), a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis indeterminada, las cuales están bien definidas en cuanto sus aspectos clínico patológicos. La CU se presenta en todo el mundo, pero las áreas de mayor incidencia son Inglaterra, Estados Unidos, Europa y Australia. En individuos caucásicos la incidencia varía de 3 a 15/100,000 casos por año. Hasta el momento existen pocos estudios que documenten la prevalencia de la enfermedad en nuestro país. Se desconoce su etiología sin embargo varias teorías se sustentan a ése respecto: 1) Defectos en la barrera mucosa. 2) Defectos en la inmunoregulación. 3) Infección persistente. 4) Susceptibilidad genética. El cuadro clínico se caracteriza por diarrea, rectorragia y dolor abdominal principalmente. Los cambios inflamatorios de la CU se confirman por medio de la visualización directa de la mucosa por vía endoscópica. El abordaje diagnóstico incluye estudios de laboratorio con biometría hemática que puede reflejar leucocitosis, anemia hemolítica, trombocitosis, hipoalbuminemia velocidad de sedimentación globular elevada y con incremento de proteína C reactiva. Los anticuerpos perinucleares contra el citoplasma de neutrófilos (p-ANCA) se presentan en el 60 al 80% de los sujetos con CU y en 10 a 27% de los pacientes con enfermedad de Crohn. Los anticuerpos p-ANCA han reportado una sensibilidad del 57% y una especificidad del 92% para CU. Se han utilizado diferentes formas para evaluar severidad enfermedad, en pediatría existen tres escalas validadas: 1) *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) que evalúa al menos 65 puntos altamente relacionados a severidad de la enfermedad, siendo una valoración no invasiva, se enfoca en seis mediciones: dolor abdominal, sangrado, consistencia de evacuaciones, numero de evacuaciones 24 horas, presencia de evacuaciones nocturnas y limitación de actividad, por lo que este índice es uno de los más utilizados en los estudios de CU severa en pediatría. 2) El índice de Mayo consiste en cuatro categorías: sangrado rectal, frecuencia de evacuaciones, evaluación global del médico y apariencia endoscópica. 3)

El índice de actividad de colitis ulcerativa modificado de Sutherland, conocido como *Modified Sutherland UC Activity Index* (MUCAI), por sus siglas en inglés, utiliza signos concretos que pueden observar tanto los padres como los pacientes, determinando: número de evacuaciones por día, sangrado rectal, apariencia de la mucosa, así como evaluación clínica de la actividad de la enfermedad. Algunos estudios en población adulta han determinado que la presencia de los anticuerpos p-ANCA pueden resultar una herramienta que se relacione a la actividad de la enfermedad o a su curso clínico, siendo un punto controvertido de acuerdo a los resultados de algunas investigaciones.

**OBJETIVO:** Determinar la asociación entre anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos y severidad de colitis ulcerativa en población pediátrica. Describir la prevalencia de ANCA en población pediátrica con colitis ulcerativa.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Los pacientes fueron seleccionados de base de datos de la consulta externa y hospitalización del servicio de gastroenterología y nutrición pediatría del U.M.A.E Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional la Raza, en forma retrospectiva de cinco años. Se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, estado nutricional, presencia de hipoalbuminemia, anemia trombocitos, leucocitosis, positividad de ANCAs, elevación de Proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, así como la severidad de enfermedad utilizando escala de MUCAI y PUCAI. El análisis de los datos se realizó con el SPSS versión 20. Primero se realizó una estadística descriptiva de las variables y posterior correlación de Spearman.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 16 pacientes. Se encontró desnutrición en 50% de ellos; en cuanto a extensión de enfermedad se determinó pancolitis en 75% de los pacientes, colitis izquierda 18.8% y proctitis en 6.3%. Se encontraron dos pacientes CU severa con escala de MUCAI y seis con CU severa con escala de PUCAI, sin encontrar correlación entre las 2 escalas. ANCAs positivos se encontraron 50% de los pacientes, sin encontrar correlación con severidad. Se analizaron las características bioquímicas encontrando relación entre leucocitosis y colitis ulcerativa severa ( $\chi^2$  8.238, p.004). De las demás variables no se encontró correlación con severidad.

**CONCLUSIONES** No se documentó asociación entre ANCAs positivos y colitis ulcerativa severa; lo cual se había planteado como objetivo principal del estudio. Encontrar correlación entre leucocitosis y CU severa puede indicar que si aumentamos el tamaño de la muestra, podríamos encontrar correlación con los demás parámetros.

**TITULO** : Prevalencia y significado clínico de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa del Centro Médico Nacional La Raza.

### **MARCO TEÓRICO : INTRODUCCIÓN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término genérico que incluye a la colitis ulcerativa (CU), a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis indeterminada, las cuales están bien definidas en cuanto sus aspectos clínico patológicos.<sup>1</sup>

La CU es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal, de etiología multifactorial, que afecta principalmente al colon. No existe un criterio único patognomónico para su definición, por lo que su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos, así como en la exclusión de enfermedades infecciosas con manifestaciones similares.<sup>1</sup>

La CU se reconoce por primera ocasión en el año de 1859 por Samuel Wilkis en el Hospital *St Guy's* en Londres, Inglaterra, como una entidad separada de la disentería bacilar inicialmente denominada colitis idiopática simple.

En el año de 1909 Hawkins describe las características clínicas y la evolución natural de la enfermedad reconociendo su curso intermitente o bien crónico y que los primeros episodios de gran severidad se asocian a una alta mortalidad.<sup>2</sup> En 1932 Crohn describe la conocida entonces, como enteritis regional, siendo una afectación inflamatoria de tipo transmural afectando principalmente regiones del intestino delgado, diferenciándose así, de la colitis ulcerativa.

En el año de 1960 se establecen criterios formales para diferenciar la enfermedad de Crohn de la CU. Desde entonces se contempla que la afectación en la CU se limita al colon y al recto.

La CU se presenta en todo el mundo, pero las áreas de mayor incidencia son Inglaterra, Estados Unidos, Europa y Australia. En individuos caucásicos la incidencia varía de 3 a 15/100,000 casos por año. La prevalencia es de 50 a 80 por cada 100,000 individuos. Áreas de baja incidencia son Japón y América del Sur donde es hasta 10 veces más baja que en los países europeos. Existe un predominio de CU en población judía. La incidencia en la población pediátrica ha tendido al incremento desde 1978.<sup>3</sup> En un estudio realizado en Australia se reporta un incremento de colitis ulcerativa en niños de cerca de 11 veces en los últimos 20 años.<sup>4</sup> Actualmente se estima que 1,4 millones de personas en los Estados Unidos padecen enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>5</sup>

Hasta el momento existen pocos estudios que documenten la prevalencia de la enfermedad en nuestro país; en una investigación realizada en población adulta del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” se determinaron los casos nuevos de CU en un periodo de 20 años, se observó que en la primera década de 1987 a 1996 se presentaron 28.8 casos nuevos por año y en la segunda de 1997 a 2006 la incidencia aumentó a 76.1.<sup>6</sup> Hombres y mujeres se encuentran igualmente afectados, la mayoría de los pacientes pediátricos se presentan en la adolescencia, sin embargo existen reportes de CU en etapas tempranas de la infancia. Estudios han documentado que el 50% de los pacientes se presentan en la infancia y adolescencia.<sup>7</sup> Al seguimiento de pacientes pediátricos con CU un porcentaje de pacientes muestran desarrollo de características relacionadas a enfermedad de Crohn.<sup>8</sup>

Existe evidencia que el tabaquismo disminuye el riesgo para desarrollar CU sin embargo aumenta el de enfermedad de Crohn, dicha asociación parece independiente de la influencia genética y el género.<sup>2</sup>

Hasta el momento se desconoce su etiología sin embargo varias teorías se sustentan a ése respecto:

1.- Defectos en la barrera mucosa. Se conoce que en los pacientes con CU existe una reducción selectiva de la mucina colónica así como alteraciones en la estructura y la unión a lecitina, afectando la integridad de la barrera mucosa. Se han documentado también alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena corta medido por la exposición a niveles incrementados de sulfuro de hidrógeno con repercusión en la integridad de la mucosa.

2.- Defectos en la inmunoregulación. Los trastornos en la regulación de la mucosa y el sistema inmunológico propician una respuesta proinflamatoria a los componentes intraluminales, con respuesta de autoinmunidad a los antígenos de la mucosa colónica. Se ha encontrado un incremento de los mediadores bioquímicos proinflamatorios como: interleucina 1, interleucina 2, interleucina 6, factor de necrosis tumoral, tromboxano A2 y leucotrieno B4 así como también un defecto en la producción de mediadores anti-inflamatorios, tales como el antagonista del receptor de interleucina 1, el factor de crecimiento y transformación beta, la interleucina 4 y la 10, prostaciclina 12 y prostaglandina E2.

3.- Infección persistente. Algunos pacientes con CU han mostrado datos de infección por cepas de *Escherichia coli* asociadas a daño importante a la mucosa.

4.- Susceptibilidad genética. Los factores genéticos muestran un papel fundamental en la CU, su patrón de herencia sugiere una adquisición poligénica con influencia ambiental. Numerosos estudios han mostrado asociación de la CU con el complejo mayor de histocompatibilidad localizados en el brazo corto del cromosoma 6. La función de los genes clase II del HLA participan en la patogénesis de la CU dado que sus productos se relacionan a la respuesta inmune.

La región del complejo mayor de histocompatibilidad posee numerosos genes que están involucrados en la inmunidad. Los estudios de asociación han demostrado que existen diversos alelos del HLA-DR que participan en la susceptibilidad genética a la CU tales como HLA-DRB10103, HLA DRB1 1502 y DRB112, los dos primeros encontrados también en población mexicana.<sup>2</sup>

Estudios realizados durante la década de los años 90, muestran que la afectación primordial en la CU es pancolitis en el 41%, 34% en colon izquierdo y 26% proctitis o proctosigmoiditis.<sup>8</sup> Estudios realizados en población pediátrica de Francia mostraron 37% pancolitis, 35% colitis izquierda, 28% proctocolitis, sin embargo un 49% de los pacientes mostraron una afectación más extensa con el paso del tiempo.

Actualmente el Grupo de Investigación colaborativa de la CU en los Estados Unidos reporta que en los niños investigados en esa nación durante los años 2002 al 2009 el 80%, tenían una colitis extensa al momento del diagnóstico. La pancolitis fue más frecuente en los niños de menor edad.<sup>8</sup>

Los cambios inflamatorios de la CU se confirman por medio de la visualización directa de la mucosa por vía endoscópica, su apariencia puede variar de acuerdo a la severidad de la inflamación. La forma leve se caracteriza por eritema difuso y pérdida del patrón normal de la vascularidad de la mucosa, la forma moderada se manifiesta con varias ulceraciones de la superficie, presencia de exudados y sangrado espontáneo al contacto con la mucosa. Finalmente la forma severa se presenta con ulceraciones profundas recubiertas de exudado, así como formación de pseudopólipos.

Los cambios microscópicos demuestran infiltración de neutrófilos en las criptas (criptitis) usualmente acompañados de abscesos, depleción de las células de *Globet*, células inflamatorias que denotan procesos crónicos a nivel de la lámina propia, alteración de la arquitectura glandular, del epitelio de superficie y metaplasia de las células de *Paneth*.

Ninguno de éstos cambios es específico de la CU, ya que cuadros de colitis infecciosas y la misma enfermedad de Crohn pueden manifestarlo. Se ha referido que en algunos casos la afectación del colon puede ser en “parches”.<sup>8</sup>

Los datos clínicos de los pacientes con CU son: diarrea, rectorragia y dolor abdominal principalmente; publicaciones como la de Hamilton y col<sup>8</sup> los reportan de la siguiente forma:

	No. de pacientes	% de la población
Hematoquexia	84	96
Diarrea	82	94
Dolor abdominal	77	88
Anorexia	44	50
Diarrea nocturna	43	49
Pérdida de peso	37	42
Fiebre	12	13
Vómito	10	11

De manera frecuente la diarrea muestra rasgos de sangre o coágulos, de predominio matutino, con presentación postprandial o bien durante la noche.

Los niños refieren tenesmo y urgencia, siendo la pérdida de peso un dato frecuentemente observado. El 40 a 50% de los niños y adolescentes presentan formas leves con presentación de menos de cuatro evacuaciones al día, hematoquexia intermitente, mínimos síntomas sistémicos o pérdida de peso<sup>8</sup>

Al examen físico, la mayoría se encuentran normales a la exploración física, las evacuaciones muestran sangre macroscópica o bien sangre oculta en heces. Los estudios de laboratorio pueden mostrar anemia leve, elevación de los reactantes de fase aguda, leucocitosis sin embargo algunos pacientes pueden demostrar paraclínicos normales.

Un 10 a 15 % pueden mostrar una presentación fulminante de la enfermedad. Los datos clínicos observados son: evacuaciones sanguinolentas en número mayor a cinco en 24 hrs, hipoalbuminemia, fiebre, taquicardia y pérdida de peso. El abdomen puede mostrarse distendido y con dolor a la palpación, algunos de éstos pacientes pueden no responder a la terapia inmunosupresora y requerir colectomía temprana.<sup>9</sup>

Organizaciones como la Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición pediátrica han recomendado la exclusión de causas infecciosas antes de la realización de estudios endoscópicos.<sup>10</sup>

Las manifestaciones extraintestinales afectan del 25 al 35% de los pacientes con CU, éstas pueden ocurrir antes, durante y después de los síntomas gastrointestinales.<sup>11</sup>

La afectación puede ser a nivel musculoesquelético (artropatía periférica, espondilitis anquilosante, entesopatía, osteoartropatía hipertrófica y disminución de la densidad ósea) en piel (pioderma gangrenoso, eritema nodoso, acné y alopecia) oftalmológicas ( episcleritis, uveítis, cataratas y aumento de la presión intraocular) hepatobiliares (hígado graso, colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune y colelitiasis) hematológicas (trastornos de coagulación, anemia por deficiencia de hierro, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitosis y purpura trombocitopénica); renales (nefrolitiasis); pancreáticas (pancreatitis), cardiorespiratorias (pericarditis y neumonitis), en el crecimiento y desarrollo (retraso puberal).<sup>12</sup>

Complicaciones de la enfermedad son megacolon tóxico, perforación, hemorragia masiva y cáncer de colon en las presentaciones de larga evolución.

El abordaje diagnóstico incluye estudios de laboratorio con biometría hemática que puede reflejar leucocitosis, anemia hemolítica, trombocitosis, hipoalbuminemia velocidad de sedimentación globular elevada y con incremento de proteína C reactiva. Se requieren de manera frecuente examen general de orina, coprocultivo y sangre oculta en heces. De forma más reciente las proteínas provenientes de los leucocitos tales como calprotectina y lactoferrina se han utilizado como indicadores confiables de inflamación del colon.

Los anticuerpos perinucleares contra el citoplasma de neutrófilos (p-ANCA) se presentan en el 60 al 80% de los sujetos con CU y en 10 a 27% de los pacientes con enfermedad de Crohn.<sup>13</sup> Los anticuerpos p-ANCA han mostrado en algunos estudios una sensibilidad del 57% y una especificidad del 92% para CU.<sup>14</sup>

Estudios radiológicos como la radiografía simple de abdomen pueden ser utilizadas para la detección de complicaciones tales como: dilatación, obstrucción y perforación intestinal. El uso del estudio contrastado de colon por enema cuenta con pocas aplicaciones al momento.

La endoscopía con la realización de colonoscopía con toma de biopsias es el estudio más sensible y específico para detectar la inflamación del colon. Se encuentra contraindicada en las colitis severas por los riesgos de perforación y hemorragia. Los hallazgos típicos son un proceso inflamatorio, difuso que afecta a la mucosa, comúnmente con inicio en recto hasta la región proximal del colon. La mucosa colónica aparece edematosa, eritematosa, friable, con pérdida del patrón vascular, con erosiones y ulceraciones. Pueden existir pseudopólipos ante evoluciones crónicas. Como se ha mencionado en algunos casos las úlceras pueden ser focalizadas y con segmentos de tejido colónico sin afectación.

La afectación crónica también puede manifestarse con ulceraciones lineales, nodularidad y estenosis.<sup>12</sup>

De manera reciente se han descrito diferentes fenotipos basados en las características clínicas, endoscópicas e histológicas al momento del diagnóstico.<sup>11</sup>

El manejo de la enfermedad requiere un monitoreo cuidadoso, educación de los pacientes y manejo por personal especializado, de manera multidisciplinaria.<sup>15</sup>

La meta inicial es inducir la remisión del cuadro, con el control de los síntomas, prevenir las recaídas, evitar las complicaciones y otorgar una adecuada calidad de vida. Dentro de los agentes farmacológicos utilizados, los aminosalicilatos son los principales agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada. Se utilizan como tratamiento en la fase de inducción a la remisión y en la de sostén. Inicialmente se ha utilizado sulfazalazina y actualmente el ácido 5 aminosalicílico o mesalazina, con acción antiinflamatoria a nivel del leucotrieno B4. La dosis utilizada es de 40 a 50 mg por kilogramo de peso por día vía oral o bien con aplicación tópica por medio de supositorios para los casos de proctitis, proctosigmoiditis o colitis izquierda. Los corticoesteroides son útiles en la inducción a la remisión de las formas moderadas a severas de CU.

La prednisona o metilprednisolona se utilizan en las formas moderadas y severas, con gran efectividad en tratamientos a corto plazo. Se inicia con dosis relativamente altas de prednisona o metilprednisolona a 1 a 2 mg por kilogramo por día hasta un máximo de 40 a 60 mg al día, hasta lograr la remisión; se busca disminuir de manera posterior el esteroide utilizándolo en combinación con mesalazina.

El tratamiento por espacio de ocho semanas puede inducir la remisión clínica en 85% de los casos, endoscópica en un 40% e histológica en 15%. Los esteroides de manera fundamental se relacionan a importantes efectos secundarios.

La terapia esteroidea también se utiliza en aplicación local a través de supositorios en afectaciones de colon distal y recto.<sup>15</sup>

Otros inmunomoduladores son comúnmente utilizados tales como: la 6-mercaptopurina, azatioprina o metotrexate. Permiten la inducción de la remisión y son útiles también como terapia de mantenimiento, favoreciendo el retiro gradual del esteroide. El más utilizado hasta el momento es la azatioprina de 2 a 3 mg por kilogramo de peso por día. Otros utilizados son la ciclosporina y el tacrolimus, principalmente ante la falla para tolerar otros inmunomoduladores.<sup>15</sup>

Los agentes biológicos han cobrado importancia principalmente para los casos refractarios o dependientes a los esteroides, lo anterior se observa hasta en el 45% de los casos. El *infliximab* es el más utilizado, éste es un anticuerpo quimérico inmunoglobulina G monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y ha mostrado inducir la remisión en un 73.3% de pacientes pediátricos con CU, con actividad moderada a severa que muestran falla al manejo con otros fármacos.<sup>16</sup> El *adalimumab* es un anticuerpo monoclonal de origen humano que ha mostrado un alto índice de remisión en población adulta con CU. Aún no ha sido aprobado su uso en niños para éste padecimiento.<sup>17</sup>

Comparativamente a la población adulta, los niños se muestran con una presentación más extensa y más comúnmente relacionada a episodios de exacerbación agudos, así como a falla con el uso de corticoesteroides.<sup>18</sup>

Se ha documentado que de un 15% a un 57% de los pacientes, puede cursar con CU catalogada como severa al momento del diagnóstico, con relación a una mayor mortalidad y presencia de complicaciones.<sup>16</sup>

Algunos criterios para determinar severidad se han validado en adultos, tales como de Truelove y Witts que consideran parámetros clínicos y de laboratorio tales como: evacuaciones con sangre, fiebre, taquicardia, anemia hipoalbuminemia y velocidad de sedimentación globular.<sup>19</sup>

En el año de 1977 Werlin y Grand propusieron una modificación de los criterios de adultos, para ser aplicados en niños, definiendo un ataque severo con al menos cuatro de los siguientes criterios: más de cuatro evacuaciones sanguinolentas por día, fiebre, taquicardia, anemia e hipoalbuminemia. Esta clasificación no ha sido validada.<sup>12</sup>

Hasta el momento han surgido diferentes índices, tres se han utilizado en población pediátrica: el índice *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) que evalúa al menos 65 puntos altamente relacionados a severidad de la enfermedad, con una sensibilidad del 92% y especificidad del 94%, siendo una valoración no invasiva que permite de forma dinámica, evaluar el progreso o control del padecimiento y tomar decisiones terapéuticas de forma más oportuna.<sup>20</sup> El puntaje de PUCAI correlaciona con colonoscopia de forma adecuada, se enfoca en seis mediciones: dolor abdominal, sangrado, consistencia de evacuaciones, número de evacuaciones en 24 horas, presencia de evacuaciones nocturnas y limitación de actividad, por lo que este índice es uno de los más utilizados en los estudios de CU severa en pediatría.<sup>21</sup>

El índice de Mayo consiste en cuatro categorías: sangrado rectal, frecuencia de evacuaciones, evaluación global del médico y apariencia endoscópica. El puntaje es de 0 a 3 de cada categoría con un puntaje total de 0 a 12, éste es uno de los puntajes más frecuente utilizados en los estudios controlados con placebo y ha sido aplicado en pediatría para la evaluación de la respuesta a *infliximab*.<sup>21</sup>

El índice de actividad de colitis ulcerativa modificado de Sutherland, conocido como *Modified Sutherland UC Activity Index* (MUCAI), por sus siglas en inglés, utiliza signos concretos que pueden observar tanto los padres como los pacientes, determinando: número de evacuaciones por día, sangrado rectal, apariencia de la mucosa, así como evaluación clínica de la actividad de la enfermedad. Este índice ha sido utilizado para determinar la respuesta al tratamiento de la CU con Balzalizide.<sup>21, 22</sup>

Algunos estudios en población adulta han determinado que la presencia de los anticuerpos P-ANCA pueden resultar una herramienta que se relacione a la actividad de la enfermedad o a su curso clínico, siendo un punto controvertido de acuerdo a los resultados de algunas investigaciones. Estudios anecdóticos han mencionado que los anticuerpos P-ANCA positivos pueden relacionarse a una forma más refractaria al tratamiento de la CU.<sup>23, 24</sup>

En el estudio de Lee y colaboradores estudian a 405 pacientes con el diagnóstico de CU en Seúl, Corea. Se evaluaron los datos clínicos al momento del diagnóstico, severidad de la enfermedad, utilizando el índice de St. Mark y se evaluó la respuesta al tratamiento otorgado. Se realizó seguimiento al menos a un año. Se encontró que 22.1% tuvieron anticuerpos P-ANCA positivos, los síntomas más frecuentemente reportados fueron hematoquexia (95%) diarrea (86.5%) y dolor abdominal (61.9%). Se encontró que el dolor abdominal fue más frecuente en los pacientes con P-ANCA positivos. Los niveles de albúmina y hemoglobina fueron más bajos en el grupo con P-ANCA positivos. El índice de actividad de la CU fue significativamente mayor en el grupo con anticuerpos positivos (8.7 vs 7.4).

La extensión del proceso inflamatorio fue significativamente diferente entre los pacientes con anticuerpos P-ANCA positivos y negativos, los pacientes con anticuerpos positivos mostraron más frecuentemente pancolitis, (32.7% vs 25.2%) las recaídas también fueron más frecuentes en éste grupo.<sup>25</sup>

En nuestro país Yamamoto y colaboradores analizan de forma prospectiva a 80 adultos mexicanos con diagnóstico de CU evaluando la extensión y severidad de la enfermedad y su relación a los anticuerpos p-ANCA.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que mostraron anticuerpos P-ANCA positivos (presentes en el 51% de los casos) y la severidad de la enfermedad evaluada por los criterios de Truelove y Witts ( $p < 0.0001$ ). El 48% de los pacientes con pancolitis y colitis izquierda tuvieron anticuerpos positivos.

El 50% de los pacientes que requirieron manejo quirúrgico por falla a tratamiento farmacológico mostraban anticuerpos positivos. No se encontró asociación con síntomas extradigestivos.<sup>6</sup>

La asociación entre anticuerpos P-ANCA positivos y la severidad de la CU no se ha estudiado en la población pediátrica hasta el momento.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal, de etiología multifactorial, que afecta principalmente al colon. No existe un criterio único patognomónico para su definición, por lo que su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos, así como en la exclusión de enfermedades infecciosas con manifestaciones similares. La prevalencia de Anticuerpos Antinucleares Ancitoplasma de de neutrófilos (ANCA por sus siglas en inglés) en pacientes con colitis ulcerativa varía entre 40 – 88%.<sup>6</sup> La presencia de estos anticuerpos positivos se han asociado a enfermedad más severa en pacientes adultos, su uso clínico es controversial por que existen otros estudios en los que no se ha encontrado correlación entre sus niveles, la severidad o la extensión de la enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación entre anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos positivos en pacientes con colitis ulcerativa y severidad de la enfermedad?

## **JUSTIFICACIÓN**

Hasta el momento no existen estudios en la literatura que describan asociación entre ANCA y su correlación con la severidad de la colitis ulcerativa en pacientes pediátricos.

## **HIPOTESIS**

Hipótesis de trabajo: La presencia de ANCA positivos en pacientes con colitis ulcerativa se relaciona con la severidad de la enfermedad.

Hipótesis de nulidad: La presencia de ANCA positivos en pacientes con colitis ulcerativa no se relaciona con la severidad de la enfermedad.

## **OBJETIVOS :**

### OBJETIVO GENERAL :

Determinar la asociación entre anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos y severidad de colitis ulcerativa en población pediátrica.

Describir la prevalencia de ANCA en población pediátrica con colitis ulcerativa.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Describir los casos de los pacientes con colitis ulcerativa, considerando las características demográficas de los pacientes y clasificar cada caso de acuerdo a la severidad.

Describir la prevalencia de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos en población pediátrica con colitis ulcerativa de U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional, La Raza.

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO ESTUDIO:**

Observacional , transversal , retrospectivo y analítico.

### **POBLACION:**

Pacientes con colitis ulcerativa que cuenten determinación de ANCAs que hayan sido atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición de U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo de: 1 enero 2010 a 31 de diciembre 2014.

### **TAMAÑO DE MUESTRA:**

La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Pacientes con el diagnóstico de Colitis Ulcerativa (CU).
2. Pacientes con edad entre 1 mes y 15 años 11 meses al momento del diagnóstico de CU.
3. Pacientes con determinación de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos documentada en el expediente.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION :**

1. Pacientes con expedientes extraviados o con datos incompletos para los fines del estudio.
2. Pacientes que posterior al diagnóstico se perdieron al seguimiento

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes que perdieron su derechohabencia.

## 2. DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CATEGORÍAS
<p><b>DEPENDIENTES</b></p> <p><b>Escala de severidad</b></p> <p><b>PUCAI</b></p>	<p>Índice de activada de enfermedad basado en evaluación clínica del paciente se enfoca en seis mediciones: dolor abdominal, sangrado, consistencia de evacuaciones, numero de evacuaciones en 24 horas, presencia de evacuaciones nocturnas y limitación de actividad, por lo que este índice es uno de los más utilizados en los estudios de CU severa en pediatría.</p>	<p>Se consideró no severa con puntaje &lt; 65 .</p> <p>Se consideró severa con puntaje &gt; 65</p> <p>Anexo 1</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	<p>No severa</p> <p>Severa</p>
<p><b>Escala de severidad</b></p> <p><b>MUCAI</b></p>	<p>Escala de medición de severidad para colitis ulcerativa, la cual incluye 4 parámetros (Anexo 2) Con puntaje máximo de 12</p>	<p>Se definió como colitis leve a moderada puntaje 4-10 y severa puntaje de 10 o mayor (anexo 2 ).<sup>21, 2</sup></p>	<p>Cualitativa</p> <p>Ordinal</p>	<p>Leve</p> <p>Moderada</p> <p>Severa</p> <p>–</p>

<p><b>Colitis Ulcerativa (CU)</b></p>	<p>Es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, de etiología multifactorial, que afecta principalmente al colon.</p>	<p>Se consideró paciente positivo para colitis ulcerativa a aquellos que contaran con diagnostico CU documentados en el expediente con base en los criterios mencionados en Anexo 4</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia Presencia de: Colitis Ulcerativa</p>
<p><b>INDEPENDIENTES</b></p> <p><b>Extensión de enfermedad</b></p>	<p>Se refiere a área del colon en la cual existen lesiones.</p>	<p>Área del colon en la cual se encontraron lesiones tales como ulceras, eritema, perdida de patrón vascular, friabilidad, sangrado espontaneo, formación de pseudopólipos. Existen 3 posibles</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia presencia de: Colitis izquierda Pancolitis Proctitis</p>
<p><b>Hipoalbuminemia:</b></p>	<p>La disminución de albúmina sérica por debajo de rango normal para edad. La albúmina es proteína plasmática mas abundante plasma se llaman en conjunto globulinas. La albúmina es fundamental para el mantenimiento de la presión oncótica.</p>	<p>Se consideró hipoalbuminemia a si el valor de albumina en sangre se encontraba por debajo de rangos normales para edad. Anexo 4</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia Presencia</p>

<p><b><u>Elevación de Proteína C reactiva: (PCR)</u></b></p>	<p>La proteína C reactiva es una proteína plasmática circulante que aumenta en estados de inflamación, (reactante de fase aguda), se define como proteínas que consta de 5 subunidades con enlaces no covalentes de 23k.</p>	<p>Se consideró elevación de PCR; es decir positiva para reactante de fase aguda si su valor fue: superior a 0.5 mg/dl. <sup>26</sup></p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia Presencia</p>
<p><b><u>Elevación de Velocidad de sedimentación globular:</u></b></p>	<p>La velocidad de sedimentación globular (VSG) reactante de fase aguda el cual al igual PCR se eleva en procesos inflamatorios, tanto crónicos como agudos. Consiste en medir la velocidad con la cual se sedimentan los eritrocitos, proveniente de muestra de plasma sanguíneo con anticoagulante. Su valor representa la viscosidad de la sangre y la presencia de proteínas de fase aguda .</p>	<p>Se consideró positivo a inflamación cuando se encontró con valores por arriba de los normales.</p> <p>Valor normal para niños 10 mm/hr <sup>26</sup></p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia Presencia</p>

<p><b><u>Leucocitosis</u></b></p>	<p>Es el recuento elevado de leucocitos, los cuales son conjunto heterogéneo de células sanguíneas, que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria. Son producidos en medula ósea y tejido linfático derivado de células multipotenciales (células madre hematopoyéticas). El número de leucocitos en sangre suele ser indicador de enfermedad, se expresan cantidad de leucocitos por microlitro.</p>	<p>Se definió como leucocitosis, una cifra de leucocitos mayor a la de las descritas, tomando en consideración valores normales para la edad Anexo 5</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia Presencia</p>
<p><b><u>Trombocitosis</u></b></p>	<p>Se define trombocitosis a la presencia de un alto número de plaquetas en la sangre, puede ser reactiva o primaria o secundaria . La plaquetas son fragmentos citoplasmáticos carentes de núcleo derivados de sus precursores, los megacariocitos. Vida media 8 a 12 días.</p>	<p>Se consideró trombocitosis si el rango se encontró arriba del rango habitual para la edad. Anexo 6</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia Presencia</p>

<p><b>8 Anemia</b></p>	<p>La anemia se define como una concentración baja de hemoglobina en la sangre. Puede acompañarse de otros parámetros alterados, como disminución del número de glóbulos rojos, o disminución del hematocrito. La hemoglobina es la proteína de estructura cuaternaria que consta de cuatro subunidades, es una proteína estructural de 64 kDa, que transporta oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos y el dióxido de carbono desde los tejidos</p>	<p>Se consideró anemia cuando los valores de hemoglobina se encontraron por debajo de rango normal para la edad.</p> <p>Anexo 7</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia Presencia</p>
<p><b>Presencia de ANCA</b></p>	<p>Los ANCA son grupo de anticuerpos, principalmente tipo IgG dirigidos contra antígenos que se encuentran en el citoplasma de neutrófilos. Se miden mediante ELISA (del acrónimo en inglés de <i>Enzyme-Linkedimmunosorbent assay</i> o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).</p> <p>Se describen 2 tipos:</p>	<p>Se consideró positivos con cualquiera de los siguientes valores de referencia <sup>26</sup>:</p> <p>p ANCA :</p> <p>&gt;6 U/mL es positivo.</p> <p>c ANCA :</p> <p>&gt; 5 U/mL es positivo.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Ausencia Presencia</p>

	<p>p-ANCA: o patrón de fluorescencia perinuclear. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos muestran patrón de fluorescencia en forma de anillo rodeando al núcleo. El antígeno diana es generalmente la mieloperoxidasa (MPO).</p> <p>c-ANCA patrón de fluorescencia citoplasmático (clásico). En este caso los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos muestran un patrón de tinción, difuso y granular. El antígeno diana mas frecuente es la proteinasa 3 ( PR3)</p>			
<b><u>Estado nutricional:</u></b>	Situación final del balance entre ingreso, absorción y metabolismo de los nutrimentos y las necesidades del organismo, todo esto dentro de un contexto ecológico, que se determina por medio de la valoración nutricional y el cálculo de índices somatométricos.	Tablas OMS, para pacientes 1m a 10 años y IPerfiles CDC para paciente 10 a 15 años 11 meses Anexo 6 Se Clasifico desnutricion con : Federico gomez Leve deficit 10 – 24 % Moderada 25- 40 % Severa > 41 %	Cualitativa Nominal	Desnutricion: -Leve -Moderada -Severa  Eutrofico  Sobrepeso

<b><u>DE CONFUSION</u></b>				
<b><u>Sexo:</u></b>	Característica o rasgo observable que permite hacer la distinción entre hombres y mujeres.	Se definió como masculino o femenino según el fenotipo correspondiente del paciente.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
<b><u>Edad:</u></b>	Es el tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la fecha determinada.	Se midió en meses a partir de la fecha de nacimiento reportada por los padres o tutores, hasta el momento de la toma de ANCA.	Cualitativa Discreta	Edad numero de años

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se consultó la base de datos de la consulta externa y hospitalización del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y se identificó a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección

Una vez seleccionados los pacientes se solicitaron los expedientes al archivo clínico. Todos los datos se vaciaron en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 20).

Primero se exploró la distribución de las variables, para realizar una estadística descriptiva. Para determinar la asociación entre los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos y la severidad de la colitis ulcerativa se usó la prueba de correlación de Spearman.

## **ASPECTOS ETICOS**

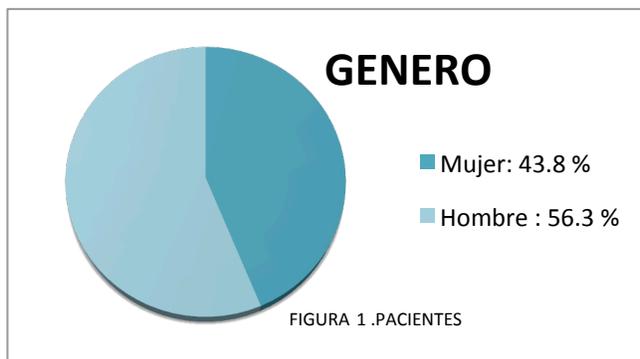
Es estudio retrospectivo, observacional sin ninguno tipo de intervención sobre los pacientes, respetando en todo momento su privacidad y en cumplimiento con el protocolo de Helsinki y normas internacionales en investigación.

## **RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

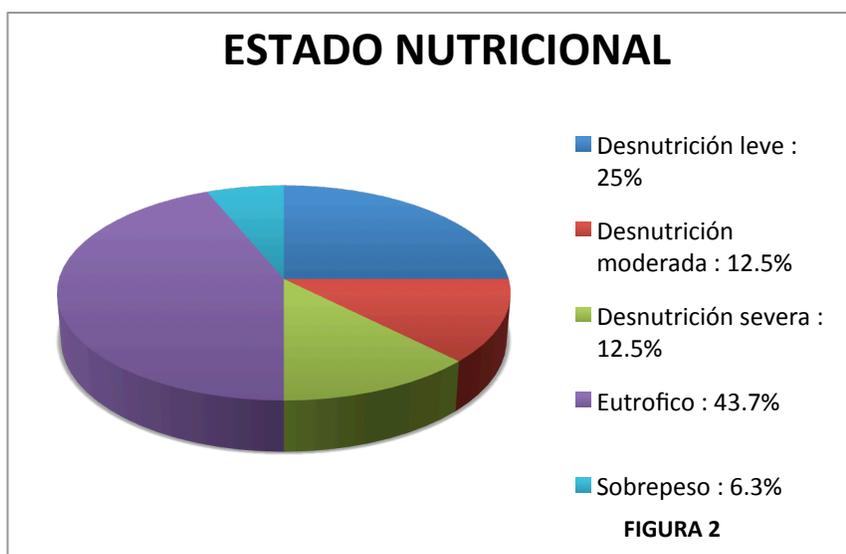
No se requieren recursos materiales para el presente estudio, únicamente el recurso humano, provisto por los investigadores del presente estudio

## RESULTADOS

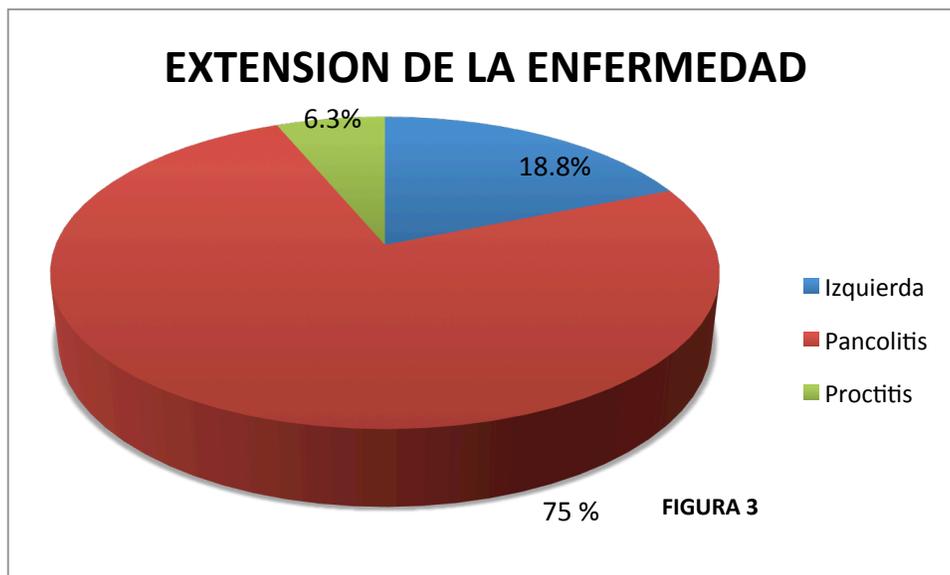
Se incluyeron un total de 16 pacientes de los cuales siete fueron de genero femenino y nueve masculinos. Con un rango de edad de 4 años a 14 años 9 mese y mediana de 13 años. FIGURA 1



En cuanto su valoración nutricional : Se encontraron 50% de los pacientes con algún grado de desnutrición, distribuidos de a siguiente manera: cuatro pacientes con desnutrición leve, dos con desnutrición moderada, dos con desnutrición severa; en su mayoría se tratan pacientes eutróficos, con un total de siete pacientes y solo un paciente con sobrepeso. FIGURA 2



La extensión de la enfermedad se encontró pancolitis en la mayoría de los pacientes con 75% ( n =12 ), colitis izquierda en 18.8% ( n= 12 ) y proctitis solo en un pacientes <sup>FIGURA 3</sup>



Dentro de escala de severidad MUCAI se encontraron dos pacientes con colitis ulcerativa severa, de los cuales uno cuenta con ANCAs negativos y el otro con anticuerpos positivos. Encontrando ocho pacientes con ANCAS positivos con una proporción de 50% <sup>TABLA 1, TABLA 2</sup>

MUCI	Frecuencia	Proporción (%)
Leve-moderada	14	87.5
Severa	2	12.5
Total	16	100.0

TABLA 1 : Escala de severidad MUCAI

ANCA's	Frecuencia	Proporción (%)
Negativo	8	50
Positivo	8	50
Total	16	100

TABLA 2 . Proporción de ANCA's positivos

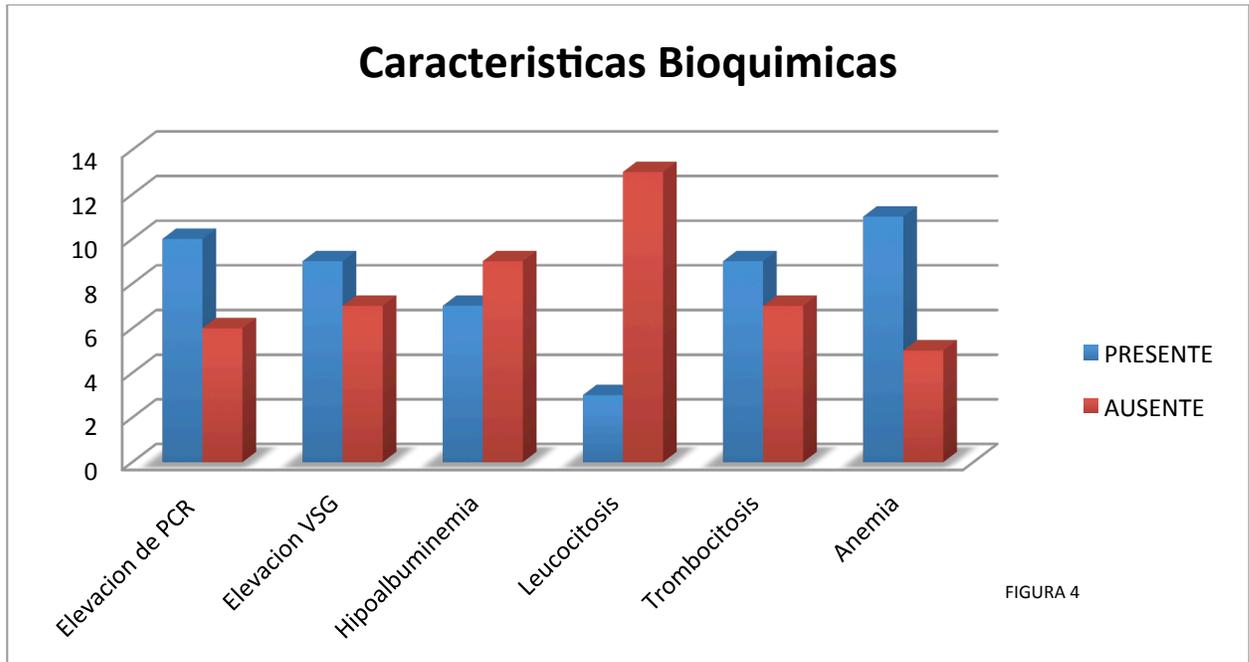
Dentro de escalas de severidad también se tomo en cuenta la escala clínica de PUCAI encontrando colitis severa 37.5% de los pacientes y no severa en 62.5% de los pacientes; sin encontrar correlación con ANCA's positivos. En el presente estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la escala clínica de PUCAI y la escala clínicoendoscópica de MUCAI ( $X^2$  4.418, p.036).

TABLA 3

PUCAI	Frecuencia	Proporción (%)
No severa	10	62.5
Severa	6	37.5
Total	16	100.0

TABLA 3 : Escala de severidad PUCAI

Se analizaron las características bioquímicas de los pacientes encontrando la siguiente: marcadores de inflamación PCR y VSG se encontró elevado en la mayoría de los pacientes con una proporción 62.5% (n=10) y 56.3% (n=9) respectivamente. De igual forma se presento anemia en 68.8% (n= 11) y trombocitosis 56.3% (n=9) . Hipoalbuminemia se encontró en 43.8% (n=7). En cuanto a leucocitosis se presenta solo en 18.8% de los pacientes. FIGURA 4



Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de leucocitosis y la colitis ulcerativa severa ( $\chi^2$  8.238, p.004); así como una correlación negativa entre leucocitosis y MUCAI leve a moderado; ( $r^\circ$  -.787, p.001)

Leucocitosis	MUCAI		
	Leve-moderada	Severa	
No	13 (81.2%)	0 (0%)	13 (81.2%)
Si	1 (6.2%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)
Total	14 (87.5%)	2 (12.5%)	16 (100%)

TABLA 4 : Correlación Leucocitosis con escala de severidad MUCAI

## DISCUSIÓN

Al igual que lo descrito por Wang, et al en cuanto a distribución de género quienes describieron predominio de masculino con 73%; en este estudio se encontró predominio masculino con 56.3%.<sup>27</sup>

En este estudio se documentó en la mayoría de los pacientes algún grado de desnutrición y solo un paciente con obesidad, contrario a lo encontrado en la literatura anglosajona donde se ha documentado hasta 30.1 % de sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico.<sup>28</sup>

En cuanto a la distribución por localización de la lesión, existen múltiples estudios que muestran que la afección primordial de CU es pancolitis seguido por afección de izquierdo y por último proctocolitis, en el presente estudio se encontró una distribución similar a la antes descrita con predominio de pancolitis en el 75% de los pacientes, colitis izquierda en el 18.8% y proctitis solo en 6.3%.

Está documentado que la escala de severidad clínica de PUCAI correlaciona de forma positiva con la severidad comparada con colonoscópica ( $r^0= 0.77$ ,  $p.001$ )<sup>29</sup>; en la muestra de este estudio se encontraron diferencias entre escala clínica y clínico-endoscópica ( $X^2=4.418$ ,  $p.036$ ); sin embargo, no se encontró una correlación entre ambas, posiblemente porque se necesita una muestra más grande para poder generar una conclusión al respecto

En cuanto a la evaluación de los parámetros bioquímicos, al igual que lo que se describe por diversos autores tanto en pacientes pediátricos como en adultos, se encontró elevación de marcadores de inflamación, así como trombocitosis y anemia en la mayoría de los pacientes.

Gerasimidis et al, describen un 72% de anemia en los pacientes al momento del diagnóstico<sup>30</sup> que concuerda con Wiskin et al que describen 75%<sup>31</sup>; muy similar al 68.8% encontrado en el por nosotros.

Turner et al describieron una correlación positiva ( $r^o$  0.50) entre colitis ulcerativa severa y leucocitosis<sup>32</sup>; similar a lo encontrado en este estudio se documentó correlación entre leucocitosis y colitis a severa ( $X^2$  8.238, p.004).

## **CONCLUSIONES**

Aunque en el presente estudio no se pudo documentar asociación entre anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos y colitis ulcerativa severa; lo cual se había planteado como objetivo principal del mismo; el tamaño de la muestra fue muy pequeño por lo que no se puede descartar dicha asociación. Se requieren más estudios con muestras más grandes para poder realizar conclusiones sobre el tema.

El encontrar correlación entre leucocitosis y colitis ulcerativa severa, da pie a pensar que si se aumenta el tamaño de muestra se pudiera encontrar correlación con los demás parámetros descritos.

Dado que la colitis ulcerativa es un padecimiento poco común, sobre todo en pediatría y en población latinoamericana, sería conveniente realizar un estudio multicéntrico para lograr captar más pacientes con esta enfermedad.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Algunos expedientes se encuentran mal clasificados, por lo que se pudieron haber omitido algunos pacientes con CU en el presente estudio.

Algunos pacientes se encuentran dados de alta por edad y dichos expedientes no se encontraron en el archivo clínico, lo que limitó el tamaño de la muestra.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert J. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. Elsevier España, 2012.
2. Villalobos J. Gastroenterología. Méndez Editores 6ª. Edición, 2012.
3. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacuras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 363-8.
4. Schildkraut V, Alex G, Cameron DJ. Sixty-year study of incidence of childhood ulcerative colitis finds eleven-fold increase beginning in 1990s. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jan; 19(1): 1-6.
5. Kugathasan S, Judd R, Hoffmann R, Heikenen J, Gregorz T, Khan F et al. Epidemiological and clinical characteristic of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population based study. *The Journal of Pediatrics*. 2003; (143): 525-31.
6. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico; A single Hospital based study in 20 year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 221-4.
7. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increased incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative disease in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; (13): 1439-1447.
8. R Willie, J Hayman. *Pediatric Gastroenterology and liver disease*. Elsevier. 3th edition, EUA, 2006.
9. Gower Rousseau C, Daucher L, Vernier Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merele V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis. A population based cohort study. *Am J Gastroenterol*, 2009; (104): 2080-2088.
10. Werlin SL, Grand RJ. Severe colitis in children and adolescents: diagnosis, course and treatment. *Gastroenterology* 1977; 73: 828-32.

11. Levine E, Koletzko S, Turner D. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JPGN* 2014; 58: 795-86.
12. Walker A, Kleiman R, Sherman P, Pediatric Gastrointestinal Disease: Physiology, Diagnosis, Management. Elsevier 4<sup>th</sup> edition, EUA. 2008.
13. Winter HS, Landers CJ, Winkelstein A, Vidrich A, Targan SR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Pediatr* 1994; 125: 707-11.
14. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinski M, Braun J, Seiman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 822-9.
15. Regan B, Bousvaros A. Pediatric ulcerative colitis: A practical guide to management. *Pediatric Drugs* 2014; 16: 189-198.
16. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter Hs et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012; (10) 391–9 e1.
17. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Ciolombel JF, D'Hansen G, Wolf DC et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142(2) e1-3: 257–65.
18. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 509–523.
19. Brown SR, Haboubi N, Hampton J, Geroge B, Travis SP et al. The management of acute severe colitis: ACPGIBI position statement. *Colorectal Dis*. 2008; 10(suppl 3): 8–29.
20. Turner D, Otley AR, Mack D, Hymans J, De Brujine J, UuseueK, et al. Development and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133: 423–432.
21. Sun H, Lee J, Papadopulus E, Lee CS, Nelson RM Sachs HC. Alternate endpoints and clinical outcome assessments in pediatric ulcerative colitis registration trials. *J Pediatr Geastroenterol Nutr*, 2014; (58): 12-17.

22. Quiros JA, Heyman MB, Pohl JF, Attard Tm, Pieniaszek HJ, Bortey E. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of balsalazide in pediatric patients with mild-to-moderate active ulcerative colitis: results of a randomized, double-blind study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; )49): 571–579.
23. Sobajima J, Ozaki S, Okazaki T, Osakada F, Sumita S, Mori K, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in ulcerative colitis: anti-cathepsin G and a novel antibody correlate with a refractory type. *Clin Exp Immunol*, 1996; (105): 120–124.
24. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targan SR. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of left-sided ulcerative colitis: results of a pilot study. *Mayo Clin Proc*, 1996; 71: 431–436.
25. Lee J, Cheon J, Kim E, Chung MJ, Kang W, Kim DH et al. . The prevalence a clinical significance of perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody in Korean patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*, 2010; 55: 1406–1412.
26. Custer J, Rau R. *Manual Harriet Lane de Pediatría*. Elsevier 18ª edición. Parte III Referencias , EUA, 2010.
27. Xin-qiong W, Zhang Y, Chun-di X, Li-rong J, Ying H, Hui.min D, et al. Inflammatory Bowel Disease in Chinese Children: A Multicenter Analysis Over a Decade from Shangha. *Inflamm Bowel Dis*, 2013; 2(19): 423 : 428.
28. Long M, Carnadall W, Leibowitz I, Duffy L, Del Rosario F, Kim S, et.al. The prevalence and epidemiology of overwith and obesity in children with infammatory bowel disesase. *Inflamm Bowel Dis*, 2011; 17(10)2162-2168.)
29. Turener D, Otely A, Mack D, Hymas J, Brujine J, Uusouse K, et.al. Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenrerology*. 2007;(133): 423-432
30. Gerasimidis K, Barclay A, Papangelou A, Missiou D, Buchanan E. et. al. The Epidemiology of Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associated Factors at Diagnosis and Follow-up and the Impact of Exclusive Enteral Nutrition *Inflamm Bowel Dis*. 2013; (19): 2411 – 2422.

31. Wiskin A, Fleming B, Wooton S, Beatties M. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012; (6) 687-691.
32. Turner D, Mack D, Hyams J, LeLeiko N, Otley A, Markowitz J et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2011; (5) 423-429).

## **ANEXOS**

### Anexo 1

Nivel sérico de albúmina <sup>26</sup>

EDAD:	ALBUMINA (g/dl)
1 mes	2.5-5.5
1-3 meses	2.1-4.8
4-6 meses	2.8 -5
7-12 meses	3.2-5.7
13 – 24 meses	1.9 a 5.8
3 a 5 años	2.9 -5.8
6-16 años	3.3 – 5 .1

### Anexo 2

Numero de leucocitos <sup>26</sup>

EDAD	LEUCOCITOS ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) Media( intervalo )
1 Mes	12.2 (5-19.5)
2 - 6 meses	10.8 (6 -17.5)
6 meses – 2 años	11.9 ( 6 -17.5)
2 – 6 años	8.5 (5-15.5 )

Anexo 3 Numero de plaquetas <sup>26</sup>

<i>EDAD</i>	<i>Plaquetas (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</i> <i>Media( intervalo )</i>
<i>1 - 6 meses</i>	<i>252 (180 - 327)</i>
<i>&gt;6meses</i>	<i>( 150 -350 )</i>

Anexo 4

Nivel de hemoglobina <sup>26</sup>

EDAD	Hemoglobina (g/dl)	
1 Mes	10.7 – 13.9	
2 - 6 meses	9.4- 12.6	
6m – 2 años	10.5 – 12.5	
2 – 6 años	11.5 – 12.5	
6-12 años	11.5 – 13.5	
12-18 años	Hombre	13- 14.5
	Mujer	12-14

Anexo 5 Escala de MUCAI<sup>21</sup>

1. FRECUENCIA DE EVACUACIONES	
0	Mayor o igual a 3 evacuaciones/día
1	4-5 evacuaciones/día
2	6-7 evacuaciones/día
3	Mayor o igual a 8 evacuaciones /día
2. RECTORRÁGIA	
0	Nada
1	Estrías de sangre
2	Sangrado evidente
3	Mayoría sangre
3. APARIENCIA DE MUCOSA	
0	Mucosa intacta con vasos preservados o distorsionados
1	Edema de mucosa con granularidad y friabilidad leve sin úlceras
2	Úlceras puntiformes y friabilidad moderada
3	Úlceras grandes y sangrado espontáneo
4. EVALUACIÓN MEDICA DE ACTIVIDAD	
0	Normal
1	Leve
2	Moderado
3	severa

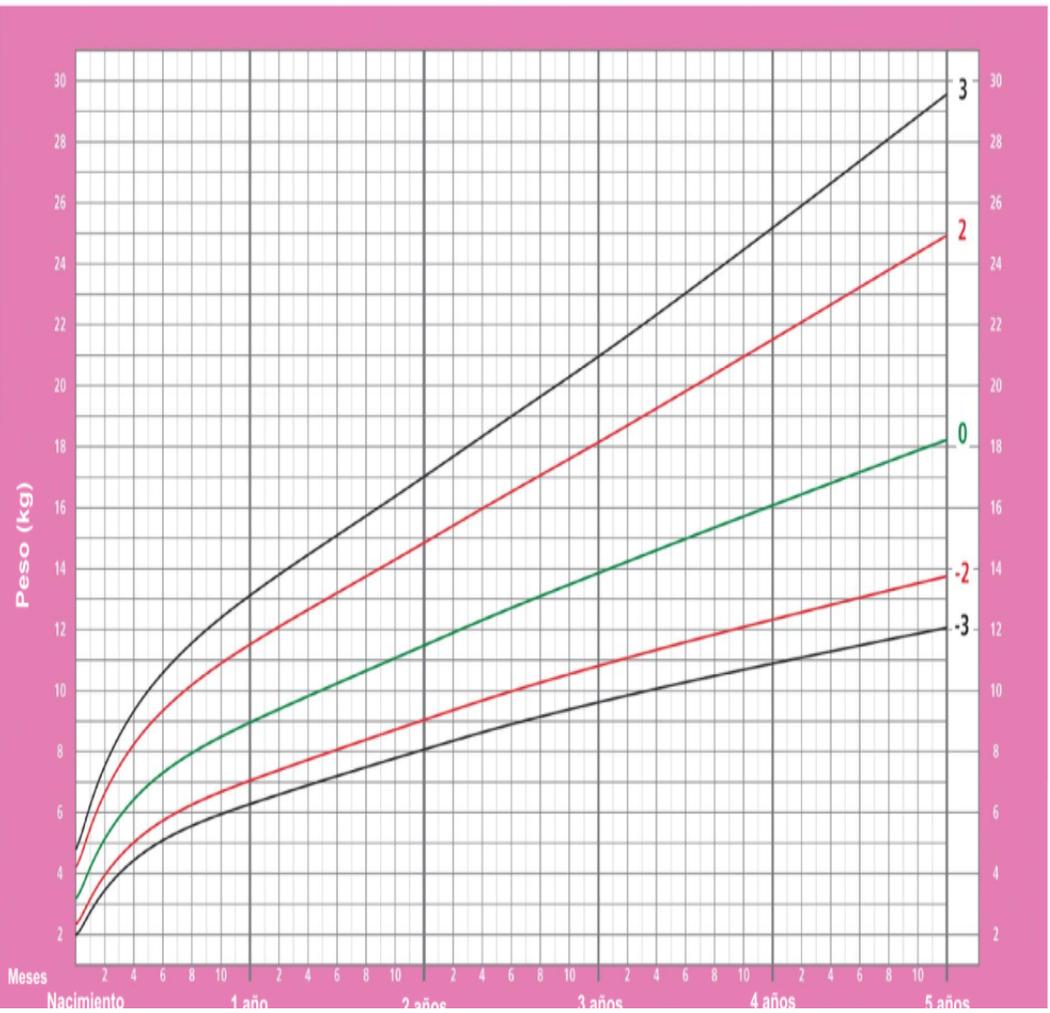
**ANEXO 6 UTILIZAREMOS  
TABLAS OMS 1mes -10 AÑOS  
Y TABLAS CDC 10 – 15 AÑOS  
11 MESES**

<b>Puntuación Z</b>	<b>Estado nutricional</b>
<b>+ 2 DE a - 2 DE</b>	<b>Normal</b>
<b>&lt; - 2 DE</b>	<b>Desnutrición</b>
<b>&gt; + 2 DE</b>	<b>Sobrepeso</b>



## Peso para la edad Niñas

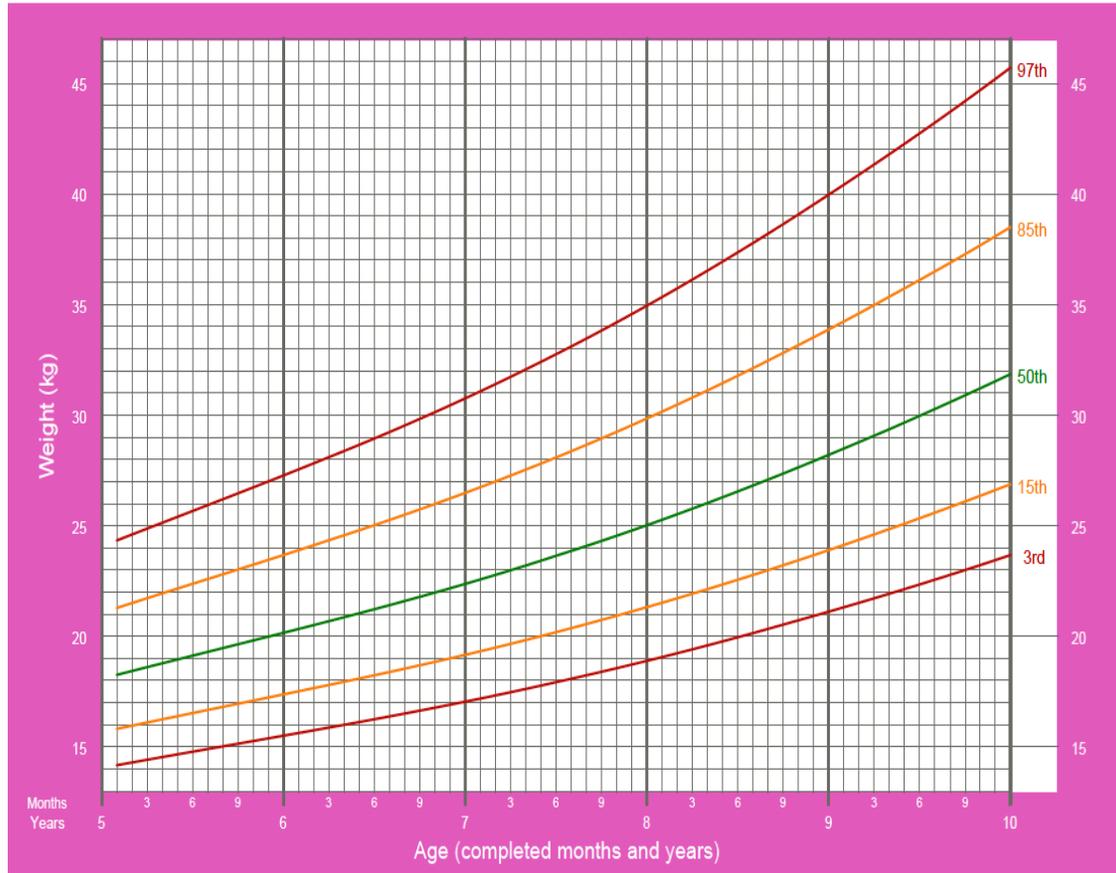
Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)



**PESO PARA LA EDAD NIÑAS NACIMIENTO A 5 AÑOS**

# Weight-for-age GIRLS

5 to 10 years (percentiles)

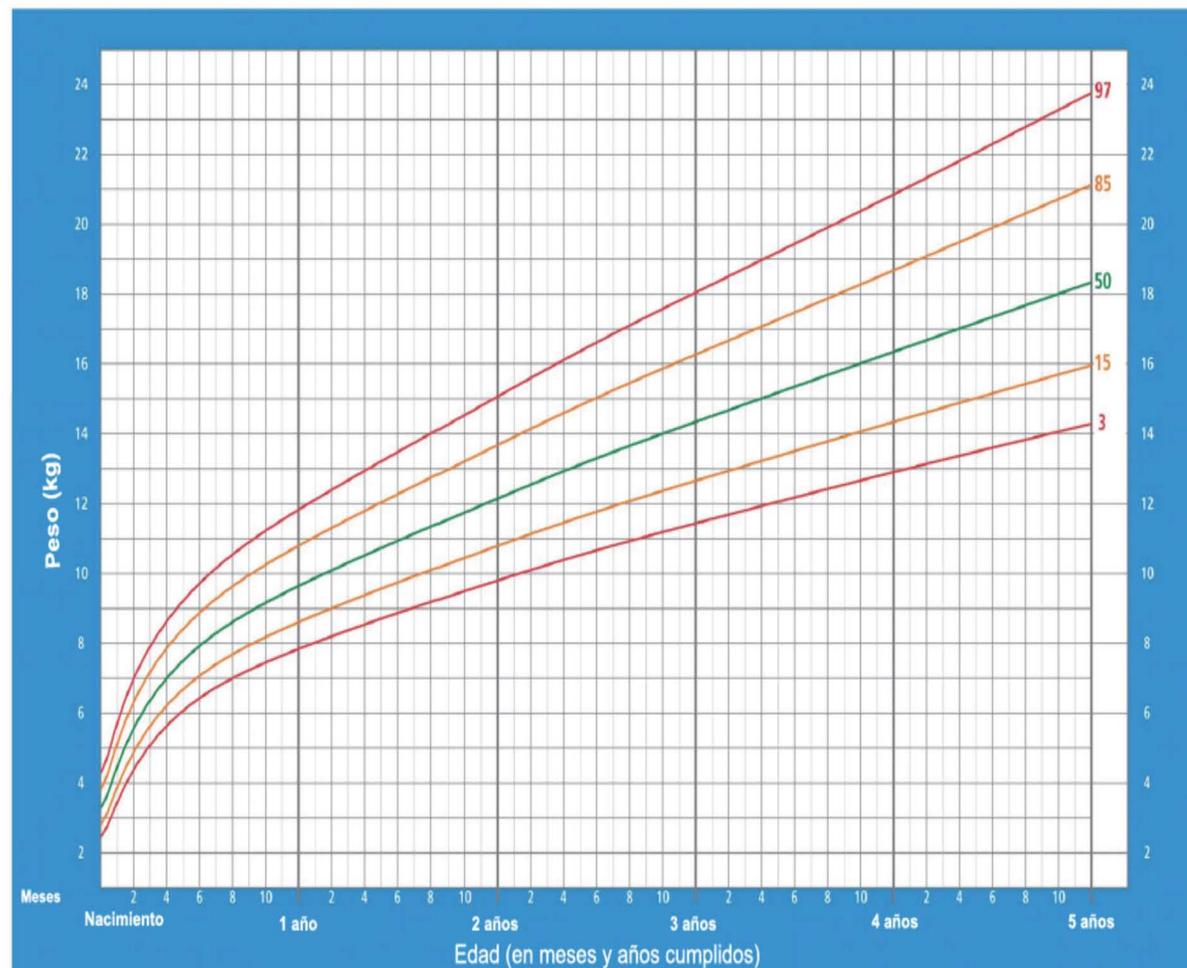


2007 WHO Reference



# Peso para la edad Niños

Percentiles (Nacimiento a 5 años)



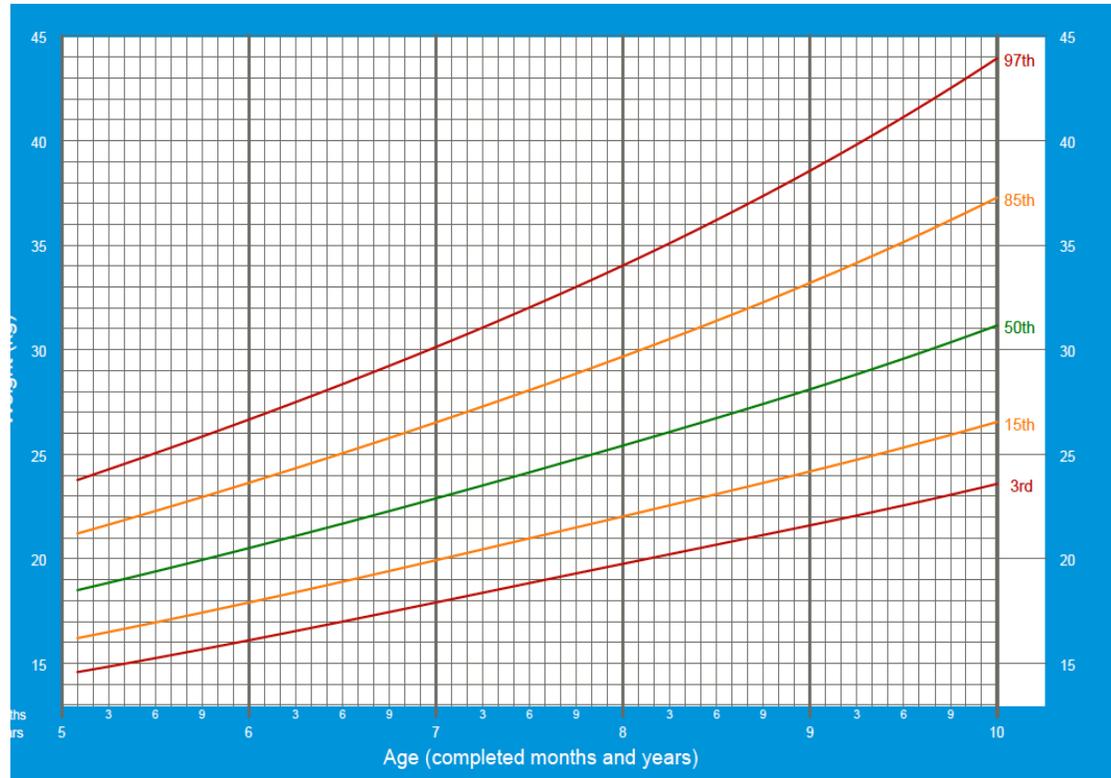
Patrones de crecimiento infantil de la OMS

# Weight-for-age BOYS

5 to 10 years (percentiles)



PESO PARA LA EDAD NIÑOS A 5 – 10 AÑOS

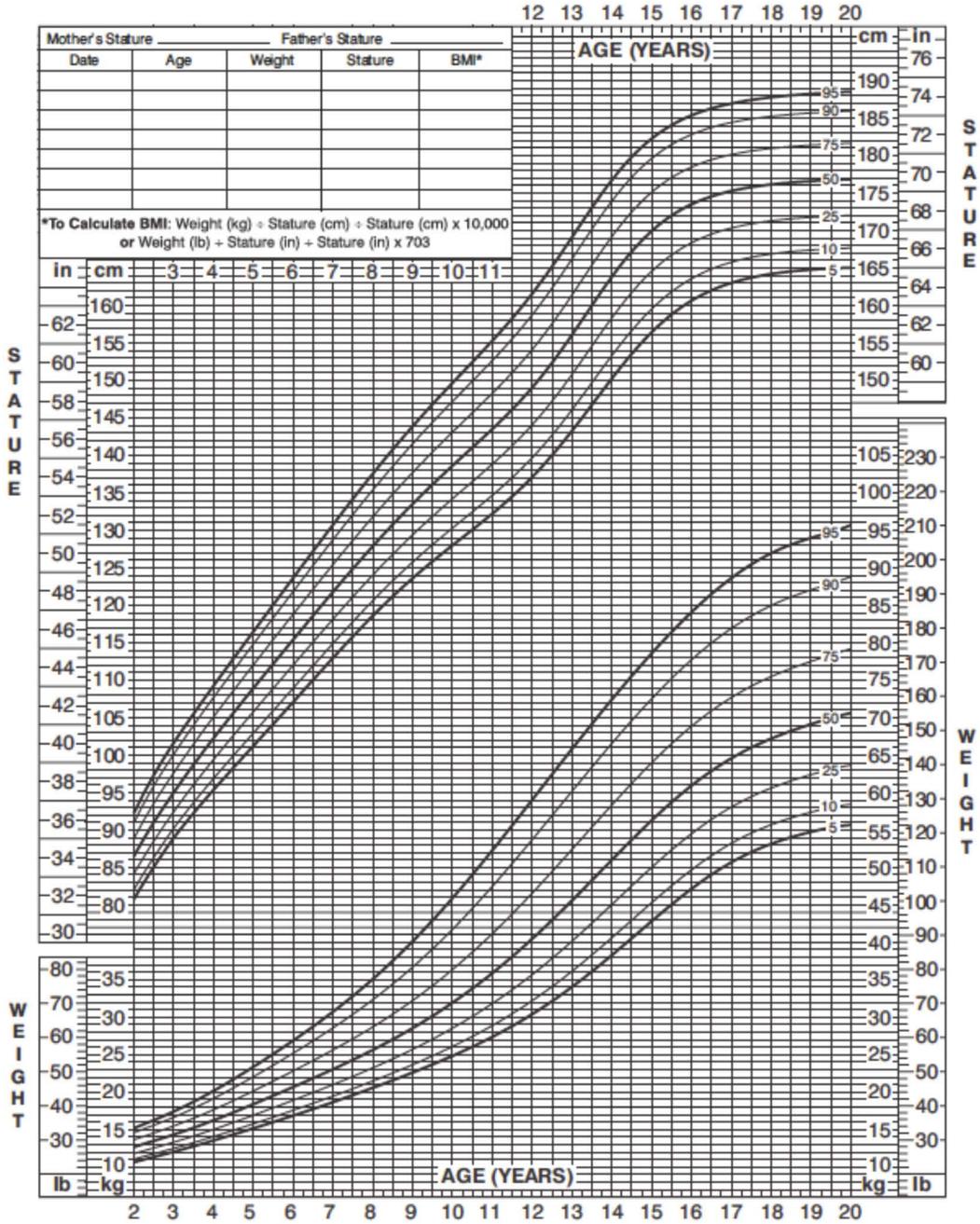


2007 WHO Reference

**2 to 20 years: Boys**  
**Stature-for-age and Weight-for-age percentiles**

NAME \_\_\_\_\_

RECORD # \_\_\_\_\_



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).  
 SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with  
 the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
<http://www.odc.gov/growthcharts>



SAPER • HEALTHIER • PEOPLE™

**PESO PARA LA EDAD NIÑOS > 10 AÑOS**

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
<b>Revisión bibliográfica</b>							
<b>Realización marco teórico</b>							
<b>Envío protocolo para evaluación</b>							
<b>Recopilación de expedientes</b>							
<b>Recolección de datos</b>							
<b>Análisis estadístico</b>							
<b>Redacción de resultados</b>							
<b>Elaboración de discusión</b>							