



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS E ÍNDICES BIOQUÍMICOS PREDICTIVOS DE MALA RESPUESTA
AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA
INESPECÍFICA EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. NANCY MELISSA AMBULO HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS
DRA. MARIELA BERNABE GARCIA
INVESTIGADOR – UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN NUTRICIÓN

DRA JUDITH FLORES CALDERON
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. DORA MARIA TAPIA MONGE
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

México

Febrero 2016



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.

ÍNDICE

Resumen	3
Marco Teórico.....	5
Justificación.....	18
Planteamiento del Problema.....	19
Objetivos	20
Hipótesis general.....	21
Material y Métodos.....	22
Definición y clasificación de variables.....	24
Descripción general del estudio.....	28
Plan de análisis estadístico.....	28
Factibilidad y aspectos éticos.....	30
Resultados.....	32
Discusión.....	40
Conclusiones.....	43
Recomendaciones y futuras investigaciones.....	44
Bibliografía.....	45
Anexos.....	48

“CARACTERISTICAS CLINICAS E INDICES BIOQUIMICOS PREDICTIVOS DE MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA CRONICA INESPECIFICA EN UNA POBLACION PEDIATRICA”

Nancy Melissa Ambulo Hernández¹, Mariela Bernabe-García², Judith Flores Calderón¹, Dora Maria Tapia Monge¹

¹ Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, ²Unidad de Investigación Médica en Nutrición

Resumen

Antecedentes. La Colitis Ulcerativa (CUCI) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal limitada a la mucosa colónica que involucra al recto con una extensión variable hacia el ciego. La falla al tratamiento convencional se encuentra en aumento, se ha identificado en población adulta, teniendo en cuenta que la colitis ulcerativa en niños tiende a tener una afectación más extensa y por consiguiente más agresiva, por lo que la falla al tratamiento es esperada, en dos estudios en población pediátrica se identificó entre un 21-29%.

Objetivo. Identificar los factores predictivos clínicos y bioquímicos presentes en pacientes pediátricos con CUCI con mala respuesta al tratamiento convencional.

Metodología. Estudio de casos y controles para evaluar los posibles factores predictores clínicos y bioquímicos de mala respuesta al tratamiento convencional en pacientes con diagnóstico de CUCI en el Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los casos fueron los niños que presentaron falla al tratamiento convencional con aminosalicilatos, corticoesteroides y tiopurinas, los controles fueron los pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento convencional. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y se calcularon las razones de momios para identificar los posibles predictores cuando presentaron un valor de p menor a .200 ó un OR mayor de 2. Derivado de lo anterior, los posibles predictores se analizaron mediante un análisis de regresión logística binaria.

Resultados: En el período de enero 2008 a septiembre 2015 se atendieron por primera vez un total de 41 pacientes con diagnóstico de CUCI, de los cuales 6 fueron casos y 35 controles. La frecuencia de falla al tratamiento fue de 15% y la mediana de edad al diagnóstico fue de 12 años. De las características clínicas los posibles predictores fueron el sexo femenino con el mayor OR (4.36) y la actividad de la enfermedad severa ($p=0.156$). De los factores bioquímicos la proteína C reactiva mayor a 10 y la anemia tuvieron un OR de 3.33 y 2,29, respectivamente. Aunque ninguno de ellos alcanzó la significancia estadística, en el modelo multivariado el sexo femenino preservó su OR (4.89) después de tomar en cuenta la actividad de la enfermedad severa, ser adolescente, presentar anemia y proteína C reactivo elevada.

Conclusiones: En nuestro estudio encontramos que los pacientes que presentaron falla al tratamiento convencional fueron en mayor proporción del sexo femenino y presentaron

la mayor razón de momios de todos los posibles factores predictores evaluados; aunque la razón de momios no alcanzó la significancia estadística, se mantuvo aún después de tomar en cuenta la actividad de la enfermedad grave, ser adolescente, presentar anemia y proteína C reactiva elevada en el análisis multivariado.

ANTECEDENTES

La colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal, limitada a la mucosa colónica y que involucra al recto con una extensión variable hacia el ciego. No existe un criterio único patognomónico para su diagnóstico, por lo que para realizarlo se utilizan criterios clínicos, endoscópicos e histológicos, así como exclusión de enfermedades infecciosas con manifestaciones similares. Su evolución es crónica, alternan períodos de actividad y fases de latencia o remisión. El tratamiento médico tiene como objetivo inducir la remisión y evitar las recaídas, minimizando su impacto sobre la calidad de vida y previniendo las secuelas a largo plazo.

I. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

La colitis ulcerativa crónica inespecífica afecta de forma continua a la mucosa del colon. Esta inflamación comienza en el recto y se extiende hacia proximal en continuidad hacia el ciego deteniéndose de forma brusca en la válvula ileocecal. Según la extensión de la enfermedad se clasifica en: proctitis (limitada al recto), colitis izquierda (enfermedad que se extiende a sigmoides o colon descendente pero no sobrepasa ángulo esplénico) y pancolitis (extensa que sobrepasa el ángulo esplénico)^{1,2,3}. La colitis ulcerativa crónica inespecífica en niños se diferencia de la del adulto por la gran extensión de la inflamación, de ahí que en el más del 80% corresponde a pancolitis al momento del diagnóstico.⁴

La etiología es aún desconocida, pero es indudable que posee un importante

componente genético, genes relacionados con la respuesta inmune innata han sido descritos en la patogénesis de esta enfermedad como el gen CARD15/NOD2 situado en el cromosoma 16 y el gen IL-23 recep, recientemente relacionado que codifica una mutación en el receptor de la IL-23. Es una enfermedad de carácter multifactorial en la que intervienen tanto factores genéticos como ambientales.^{4,5}

El proceso fisiopatológico consiste en una respuesta inmune local alterada frente a antígenos bacterianos de la flora intestinal comensal⁵.

II. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global se estima en el 0,4%. Los estudios epidemiológicos sobre EII en niños son limitados, aunque datos recientes han sugerido una incidencia de colitis ulcerativa en niños y adolescentes de 2,2 a 6,8 por 100, 000.⁶

En el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, que es un centro terciario de referencia en Gastroenterología Pediátrica, han pasado de diagnosticar de unos 5 casos al año en los años 2000-2001 a diagnosticar unos 20 nuevos casos anuales en el periodo 2007-2008.^{7,8}

De hecho, un estudio realizado por la Organización Europea de Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn reveló que en los últimos 15 años se ha triplicado el número de nuevos diagnósticos. Mientras que en 1996 apenas se registraban 0,98 nuevos casos anuales por cada 100,000 menores de 18 años, en 2009 la tasa de nuevos diagnósticos de colitis ulcerativa en pacientes pediátricos era de 3 por

cada 100,000.⁸

No hay predominio de acuerdo con el sexo, con mayor incidencia en población judía. Es más común en países del hemisferio norte y naciones industrializadas, como Estados Unidos de Norteamérica, Inglaterra, Noruega y Suecia, menos frecuente en los países del sur de Europa, Sudáfrica, Australia y Latinoamérica.⁹

En México no contamos con estudios en población pediátrica que describan los factores predictores de falla al tratamiento convencional, sólo contamos con descripciones de frecuencias y de características clínicas, endoscópicas, e histológicas por unidad hospitalaria. En el 2008, la Dra. Solange Heller Rouassant realizó un estudio en el Hospital Infantil de México Federico Gómez donde reportaron una frecuencia de 46 niños y adolescentes con Colitis Ulcerativa diagnosticados en un período de tiempo del 1961 hasta 2005.

En el Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI se reportaron 43 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa.

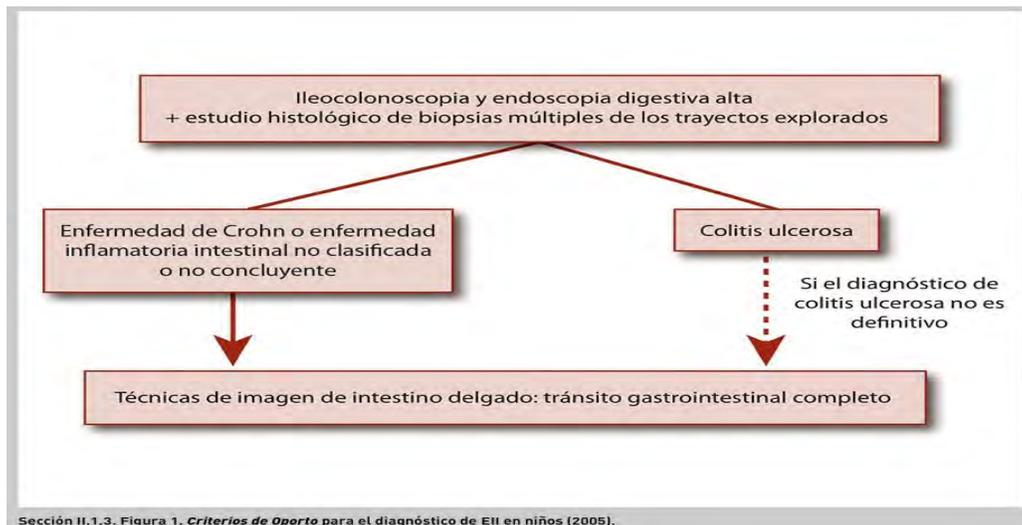
III. DIAGNÓSTICO

Se considera un diagnóstico de constructo, se emplean numerosos criterios: clínicos, endoscópicos, bioquímicos e histopatológicos. Es importante la diferenciación entre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa debido a las implicaciones respecto a las estrategias terapéuticas de inducción,

tratamientos de mantenimiento, aspectos quirúrgicos, historia natural de la enfermedad, riesgo de malignización y las implicaciones en los hábitos de estilo de vida.

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) estableció en julio de 2005 los Criterios de Oporto³ como herramienta diagnóstica ante la sospecha de Enfermedad inflamatoria intestinal. (Figura 1)

Figura 1.



Se han propuesto otros factores que se evalúan como parte del seguimiento clínico de los pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica, estos comprenden los reactantes de fase aguda, los cuales son marcadores de inflamación tisular. Aunque son inespecíficos en cuanto a etiología y localización, sirven de gran ayuda para valorar la gravedad de la enfermedad.⁶

- Aumento de la Velocidad de Sedimentación Globular.

- Alfa glicoproteína ácida u orosomucoide elevado.
- Aumento de la ferritina plasmática.
- Trombocitosis.
- Descenso de la hemoglobina plasmática y del valor hematocrito
- Disminución de la albúmina sérica.
- Aumento de la Proteína C Reactiva (PCR)

IV. TRATAMIENTO

Tiene los siguientes objetivos:

- Obtener la remisión clínica y que se prolongue el mayor tiempo posible evitando las recaídas.
- Garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados, así como proporcionar calidad de vida al enfermo.

Es importante individualizar el tratamiento según la gravedad, segmento intestinal afectado, evolución o complicaciones También es importante ofrecer un apoyo psicosocial al paciente y su familia.⁹

- FARMACOLOGICO:

- **Fármacos Sistémicos:**

- Salicilatos: sulfasalazina, mesalazina
- Corticoides orales:

Sistémicos: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort, betametasona y dexametasona.

Acción tópica: beclometasona, dipropionato (BDP) y budesonida.

- **Fármacos Inmunomoduladores**

- Tiopurínicos: Azatioprina. Mercaptopurina. Tioguanina
- Metrotexate
- Calcineurínicos: Ciclosporina. Tacrolimus

- **Fármacos Biológicos:** Infliximab y Adalimumab.

- **Fármacos de Acción Tópica:**

- Mesalazina
- Corticoides

Administración oral: beclometasona y budesonida.

Administración rectal

- Alta biodisponibilidad sistémica: hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona y betametasona.
- Baja biodisponibilidad sistémica: budesonida, beclometasona

En nuestro hospital el tratamiento se basa en las Guías de manejo Pediátrico de CUCI de la ESPGHAN⁹, dicho manejo convencional consiste en un esquema secuencial en ascenso, que va en función de la gravedad de la enfermedad al diagnóstico, de la extensión de la misma y de la presencia o no de síntomas sistémicos.

En casos leves o localizados al recto se inicia con aminosalicilatos (5-ASA/mesalazina) y/o esteroides locales. En pacientes con gravedad clínica moderada o en aquellos que se acompañan de manifestaciones extraintestinales, se pueden agregar esteroides sistémicos. La azatioprina (AZT) o 6 mercaptopurina (6-MP)

están indicadas como mantenimiento después de la remisión con esteroides, en casos que no se tolere los 5-ASA o en quienes presenten 2 ó 3 recaídas en un año; en brotes agudos severos puede utilizarse ciclosporina o tacrolimus, y posteriormente continuar mantenimiento con tiopurinas, en enfermedad severa, en caso de falla o intolerancia al tratamiento antes mencionado, recurrencias o pacientes corticodependientes se indica el uso de la segunda línea de tratamiento: terapia biológica como anticuerpos anti-Factor de Necrosis Tumoral (Ac. Anti-FNT) infliximab, como medicamento de primera línea en CU en estos pacientes o bien adalimumab indicado en casos que son refractarios a Infliximab, o calcineurínicos, como ciclosporina o tacrolimus para agudizaciones graves, sin embargo por efectos secundarios no se recomienda su uso.⁹

Nueva Terapia Biológica: Golimumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembrana, impidiendo así la unión del TNF- α a sus receptores²⁰.

No existe evidencia de que los anticuerpos de golimumab se unan a otros ligandos de la superfamilia del TNF, tampoco se unen ni neutralizan la limfotóxina humana. La unión de golimumab al TNF humano neutraliza la expresión inducida por el TNF- α de la molécula de adhesión selectina E, la molécula de adhesión endotelial 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de las células endoteliales humanas.

In vitro, el golimumab también inhibe la secreción inducida por TNF de las interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) por parte de las células endoteliales humanas.

Todo esto implica una disminución en la respuesta inmunológica del organismo, que representa la base del tratamiento farmacológico de este tipo de enfermedades cuyo origen es autoinmunológico.

Las reacciones adversas más graves que se han notificado con golimumab son las siguientes: infecciones graves (sepsis, neumonía, tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, linfoma, reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), insuficiencia cardíaca congestiva, procesos autoinmunológicos (síndrome tipo lupus) y reacciones hematológicas. La marca comercial es Simponi® y su presentación es en forma de plumas precargadas de 0,5ml que contienen 50mg de golimumab (Simponi 50mg®) o de 1ml que contienen 100mg de golimumab (Simponi 100mg®). Se administra por vía subcutánea y la dosis dependerá de la enfermedad en cuestión y de la gravedad de ésta²⁰.

Trasplante de Microbiota Fecal

La microbiota juega un papel fundamental en la fisiopatología de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y aumentar la susceptibilidad a la infección por *C. difficile*. En el manejo de la colitis ulcerativa crónica inespecífica ha mostrado resultados controversiales Moayyedi et al. realizaron en adultos un ensayo clínico

controlado, luego de 6 semanas hubo remisión de la actividad y cambios en las características basales del microbioma.

FALLA DEL TRATAMIENTO

El *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) (anexo 1) es el único índice con una validación metodológica correcta en población pediátrica, utiliza parámetros clínicos y tiene un valor de cohorte menor de 10 puntos para evaluar la actividad. Su objetivo es determinar la gravedad de los brotes, establecer el pronóstico y evaluar el efecto de los distintos tratamientos^{7,8}.

En nuestro estudio se obtienen una serie de puntuaciones que permiten clasificar la enfermedad en: remisión clínica, enfermedad leve, moderada o grave, consideramos falla del tratamiento cuando un paciente a pesar del tratamiento convencional establecido no se presenta mejoría de índice de actividad en 4 semanas de seguimiento.

Para la inducción a la remisión de la Colitis Ulcerativa pediátrica grave se siguen utilizando los corticoides intravenosos desde los estudios de *Truelove et al* en 1955 y 1974; sin embargo, recientemente se están documentando estudios de cohorte en adultos en los cuales hasta un tercio de los pacientes hospitalizados por colitis ulcerativa grave presentan falla con dicho tratamiento; en comparación con los adultos, la colitis ulcerativa pediátrica tiene mayor afectación tipo pancolitis lo que sugiere que probablemente las exacerbaciones sean más frecuentes, existen pocos estudios en pediatría sobre la respuesta al tratamiento con

corticoide en población pediátrica con colitis ulcerativa grave.^{10,11}

Gia M Bradley et en el 2012 en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore realizaron una revisión sistemática *Colitis Ulcerativa Pediátrica: tratamiento actual y enfoque terapéutico incluyendo el rol del infliximab*, tomando en cuenta que el manejo terapéutico tradicional o convencional de la colitis ulcerativa consiste en un tratamiento secuencial “a la alza o ascendente” describe un segundo abordaje terapéutico conocido como tratamiento “a la baja o descendente” (TOP-DOWN), en el cual se inicia la terapia con inmunomoduladores con o sin terapia biológica (Infliximab, Adalimumab) de manera concomitante, en las fases tempranas de la colitis ulcerativa, ya que este tipo de abordaje ha mostrado en enfermedades como la Artritis Reumatoide que puede modificar la historia natural de la enfermedad, disminuyendo la posibilidad de daño estructural crónico.¹²

También en el 2012, en Baltimore, Athos Bousvaros et al realizaron una publicación sobre el *Manejo de la colitis ulcerativa severa o refractaria en niños y adolescentes* describen que la gravedad de la misma puede ser estimada por síntomas clínicos por Ej. Índice de actividad de PUCAI e incluyen como factores predictivos de mala respuesta la extensión de la enfermedad, leucocitosis, hipoalbuminemia, elevación de PCR entre otros, definen mala respuesta al tratamiento como la presencia de efectos adversos intolerables o pacientes que requieran tratamiento quirúrgico y enfermedad refractaria en aquellos casos que no se observa respuesta al manejo inicial con corticoide intravenoso luego 7-10 días del pulso, en estos casos existe la indicación médica para una segunda línea

de tratamiento: agentes anti TNF (Infliximab) o calcineurínicos (Ciclosporina o Tacrolimus), estos últimos con una disminución significativa en su uso luego del desarrollo de la terapia biológica debido a su poca eficacia como terapia de mantenimiento y la toxicidad asociada a su uso.^{9,10}

No está clara cuál es la mejor opción terapéutica inicial para los niños con colitis ulcerativa grave cortico-resistente. No se dispone de estudios pediátricos que comparen Infliximab con Ciclosporina; sin embargo, tras la respuesta inicial, la ciclosporina oral suele administrarse durante 3-4 meses, por riesgo de toxicidad irreversible. Según los datos aportados por los trabajos publicados en pacientes pediátricos, la efectividad del infliximab en Colitis Ulcerativa cortico-refractarias es del 75% a corto plazo y 64% a largo plazo. Dado que los niveles séricos de infliximab permanecen elevados al menos durante 8 semanas, mientras que la vida media de la ciclosporina es de unas seis horas, es razonable concluir que el uso de infliximab es más seguro, se puede continuar como manejo de mantenimiento.^{11,13}

No está definido el tiempo de duración del tratamiento con Infliximab en colitis ulcerativa pediátrica Fanjiang et al. proponen que el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas se efectúe durante 12 meses y entonces llevar a cabo el “destete” de forma gradual y según respuesta clínica: aumentar intervalos de administración a 10 y posteriormente a 12 semanas, con interrupción posterior en ausencia de recaída clínica.¹⁰

En el estudio prospectivo publicado realizado Dan Turner y cols. *Severe Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Study of Outcomes and Predictors of Response* realizado en 2010 en Canadá con un total de 99 niños obtuvieron un 29% de fracaso terapéutico con los corticoides intravenosos en Colitis ulcerativa grave, que precisaron una segunda línea de tratamiento (médico o quirúrgico). En este estudio se asociaron varios factores predictivos a la mala respuesta al tratamiento con corticoesteroides, sólo la proteína C reactiva (OR=3.5 (1.4-8.4) y en número de evacuaciones nocturnas (OR=3.2 (1.6 - 6.6) fueron estadísticamente significativas en la valoración tanto en el día 3 y 5 de tratamiento convencional. También se encontró que el PUCAI es un predictor importante de mala respuesta al tratamiento con corticoides, un PUCAI mayor a 45 puntos en el día 3 de tratamiento es sugestivo de falla al mismo y al día 5 una puntuación mayor de 70 es mandatorio de introducción de segunda línea de tratamiento.^{10,11}

Resultados similares se encontraron en el estudio OSCI¹¹(*Outcome of Steroid therapy in Colitis Individual*) prospectivo, multicéntrico fue diseñado para valorar la respuesta y para identificar los factores predictivos de no respuesta a los corticoides intravenosos en la colitis ulcerativa grave basándose en la determinación del PUCAI al tercer y quinto día del tratamiento con corticoide intravenoso en colitis ulcerativa grave pediátrica los autores recomiendan con PUCAI mayor de 45 puntos al tercer día del tratamiento con corticoide intravenoso proceder a planificar una segunda línea terapéutica, con un PUCAI mayor a 65 al quinto día, se debe llevar a una inmediata ejecución del tratamiento planificado y que con un PUCAI al quinto día entre 35-65 puntos puede seguirse con corticoides

hasta los 7-10 días. La identificación temprana de casos con mala respuesta a la terapia inicial importante para evitar complicaciones y mejorar el pronóstico.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente observamos un cambio en la epidemiología del Colitis Ulcerativa, la incidencia se encuentra en aumento. Un estudio realizado por la Organización Europea de Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn reveló que en los últimos 15 años se ha triplicado el número de casos nuevos, mientras que en 1996 apenas se registraban 0,98 casos nuevos anuales por cada 100,000 menores de 18 años. En el 2009 la tasa de colitis ulcerativa en pacientes pediátricos aumentó a 3 por cada 100,000³. Existen dos estudios en la literatura científica realizados en población pediátrica por el grupo del Dr. Turner en Canadá y EU, quienes reportaron que la falla al tratamiento con corticoesteroides intravenosos va de 21% a 29%.^{11,13} Por lo anterior, en niños con CUCI la información acerca de la falla al tratamiento convencional es escasa. En México no contamos con estudios en población pediátrica que describan los factores predictivos de mala respuesta al tratamiento convencional. Por lo anterior, consideramos importante evaluar los factores predictivos de mala respuesta al tratamiento convencional, para identificar a los pacientes que requieren de vigilancia estrecha y en menor tiempo entre cada consulta, resultando una identificación óptima del momento para iniciar la segunda línea de tratamiento. En consecuencia mejorar la calidad de vida de los pacientes y promover un crecimiento y desarrollo adecuado. En forma secundaria esto podría reducir los costos de atención para la institución en el número de consultas y por las hospitalizaciones requeridas por las recaídas

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colitis ulcerativa idealmente requiere una terapia que induzca una respuesta rápida, con mantenimiento de la remisión sin esteroides, con curación completa y sostenida de la mucosa para evitar las complicaciones relacionadas con la terapéutica como diabetes, retraso del crecimiento, dislipidemia, glaucoma, falla medular, hasta la intervención quirúrgica empleada para reseca la porción intestinal afectada, prevenir la muerte prematura y mejorar la calidad de vida.^{4,5}

A pesar de los tratamientos disponibles en la actualidad los pacientes experimentan recaídas frecuentes y desarrollan complicaciones significativas. Los avances en el conocimiento de la inmunología de la colitis ulcerativa han permitido el desarrollo de terapias dirigidas a factores efectores específicos de enfermedad llamada terapia biológica que ha demostrado una rápida respuesta en la inducción a la remisión y mantenimiento a largo plazo. Consideramos que identificar los factores de predictivos asociados a mala respuesta al tratamiento convencional ayudará a identificar a aquellos pacientes con riesgo de presentarla y se podrá evaluar un inicio más temprano de terapia biológica con el fin de disminuir la morbi-mortalidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Por lo que se planteó la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas e índices bioquímicos que pueden ser factores predictivos de mala respuesta al tratamiento convencional en pacientes con colitis ulcerativa crónica?

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores predictivos clínicos y bioquímicos con mala respuesta al tratamiento convencional presentes en pacientes pediátricos con pacientes con colitis ulcerativa crónica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los factores predictivos bioquímicos de mala respuesta al tratamiento convencional en niños con colitis ulcerativa crónica.
2. Determinar factores predictivos clínicas de mala respuesta al tratamiento convencional en niños con colitis ulcerativa crónica.

OBJETIVO SECUNDARIO

1. Conocer la frecuencia de falla al tratamiento en pacientes con colitis ulcerativa atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría de enero de 2008 a septiembre de 2015.

HIPÓTESIS GENERAL

Los factores predictores de falla para el tratamiento de colitis ulcerativa en pacientes pediátricos son la falla para el tratamiento son el Índice de actividad de PUCAI, rectorragia, la presencia de deposiciones nocturnas, proteína C reactiva.^{11,13}

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. Los factores predictores clínicos de falla para el tratamiento de colitis ulcerativa en pacientes pediátricos son el Índice de actividad de PUCAI, rectorragia, la presencia de deposiciones nocturnas.^{11,13,15}
2. Los factores bioquímicos predictores de falla para el tratamiento de colitis ulcerativa en pacientes pediátricos son proteína C reactiva y hemoglobina.^{11,13,14}

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Casos y controles

Lugar de estudio: En el departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica se captaron los pacientes y en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición se realizó el análisis de datos.

Universo: Pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa (CUCI) en el Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2008 a septiembre de 2015.

Casos: paciente con diagnóstico de CUCI sin modificación de la sintomatología clínica o empeoramiento durante el seguimiento de 4 semanas a pesar del tratamiento con terapia convencional (corticoide, aminosalicilatos) quienes requirieron manejo con terapia de segunda línea (Infliximab).

Controles: paciente con diagnóstico de CUCI, quienes presentaron resolución completa o mejoría de la sintomatología clínica con terapia convencional (corticoide, aminosalicilatos).

Muestreo: No probabilístico por conveniencia que cumplan los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes menores de 17 años de edad
- Diagnóstico confirmado de colitis ulcerativa según las guías publicadas en el 2007 por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN): síntomas presentes durante más de dos semanas (sangrado rectal, diarrea, dolor abdominal, exclusión de gérmenes enteropatógenos: incluidos Salmonella, Shiguella, Yersinia, Campylobacter, Escherichiacoli 0157:H7, Clostridiumdifficile), hallazgos endoscópicos (inflamación continua, difuso de inicio en el recto, pérdida del patrón vascular, friabilidad, úlceras pequeñas) e histológicos (criptitis, abscesos crípticos, depleción de mucosa, atrofia de criptas, infiltrado linfoplasmocitario).
- Los pacientes recibieron tratamiento a base de aminosalicilatos (Mesalazina), corticoides orales o intravenoso (Prednisona, Metilprednisolona) e inmunomoduladores (Tiopurínicos: azatioprina o mercaptopurina).

Criterios de Exclusión

- Pacientes que en el expediente clínico no se cuenten con los datos clínicos completos.
- Pacientes con complicaciones graves: como infecciones activas o sangrado de tubo digestivo bajo secundario a pólipos, fisuras anales, esofagitis, gastritis.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES/ CATEGORIAS
VARIABLE DEPENDIENTE				
Mala respuesta al tratamiento convencional	No modificación de la sintomatología clínica o empeoramiento durante el seguimiento mientras es manejado con Tx. convencional	Remisión parcial o no Remisión	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Sí - No
a. Terapia Convencional	Tratamiento actualmente aceptado ampliamente utilizado como primera elección paracolitis ulcerativa, con base a resultado de investigaciones.	Terapia Convencional Aminosalicilatos (Mesalazina) Corticoides orales o intravenoso (Prednisona, Metilprednisolona) Inmunomoduladores (Tiopurínicos: azatioprina, mercaptopurina).	Cualitativa nominal dicotómica	- Si - No
b. Terapia de Segunda Línea	Tratamiento que se administra cuando el tratamiento convencional no es eficaz o deja de ser eficaz o causa efecto adverso al paciente	Uso de Terapia Biológica Anticuerpo monoclonal anti TNF (Infliximab®)	Cualitativa nominal dicotómica	- Si - No

VARIABLES INDEPENDIENTES

FACTORES PREDICTORES CLÍNICOS

Índice de Actividad PUCAI	Índice de Actividad validado en la edad pediátrica en Colitis Ulcerativa, utiliza parámetros clínicos: dolor abdominal, rectorragia, consistencia de la mayoría de las evacuaciones, número de evacuaciones en 24 horas, deposiciones nocturnas	PUCAI menor 10: Remisión clínica. PUCAI 10-34: Brote leve. PUCAI 35-64: Brote moderado. PUCAI mayor 65: Brote grave.	Cualitativa nominal	-Remisión clínica: sin actividad= 0 -Leve =1 - Moderado = 2 - Severo= 3
Dolor abdominal	Síntoma más importante de los trastornos gastrointestinales,	Sin dolor abdominal	Cualitativa nominal	- Sin dolor =0 - Moderado =1 - Grave =2

	<p>puede ser expresión de causas extraintestinales. Existen 3 tipos: parietal, visceral, referido</p>	<p>Puede ser ignorado</p> <p>No puede ser ignorado</p>		
Rectorragia	Signo caracterizado por emisión de sangre roja por el ano de forma aislada o junto a las heces	<ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Menos 50% - Mayor parte de las deposiciones - Mayor 50% 	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Normal=0 - Leve=1 - Moderado=2 - Grave=3
Consistencia de las evacuaciones	Apariencia de las heces fecales	Consistencia de las evacuaciones	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Formadas=0 - Parcialmente=1 formadas - No formada=2
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES/ CATEGORIAS
VARIABLES INDEPENDIENTES FACTORES PREDICTIVOS CLINICOS				
N. Deposiciones al día	Cantidad de evacuación de heces fecales durante un día	<ul style="list-style-type: none"> - 0-2 - 3-5 - 6-9 - > 8 	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Normal - Leve - Moderado - Grave
Deposiciones nocturnas	Requiere levantarse durante la noche para evacuar.	Presencia de evacuaciones nocturnas que requiere levantarse durante la noche descritas en el expediente clínico	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Presentes
Actividad diaria	Actividades de la vida cotidiana, son las ocupaciones centrales en la identidad y capacidades de una persona e influyen en el modo que emplea el tiempo.	<ul style="list-style-type: none"> - Limitación total - Limitación ocasional - No limitación de actividad 	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Leve - Moderada - Grave
Colonoscopia	Exploración del interior del recto, del colon e incluso de los últimos centímetros del intestino delgado, introduciendo a través del ano un instrumento flexible con cámara (colonoscopia)	<p>Proctitis: inflamación limitada al recto</p> <p>Distal:(colitis izquierda) Colon izquierdo hasta ángulo esplénico</p> <p>Pancolitis: Extensa, abarca más allá del ángulo esplénico</p>	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proctitis - Distal - Pancolitis
Histopatología	Estudio del tejido retirado del paciente en el microscopio, en el cual observamos las características de las células y que alteraciones presenta para dar un diagnóstico	<p>Actividad: criptitis, abscesos crípticos</p> <p>Cronicidad: depleción de mucosa, distorsión de criptas, atrofia de criptas</p>	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Activo - Crónico

definitivo de ser posible

FACTORES PREDICTORES BIOQUIMICOS

1. Velocidad de sedimentación globular	Precipitación de eritrocitos en un tiempo de 1-2horas. Prueba diagnóstica utilizada para detectar inflamación	Normal: 4-20mm/h: Alto: mayor de 20 0= en normal 1= en alto	Cuantitativa continua Cualitativa Nominal Dicotómica	- mm/h - Normal - Alto
2. Proteína C Reactiva	Proteína plasmática circulante, aumenta sus niveles en reapues a la inflamación. Reactante de fase aguda	Normal: Menor de 10 mg/dl Alto: mayor de 10mg/dl 0= en normal 1= en alto	Cuantitativa continua Cualitativa nominal dicotómica	-mg/dl - Normal - Alto
3. Hemoglobina	Proteína de estructura cuaternaria, masas molecular 64kDa, transporta oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones	ESCOLARES Normal: 11.5-13g/dl Alto: mayor 15 Bajo: menor 10 ADOLESCENTE Normal: 11-14.5 Alto: mayor de 15 Bajo: menor de 10 0= en normal o alto 1= bajo	Cuantitativa continua Cualitativa ordinal Cualitativa nominal	- g/dl - Normal - Alto - Bajo - Normal - Bajo

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES/ CATEGORIAS
----------	-----------------------	------------------------	--------------------	----------------------

FACTORES PREDICTORES BIOQUÍMICOS (continuación)

Células producidas por

Cuantitativa

4. Leucocitos	la médula ósea, responsables de la defensa inmunitaria del organismo	Normal: 4.5-13-5 Alto: mayor de 14 Bajo: Menor de 3	continua	- Miles/ml
			Cualitativa ordinal	- Normal - Alto - Bajo
		0= en normal y bajo 1= en alto	Cualitativa nominal	Normal Alto
5. Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares, carentes de núcleos, desempeñan papel fundamental en la hemostasia	Normal: 150-350,000 Alto: mayor de 400,000 Bajo: menos de 100,000	Cuantitativa continua	- Miles/ml
			Cualitativa ordinal	- Normal - Alto - Bajo
		0= en normal y bajo 1=en alto	Cualitativa nominal	- Normal - Alto

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CONFUSORAS

Edad diagnóstico	al Tiempo transcurrido entre el nacimiento y momento de el dx de CU	Edad en años registrada al momento del diagnóstico de CUCI	Cuantitativa continua	- Años (Pre-escolar, escolar, adolescentes)
Sexo	Designado de acuerdo a la exploración física.	Sexo del paciente registrado en el expediente	Cualitativa Nominal dicotómica	- Femenino - Masculino

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos del archivo clínico del UMAE pediatría expediente electrónico y anotaron en hoja de recolección (Anexo 1): datos demográficos, edad al diagnóstico, sexo, hallazgos endoscópicos e histopatológico al diagnóstico.
2. Las manifestaciones clínicas se evaluaron a través del índice de actividad (PUCAI) anexo 2: dolor abdominal, rectorragia, número de deposiciones al día, consistencia de las evacuaciones, deposiciones nocturnas.
3. Los índices bioquímicos se evaluaron a través de: nivel sérico de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, leucocitos, hemoglobina, plaquetas.
4. Luego de recopilar los datos, se realizó base de datos en Office Excel y posteriormente para el análisis de la información se utilizará el programa SPSS VERSIÓN 22.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- I. **Descriptivo:** Las variables cualitativas se presentan como frecuencia y porcentaje, mientras que las cuantitativas se presentan como mediana e intervalo (mínimo y máximo).
- II. **Bivariado:** La relación de los factores predictivos cualitativos se analizó mediante Chi cuadrada o Prueba Exacta de Fisher y también se estimó la razón de momios.

Mientras que para las variables cuantitativas se utilizó U de Mann-Whitney.

III. Multivariado: Se identificaron como posibles factores predictivos si su valor fue menor a 0.200, los cuales se incluyeron en modelos de regresión logística binaria para identificar si se relacionaban de forma independiente y significativamente a la mala respuesta al tratamiento. Se consideró la significancia estadística cuando su valor de p fue menor a 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

Es una investigación sin riesgo, ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, se realizó una revisión de expedientes clínicos, en los que no se le identifique ni se trate aspectos sensitivos de su conducta

Este protocolo está regido por los principios especificados en la declaración de ginebra con su corrección más reciente en la 46ª Asamblea General de la asociación médica mundial en Estocolmo Suecia, realizada en septiembre de 2004 y la declaración de Helsinki enmendada en la 52 a Asamblea General, Edimburgo, Escocia en octubre del 2000 con nota de clarificación del párrafo 30 realizada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial realizada en Tokio 2004.

Confidencialidad

Se mantendrá en todo momento el anonimato del paciente, únicamente el grupo investigador tendrá acceso a los datos que se mantendrán en anonimato y los autores manejarán el nombre con fines de identificación para el seguimiento.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS: pacientes del servicio de Gastroenterología Pediátrica que cumplen con los criterios de inclusión, médico residente encargo de la recolección y análisis de datos.

RECURSOS FÍSICOS: UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano de Seguridad Social

RECURSOS MATERIALES: Papel, plumas, lápices, computadora, internet, carpetas.

RECURSOS FINANCIEROS: No requiere financiamiento

RESULTADOS

En el período de enero 2008 a septiembre 2015 en el servicio de Gastroenterología de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI se atendieron por primera vez un total de 43 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI). Sin embargo, se excluyeron dos pacientes del estudio, uno de ellos debido a que no se encontró el expediente clínico completo y el otro debido a que durante el seguimiento se descartó el diagnóstico de CUCI y se diagnosticó colitis nodular por datos histopatológicos.

Se incluyeron un total de 41 pacientes, de ellos, un 15% requirieron manejo con segunda línea de tratamiento, por lo que 6 pacientes fueron casos y 35 pacientes fueron controles. El sexo femenino predominó en los casos y en los controles predominó el sexo masculino. La mediana de edad al diagnóstico de los pacientes atendidos fue de 12 años, sin diferencia entre preescolares y escolares comparados con los adolescentes. (cuadro 1).

Cuadro 1. Características de los pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerativa atendidos

Variables	Casos n= 6	Controles n=35	Valor de P
Sexo			
Femenino	4 (66.7%)	11 (31.4%)	
Masculino	2 (33.3%)	24 (68.6%)	0.168
Edad, años	12 [4,15]	12 [2,16]	0.684

Frecuencia (%) Mediana [Máximo]

En relación a las características clínicas se observó una tendencia de mayor porcentaje de pacientes de sexo femenino en el grupo de casos comparado con los controles, sin embargo no alcanzó significancia estadística ($p = 0.168$).

Factores evaluados como posibles predictores clínicos

Con respecto a las características clínicas evaluadas, con el número de evacuaciones al día mayor de 6 y con la gravedad clínica de la enfermedad, valorada a través del índice de actividad de PUCAI, tendió a presentar una mayor proporción de casos con actividad severa en comparación con los controles ($p=0.156$); en contraste, la limitación de la actividad física tendió a presentarse más frecuentemente en los controles ($p=0.146$); sin embargo en estas variables no se alcanzó la significancia estadística (cuadro 2).

Con relación a la extensión de la enfermedad tiende a presentarse como pancolitis en forma similar tanto en casos como controles, afectando en menor proporción al recto, colon derecho e izquierdo. La histología crónica, la presencia de diarrea y de evacuaciones nocturnas, el dolor abdominal y la rectorragia predominaron en forma similar en casos y en controles (cuadro 2).

Cuadro 2. Factores evaluados como posibles predictores clínicos

Variables	Casos n= 6	Controles n=35	Valor de P
Edad pediátrica			
Pre- escolares, Escolares	3 (50%)	16 (45.7%)	1.000
Adolescentes	3 (50%)	19 (54.3%)	
Actividad de la enfermedad (PUCAI)			
Leve - Moderada	0 (0)	12 (34.4)	0.156
Severa	6 (100)	23 (65.7)	
Número de evacuaciones			
0-5	0 (0)	10 (28.6)	0.307
Mayor de 6	6 (100)	25 (71.4)	
Limitación de actividad			
Ausente	1 (16.7)	0 (0)	0.146
Presente	5 (83.3)	35 (100)	
Extensión de la enfermedad			
Pancolitis	4 (66.7)	23 (65.7)	0.902
Colon Derecho o Izquierdo	1 (16.7)	8 (22.9)	
Recto	1 (16.7)	4 (11.4)	
Histología			
Activo	2 (33.3)	4 (11.4)	0.206
Crónico	4 (66.7)	31 (88.6)	

Forma de evacuaciones	1 (16.7)	6 (17.1)	
Parcialmente formada	5 (83.3)	29 (82.9)	1.000
Diarrea			
Evacuaciones nocturnas			
Ausente	1 (16.7)	8 (22.9)	
Presente	5 (83.3)	27 (77.1)	1.000
Dolor Abdominal			
Sin dolor o puede ser ignorado	1 (2.9)	34 (97.1)	
No puede ser ignorado	6 (100)	0 (0)	1.00
Rectorragia			
Menor de la mitad	2 (33.3)	4 (66.7)	1.00
Abundante	14 (40)	21 (60.0)	

Frecuencia (%) Mediana [Máximo]

Factores evaluados como posibles predictores bioquímicos

Los casos comparados con los controles presentaron niveles similares de hemoglobina, plaquetas, leucocitos y velocidad de sedimentación globular; sin embargo, los niveles de proteína c reactiva tendieron a ser más altos en los casos que en los controles, pero no alcanzaron la significancia estadística. Cuando estas variables se estratificaron en dos categorías, No hubo diferencias entre casos y controles en el porcentaje de pacientes con anemia, trombocitosis, leucocitosis, niveles altos de proteína c reactiva ó en velocidad de sedimentación globular (cuadro 3).

Cuadro 3. Factores evaluados como posibles predictores bioquímicos

Variables	Casos n= 6	Controles n=35	Valor de P
Hemoglobina, g/dl	10.15 [7.1,14]	10.9 [7.3,17.3]	0.293
Bajo	5 (83.3)	24 (68)	
Normal	1 (16.7)	11 (11.4)	0.651
Plaquetas, miles/ml	491 [255, 812]	372 [109, 688]	0.679
Alto	3 (50)	14 (40)	
Normal	3 (50)	21 (60)	0.679
Leucocitos, miles/ml	7.4 [5.1, 24.3]	8.5 [3.9, 10.4]	0.156
Alto	0 (0)	4 (11.4)	
Normal	6 (100)	11 (88.6)	1.000
Proteína C reactiva, mg/dl	50.24 [2, 281.8]	26 [3, 101]	0.252
Alto	5 (83.3)	21 (60)	
Normal	1 (16.7)	14 (40)	0.388
Velocidad de sedimentación globular, mm/h	26 [3, 72]	23 [10, 32]	0.656
Alto	4 (66.7)	26 (74.3)	
Normal	2 (33.3)	9 (25.7)	0.651
Frecuencia n (%) Mediana [Mínimo, Máximo]			

Razones de momios crudos de los posibles factores predictores

El sexo femenino, la proteína c reactiva mayor de 10 mg/dl y la presencia de anemia fueron los factores que presentaron las razones de momios más elevadas en los pacientes de estudio; sin embargo, no alcanzaron la significancia estadística. El resto de los factores no excedió el OR de 2 (cuadro 4).

Cuadro 4. Razones de momios crudos de los posibles factores predictores

Variables	OR	Intervalo de Confianza	
		Mínimo	Máximo
Sexo femenino vs masculino	4.36	0.692	27.51
Adolescentes vs escolares	0.842	0.149	4.764
*Número de evacuaciones mayor de 6 al día	--	---	---
Actividad de la enfermedad	---	---	---
Limitación de actividad total	1.20	0.839	1.716
Extensión de la enfermedad*	---	---	---
Histología activo vs. crónico	0.258	0.035	1.890
Forma de evacuaciones: diarrea vs evacuaciones parcialmente formadas	1.034	0.102	10.527
Evacuaciones nocturnas	1.48	0.150	14.592

Dolor Abdominal que no puede ser ignorado vs dolor abdominal tolerado	1.250	0.125	12.483
Rectorragia	---	---	---
Hemoglobina en nivel bajo vs normal	2.292	0.239	22.017
Plaquetas en nivel alto vs normal	1.50	0.264	8.523
*Leucocitos en nivel alto vs normal	---		
Proteína C reactiva elevada vs normal	3.33	0.351	31.658
Velocidad de sedimentación globular elevada vs normal	0.692	0.108	4.443

No se puede calcular el OR porque uno de las casillas tiene valor de cero

* La clasificación incluye 3 columnas y dos renglones, por lo que no es posible calcular un OR.

Análisis multivariado

Se seleccionaron los posibles predictores para su inclusión en el modelo multivariado considerando un valor de p menor de 0.200 o bien un OR mayor de 2, aún cuando no se alcanzara la significancia estadística. En el cuadro 5 se muestra el modelo de regresión logística, donde se incluyeron las variables de sexo femenino, etapa de edad pediátrica (adolescente), la gravedad clínica severa, anemia, y proteína C reactiva elevada, pero ninguno de ellos alcanzó la significancia estadística para denominarse predictores de falla para el tratamiento. Sin embargo, cabe mencionar que el sexo femenino fue la variable que presentó el mayor OR, y que su valor de OR crudo (4.36) se preservó después de ajustar por los factores mencionados (4.889), por lo que consideramos que las niñas podrían

haber presentado una mayor probabilidad para falla al tratamiento en esta muestra estudiada.(cuadro 5)

Cuadro 5. Análisis multivariado de factores predictivos de mala respuesta al tratamiento convencional en pacientes pediátricos con CUCI

Variables	OR Ajustado	Intervalo de Confianza 95%		Valor deP Ajustado
		Mínimo	Máximo	
Actividad de la enfermedad severa	2.969	0.000	---	0.999
Sexo femenino	4.897	0.676	35.464	0.116
Edad pediátrica adolescente	1.099	0.153	7.887	0.926
Anemia	1.026	0.282	3.733	0.968
Proteína c reactiva elevada	2.105	0.159	27.892	0.572

DISCUSIÓN

En el presente estudio evaluamos los posibles factores predictores de la mala respuesta al tratamiento convencional con aminosalicilatos, corticoesteroides y tiopurinas a partir del momento del diagnóstico en los pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica hasta dos meses posterior a su inicio, consideramos como sesgo que no se valoró el apego al tratamiento debido a que es un estudio retrospectivo en el cual se realizó revisión de expedientes. Aunque ningún factor clínico o bioquímico alcanzó la significancia estadística como predictor independiente de mala respuesta, el sexo femenino fue el que presentó la mayor razón de momios y lo preservó después de incluir los factores clínicos y bioquímicos reportados en la literatura o que presentaron una tendencia a ser diferentes entre los casos y los controles de nuestra muestra.

En la muestra pediátrica estudiada encontramos un 15% de falla al tratamiento convencional, porcentaje menor a dos estudio, uno realizados en Canadá y el segundo que fue un estudio multicéntrico realizado en Canadá y E.U., que reportaron entre un 21-29% de falla al tratamiento convencional, respectivamente.^{11,13} Sin embargo, la mediana de edad de nuestra muestra fue similar a la reportada en los niños Canadienses (12 años vs. 11.6 años)¹¹, pero fue menor al compararla con el estudio multicéntrico (12 años vs. 14.4 años).

Como se esperaba, la actividad de la enfermedad severa evaluada por PUCAI se presentó en mayor porcentaje en los pacientes con falla al tratamiento que en los controles; sin embargo, nuestros casos lo presentaron en un 100% mientras que los casos de los niños Canadienses lo presentaron en un 85% y en el estudio multicéntrico de niños Canadienses y Estadounidense en un 54%. Estos reportes sí encontraron que el PUCAI es un predictor significativo de mala respuesta al tratamiento convencional, probablemente porque tuvieron un mayor tamaño de

muestra (n= 99 y n=128, respectivamente comparado con nuestra muestra de 41 niños). Adicionalmente, nuestros controles presentaron actividad severa en un 65%. Una de las diferencias de estos reportes con muestra manejo es que realizan el cambio a terapia de segunda línea cuando identifican una puntuación de PUCAI mayor de 70 al día 5 de tratamiento^{11,13}. En forma similar, los adultos con actividad de la enfermedad severa evaluada mediante la escala de Sutherland fueron más frecuentes en los casos con mala respuesta al tratamiento convencional.^{16,19}

En relación con la extensión de la enfermedad referida como afectación extensa o pancolitis, Turner y cols. encontraron que predominó la pancolitis, la cual fue de un 91% en niños canadienses y un 84% en el estudio multicéntrico mencionado anteriormente; lo anterior fue similar en nuestro estudio donde la pancolitis presentó mayor proporción en el grupo de los casos (65.6%) aunque no alcanzó la significancia estadística cuando se comparó entre los grupos^{11,13}; a diferencia de los niños, los adultos cursan con pancolitis en menor proporción 20- a 28.3%.^{15,16,18}

En nuestro estudio respecto a los posibles factores predictores: limitación de la actividad física total, la histología, la presencia de diarrea y de evacuaciones nocturnas, así como los posibles factores predictores bioquímicos en términos de los niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular no hubo diferencias entre casos y controles; esto fue similar a lo reportado por el grupo de Turner para los niveles de hemoglobina, plaquetas y velocidad de sedimentación^{11,13}. El valor diagnóstico de las características histológicas se han estudiado ampliamente, la arquitectura anormal de las criptas de colon y depleción de mucosa son características de cronicidad mientras que la criptitis y abscesos cripticos son datos de actividad¹⁷; sin embargo, ésta y el resto de las variables no han sido estudiadas como predictor de mala respuesta al tratamiento por otros autores.. De forma interesante cuando la proteína C reactiva (PCR) se estratificó en elevada y normal, encontramos que hubo un mayor porcentaje de pacientes con falla al tratamiento con PCR elevada

comparado con los controles, que concuerda con uno reportes en pacientes pediátricos mencionados¹¹. Sin embargo, en ambos reportes la presencia de evacuaciones nocturnas fue significativamente mayores en el grupo de pacientes con falla al tratamiento convencional a diferencia en nuestro estudio donde no hubo diferencias entre los grupos.

Por otro lado, la evaluación de leucocitos no fue considerada en estos dos reportes de paciente pediátricos, pero se evaluó en nuestro estudio debido a que un reporte en adultos de China indicó que los pacientes refractarios al tratamiento convencional presentaron leucocitos mayores a 10,000, mientras que en nuestra población no observamos que fuera un predictor de falla al tratamiento.¹⁵

Los estudios reportados en pacientes pediátricos corresponden a países desarrollados y se realizaron en centros de referencia con un mayor tamaño de muestra en comparación con el nuestro, donde es probable que no sean diagnosticados adecuadamente y no sean referidos a tercer nivel; por lo que es probable el tamaño de muestra de nuestro estudio podría haber limitado que los factores alcanzaran la significancia estadística; además, el tiempo de uso de Infliximab inició en 2008 en nuestra unidad, mientras que en las instituciones de Canadá y Estados Unidos de Norteamérica tuvieron una experiencia de aproximadamente 9 años más (en 1999 se reportaron los primeros casos). No obstante, nuestro estudio es el primero que muestra la frecuencia de los posibles factores predictores de falla al tratamiento y su evaluación entre quienes presentaron falla al tratamiento convencional y quienes sí respondieron a este tratamiento en pacientes con CUCI de población latinoamericana, debido a que los estudios previos se han realizado en población caucásica (estadounidenses, canadienses y descendencia europea) que tienen un mayor riesgo de presentar CUCI comparada con la población latinoamericana.⁷

CONCLUSIONES

En conclusión, los posibles factores predictores de falla para el tratamiento de colitis ulcerativa en pacientes pediátricos que coincidieron con nuestra hipótesis de trabajo fueron el Índice de actividad de PUCAI severo, la proteína C reactiva elevada.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes que presentaron falla al tratamiento convencional fueron en mayor proporción del sexo femenino y presentaron la mayor razón de momios de todos los posibles factores predictores evaluados; aunque la razón de momios no alcanzó la significancia estadística, se mantuvo aún después de tomar en cuenta la actividad de la enfermedad grave, ser adolescente, presentar anemia y proteína C reactiva elevada en el análisis multivariado.

RECOMENDACIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Realizar un seguimiento más estrecho al citarlas en menor tiempo para evaluar su respuesta al tratamiento.

Recomendamos realizar un estudio con un mejor diseño, como el de cohorte prospectivo para mejorar la calidad de los datos con un mayor número de muestra que permita valorar los posibles factores predictores de falla del tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFIA

1. Hyams JS, Davis P, Grancher K, et al. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *Pediatrics*. 1996;129: 81-88
2. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138: 2282-2291
3. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of International Trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:423-39.
4. Bie C., Buderus S, Sandhu BK. EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Diagnostic Workup of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results of a 5-Year Audit of the EUROKIDS Registry. *JPGN* 2012;54: 374-80.
5. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653-674.
6. IBD Working Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis. The Oporto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7.
7. Heyman M, Kirschner B, Gold B, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146: 35-40
8. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423-432.

9. Turner D, Arie L, Escher J, Griffiths A, Russell R, Dignass Axel et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55, Number 3; 340-360.
10. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawczenko A, Fell JM, Murphy MS, Beattie RM, Sandhu BK, Mitton SG; IBD Working Group of the British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition et al. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;5:14-34.
11. Turner D, M Walsh, E I Benchimol. Severe pediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010
12. Bradley Gia, Oliva-Hemker M. Et al. Pediatric ulcerative colitis: current treatment approaches including role of infliximab
13. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-107.
14. Zurita A, Roper S. Management of inflammatory bowel disease (IBD) in children and adolescents. *BSCP Can Ped* 2006; 30: 41-5.
15. M. Chaparro, P. Burgueño, E. Iglesias. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35: 275-283
16. Jin Li, Fan Wang, Hong-Jie Zhang, Jian-Qui Sheng, Wen-Feng Yan. Corticosteroid therapy in ulcerative colitis: Clinical response and predictors. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21:3005-3012
17. Van Der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiou JA. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Netherlands: 1999-2001. *J Pediatric*

Gastroenterol Nutri. 2004;38:302-307

18. O. Vergara, M. Takahashi. Conceptos actuales en colitis ulcerativa crónica Inespecífica. 2006;28;42-48
19. B. da .Silva, A. Castro, R. Rocha, G. Oliviera Epidemiology, demographic characteristics and prognosis predictors of ulcerative colitis. World J. Gastroenterol 2014; 20(28):9458-9467
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al.
Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology. En prensa 2013.

ANEXOS

ANEXO. 1

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

Protocolo: "CARACTERISTICAS CLINICAS E INDICES BIOQUIMICOS PREDICTIVOS DE MALA RESPUESTA AL

TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DESDE ENERO 2010 HASTA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos generales						
Nombre:						
NSS:						
Fecha de Nacimiento		Tratamiento Inicial		Fem	Masc	NúmPac
CUCI	Edad al diagnóstico			Fecha Diagnostico		
	Otras co-morbilidades		Fecha de inicio:	Índice de Actividad al Dx		
	Comentarios:		Suspensión:	Reporte Endoscópico		

Fecha	Peso	Talla	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	HB	Plaquetas	PCR	VSG	PUCAI	Tratamiento
Fecha	Peso	Talla	Leucocito	Neutrófilos	Linfocitos	HB	Plaquetas	PCR	VSG	PUCAI	Tratamiento

Fecha	Peso	Talla	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	HB	Plaquetas	PCR	VSG	PUCAI	Tratamiento
Fecha	Peso	Talla	Leucocito	Neutrófilos	Linfocitos	HB	Plaquetas	PCR	VSG	PUCAI	Tratamiento

1.- DOLOR ABDOMINAL:

SIN DOLOR PUEDE SER IGNORADO NO PUEDE SER IGNORADO

2.- RECTORRAGIA

AUSENTE MENOS DEL 50% MAYOR DEL 50%

3.- CO:NSISTENCIA DE MAYORIA DE LAS EVACUACIONES

FORMADA PARCIALMENTE FORMADA NO FORMADA

4.- NÚMERO DE DEPOSICIONES CADA 24 HORAS

0-2 3-5 6-8 >8

5.- DEPOSICIÓN NOCTURNA

SI NO

6.- ACTIVIDAD DIARIA:

NO LIMITACIÓN DE ACTIVIDAD LIMITACIÓN OCASIONAL LIMITACION TOTAL

ANEXO. 2

Índice Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)

Variable	Puntuación
1. Dolor abdominal	
No	0
Puede ser ignorado	5
No puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	
No	0
Pequeña cantidad en < 50% deposiciones	10
Pequeña cantidad en casi todas las deposiciones abundantes (> 50% contenido deposiciones)	2.030
3. Consistencia de la mayoría de las deposiciones	
Formada	0
Parcialmente formada	5
No formada	10
4. Número de deposiciones cada 24 h	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
5. Deposición nocturna (cualquier episodio que despierte al niño)	
No	0
Si	10
6. Actividad diaria	
No limitación de actividad	0
Limitación ocasional	5
Limitación total	10
Valoración del índice:	
Brote grave \geq 65 puntos	
Brote moderado: 35-64 puntos	
Brote leve: 10-34 puntos	
Remisión (sin actividad): < 10	
Fuente: Turner et al. ²⁶	

ANEXO 3. GLOSARIO

El Grupo Español de Trabajo sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) en el 2012 desarrollo la guía clínica de tratamiento colitis ulcerosa creada con la metodología GRADE y la ECCO llegaron a un acuerdo común acerca de los términos frecuentemente utilizados, para unificar criterios y valorar respuesta al tratamiento, dichos términos reflejan la toma de decisiones clínicas (como cuándo iniciar los inmunomoduladores) y como consecuencia se consideran útiles, los describiremos a continuación.

Remisión

La remisión se define como la resolución completa de síntomas y cicatrización endoscópica de la mucosa. La combinación de las índices clínicos y endoscópicos es apropiada para ensayos clínicos, índice de actividad en cero (sin actividad)

Respuesta

La respuesta se define como la mejoría clínica y endoscópica, dependiendo (para los fines de ensayos clínicos) del índice de actividad utilizado. En general, esto significa una disminución en el índice de actividad de > 30%, además de una disminución del sangrado rectal y subpuntuaciones de la endoscopia, pero existen muchas variables.

Recaída

El término recaída se utiliza para definir la exacerbación de los síntomas en un paciente con CUCI establecida y que se encuentra en remisión clínica, sea de manera espontánea o después de tratamiento médico. En los ensayos clínicos, los criterios para la recidiva deben predefinirse con la puntuación que se está utilizando para cada estudio individualmente.

Recaída temprana

Un periodo arbitrario, pero clínicamente relevante de < 3 meses después de lograr la remisión con terapia previa define la recaída temprana. Necesita definirse su significado en la terapéutica.

Colitis ulcerativa crónica idiopática refractaria a esteroides

Pacientes que tienen enfermedad activa a pesar de una dosis de prednisolona de hasta 0.75 mg/kg/día en un periodo de 4 semanas. Esta definición coincide con la definición de enfermedad de Crohn refractaria a esteroides, sin embargo, es probable que se modifique, con una reducción en la duración de la terapia con esteroides a medida que cambie el umbral para la terapia biológica.

Colitis ulcerosa crónica idiopática dependiente de esteroides

Pacientes que sean:

- No se pueda reducir la dosis de esteroides por debajo del equivalente de prednisolona de 10 mg/día dentro de los primeros 3 meses con tratamiento, sin enfermedad activa recurrente.
- Tenga una recaída en los primeros 3 meses después de haber suspendido los esteroides.

La definición de la ECCO de dependencia de esteroides requiere que la duración total de la terapia con esteroides no exceda los 3 meses antes de que se alcance un umbral equivalente a una dosis de prednisolona de 10 mg/día.

Los pacientes aún se consideran dependientes de esteroides si tienen una recaída dentro de los primeros 3 meses después de la suspensión de los mismos. El objetivo debe ser suspender los esteroides por completo.

Colitis ulcerosa crónica idiopática refractaria a inmunomoduladores

Son pacientes con enfermedad activa o recaída a pesar de terapia con tiopurinas en una dosis adecuada durante al menos 3 meses (esto es, azatioprina 2-2.5mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1-1.5mg/kg/día en ausencia de leucopenia). La definición es arbitraria, pero tiene una mayor relevancia clínica cuando se toma en cuenta para la decisión del inicio de terapia biológica o cirugía.

Colitis ulcerosa crónica idiopática distal refractaria

Definida como síntomas persistentes debido a inflamación colónica confinada al recto (proctitis) o al colon izquierdo, a pesar de tratamiento con esteroides orales y tópicos, y 5-ASA durante 4-8 semanas. Esto representa un problema clínico común, aunque no queda claro si es una entidad separada.

Terapia alternativa

La terapia que se utiliza en lugar de la medicina convencional

Según las definiciones establecidas en la Guía clínica de tratamiento de Colitis Ulcerativa del Grupo Español de Trabajo sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, para nuestro trabajo de investigación consideraremos Infiximab

No remisión o no respuesta: No modificación de la sintomatología clínica o empeoramiento durante el seguimiento. En nuestro estudio consideraremos la **respuesta** como **mala** en caso de remisión parcial o no remisión