



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
"DOCTOR SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**ASOCIACION ENTRE BIOMARCADORES SEROLOGICOS, ACTIVIDAD CLINICA
E HISTOLOGICA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS

Que presenta:

DRA. MONICA ARTEAGA Y HERNANDEZ MAGRO

Para obtener el título de Especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

TUTOR DE TESIS

Dra. Judith Flores Calderón.

Médico Adscrito Al Servicio Gastroenterología Pediátrica.

Email: judith.floresc@imss.com.mx

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Segundo Moran Villota.

Unidad de Investigación Médica en Gastroenterología.

Email: segundomoran@hotmail.com

CIUDAD DE MÉXICO, 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.

INDICE

| | |
|--|----|
| 1.- RESUMEN..... | 3 |
| 2.- ANTECEDENTES | 4 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 9 |
| 4. PREGUNTA DE INVESTIGACION..... | 10 |
| 5. JUSTIFICACION | 11 |
| 6. HIPOTESIS | 12 |
| 7. OBJETIVOS..... | 13 |
| 8. METODOLOGÍA..... | 14 |
| 9. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO | 19 |
| 10. ANALISIS ESTADISTICO..... | 19 |
| 11. ASPECTOS ETICOS..... | 20 |
| 12. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD..... | 15 |
| 12. CRONOGRAMA | 21 |
| 13. RESULTADOS..... | 22 |
| 14. DISCUSION..... | 30 |
| 15. CONCLUSIONES..... | 31 |
| 16. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD..... | 32 |
| 17. LIMITANTES DEL ESTUDIO..... | 32 |
| 18. BIBLIOGRAFIA..... | 33 |
| 19. ANEXOS..... | 35 |

1.- RESUMEN

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye un grupo de enfermedades crónicas y recidivantes del tubo digestivo de etiología aún desconocida que tienen un sustrato anatómico inflamatorio.

Existen dos entidades bien definidas; la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) y se denomina Colitis Indeterminada (CI) cuando no se reúnen características que define alguno de los 2 tipos pero cuyo comportamiento clínico es de un EII.

La EII presenta en su evolución periodos de remisión seguidos por otros de actividad, siendo muchas veces de curso impredecible y con una alta morbilidad.

Objetivos:

Determinar la asociación entre de biomarcadores serológicos (concentración de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y plaquetas con la actividad clínica e histológica en EII.

Material y métodos:

Sitio: Departamento de Gastroenterología Pediátrica.

Tipo de estudio: Transversal analítico, retrospectivo.

Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de EII clínico e histológico entre 2 y 17 años de edad, atendidos entre enero de 2010 a diciembre de 2015.

Se revisaron los expedientes de todos los casos con diagnóstico de EII y se colectaran los datos clínicos, de laboratorio, descripción del estudio endoscópico e histológico correspondientes al primer ingreso. La actividad clínica se evaluó mediante el *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI para pacientes con CU ya CI, y el *Pediatric Crohn Disease Activity Index* (PCDAI) para pacientes con EC asignándose la denominación de: remisión, actividad leve, moderada y grave de acuerdo al puntaje obtenido. Se determinó la actividad histológica en leve, moderada y grave. Se calculó mediante la prueba de chi cuadrada (X^2) para evaluar las diferencias, para la correlación entre los biomarcadores serológicos con la actividad clínica e histológica se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados:

Se revisaron 45 expedientes de pacientes con diagnóstico de EII, la mediana de edad fue de 12 años, el 64.4% fueron del sexo masculino con un tiempo de evolución de 2 meses, el tipo de tratamiento en el 80% de los casos fue convencional. Se obtuvo correlación entre los biomarcadores serológicos (PCR, VSG) con la actividad clínica y el nivel de actividad clínica con actividad histológica.

2.- ANTECEDENTES

Antecedentes generales:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye un grupo de enfermedades crónicas y recidivantes del tubo digestivo de etiología aún desconocida, que tienen un sustrato anatómico inflamatorio. Existen dos entidades bien definidas, la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). En CU la inflamación está confinada a la capa mucosa del recto y se extiende hacia proximal afectando en forma continua y simétrica la mucosa del colon. La EC se caracteriza por inflamación transmural, la cual puede afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano en forma segmentaria y discontinua. Se denomina Colitis Indeterminada (CI) cuando no se reúnen características de alguno de los 2 tipos descritos anteriormente.⁽¹⁾

La mayor incidencia se observa en la 2da. y 3era. década de la vida, el 25% -30% de los pacientes con EC y el 20% de los pacientes con CU son diagnosticados en la edad pediátrica. Aunque la verdadera incidencia mundial de EII en pediatría no se conoce, se ha sugerido aumento en la incidencia de la EC en las últimas décadas. Cuando se presenta en la edad pediátrica, el curso es más agresivo.⁽²⁾

La etiopatogenia de la EII sería el resultado de fenómenos inmunológicos desencadenados por uno o más factores del medio ambiente intestinal; probablemente componentes bacterianos de la flora intestinal habitual en un individuo genéticamente predispuesto. Células activadas del sistema inmune están presentes en el intersticio en ambas entidades y están caracterizadas por distintas respuestas inmunes, sugiriendo que distintos subgrupos de células T pueden estar involucradas.^(1,2)

Diagnóstico de EII

El diagnóstico de la EII se sustenta en 5 elementos: clínica, exámenes de laboratorio, hallazgos endoscópicos, histología y estudio por imágenes. ⁽¹⁾

Tratamiento de la EII

El tratamiento de la EII en niños y adolescentes, está orientado a la inducción de la remisión de la actividad inflamatoria, y al mantenimiento de esa remisión, para lograr un crecimiento y desarrollo normal. Para ello se utilizan agentes farmacológicos, terapia nutricional, apoyo psicológico y, en ciertos casos, tratamiento quirúrgico. De acuerdo a las características mencionadas, existen subgrupos de enfermos que requieren terapias más complejas que las habituales.⁽³⁾

Actividad en EII

La mayoría de los pacientes con EII, tienen fases de remisión y recaída durante su enfermedad, siendo los índices de actividad, parámetros de laboratorio y hallazgos endoscópicos e histológicos los que permiten determinar si el proceso está en actividad, siendo los 2 últimos los más objetivos; sin embargo son métodos invasivos y ninguno de ellos ha sido considerado estándar de oro para calificar el grado de actividad de la enfermedad. ^(4-6,16)

Se han utilizado índices clínicos de actividad, siendo adaptados para población pediátrica y validados en 1990; el *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) para pacientes con CU y utilizado frecuentemente para CI, y el *Pediatric Crohn Disease Activity Index* (PCDAI) para pacientes con EC, ambos se han utilizado en múltiples ensayos clínicos, a pesar de las limitaciones, tales como que la información es proporcionada por el paciente y/o familiar, y que la información obtenida refleja la actividad en un tiempo limitado a una semana de la aplicación de la prueba.⁽⁴⁾

Se ha descrito los marcadores biológicos, en adultos para estratificar la enfermedad en diferentes subtipos, estimar la actividad, evolución, pronóstico, respuesta al tratamiento. ⁽⁴⁻⁷⁾ Los marcadores de actividad, descritos son serológicos y fecales; los serológicos son la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), los cuales en forma indirecta reflejan el grado de inflamación; porque como respuesta del sistema inmune a la estimulación de la lámina propia de la mucosa intestinal se activa el componente celular de la misma;

con participación de leucocitos, monocitos, macrófagos y células endoteliales, que producen mediadores de inflamación, fundamentalmente citocinas e inducen síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado. Tanto la PCR como la VSG son métodos sencillos y fáciles de realizar, que requieren la extracción de sangre para su medición ^(6,7)

La PCR es una proteína de síntesis hepática, su elevación (entre 10 y 40 mg/l) se describe habitualmente en procesos inflamatorios leves e infecciones virales, mientras que las elevaciones más notorias (>50mg/l) se asocia a procesos inflamatorio activo. Tiene una vida media corta en comparación con otros reactantes de fase aguda, lo que la hace útil para estimar la evolución de la actividad de la enfermedad. ^(12,14)

La VSG cuantifica la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar, tiene una vida media más prolongada. ^(12,13)

Las plaquetas juegan un rol activo en los procesos inflamatorios graves; la cuenta plaquetaria elevada se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, principalmente en periodos de actividad, y se ha relacionado con incremento en la incidencia de fenómenos tromboembólicos en enfermedad inflamatoria intestinal activa. ⁽¹³⁾

Otros marcadores séricos, como la cuenta leucocitaria, la cual se eleva durante procesos de respuesta inflamatoria aguda, y la albúmina, considerada como un marcador negativo, ya que sus niveles disminuyen durante procesos inflamatorios. ^(5,14)

Existe un limitado número de estudios que describen la utilidad de los marcadores biológicos en niños con enfermedad inflamatoria intestinal. ⁽⁵⁾

Antecedentes específicos:

Beattie et al., evaluaron la efectividad de la PCR y VSG, por separado, como marcadores de inflamación en pacientes adultos con clínica compatible de EII antes de confirmación diagnóstica en 91 pacientes adultos, realizándose

determinación de PCR y VSG, así como biopsia endoscópica, encontrándose para PCR una sensibilidad de 100% y especificidad de 83% para EC y una sensibilidad de 60% y especificidad de 63% para CU. Se encontró para VSG una sensibilidad de 85% y especificidad de 91% para EC y una sensibilidad de 23% y especificidad de 68% para CU. ⁽⁶⁾

Solem et al reportó la asociación entre marcadores serológicos de actividad, con actividad radiológica, endoscópica e histológica en 104 pacientes adultos con EC (46% masculinos), y 43 pacientes con CU y CI (44% masculinos). En pacientes con EC, se encontró índice de actividad clínico moderado-severo (OR 4.5; 95% IC, 1.1-18.3), actividad de la enfermedad por colonoscopia (OR 3.5; 95% IC, 1.4-8.9) e histología con inflamación severa (OR, 10.6; 95% IC; 1.1-104) lo cual fue significativo asociado con elevación de PCR. La correlación de la actividad por imágenes radiológicas y la elevación de la PCR no fue significativa.

En los pacientes con CU, la elevación de PCR tuvo correlación significativa con la actividad clínica grave, elevación de VSG, anemia, hipoalbuminemia y actividad por colonoscopia, y no hubo correlación significativa con el grado de inflamación histológica.⁽¹²⁾

Otro estudio también en adultos evaluó la utilidad de los índices plaquetarios como biomarcadores de actividad en EEI. Se incluyeron 175 pacientes con EEI (103 con CU y 72 con EC), el grupo control incluyó 40 sujetos sanos. La actividad de la enfermedad fue evaluada por criterios clínicos y endoscópicos. Se determinaron los índices plaquetarios: volumen plaquetario (MPV), distribución plaquetaria (PDW) y plaquetocrito (PCT) en todos los participantes.

Se consideró estadísticamente significativo, el decremento de MPV, PDW y elevación de PCT en pacientes con actividad de la enfermedad para CUCI y EC, comparado con el grupo control. En pacientes con remisión de la enfermedad para

ambas entidades, se encontraron niveles bajos de MPV, PDW y niveles normales de PCT, semejantes al grupo control (PDW; $p=0.032$), (PCT; $p=0.027$).⁽¹³⁾

Otros marcadores tales como la calprotectina fecal y lactoferrina fecal recientemente han sido evaluados como marcadores de actividad comparándolos con la actividad endoscópica y clínica. Un meta-análisis que incluyó 97 estudios ($n=2499$), mostró que en estudios de cohorte y de casos y controles, que al momento del diagnóstico la PCR, CF y LF, comparada con los hallazgos endoscópicos mostró una sensibilidad y especificidad de 0.49 (95% IC 0.34-0.64) y 0.92 (95% IC 0.72-0.96); 0.88 (95% IC 0.84-0.90), y 0.73 (95% IC 0.66-0.79); y 0.82 (95% IC 0.73-0.88) y 0.79 (95% IC 0.62-0.89) para PCR, CF y LF respectivamente. La PCR y CF fueron más sensibles tanto para EC y CU que la LF.⁽¹⁴⁾

En población pediátrica existen pocos reportes, se ha estudiado los índices predictores de actividad antes y después de la terapia de inducción mediante PCR y CF comparada con índices clínicos de actividad: en una cohorte prospectiva, en 24 niños menores de 16 años, con diagnóstico de EC, al diagnóstico, se encontró una pobre correlación entre el PCDAI (0.33), PCR (0.54) y CF (0.46) y moderada con la actividad endoscópica; después de la terapia de inducción, 11 de 24 pacientes presentaron remisión de la enfermedad, encontrándose una correlación entre la actividad endoscópica, PCDAI (0.34), PCR (0.28) y con CF (0.50). En los pacientes que presentaron actividad de la enfermedad, se encontró una correlación positiva entre la elevación de PCR, CF y puntaje de PCDAI con la actividad endoscópica. Concluyéndose que el PCDAI, PCR y CF son considerados como indicadores no invasivos de actividad para evaluar respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con EC.⁽¹⁵⁾

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EII, está caracterizada por periodos de actividad y remisión durante la evolución de la enfermedad. La incidencia ha aumentado en la edad pediátrica y cuando se presenta a esta edad, el curso es más agresivo, por lo que pacientes con el mismo diagnóstico requieren diferentes esquemas de tratamiento.

Se han descrito índices evaluar el grado de actividad y valorar respuesta al tratamiento, sin embargo, no existe una buena correlación entre los síntomas y el grado de actividad inflamatoria en la mucosa. La inflamación de la mucosa debe mejorar con el tratamiento, para conseguir remisión de la enfermedad, disminuir la frecuencia de hospitalización y las intervenciones quirúrgicas, y así mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

A menudo, se realiza endoscopia con toma de biopsia, para valorar la actividad y/o remisión, por medio de índices endoscópicos validados y hallazgos histológicos. Sin embargo las limitaciones de la endoscopia están relacionadas con la dificultad para la exploración total del intestino, el carácter invasivo del estudio y el riesgo, los cuales a su vez limitan la aceptación por parte del paciente o los familiares.

Recientemente, se han implementado las técnicas de imagen, sobre todo la Entero-Resonancia Magnética, para establecer la extensión y gravedad de la EII de forma no invasiva.

Hasta el momento, no se ha demostrado que los hallazgos de dicha técnica tenga valor para determinar actividad de la enfermedad, y tiene la desventaja de tratarse de una técnica de elevado costo y que precisa de personal altamente calificado.

Se ha descrito la utilidad de biomarcadores serológicos y fecales en adultos como métodos para estimar la actividad, evolución, pronóstico, y respuesta al tratamiento a fin de disminuir el número de procedimientos invasivos, sin embargo existe escasa información acerca de utilidad en niños, y la mayoría de los estudios analizan la relación existente entre un solo marcador biológico y la actividad de EII, sin comparar unos con otros. Por lo que surgen las siguientes:

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- I. ¿Existe asociación entre la elevación de biomarcadores serológicos con la actividad clínica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la edad pediátrica?

- II. ¿Existe asociación entre la elevación de biomarcadores serológicos con la actividad histológica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la edad pediátrica?

- III. ¿Existe asociación entre la actividad clínica con la actividad histológica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la edad pediátrica?

5. JUSTIFICACIÓN

Hay un aumento en la incidencia de EII en niños, en las últimas décadas, sobre todo en la EC. Cuando se presenta en la edad pediátrica, el curso es más agresivo. ^(1,2)

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica EII en niños y adolescentes, está orientado a la inducción de la remisión de la actividad inflamatoria. ⁽³⁾

La mayoría de los pacientes con EII, tienen fases de remisión y recaída durante su enfermedad. Los índices de actividad, los parámetros de laboratorio y los hallazgos endoscópicos e histológicos permiten determinar si el proceso está en actividad, y aunque los 2 últimos son considerados los más objetivos, requieren la realización de estudio endoscópico. ⁽⁴⁾

Los índices clínicos de actividad, se fundamentan en la información proporcionada por la madre y/o paciente para asignar puntaje en cada rubro y su principal limitación es la subjetividad de los mismos ^(4,8,20)

Se han descrito biomarcadores serológicos y fecales, potencialmente útiles para demostrar actividad inflamatoria, evaluar respuesta al tratamiento, y normar conductas terapéuticas en pacientes con diagnóstico de EII, y por consiguiente disminuir la realización de estudios endoscópicos. ^(5-7,8)

Sin embargo existe escasa información respecto a su utilidad en niños con EII.

6. HIPÓTESIS GENERALES

- Existe asociación entre la elevación de biomarcadores serológicos con la actividad clínica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en niños.
- Existe asociación entre la elevación de biomarcadores serológicos con la actividad histológica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en niños.
- Existe asociación entre la actividad clínica con la actividad histológica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en niños.

7. OBJETIVOS

- Determinar la asociación entre la concentración de biomarcadores serológicos (Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular, Plaquetas) con la actividad clínica de la enfermedad en base a índices de actividad (PUCAI y PCDAI) en pacientes con EII.
- Determinar la asociación entre la concentración de biomarcadores serológicos (Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular, plaquetas) con la actividad histológica en pacientes con EII.
- Determinar la asociación entre la actividad clínica con la actividad histológica en pacientes con EII.

8. METODOLOGÍA

Lugar donde se realizó el estudio

Servicio de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Diseño del estudio

Transversal analítico.

Población de estudio

Expedientes de pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría de Siglo XXI con diagnóstico confirmado de EII en el periodo 2010-2015.

Tamaño de muestra

Por conveniencia. Se incluyó a todos los expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de EII en la unidad, obteniendo un total de 45 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes entre 2 y 17 años al momento del diagnóstico histopatológico de EII: (CU, EC y CI) con la información necesaria en el expediente clínico.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con alguna otra enfermedad sistémica.

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes con diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento ya establecido al ingreso a la unidad.

Variables.

a) Variables independientes:

- **Proteína C Reactiva**

- Definición conceptual: Proteína plasmática circulante producida por el hígado de la familia de las pentreínas, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.
- Definición operacional: Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. El dato se obtuvo del estudio de laboratorio.
- Variable: Cuantitativa continua.
- Codificación: 0-250 mg/l.

- **Velocidad de Sedimentación Globular**

- Definición conceptual: Precipitación de los eritrocitos en un tiempo determinado que se relaciona con la tendencia de los glóbulos rojos hacia la formación de acúmulos.
- Definición operacional: La precipitación de eritrocitos en un tiempo determinado que aumenta en respuesta a la inflamación y que el dato se registra del resultado del estudio de laboratorio.
- Variable: Cuantitativa continua.
- Codificación: 0-52 segundos.

- **Cuenta de Plaquetas**

- Definición conceptual: Cantidad de fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos.
- Definición operacional: Cantidad de plaquetas circulantes en sangre y dato que se registra de los estudio de laboratorio.
- Variable: Cuantitativa continua.
- Codificación: 100 000-800 000.

b) Variables dependientes:

• Actividad Clínica de EII

- Definición conceptual: Determinación de cambios producidos por la manifestación de la enfermedad.
- Definición operacional: Determinación de actividad mediante índices clínicos validados para cada enfermedad: PUCAI y PCDAI.
- Variable: Cualitativa ordinal.
- Codificación: Remisión, Leve, Moderada, Severa.

• Actividad Histológica de EII

- Definición conceptual: Determinación de cambios microscópicos producidos por la manifestación de la enfermedad.
- Definición operacional: Determinación de actividad mediante datos proporcionados por el análisis histológico.
- Variable: Cualitativa ordinal.
- Codificación: Remisión, Leve, Moderada, Severa.

c) Variables de interés:

• Edad al diagnóstico de EII

- Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico.
- Definición operacional: Edad del paciente en meses en el momento en que se realiza el diagnóstico.
- Variable: Cuantitativa discreta.
- Codificación: Meses.

- **Edad al tratamiento de EII**

- Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento hasta el momento de inicio del tratamiento de la enfermedad.
- Definición operacional: Edad en meses del paciente al momento que se inició tratamiento médico para EII.
- Variable: Cuantitativa discreta.
- Codificación: Meses.

- **Sexo**

- Definición conceptual: Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos en una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.
- Definición operacional: Género de los pacientes con EII, de acuerdo a lo referido en el expediente.
- Variable: Cualitativa nominal.
- Codificación: Hombre o Mujer

- **Tiempo de evolución de la Enfermedad**

- Definición conceptual: Periodo determinado durante el que se realiza una acción o desarrolla algún acontecimiento.
- Definición operacional: Tiempo transcurrido desde los síntomas de la enfermedad hasta la realización del diagnóstico.
- Variable: Cuantitativa discreta.
- Codificación: meses

d) Variables de confusión

- **Tratamiento**

- Definición conceptual: Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de enfermedades o síntomas.
- Definición operacional: Conjunto de fármacos indicados con la finalidad de la curación o alivio de síntomas y/o enfermedad.
- Variable: Cualitativa nominal.
- Codificación: Esteroide, inmunosupresor, biológico.

9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio se realizó mediante las siguientes etapas:

- a) **Búsqueda de casos:** Se realizó mediante el censo de pacientes con diagnóstico de EII referidos al Hospital de Pediatría Siglo XXI del año 2010 al 2015.
- b) **Revisión de expedientes:** Los datos fueron obtenidos de los expedientes para registrar los datos de actividad clínica y los valores de los biomarcadores serológicos. Para la determinación de actividad histológica los datos se obtuvieron de los reportes de biopsias tomadas por endoscopia.
- c) **Captura de la información y análisis:** La información fue registrada en una hoja de recolección de datos (anexo) para luego exportarla a una base de datos electrónica para su análisis.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: Para las variables nominales y ordinales se calcularán las frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas se obtuvieron la mediana, valor mínimo y valor máximo ya que la distribución de las variables fue no normal.

Estadística inferencial: Se calculó para la prueba de chi cuadrada (X^2) para describir las diferencias y el coeficiente de correlación de Spearman (ρ) para describir las asociaciones entre las variables.

11. ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo de la Investigación.

Por las características del estudio se considera con riesgo inferior al mínimo de acuerdo a la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

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 52ª 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.

Contribuciones y beneficios del estudio

La información generada sobre el presente estudio no tendrá un impacto directo en el paciente y será considerada por el equipo médico para la toma de decisiones a fin de disminuir la frecuencia de realización de procedimientos invasivos como pauta para evaluar la actividad de la enfermedad.

Confidencialidad

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

Condiciones de solicitud del consentimiento

Por tratarse de un estudio cuya información se obtuvo de los expedientes clínicos, no aplico la solicitud de consentimiento informado, sin embargo su aprobación implica la anuencia de autoridades del Hospital de Pediatría para poder realizar el trabajo conservando la confidencialidad expuesta anteriormente.

12. CRONOGRAMA

| Actividad | Dic 2015 | Ene 2016 | Feb 2016 | Mar 2016 | Abr 2016 | Mayo 2016 | Jun 2016 | Jul 2016 | Ago 2016 |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| • <i>Elaboración del Protocolo y envió a la CLIS</i> | | | | | | | | | |
| • <i>Elaboración del programa de trabajo.</i> | | | | | | | | | |
| • <i>Inicio de captura de pacientes</i> | | | | | | | | | |
| • <i>Análisis de la información</i> | | | | | | | | | |
| • <i>Elaboración del escrito final para la publicación</i> | | | | | | | | | |
| • <i>Envío a publicación</i> | | | | | | | | | |

13. RESULTADOS

Se revisaron un total de 45 expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

Edad

La mediana de edad fue de 12 años con una edad mínima de 2 años y edad máxima de 15 años.

Sexo

Tabla 1. Distribución (frecuencias y porcentajes) del sexo de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------|------------|------------|
| Masculino | 29 | 64,4 |
| Femenino | 16 | 35,6 |
| Total | 45 | 100 |

Edad al tratamiento

La mediana de edad al tratamiento fue 13 años con una edad mínima de dos años y una edad máxima de 15 años.

Tiempo de evolución

La mediana del tiempo de evolución fue de 2 meses con un tiempo mínimo de un mes y un tiempo máximo de evolución de 9 meses.

Tipo de tratamiento.

Tabla 2. Distribución (frecuencias y porcentajes) del tipo de tratamiento de sexo de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|------------|------------|
| Convencional | 36 | 80,0 |
| Biológico | 9 | 20,0 |
| Total | 45 | 100,0 |

Biomarcadores serológicos.

PCR:

El valor de mediana de PCR fue de 28 mg/L con un valor mínimo de 0 mg/L y valor máximo de 201 mg/L.

Tabla 3. Distribución (frecuencias y porcentajes) de PCR de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|------------|------------|
| Bajo \leq 3.0 mg/L | 12 | 26,7 |
| Alto $>$ 3.0 mg/L | 33 | 73,3 |
| Total | 45 | 100,0 |

VSG:

El valor de mediana de VSG fue de 26 mm/h con un valor mínimo de 3 mm/h y valor máximo de 72 mm/h.

Tabla 4. Distribución (frecuencias y porcentajes) de VSG de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------|------------|------------|
| Normal 3 - 13 mm/h | 8 | 17,8 |
| Altos $>$ 13 mm/h | 37 | 82,2 |
| Total | 45 | 100,0 |

Plaquetas:

El valor de mediana de plaquetas fue de 374 mcL con un valor mínimo de 109 mcL y valor máximo de 812 mcL.

Tabla 5. Distribución (frecuencias y porcentajes) de plaquetas de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------------|------------|------------|
| Normal 150,000 a 400,000 mcL | 26 | 57,8 |
| Alto > 400,000 mcL | 19 | 42,2 |
| Total | 45 | 100,0 |

Actividad clínica

Tabla 6. Distribución (frecuencias y porcentajes) de la actividad clínica de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|----------|------------|------------|
| Remisión | 1 | 2,2 |
| Leve | 6 | 13,3 |
| Moderada | 7 | 15,6 |
| Severa | 31 | 68,9 |
| Total | 45 | 100,0 |

Actividad histológica

Tabla 7. Distribución (frecuencias y porcentajes) de la actividad histopatológica de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | Frecuencia | Porcentaje |
|----------|------------|------------|
| Leve | 5 | 11,1 |
| Moderada | 12 | 26,7 |
| Severa | 28 | 62,2 |
| Total | 45 | 100,0 |

Al comparar las frecuencias y porcentajes de los biomarcadores biológicos (PCR, VSG y plaquetas) con los niveles de actividad clínica, se obtuvo lo siguiente:

Tabla 8. Comparación entre los biomarcadores serológicos y el nivel de actividad clínica de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | Actividad clínica | | | | p |
|------------------------------|-------------------|----------|----------|------------------|--------------|
| | Remisión | Leve | Moderada | Severa | |
| PCR | | | | | |
| Bajo < 3.0 mg/L | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 4 (33.3) | 6 (50.0) | .197 |
| Alto > 3.0 mg/L | 1 (3.0) | 4 (12.1) | 3 (9.1) | 25 (75.8) | |
| VSG | | | | | |
| Normal 3 - 13 mm/h | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 3 (37.5) | .056* |
| Altos 13 mm/h | 0 (0.0) | 4 (10.8) | 5 (13.5) | 28 (75.7) | |
| Plaquetas | | | | | |
| Normal 150,000 a 400,000 mcL | 0 (0.0) | 3 (11.5) | 6 (23.1) | 17 (65.4) | .276 |
| Alto > 400,000 mcL | 1 (5.3) | 3 (15.8) | 1 (5.3) | 14 (73.7) | |

* Chi cuadrada, $p < .05$.

Comparación de frecuencias y porcentajes de los biomarcadores serológicos y el nivel de actividad histológica, a continuación se presentan los resultados.

Tabla 9. Comparación entre los biomarcadores serológicos y el nivel de actividad histológica de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| | | Actividad histológica | | | p |
|-----------|--------------------------|-----------------------|-----------|-----------|------|
| | | Leve | Moderada | Severa | |
| PCR | Bajo < 3.0 mg/L | 1 (8.3) | 6 (50.0) | 5 (41.7) | .102 |
| | > 3.0 mg/L | 4 (12.1) | 6 (18.2) | 23 (69.7) | |
| VSG | Normal 3 - 13 mm/h | 2 (25.0) | 1 (12.5) | 5 (62.5) | .298 |
| | Altos 13 mm/h | 3 (8.1) | 11 (29.7) | 23 (62.2) | |
| Plaquetas | Normal 150,000 a 400,000 | 4 (15.4) | 7 (26.9) | 15 (57.7) | .544 |
| | Alto > 400,000 | 1 (5.3) | 5 (26.3) | 13 (68.4) | |

Chi cuadrada, $p < .05$.

Se comparó el nivel de actividad clínica con el nivel de actividad histológica, los resultados fueron los siguientes:

Tabla 10. Comparación entre el nivel de actividad clínica versus el nivel de actividad histológica de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| Actividad clínica | Actividad histológica | | | p |
|-------------------|-----------------------|-----------------|------------------|--------------|
| | Leve | Moderada | Severa | |
| Remisión | 1 (100) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | .006* |
| Leve | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 4 (66.7) | |
| Moderada | 2 (28.6) | 4 (57.1) | 1 (14.3) | |
| Severa | 1 (3.2) | 7 (22.6) | 23 (74.2) | |

* Chi cuadrada, $p < .05$.

Finalmente se calculó la correlación por medio del coeficiente de correlación de Spearman (ρ) y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 11. Correlación entre los biomarcadores serológicos versus el nivel de actividad clínica e histológica de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| Biomarcadores biológicos | Actividad clínica | Actividad histológica |
|--------------------------|-------------------|-----------------------|
| PCR | ,419* (.004*) | ,439* (.003*) |
| VSG | ,395* (.007*) | ,199 (.190) |
| Plaquetas | ,101 (.508) | ,028 (.854) |

* Coeficiente de correlación de Spearman. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 12. Correlación entre el nivel de actividad clínica versus el nivel de actividad histológica de 45 pacientes con diagnóstico de EII.

| Actividad | Histológica |
|-----------|--------------|
| Clinica | ,373* (.012) |

* Coeficiente de correlación de Spearman.
La correlación es significativa en el nivel 0,01.

14. DISCUSIÓN

De forma global, se puede afirmar que existe asociación entre la elevación de biomarcadores serológicos con la actividad clínica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en niños. Por los cálculos de la chi cuadrada se puede observar diferencias y los mayores porcentajes en los niveles altos, esto con una correlación moderada.

Existen múltiples estudios en los que la PCR no se ve elevada de forma significativa en los pacientes con CU activa.

La baja concordancia entre los marcadores y la actividad clínica podría deberse a que diversos síntomas atribuidos a la EII, como por ejemplo el dolor abdominal, la fatiga o la diarrea, no siempre sean secundarios a actividad inflamatoria sino a procesos intercurrentes o patología funcional concomitante.

Por otro lado, podrían existir inflamación y lesiones en la mucosa que no se tradujesen en síntomas y que, sin embargo, sí produjesen una reacción inflamatoria evidenciable mediante la medición de los marcadores biológicos.

Existe asociación entre la elevación de biomarcadores serológicos con la actividad histológica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en niños.

Por los cálculos de la chi cuadrada se puede observar diferencias y los mayores porcentajes en los niveles altos con una correlación moderada.

Existe asociación entre la actividad clínica con la actividad histológica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en niños vs versus nivel de actividad histológica, pero es una correlación moderada.

En este sentido, ya se demostró hace años que existe una pobre correlación entre la remisión clínica y la mejoría histológica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

15. CONCLUSIONES

La concordancia de los marcadores biológicos habitualmente empleados con la actividad clínica de la EII es baja.

La mayoría de los marcadores biológicos tiene un mayor rendimiento diagnóstico para determinar la actividad clínica e histológica en la EC que en la CU, siendo mejor marcador de lesiones la PCR.

En general, la sensibilidad de los marcadores biológicos para identificar pacientes con actividad clínica e histológica es baja; sin embargo, su especificidad es alta.

Por tanto, a pesar de que la exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos es globalmente baja, cuando éstos se encuentran elevados debemos descartar la presencia de actividad inflamatoria.

16. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Se utilizaron los recursos disponibles en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. No hubo remuneración económica por la recolección de información consignada en los expedientes clínicos

17. LIMITANTES DEL ESTUDIO

Las limitantes del estudio fue el carácter retrospectivo del estudio: la inclusión de casos por falta de información del expediente clínico importante para el estudio.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JPGN* 2014;58:795-806
2. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 263-289
3. Turner D, Levine A, Escher J, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECC and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *JPGN* 2012; 55:340-356
4. Bouvaros A, Turner D, Greifer M, et al. Monitoring Disease Activity in Pediatric IBD Patients. *NASPGHAN. JPGN* 2011;1-11
5. Cioffi M, De Rosa A, Seroa R, et al. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6:13-22
6. Gisbert J, González-Lama Y, Mate J, et al. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*, 2007;30: 117-29
7. Fengming Y, Jianbing W. *Biomarkers of Inflammatory Bowel Disease*. Hindawi Publishing Corporation 2014; 1-11
8. Roszak D, Galecka M, Cichy W, et al. Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in children with inflammatory bowel diseases. *Adv in Medical Sciences* 2015; 246-252.
9. Walker T, Land M, Kartasho, et al. Fecal Lactoferrin Is a Sensitive and Specific Marker of Disease Activity in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *JPGN* 2007; 44: 414-422.
10. Buderus S, Boone J, Lentze M, et al. Fecal Lactoferrin: Reliable Biomarker for Intestinal Inflammation in Pediatric IBD. *Gastroenterol Research and Practice* 2015; Article ID 578527, 4 212-241.

11. Berni Canani R, Terrin G, Rapacciuolo L, et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 2008; 40: 547-553.
12. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005. Aug; 11: 707-12.
13. Ozturk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel disease? *European review for Medical and Pharmacological sciences*. 2013; 17:334-341.
14. Mahmoud HM, Guangyong Z, Sushil KG et al. C-Reactive protein, Fecal calprotectin, and Stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *American Jour of Gastroenterol*. 2015; 110: 802-819.
15. Grover Z, Lewindon P. Predicting Endoscopic Crohn's Disease Activity Before and After Induction Therapy in Children: A Comprehensive Assessment of PCDAI, CRP, and Fecal Calprotectin. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1386-1391.
16. Osada T, Ohkusa T, Yokoyama T, et al. Comparison of several activity indices for the evaluation of endoscopic activity in UC: inter- and intraobserver consistency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:192-7
17. Jun S, Hua RZ, Lu TJ, Xiang C, Dong XS. Are endoscopic grading and scoring systems in inflammatory bowel disease the same? *Saudi Med J* 2008;29:1432-7.
18. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? *Am J Gastroenterol* 2005;100:355-61.
19. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
20. Magro F, Langner C, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7: 827-851

19. ANEXOS

ANEXO 1. Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). Índice de Actividad en Colitis Ulcerativa en Pediatría.

| | |
|---|----|
| 1. Dolor abdominal | |
| Sin dolor | 0 |
| Puede ser ignorado | 5 |
| No puede ser ignorado | 10 |
| 2. <u>Rectorragia</u> | |
| Ausente | 0 |
| Pequeño sangrado (<50% deposición) | 10 |
| Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones | 20 |
| Sangrado abundante (<50% deposición) | 30 |
| 3. Consistencia | |
| Formadas | 0 |
| Parcialmente formadas | 5 |
| Completamente desechas | 10 |
| 4. No de deposiciones al día | |
| 0-2 | 0 |
| 3-5 | 5 |
| 6-9 | 10 |
| >8 | 15 |
| 5. Deposiciones nocturnas | |
| Ausentes | 0 |
| Presentes | 10 |
| 6. Grado de actividad | |
| Sin limitación | 0 |
| Restricción ocasional | 5 |
| Restricción importante | 10 |
| PUCAI < 10: REMISION. <u>PUCAI 10-34</u> : BROTE LEVE. PUCAI 35-64: BROTE MODERADO. PUCAI > 65: BROTE GRAVE | |

ANEXO 2. Pediatric Crohn Disease Activity Index (PCDAI). Índice de Actividad en Enfermedad de Crohn en Pediatría.

| Datos clínicos | | | | | |
|---|---|---|------------------------|------------|--------|
| Dolor abdominal | | | | | Score |
| 0=Ninguno | 5= Leve. No interviene con actividades | 10= Moderado/Severo Diariamente, interviene con actividades | | | |
| Estado general/Actividad | | | | | Score |
| 0= No limitación de actividades | 5=Ocasionalmente | 10=Frecuente limitación | | | |
| Evacuaciones (por día) | | | | | Score |
| 0=0-1 evacuaciones líquidas, no sangre | 5=más de 2 semiformadas, sangre escasa o 2-5 líquidas | 10= Sangrado abundante o más de 6 evacuaciones líquidas o nocturnas | | | |
| Laboratorio | | | | | |
| Hto | | | | | Score |
| <10 años (Masculino o femenino) | | | 11-14 años (Masculino) | | |
| 0=>33% | 2.5=28%-32% | 5=<28% | 0=>35% | 2.5=30-34% | 5=<30% |
| 11-19 años (femenino) | | | 15-19 años (masculino) | | |
| 0=>34% | 2.5=29-33% | 5=<29% | 0=>37% | 2.5=32-36% | 5=<32% |
| VSG | | | | | |
| 0=< 20 mm/hr | 2.5= 20-50 mm/hr | 5= > 50 mm/hr | | | |
| Albumina | | | | | |
| 0=>3.5g/dL | 5=3.1-3.4 g/dl | 10= <3.0 g/dL | | | |
| Examen físico | | | | | |
| Peso | | | | | Score |
| 0=Peso estable o perdida voluntaria | 5=Pérdida involuntaria de peso 1-9% | 10=Pérdida de peso > 10% | | | |
| Talla al diagnóstico | | | | | |
| 0= < 1 canal de crecimiento | 5=>1,<2 canales de decremento | 10= > 2 canales decremento | | | |
| Peso en seguimiento | | | | | |
| 0= disminución de velocidad de crecimiento > 1 SD | 5= Velocidad de crecimiento < -1 SD, > -2 SD | 10= Velocidad de crecimiento < -2 SD | | | |

| | | | |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Abdomen | | | |
| 0= no masa palpable, no dolor | 5= dolor o masa palpable | 10= Masa definitiva, dolor severo | |
| Enfermedad perirrectal | | | |
| 0= asintomático | 5=1-2 indolentes fistulas, fisuras | 10= fistula activa, absceso | |
| Manifestaciones extraintestinales | | | Score |
| Fiebre > 38.5° por 3 días, artritis definitiva, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso | | | |
| 0=Ninguna | 5= 1 | 10= >2 | |
| Total puntaje: | | | |

ANEXO 3. Hoja de recolección de datos (1)

ASOCIACION ENTRE BIOMARCADORES SEROLOGICOS, ACTIVIDAD CLINICA E HISTOLOGICA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Nombre: _____ No. Afiliación: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

Sexo: _____ Fecha de ingreso: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Datos clínicos:

Dolor abdominal: _____

No. De deposiciones al día: _____

Rectorragia: _____

Deposiciones nocturnas: _____

Consistencia: _____

Limitación de actividad funcional: _____

Puntaje PUCAI: _____

Datos bioquímicos:

Hb: _____

Albumina: _____

Hto: _____

PCR: _____

Plaquetas: _____

VSG: _____

Leucocitos: _____

Datos histológicos:

Sin actividad: _____ Actividad leve: _____

Actividad moderada: _____ Actividad severa: _____

BIOPSIA _____ PQ _____

ANEXO 4. Hoja de recolección de datos (2)

ASOCIACION ENTRE BIOMARCADORES SEROLOGICOS, ACTIVIDAD CLINICA E HISTOLOGICA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Nombre: _____ No. Afiliación: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

Sexo: _____ Fecha de ingreso: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Datos clínicos:

Dolor abdominal: _____ Talla al seguimiento: _____

Limitación funcional: _____ Abdomen: _____

No. de evacuaciones por día: _____ Enfermedad perirrectal: _____

Peso: _____ Manifestaciones extraintestinales: _____

Talla al diagnóstico: _____

Puntaje PCDAI: _____

Datos bioquímicos:

Hb: _____

Hto: _____

Plaquetas: _____

Leucocitos: _____

Albumina: _____

PCR: _____

VSG: _____

Datos histológico:

Sin actividad: _____ Actividad leve: _____

Actividad moderada: _____ Actividad severa: _____

BIOPSIA _____ PQ _____