



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



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

TÍTULO

**CORRELACIÓN DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA Y USO DE ANTI-TNF EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
DEL 2013-2018**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. DASSAEV ALEMAN ABITIA

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA**

(GASTROENTEROLOGIA)

ASESORES:

Dr. Jesús Gerardo López Gómez

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2020



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.

AUTORIZACIONES

Dr. Mauricio Di Silvio López

Subdirector de Enseñanza e Investigación del
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez

Jefa del Servicio y profesor titular del curso de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dra. Miriam Gabriela Reyes Zermeño

Profesora adjunta del curso de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dr. Jesús Gerardo López Gómez
Médico Adscrito del Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre,
I.S.S.S.T.E.

Dr. Tomás Cortés Espinosa
Médico Adscrito del Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre,
I.S.S.S.T.E.

Dr. Moisés Salamanca García
Médico Adscrito del Servicio de Anatomopatología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre,
I.S.S.S.T.E.

Dr. Dassaev Aleman Abitia
Médico Residente del Servicio de
Gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de
noviembre, I.S.S.S.T.E.

DEDICATORIAS

A ti mi amor, Blanca Cristina Rivera Parra que desde que nos conocimos has llenado mi vida de dicha, amor y consejos. Recuerdo aun el día que te pedí matrimonio y con tu contestación me llenaste de dicha, felicidad, realmente un sueño hecho realidad. Agradezco tu apoyo a lo largo de todo este largo camino, sé que no ha sido fácil para ti. Eres y serás siempre el amor de mi vida.

A ti hija, Kitzia Marina que con tu llegada le has dado aún más sentido a mi vida siendo una gran inspiración para salir adelante, siempre luchare por ser un ejemplo para ti hija, poder darte todo lo necesario para que seas un mejor ser humano, no deseo protegerte de las adversidades si no enseñarte lo suficiente para que estés lista para salir adelante en tu vida.

A mis padres por tanto apoyo incondicional y amor brindado, nunca les poder pagar todo lo que han hecho por mí a lo largo de tantos años sé que lo han hecho con gusto, en ocasiones uno como hijo no valora las cosas hoy que soy padre entiendo lo que ustedes me quieren y el gran esfuerzo que han hecho día a día para que sea quien soy, lo cual se los debo a ustedes, les prometo ser un buen hijo.

A ti abuelito Eduardo que durante toda una vida a mi lado, con tu compañía y consejos me enseñaste lo que es ser un hombre de bien, en gran parte junto con mis padres, te debo a ti quien soy ahora, lamentablemente no pudiste estar presente en cuerpo y poder ver que he concluido esta etapa de mi vida, recuerdo cuanto añorabas en verme volver a Sinaloa ya como un médico especialista que sirviera a la familia y estuviera pendiente de ti, lamentablemente el destino no lo quiso así, sé que estarás contento por ser quien soy y de nuevo gracias por tantas enseñanzas, nunca las olvidare. A mi mente vienen tantos recuerdos y vivencias entre nosotros desde que era pequeño, sé que nunca volverán, juro nunca olvidarlas.

AGRADECIMIENTOS

A mi hija y esposa Cristina, lo mejor de mi vida, por darme los ánimos y las fuerzas para seguir adelante cada día y sobre todo ser la más grande inspiración que tengo hoy en la vida.

Gracias a mi familia Mama, Papa y Hermana por este gran apoyo dado todo este tiempo y gran comprensión y paciencia que una familia solo puede dar.

Gracias a Dios por mostrarme el camino, enseñarme que siempre se debe ser humilde, recordarme lo vulnerables que somos, sobre todo mostrarme cuanto ocupamos del prójimo y darme la sabiduría para ayudar a mis pacientes.

A mis profesores: Dra. Ramos, Dra. Reyes Dr. López y Dr. Cortés por darme las herramientas necesarias para formarme en estos tres años como médico Gastroenterólogo y enseñarme a crecer como ser humano.

A mis compañeros de trabajo, por enseñarme algo de cada uno de ustedes.

INDICE

RESUMEN.....	7
ABREVIATURAS.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
ANTECEDENTES.....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN... ..	25
HIPOTESIS.....	26
OBJETIVOS.....	26
MATERIAL Y METODOS.....	26
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41

1. RESUMEN.

CORRELACIÓN DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA Y USO DE ANTI- TNF EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL 2013 AL 2018

1. RESUMEN.

Resumen: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) comprende trastornos que se caracterizan por la activación inmunitaria crónica o recidivante y la inflamación del tubo digestivo. La enfermedad de Crohn (Ec) y la Colitis Ulcerosa Cronica Inespecifica (CUCI) son las dos formas principales de EII. Las dos formas principales de EII comparten muchas características clínicas y epidemiológicas, lo que indica que las causas subyacentes pueden ser similares. Aproximadamente en el 10% de los casos, la enfermedad de Crohn no se puede diferenciar de la CU desde el punto de vista clínico (colitis indeterminada) aunque las dos enfermedades son síndromes distintos con tratamiento y pronóstico divergentes. Existen múltiples de estudios donde se relaciona el uso de biotecnología aplicada (antiTNF) y su respuesta inmunomoduladora a nivel histológico en el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal sin embargo nunca ha sido reportada su efecto terapéutico a este nivel en población mexicana.

Objetivo: Correlacionar el uso de los fármacos antiTNF y su efecto a nivel histológico en la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes atendidos en el servicio de gastroenterología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

Material y Métodos: Estudio observacional, analítico y retrospectivo. Para las variables cualitativas se hará uso de valores totales y porcentajes, para variables cuantitativas se usarán medidas de tendencia central como media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos, según sea el caso, de acuerdo con las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilck y kolmogorov-Smirnov). Para el análisis de correlación intragrupo de la actividad histológica y uso de anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se utilizará prueba de Wilcoxon y McNemar de acuerdo a el tipo de variable. Los valores de $p < 0.05$ serán considerados estadísticamente significativos.

Resultados: En el presente estudio se observaron 18 pacientes con enfermedad de Crohn con un porcentaje de 61.1% con sexo masculino y 27 pacientes con CUCI con un 51.9% del sexo femenino. El Anti TNF mas utilizado en pacientes con enfermedad de Crohn fue el Adalimumab y Certolizumab en un porcentaje equitativo con un 38.9%, siendo infliximab el de menor uso, con el 22.2%. por otro lado, en los pacientes con EII tipo CUCI, se observó predominancia por parte de infliximab en un 40.7%, seguido de adalimumab con 33.3% y certolizumab con el 25.9%. (figura 1). La actividad de la enfermedad determinada por histopatología señalo que los pacientes con enfermedad de Crohn se encontraban en su mayoría con actividad moderada con un 66.7% y grave en el 33.3%. siendo en CUCI la predominancia en estados mas graves de la actividad con un 74.1%. (tabla 1)

Conclusiones: En el presente estudio se demostró la correlación de actividad histológica y uso de anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Tanto para enfermedad de Crohn como para CUCI se encuentra una respuesta muy alta con el manejo biológico, sin embargo, es mucho menor si se utiliza adalimumab en comparación a infliximab y certolizumab, mostrando una una diferencia significativa con una “p” de 0.009 para enfermedad de Crohn y < 0.001 para CUCI.

Palabras Clave: enfermedad inflamatoria intestinal, remisión histopatológica, anti-TNF.

2. ABREVIATURAS.

%	PORCENTAJE
ALB	ALBUMINA
ALT	ALANINA AMINOTRANSFERASA
AST	ASPARTATO AMINOTRANSFERASA
AUROC	AREA UNDER THE RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC
BT	BILIRRUBINA TOTAL
CM	CENTIMETROS
CMN	CENTRO MEDICO NACIONAL
COL	COLONIA
CU	COLITIS ULCERATIVA
CUCI	COLITIS ULCERATIVA CRONICA INESPECIFICA
DHL	DESIDROGENASA LACTICA
DS	DESVIACION ESTANDAR
EII	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
EC	ENFERMEDAD DE CROHN
EE.UU	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
EGD	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA
ETC	ETCETERA
FA	FOSFATASA ALCALINA
G/DL	GRAMO SOBRE DECILITRO
G/L	GRAMO SOBRE LITRO
GGT	GAMAGLUTAMIL-TRANSFERASA
GPVH	GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA
HB	HEMOGLOBINA
HTCO	HEMATOCRITO
IC	INTERVALO DE CONFIANZA
IGM	INMUNOGLOBULINA M
INCMNSZ	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
INR	INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO
ISSSTE	INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
LSN	LÍMITE SUPERIOR NORMAL
MELD	MODEL FOR END STAGE LIVER DISEASE

MM	MILIMETROS
MM3	MILIMETROS CUBICOS
OR	ODDS RATIO
PCR	PROTEINA C REACTIVA
RIC	RANGO INTERCUALTIL
RP	RECUENTO DE PLAQUETAS
SPSS	STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES
TP	TIEMPO DE PROTROMBINA
TLW	TRUWLOVE AND WITTS
HBI	HARVY BRADSHAW INDEX
UCEIS	ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY
USD	DOLARES AMERICANOS
VPN	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
VPP	VALOR PREDICTIVO POSITIVO
VS	VERSUS
VSG	VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

3. INTRODUCCION.

1. INTRODUCCION

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) se compone de dos trastornos principales: la colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). La CUCI afecta el colon, mientras que la enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier componente del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el área perianal. Estos trastornos tienen características clínicas y patológicas algo diferentes, pero con una superposición sustancial.[1]

DEFINICIONES

Colitis ulcerosa: la colitis ulcerosa es una afección inflamatoria crónica que se caracteriza por episodios recurrentes y remitentes de inflamación limitada a la capa mucosa del colon. Invariablemente involucra el recto y típicamente se extiende de manera proximal y continua para involucrar a otras porciones del colon. Se han utilizado diferentes términos para describir el grado de participación [1]:

La proctitis ulcerativa se refiere a la enfermedad limitada al recto (a 18 cm del borde anal, distal a la unión rectosigmoidea) [1]

La proctosigmoiditis ulcerativa se refiere a una enfermedad limitada al recto y al colon sigmoide que no involucra al colon descendente[1]

La colitis del lado izquierdo se define como una enfermedad que se extiende más allá del recto, desde el colon sigmoide y tan proximalmente como la flexión esplénica. La colitis extensa se refiere a la enfermedad que se extiende proximal a la flexión esplénica. [1]

La gravedad de la colitis ulcerosa se clasifica generalmente como enfermedad leve, moderada o grave; sin embargo, las definiciones de actividad de la enfermedad pueden variar según el índice o puntaje específico que se esté utilizando [5]. Además de los parámetros clínicos, las guías de práctica estratifican a los pacientes en una categoría de riesgo alto o bajo al evaluar el estado inflamatorio para estimar el riesgo de secuelas a largo plazo (por ejemplo, colectomía). La evaluación de la actividad de la enfermedad, la gravedad y el riesgo se discute con más detalle por separado.

Enfermedad de Crohn (EC) se caracteriza por inflamación transmural y por zonas de salto de participación (es decir, segmentos de intestino de aspecto normal interrumpidas por áreas de enfermedad). La naturaleza inflamatoria transmural de la enfermedad de Crohn puede conducir a fibrosis y estenosis, así como a presentaciones clínicas obstructivas que no suelen observarse en pacientes con colitis ulcerosa. La inflamación transmural también puede dar lugar a tractos sinusales, dando lugar a microperforaciones y formación de fístulas. La enfermedad de Crohn afecta más comúnmente al íleon y al colon proximal; sin embargo, cualquier parte del tracto gastrointestinal puede verse afectada. [5]

EPIDEMIOLOGÍA

Tendencias geográficas y temporales: la incidencia y la prevalencia de la EII parecen estar aumentando en algunos lugares y también varían según la ubicación geográfica. Por ejemplo, en un estudio que utiliza datos del Proyecto de Epidemiología de Rochester, la prevalencia tanto de la colitis ulcerosa como de la enfermedad de Crohn aumentó entre los años 2000 y 2011, pero este efecto puede atribuirse parcialmente a una mayor esperanza de vida [6]:

Colitis ulcerativa: 214 versus 286 casos por 100,000 personas-año (34 por ciento de aumento)

Enfermedad de Crohn: 174 frente a 247 casos por 100,000 persona-año (41% de aumento) [6]

En América del Norte, las tasas de incidencia de EII varían de 2.2 a 19.2 casos por 100,000 persona-año para la colitis ulcerosa y de 3.1 a 20.2 casos por 100,000 persona-año para la enfermedad de Crohn [6,]

La incidencia y prevalencia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa parecen ser más bajas en Asia y Oriente Medio; sin embargo, en algunos países recientemente industrializados en África, Asia y América del Sur, la incidencia de EII ha aumentado [8-10].

Demografía - Los factores demográficos como la edad, sexo y raza / origen étnico se han descrito en los estudios basados en la población [6]:

Edad: la edad de inicio para muchos pacientes con CUCI y EC es entre 15 y 30 años,

aunque la EII puede presentarse a cualquier edad. Algunos estudios sugieren una distribución bimodal de edad para ambos trastornos, con un posible segundo pico entre los 50 y los 80 años de edad [17,18]. No está claro si este segundo pico se relaciona con una mayor susceptibilidad a las enfermedades con la edad avanzada, la expresión tardía de una exposición ambiental anterior o mayores tasas de utilización de la atención de salud en las personas mayores.

Sexo: se han informado pequeñas diferencias en la incidencia de EII por sexo. Existe un ligero predominio femenino en la enfermedad de Crohn de inicio en la adultos, lo que sugiere que los factores hormonales pueden desempeñar un papel en la expresión de la enfermedad. En contraste, puede haber un ligero predominio masculino en la colitis ulcerosa [6].

Raza y etnia: tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn son más comunes en las poblaciones judías en comparación con las no judías [6]. La incidencia de EII es menor en las poblaciones de raza negra e hispana en comparación con los blancos [6].

FACTORES DE RIESGO CLINICO

Factores de estilo de vida

Fumar: fumar es un factor de riesgo para la enfermedad de Crohn pero no para la colitis ulcerosa [,27].

Enfermedad de Crohn: fumar está asociado con un mayor riesgo de enfermedad de Crohn [10]. Fumar también aumenta las complicaciones de riesgo de la enfermedad de Crohn (p. Ej., Estenosis, fístula) y la necesidad de cirugía [31].

CUCI: los datos sugieren que fumar en la actualidad no es un factor de riesgo y puede disminuir el riesgo de desarrollar colitis ulcerosa [31]. Fumar cigarrillos también puede influir en el curso de la colitis ulcerosa [31]. El abandono del hábito de fumar en pacientes con colitis ulcerosa se asocia con un aumento de la actividad de la enfermedad y el riesgo de hospitalización.

La actividad física- La actividad física se ha asociado con una disminución del riesgo de la enfermedad de Crohn, pero no la colitis ulcerosa [10]. En dos grandes estudios prospectivos de cohorte que incluyeron 194,711 mujeres que proporcionaron datos sobre la actividad física, el riesgo de enfermedad de Crohn pero no la colitis ulcerosa se asoció inversamente con la actividad física (cociente de riesgo [HR] enfermedad de Crohn, la quinta parte más alta de la actividad física en comparación con la quinta parte más baja 0,64 , 95% CI 0.44-0.94) [33]. El riesgo absoluto de EC y CUCI entre las mujeres en el quinto más alto de la actividad física fue de 6 y 8 eventos por 100,000 personas-año, en comparación con 16 y 11 eventos por 100,000 personas-año entre las mujeres en el quinto más bajo de la actividad física, respectivamente. Los datos limitados también sugieren que la actividad física se asocia con una reducción de la actividad de la enfermedad en pacientes con un diagnóstico establecido de enfermedad de Crohn [33].

Factores dietéticos: los datos de estudios epidemiológicos sugieren que los factores dietéticos pueden jugar un papel en el riesgo de desarrollar EII:

Grasas: el aumento de la ingesta alimentaria de grasa total, grasa animal y ácidos grasos poliinsaturados se ha correlacionado con una mayor incidencia de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn [5].

Vitamina D: los datos sugieren que la ingesta de vitamina D se asocia inversamente con el riesgo de enfermedad de Crohn y que la deficiencia de vitamina D es común entre los pacientes con EII [5].

La duración del sueño- La falta de sueño se ha asociado con un mayor riesgo de incidencia de la colitis ulcerosa y de brotes de la enfermedad en pacientes con EII [5].

Gastroenteritis: varios estudios observacionales han sugerido una asociación entre la gastroenteritis aguda y el desarrollo de la EII [4].

Medicamentos

Antibióticos: si bien el uso de antibióticos se ha asociado con la EII, no está claro si se trata de una asociación causal [4].

AINE: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden aumentar el riesgo de desarrollar EII, pero la magnitud del riesgo parece pequeña [7].

Anticonceptivos orales y reemplazo hormonal: los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal pueden aumentar el riesgo de desarrollar EII; sin embargo, el riesgo parece ser pequeño.]. El mecanismo por el cual los anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal aumentan el riesgo de EII no está claro, pero puede implicar efectos trombóticos en la microvasculatura o el efecto del estrógeno para mejorar la respuesta inflamatoria [5].

Otros factores:

Apendicectomía: la relación entre la apendicectomía y la EII depende de si el diagnóstico es una enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa:

EC: algunos estudios han sugerido que el riesgo de enfermedad de Crohn aumenta después de la apendicectomía [5]. Sin embargo, un metanálisis sugirió que el aumento aparente del riesgo puede deberse a un diagnóstico erróneo en pacientes con enfermedad de Crohn incipiente [5].

CUCI: los datos sugieren que la apendicectomía puede disminuir el riesgo de desarrollar colitis ulcerosa, mientras que el mecanismo del efecto protector es desconocido [5].

Diagnóstico

El clínico dispone de diversas herramientas para el diagnóstico, y debe decidir la estrategia de su uso en dependencia de las circunstancias del paciente concreto y también del medio (muchas exploraciones son observador-dependientes). Los objetivos que debe cumplir el proceso diagnóstico son (por este orden)[5]

Excluir las enfermedades infecciosas. Obtener datos que tengan un valor predictivo (positivo o negativo) para respectivamente confirmar o excluir una EII. Valorar la extensión y la gravedad de la EII, caso de estar presente, además de excluir

complicaciones. En el caso de un brote de EC, por ejemplo, a menudo es primordial excluir el absceso. Sin todos estos datos, la aproximación terapéutica será siempre difícil e incluso arriesgada. Evaluar factores de riesgo individuales que pueden predisponer a una mayor toxicidad del tratamiento, con especial énfasis en la prevención de algunas complicaciones infecciosas

MANIFESTACIONES CLINICAS CUCI

Colitis: los pacientes con colitis ulcerosa suelen presentar diarrea, que puede estar asociada con la sangre. Los movimientos intestinales son frecuentes y pequeños en volumen como resultado de la inflamación rectal. Los síntomas asociados incluyen cólicos, dolor abdominal, urgencia, tenesmo e incontinencia [1]. Los pacientes con enfermedad principalmente distal pueden tener estreñimiento acompañado de descargas frecuentes de sangre y moco. El inicio de los síntomas suele ser gradual y los síntomas son progresivos durante varias semanas. Los síntomas pueden estar precedidos por un episodio autolimitado de sangrado rectal que ocurrió semanas o meses antes. [4]

Los pacientes pueden tener síntomas sistémicos, como fiebre, fatiga y pérdida de peso. Los pacientes también pueden tener disnea y palpitaciones debido a anemia secundaria a deficiencia de hierro por pérdida de sangre, anemia por enfermedad crónica o anemia hemolítica autoinmune. La presencia y la gravedad de los síntomas sistémicos dependen de la gravedad clínica de la enfermedad intestinal. El examen físico es a menudo normal, especialmente en pacientes con enfermedad leve. Los pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave pueden presentar sensibilidad abdominal a la palpación, fiebre, hipotensión, taquicardia y palidez. El examen rectal puede revelar evidencia de sangre. Los pacientes con síntomas de diarrea prolongada pueden tener evidencia de pérdida muscular, pérdida de grasa subcutánea y edema periférico debido a la pérdida de peso y la desnutrición. [4]

Gravedad de la enfermedad : la gravedad de la enfermedad en pacientes con colitis ulcerosa es importante para orientar el manejo clínico y puede predecir resultados a largo plazo. La gravedad de la actividad de la enfermedad se puede medir objetivamente utilizando un índice de actividad de la enfermedad clínica. La clasificación de Montreal de la gravedad de la colitis ulcerosa es uno de esos índices que estratifica la gravedad de la colitis ulcerosa en leve, moderada y grave según la frecuencia y la gravedad de la diarrea y la presencia de síntomas sistémicos y anomalías de laboratorio [1].

Leve: los pacientes con enfermedad clínica leve tienen cuatro o menos deposiciones por día con o sin sangre, sin signos de toxicidad sistémica y una tasa de sedimentación normal de eritrocitos (ESR). El dolor cólico leve, el tenesmo y los períodos de estreñimiento también son comunes, pero el dolor abdominal intenso, el sangrado profuso, la fiebre y la pérdida de peso no son parte del espectro de la enfermedad leve.

Moderada: los pacientes con enfermedad clínica moderada tienen deposiciones frecuentes y sueltas (más de 4 por día), anemia leve que no requiere transfusiones de sangre y dolor abdominal que no es grave. Los pacientes tienen signos mínimos de toxicidad sistémica, incluida una fiebre de bajo grado. La nutrición adecuada generalmente se mantiene y la pérdida de peso no se asocia con una enfermedad

clínica moderada.

Grave: los pacientes con una presentación clínica grave suelen tener deposiciones frecuentes y sueltas (≥ 6 por día) con calambres severos y evidencia de toxicidad sistémica, como lo demuestra la fiebre (temperatura ≥ 37.5 ° C), taquicardia (FC ≥ 90 latidos / minuto), anemia (hemoglobina < 10.5 g / dL), o una VSG elevada (≥ 30 mm / hora) . Los pacientes pueden tener una rápida pérdida de peso.[1]

El sistema de puntuación de Mayo también se puede utilizar para evaluar la gravedad de la enfermedad y controlar a los pacientes durante la terapia [5]. Los puntajes varían de 0 a 12 y los puntajes más altos indican una enfermedad más grave. [1]

Complicaciones agudas

Sangrado grave : el sangrado puede ser grave en hasta el 10 por ciento de los pacientes. La hemorragia masiva ocurre en hasta el 3 por ciento de los pacientes con colitis ulcerosa en algún momento de su curso de la enfermedad y puede requerir una colectomía urgente [6].

Colitis fulminante y megacolon tóxico: los pacientes con colitis ulcerosa pueden desarrollar colitis fulminante con más de 10 deposiciones por día, sangrado continuo, dolor abdominal, distensión y síntomas tóxicos agudos y graves, como fiebre y anorexia. Los pacientes con colitis fulminante tienen un alto riesgo de desarrollar megacolon tóxico ya que el proceso inflamatorio se extiende más allá de la mucosa para afectar las capas musculares del colon.

El megacolon tóxico se caracteriza por un diámetro colónico ≥ 6 cm o un diámetro cecal > 9 cm y la presencia de toxicidad sistémica [7,8].

Perforación : la perforación del colon se produce con más frecuencia como consecuencia de un megacolon tóxico [3]

Manifestaciones extraintestinales: aunque la colitis ulcerativa afecta principalmente al intestino, se asocia con manifestaciones en otros sistemas orgánicos. Aunque menos del 10 por ciento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen una manifestación extraintestinal (MEI) en la presentación inicial, el 25 por ciento de los pacientes tiene una MEI en su vida [10].

Musculoesquelético : la artritis es la EIM más frecuente de la EII. La EII se asocia con una artritis periférica no destructiva, que involucra principalmente articulaciones grandes y espondilitis anquilosante. Otras manifestaciones musculoesqueléticas de la EII incluyen osteoporosis, osteopenia y osteonecrosis. Las manifestaciones musculoesqueléticas de la EII se discuten en detalle, por separado.[10]

Ojo : las manifestaciones oculares más frecuentes de la EII incluyen la uveítis y la episcleritis. La escleritis, la iritis y la conjuntivitis también se han asociado con la EII. Los pacientes afectados pueden ser asintomáticos o quejarse de ardor, picazón o enrojecimiento de los ojos.[10]

Piel: las lesiones cutáneas más frecuentes asociadas con la EII incluyen eritema nodoso y pioderma gangrenoso. [10]

Hepatobiliar: la colangitis esclerosante primaria, el hígado graso y la enfermedad hepática autoinmune se han asociado con la EII. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria suelen ser asintomáticos e identificados solo debido a una

elevación aislada de la concentración de fosfatasa alcalina sérica. Los pacientes pueden presentar fatiga, prurito, fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y dolor en el cuadrante superior derecho.[10]

Hematopoyética / coagulación : los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y arterial[10]. La anemia hemolítica autoinmune se ha asociado con la EII. Los pacientes con anemia pueden ser asintomáticos o tener síntomas inespecíficos, como disnea, fatiga y palpitaciones.

Respiratorias: las complicaciones pulmonares de la EII, aunque son poco frecuentes, incluyen inflamación de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar parenquimatosa, serositis, enfermedad tromboembólica y toxicidad pulmonar inducida por fármacos. Los síntomas varían en gravedad, desde disminuciones asintomáticas en la capacidad de difusión hasta incapacitar las bronquiectasias con tos y producción de esputo mucopurulento. [10]

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los pacientes con CUCI severa pueden tener anemia, una elevada tasa de sedimentación eritrocítica (≥ 30 mm / hora), albúmina baja y anomalías en los electrolitos debido a diarrea y deshidratación [8].

La calprotectina fecal o la lactoferrina pueden estar elevadas debido a la inflamación intestinal [4].

IMAGEN

Las imágenes abdominales no son necesarias para el diagnóstico de colitis ulcerosa, pero pueden realizarse en pacientes que presentan síntomas de colitis.

La radiografía abdominal suele ser normal en pacientes con enfermedad leve a moderada, pero puede identificar estreñimiento proximal, engrosamiento de la mucosa o "huella digital" secundaria a edema y dilatación colónica en pacientes con colitis ulcerosa grave o fulminante.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden mostrar un engrosamiento notable de la pared intestinal, pero este hallazgo no es específico.

La ecografía con Doppler puede mostrar una capa mucosa hipoecoica engrosada en pacientes con colitis ulcerosa activa. Los casos más graves se pueden asociar con engrosamiento de la pared intestinal transmural. [4]

Diagnóstico: el diagnóstico de colitis ulcerosa se basa en la presencia de diarrea crónica durante más de cuatro semanas y la evidencia de inflamación activa en la endoscopia y cambios crónicos en la biopsia. Dado que estas características no son específicas para la colitis ulcerosa, establecer el diagnóstico también requiere la exclusión de otras causas de colitis en la historia, los estudios de laboratorio y las biopsias de colon obtenidas en la endoscopia.

Los estudios de laboratorio - estudios de heces deben incluir heces *C. difficile* toxina, coprocultivos de rutina (*Salmonella*, *Shigella* , *Campylobacter* , *Yersinia*), y el ensayo específico para *Escherichia coli* O157: H7. También se debe realizar una microscopía para óvulos

y parásitos (tres muestras) y una prueba de antígeno de heces de *Giardia*, particularmente si el paciente tiene factores de riesgo, como los viajes recientes.

Además, se debe obtener un hemograma completo, electrolitos, albúmina y marcadores de la tasa de sedimentación de eritrocitos de la inflamación y la proteína C reactiva (PCR) para evaluar la gravedad de la enfermedad.

Se han detectado varios autoanticuerpos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El anticuerpo citoplasmático antineutrófilo perinuclear (pANCA) puede estar elevado en pacientes con colitis ulcerosa. Sin embargo, la precisión de las pruebas de anticuerpos para diferenciar la colitis ulcerativa de la enfermedad de Crohn en pacientes con "colitis indeterminada" en la biopsia, es incierta [4].

Endoscopia y biopsia: los hallazgos endoscópicos en pacientes con colitis ulcerosa no son específicos. Las biopsias del colon obtenidas en la endoscopia son necesarias para establecer la cronicidad de la inflamación y para excluir otras causas de colitis. Una ileocolonoscopia permite evaluar el íleon terminal en busca de inflamación que sugiera la enfermedad de Crohn y determinar la extensión endoscópica y la gravedad de la enfermedad colónica [4].

Los hallazgos endoscópicos en pacientes con colitis ulcerosa incluyen la pérdida de marcas vasculares debido a la ingurgitación de la mucosa, lo que le da un aspecto eritematoso. Además, puede haber granularidad de la mucosa, petequias, exudados, edema, erosiones, friabilidad por contacto y sangrado espontáneo. Los casos más graves pueden asociarse con macroulceraciones, sangrado profuso y exudados abundantes. Los pseudopolipos no neoplásicos pueden estar presentes en áreas de afectación de la enfermedad debido a una inflamación previa.

Las características de la biopsia que sugieren una colitis ulcerosa incluyen abscesos de la cripta, ramificación, acortamiento y desorden de la cripta y atrofia de la cripta. Se pueden observar anomalías en las células epiteliales, incluyendo el agotamiento de la mucina y la metaplasia de las células de Paneth. Las características inflamatorias de la colitis ulcerosa incluyen aumento de la celularidad de la lámina propia, plasmocitosis basal, agregados linfoides basales y eosinófilos de la lámina propia. Aunque ninguna de estas características es específica para la colitis ulcerosa, la presencia de dos o más características histológicas es altamente sugestiva de colitis ulcerosa [4].

La inflamación generalmente afecta al recto y se extiende proximalmente en un patrón continuo y circunferencial. El episodio inicial de CUCI se limita al recto o colon sigmoide en 30 a 50 por ciento de los pacientes, 20 a 30 por ciento de los pacientes tiene colitis del lado izquierdo y solo aproximadamente 20 por ciento de los pacientes tiene pancolitis con enfermedad que se extiende proximal al esplénico Flexión e implicación del ciego. [4]

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa incluye otras causas de diarrea crónica.

Enfermedad de Crohn (EC): la EC que afecta al colon puede tener una presentación

clínica similar a la colitis ulcerosa .Sin embargo, las características que sugieren enfermedad de Crohn incluyen ausencia de sangrado abundante, presencia de enfermedad perianal (p. Ej., Fisuras anales, absceso anorrectal) y fístulas. La ausencia de inflamación rectal y la presencia de ileítis, inflamación focal y granulomas en la endoscopia y biopsia también sugieren la enfermedad de Crohn.

Aunque la inflamación ileal (ileítis por "lavado a contracorriente") se puede observar ocasionalmente en la colitis ulcerosa, estos pacientes tienen una colitis activa en el lado derecho. Además, la ileítis de retrolavado asociada con colitis ulcerosa es difusa y no es parcheada como se ve en la enfermedad de Crohn. [4].

MANIFESTACIONES CLINICAS EN EC

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn (EC) son más variables que las de la colitis ulcerosa. Los pacientes pueden tener síntomas durante muchos años antes del diagnóstico [1-3]. La fatiga, la diarrea prolongada con dolor abdominal, la pérdida de peso y la fiebre, con o sin sangrado abundante, son las características de la EC [4].

Dolor abdominal - dolor abdominal tipo cólico es una manifestación común de CD, independientemente de la distribución de la enfermedad. La naturaleza transmural del proceso inflamatorio da lugar a estenosis fibróticas. Estas estenosis a menudo conducen a episodios repetidos de obstrucción del intestino delgado, o menos comúnmente de colon. Un paciente con enfermedad limitada al íleon distal con frecuencia presenta dolor en el cuadrante inferior derecho. Ocasionalmente, los pacientes no tendrán manifestaciones clínicas de EC hasta que el estrechamiento luminal cause estreñimiento y signos tempranos de obstrucción con dolor abdominal.[4]

Diarrea: la diarrea es una presentación común, pero a menudo fluctúa durante un largo período de tiempo. Un historial de diarrea prolongada sin hemorragia pero con otras características que sugieren una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (por ejemplo, problemas en la piel, los ojos o las articulaciones, o antecedentes familiares de EII) debe sugerir el diagnóstico de EC. La diarrea asociada con la EC puede tener múltiples causas, entre ellas:

Secreción excesiva de líquido y absorción deficiente de líquido por el intestino inflamado, pequeño o grande.

Malabsorción de sales biliares debido a un íleon terminal inflamado o resecao

Esteatorrea relacionada con la pérdida de sales biliares.

Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

Síndrome del intestino irritable superpuesto

Fístulas enterocutáneas que causan una derivación de partes del área de la superficie de absorción.

Sangrado : aunque las heces con frecuencia revelan la presencia de niveles microscópicos de sangre (p. Ej., Pruebas de guayaco o inmunoquímicas positivas), la hemorragia macroscópica es menos frecuente que en la colitis ulcerosa. Una excepción a esto son algunos pacientes con colitis de Crohn.[4]

Fístulas: la inflamación del intestino transmural se asocia con el desarrollo de los tractos sinusales. Los tractos sinusales que penetran en la serosa pueden dar lugar a

fístulas. La penetración de la pared intestinal se presenta con mayor frecuencia como un proceso indolente, y no como un abdomen agudo.[18]

Las fístulas son tractos o comunicaciones que conectan dos órganos revestidos de epitelio. Los sitios comunes para las fístulas conectan el intestino con la vejiga (enterovesical), con la piel (enterocutánea), con el intestino (enteroentérico) y con la vagina (enterovaginal).[19]

La manifestación clínica de la fístula depende del área de afectación adyacente al segmento intestinal afectado.

Flemón / absceso: todos los tractos sinusales no conducen a fístulas. Los tractos sinusales pueden presentarse como un flemón, una masa inflamatoria amurallada sin infección bacteriana que puede ser palpable en el examen físico. La participación ileal es sugerida por una masa en el cuadrante inferior derecho.[19]

Enfermedad perianal : los síntomas y signos relacionados con la enfermedad perianal ocurren en más de un tercio de los pacientes con EC y pueden dominar el cuadro clínico. Estos incluyen dolor perianal y drenaje de marcas grandes de piel, fisuras anales, abscesos perirrectales y fístulas anorrectales. [19]

Malabsorción: los ácidos biliares normalmente son absorbidos por receptores específicos en el íleon distal. La malabsorción de sales biliares ocurre cuando más de 50 a 60 cm del íleon terminal se enferma o se reseca. Las sales biliares no absorbidas ingresan en el colon, lo que resulta en una diarrea secretora o "sal biliar". [18]

Otra afectación gastrointestinal: las manifestaciones clínicas de otros sitios de afectación gastrointestinal en la EC son variables e infrecuentes. Ejemplos incluyen: La afectación oral grave puede presentarse con úlceras aftosas o dolor en la boca y las encías. La afectación esofágica puede presentarse con odinofagia y disfagia. Los cálculos biliares pueden formarse debido a que la reducción de la relación ácido biliar a colesterol hace que la bilis sea más litogénica y las anomalías en el metabolismo de la bilirrubina predisponen a los cálculos de pigmento [34].

La EC gastroduodenal, observada en hasta el 15 por ciento de los pacientes, puede presentar dolor abdominal superior, náuseas y / o vómitos postprandiales [347]. Las características clínicas de la EC gastroduodenal pueden ser similares a las de la úlcera péptica u obstrucción de la salida gástrica.

Síntomas sistémicos: la fatiga es una característica común de los CD. La pérdida de peso a menudo se relaciona con una menor ingesta oral, ya que los pacientes con segmentos obstructivos del intestino se sienten mejor cuando no comen. La pérdida de peso también puede estar relacionada con la malabsorción.

Manifestaciones extraintestinales: la EC y la colitis ulcerosa comparten una serie de manifestaciones extraintestinales generalmente relacionadas con la actividad de la enfermedad inflamatoria[345].

Estas manifestaciones, que tienden a ser más frecuentes con afectación colónica, incluyen:

Artritis o artropatía : principalmente en las articulaciones grandes en aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes sin destrucción sinovial, la artritis es la manifestación extraintestinal más común. También puede ocurrir artritis central o axial, como sacroilitis o espondilitis anquilosante. Una manifestación presentadora de EC es una espondiloartropatía no diferenciada o espondilitis anquilosante. [34]

Compromiso ocular: las manifestaciones oculares en aproximadamente el 5 por ciento de los pacientes incluyen uveítis, iritis y episcleritis. [34]

Trastornos de la piel : las manifestaciones dermatológicas ocurren en aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes e incluyen eritema nudoso y pioderma gangrenoso[34]

Colangitis esclerosante primaria : generalmente se presenta en aproximadamente el 5 por ciento de los pacientes con un aumento en la concentración de fosfatasa alcalina sérica o gamma-glutamil transpeptidasa.

La amiloidosis secundaria es muy rara pero puede conducir a insuficiencia renal y a la afectación de otros sistemas orgánicos [34].

Tromboembolismo venoso y arterial resultante de la hipercoagulabilidad[34-].

La pérdida ósea y la osteoporosis pueden resultar en el uso de glucocorticoides y la absorción deficiente de vitamina D y calcio [34]].

Deficiencia de vitamina B12 : un cuadro clínico de anemia perniciosa puede deberse a una enfermedad ileal grave, ya que la vitamina B12 se absorbe en los distales 50 a 60 cm de íleon [34].

Compromiso pulmonar: las manifestaciones pulmonares de la EII incluyen bronquiectasias, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizadora (BOOP), sarcoidosis, nódulos necrobióticos pulmonares, infiltrados pulmonares con síndrome de eosinofilia (PIE), serositis y embolismo pulmonar. [34]

Tratamiento médico de CUCI

El manejo de la CU incluye tanto el tratamiento de los brotes de actividad (inducción de la remisión) como la prevención de los mismos (mantenimiento de la remisión). Aunque la indicación del tratamiento viene determinada fundamentalmente por el grado de actividad y la extensión de la enfermedad, existen otros factores que deben tenerse en cuenta cuando se trata de prescribir uno u otro fármaco o incluso indicar tratamiento quirúrgico. La edad, el tiempo de evolución de la CU, la comorbilidad y la disposición del paciente para adherirse al tratamiento son algunos de los factores que inducen a escoger una u otra opción terapéutica. A continuación, se describen las diferentes opciones farmacológicas disponibles tanto para inducir la remisión. [26]

Inducción de la remisión

Aminosalicilatos

Tanto la salazopirina como los aminosalicilatos (5- ASA) son superiores al placebo para la inducción de la remisión tanto, clínica como endoscópica, en la CU activa leve o moderada y son los fármacos de elección en esta situación clínica^{10,11}. A pesar de que los 5-ASA tienen un coste económico más elevado.

Podría ser de elección para aquellos pacientes con manifestaciones articulares de la enfermedad y buena tolerancia al fármaco. Entre los compuestos de 5-ASA, la

mesalazina es la única utilizada en nuestro medio.

La mesalazina se halla disponible tanto para administración oral (comprimidos, gránulos) como tópica (supositorios, enemas líquidos o en espuma). En el caso de la administración tópica, la dosificación utilizada en los distintos estudios ha sido muy variable, oscilando entre 1-4 gramos/día, sin haberse asociado

la eficacia a la dosis utilizada. Los aminosalicilatos son más eficaces que los esteroides rectales, por lo que éstos deben constituir el tratamiento tópico de elección como monoterapia o como adyuvante a 5-ASA oral o esteroides sistémicos.

Se considera que el efecto terapéutico de los 5-ASA debe verificarse tras 1-2 semanas de tratamiento y, aunque no se ha establecido una duración mínima, se aconseja mantener la misma dosis durante unas seis semanas si se evidencia respuesta clínica. En este punto es importante informar al paciente de que la mejoría o desaparición de los síntomas suele preceder en el tiempo a la desaparición de las lesiones y que un abandono precoz del tratamiento puede favorecer la aparición de una recidiva precoz.

El perfil de seguridad de mesalazina es muy bueno, siendo infrecuentes los efectos adversos a corto plazo. Entre éstos, la cefalea (especialmente cuando se utilizan dosis elevadas), la diarrea, el dolor abdominal o la dispepsia son los más frecuentes. Se ha descrito la nefritis intersticial por mesalazina, aunque es altamente infrecuente. [26]

Corticoides

Los corticoides son el tratamiento de elección de los brotes de actividad moderada a grave⁵. La principal ventaja de los corticoides reside en su rapidez de acción. Los estudios epidemiológicos más recientes coinciden en señalar que aquellos pacientes con un brote moderado-grave de CUCI que no mejoran tras tres días de tratamiento con corticoides endovenosos presentan un elevado riesgo de colectomía, por lo que es posible decidir qué pacientes son candidatos a iniciar tratamientos de rescate de una forma precoz, evitando de este modo su deterioro

nutricional y reduciendo los efectos adversos secundarios al uso prolongado de corticoides¹³. Aunque el manejo de los corticoides varía de forma significativa de un país a otro, en general se considera que una vez se decide iniciar corticoterapia ésta debe pautarse a dosis plenas (1 mg/kg/día, o en su defecto un mínimo de 40-60 mg/día de prednisona o equivalente). En los brotes moderados pueden administrarse por vía oral, siendo aconsejable la administración endovenosa en los brotes graves. Una vez se obtiene respuesta clínica, se inicia una pauta de retirada progresiva que suele durar de seis a diez semanas (dependiendo de la dosis inicial y del ritmo de retirada).

Dado el efecto prácticamente constante (especialmente en los primeros días de tratamiento) de los esteroides sobre la pérdida de masa ósea, es aconsejable la administración de calcio (1-1,5 g/día) y vitamina D (800 ui/día) de forma concomitante.

[24]

Ciclosporina

La ciclosporina A (CyA) es un inhibidor de la calcineurina que actúa bloqueando de forma directa la proliferación de linfocitos T.

Desde la publicación del único estudio controlado con placebo de Lichtiger *et al* ⁸, que demostró la eficacia de CyA administrada por vía endovenosa en dosis de 4 mg/kg/día en pacientes con CUCI refractaria al tratamiento con corticoides endovenosos, numerosos estudios retrospectivos y series de pacientes han corroborado que la CyA es eficaz para el tratamiento del brote grave de CUCI y evita la colectomía urgente en

un 60-70% de los casos 14. La limitación más importante del uso de ciclosporina es su toxicidad. En este sentido, un estudio controlado demostró que CyA administrada a dosis inferiores (2 mg/kg/día) es igual de eficaz que la considerada como estándar de 4 mg/kg/día, con menor frecuencia de efectos adversos, aunque la dosis final debe ajustarse siempre a los niveles plasmáticos del fármaco (150-250 ng/ml) y a la aparición de efectos adversos. [35]

Infliximab

Infliximab (IFX) es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-TNF α aprobado para el tratamiento de la CU. La eficacia de infliximab en CU fue evaluada por Järnerot *et al* 16 en 45 pacientes hospitalizados por un brote moderado-grave de CU sin respuesta clínica tras cuatro días de tratamiento con corticoides endovenosos. Los pacientes recibieron una dosis única de infliximab 5 mg/kg o placebo observándose una mayor tasa de colectomías a los noventa días en los pacientes tratados con placebo (67%) que en aquellos que recibieron infliximab (29%). Los pacientes con criterios de CU fulminante presentaron peor respuesta que los pacientes con CU moderada-grave. Los estudios ACT-I y ACT-II, han demostrado que IFX es superior a placebo para inducir la remisión –incluso en pacientes con fracaso a otros fármacos como 5-ASA, corticoides o tiopurinas con una eficacia a corto plazo que oscila entre el 66 y el 85% de los pacientes con CU grave 6. [25]

Mantenimiento de la remisión

Aminosalicilatos

Tres cuartas partes de los pacientes que entran en remisión presentan recidiva en el transcurso de los siguientes doce meses si no siguen ningún tratamiento. No existen evidencias sobre cuál es la dosis óptima para obtener una mejor prevención de la recidiva, si bien se recomiendan dosis iguales o superiores a 1 g/día. La administración tópica de 5-ASA es otra alternativa eficaz para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU distal. Al igual que ocurre con la inducción de la remisión, no existe una clara asociación entre eficacia y dosis utilizada y algunos estudios han demostrado que 5-ASA administrado dos o tres veces por semana en forma de enema o supositorio, es superior a placebo en pacientes con proctosigmoiditis o proctitis. [26]

Tiopurinas(azatioprina/mercaptopurina)

Las principales indicaciones de las tiopurinas en la CU incluyen la corticodependencia (indicación en la que constituyen el fármaco de elección, con una eficacia del 65%) y como tratamiento de mantenimiento tras alcanzar la remisión con CyA endovenosa. La dosis recomendada es 2,5-3 mg/kg/d para azatioprina y 1-1,5 mg/kg/d para mercaptopurina. Las tiopurinas presentan una incidencia de efectos adversos/intolerancia considerable, que obliga a la retirada del tratamiento en el 20% de los pacientes tratados. [26]

Infliximab

Infliximab es un fármaco eficaz para mantener la remisión en la colitis ulcerosa. Los estudios ACT-I y ACT-II mostraron que un 35-40% de los pacientes se mantenía en remisión a los seis meses del inicio del tratamiento y que un 20-25% de los pacientes que recibían tratamiento con corticoides en el momento de la inclusión en el estudio se

mantenían en remisión y sin esteroides 6. [25]

Tratamiento enfermedad de Crohn (EC)

Para el tratamiento de las EII el clínico dispone de muchas herramientas que incluyen: manipulaciones dietéticas, fármacos y tratamiento quirúrgico. Cada paciente requiere en cada momento una aproximación diferente. [27]

Brote leve

En el brote leve ileal o ileocecal el fármaco más útil es la budesonida (9 mg al día, en una única dosis preferiblemente matinal), que también puede ser de utilidad en los brotes moderados de estas localizaciones. Con pocos efectos secundarios, es claramente superior al placebo. En algunos casos, lo más razonable es mantener una actitud expectante, y algunos datos sugieren que en la afección leve del colon el metronidazol (1 gramo al día en dos dosis de 500 mg) y/o la ciprofloxacina (1 gramo al día en dos dosis de 500 mg) pueden ser eficaces, con escasos riesgos. A menudo sólo es preciso, no obstante, el tratamiento sintomático. Es prudente reevaluar al paciente, tanto clínica como analíticamente, y si en dos a cuatro semanas no hay mejoría, se debe tratar como un brote moderado. [27]

Brote moderado

En el brote moderado, sea cual sea la localización, los esteroides son, probablemente, la mejor alternativa. En los brotes ileales o ileocecales se puede empezar con budesonida, y si en dos semanas no se observa ninguna mejoría o la enfermedad se localiza en el colon, se debe utilizar prednisona (o equivalente) a una dosis de 1 mg/kg/día, para reevaluar al paciente en unas dos semanas. Si se objetiva una clara respuesta se comenzará el descenso de la dosis, tras mantener la dosis alta dos a tres semanas, y lo más sencillo es quitar 10 mg de la dosis diaria cada 7 días hasta llegar a una dosis de 30 mg/día, para luego continuar descendiendo la dosis a razón de 5 mg/día cada semana. Una alternativa, especialmente útil en niños, es administrar una nutrición enteral completa, lo que ha demostrado ser superior al placebo. La nutrición parenteral no tiene este efecto, y sólo está indicada cuando es necesaria por la situación nutricional del paciente. Si en ocasiones anteriores el paciente no ha respondido a los esteroides y/o se ha producido toxicidad significativa, el infliximab o el adalimumab pueden ser una buena opción para inducir la remisión. El infliximab se utiliza habitualmente a una dosis de 5 mg/kg de peso por vía intravenosa, y cuando se inicia el tratamiento se recomienda una pauta de "inducción" con dosis los días 1, 14 y 42; para a partir de ese momento establecer una pauta de mantenimiento cada 8 semanas 22,23. El adalimumab se inicia a una dosis de 160 mg subcutáneos el primer día, 80 mg el día 14 y 40 mg cada dos semanas a partir de la tercera dosis 22,23. Utilizar el tratamiento con estos agentes "biológicos" implica conocer la respuesta a diversos interrogantes, muy cambiantes en cada paciente, con una evidencia que se acumula muy rápidamente y que obliga a estar al tanto de las últimas recomendaciones. [27].

Brote grave

En ocasiones, no siempre fáciles de definir, el paciente presenta una situación de gravedad que requiere ingreso hospitalario. En la EC es obligatorio descartar, en esa circunstancia, una complicación infecciosa, porque los síntomas del absceso (dolor abdominal y fiebre) son indistinguibles de los de la enfermedad primaria. Es más, muy a menudo los síntomas dependen de la acción conjunta de la enfermedad y una

complicación infecciosa simultáneamente. El tratamiento del brote grave se basa en los esteroides (probablemente sea mejor utilizar la vía intravenosa en estos casos para asegurarla ausencia de problemas de biodisponibilidad), prevenir las complicaciones, y en el uso de agentes biológicos y/o la cirugía en casos concretos. [27]

En conclusión uno de los objetivos más importante en el tratamiento de estos padecimientos CUCI Y EC es llevar al paciente a remisión clínica, bioquímica, endoscópica y como alta prioridad es llevar al paciente a remisión histológica que es considerado como una de las metas a alcanzar en este grupo de pacientes, existiendo diferentes tipos de tratamientos encaminados a esto como lo son los antiTNF. [13].

4. ANTECEDENTES.

Hanauer SB et al. En el 2002 en EUA, se hizo un ensayo controlado aleatorio para evaluar el beneficio de la terapia de mantenimiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn activa que responden a una infusión única de infliximab. Evaluando un total de 573 pacientes de los cuales: 335 (58%) pacientes respondieron a una sola infusión de infliximab en 2 semanas. En la semana 30, 23 de 110 (21%) pacientes del grupo I estaban en remisión, en comparación con 44 de 113 (39%) grupo II ($p = 0,003$) y 50 de 112 (45%) grupo III ($p = 0,0002$) pacientes. Por lo tanto, los pacientes de los grupos II y III combinados tenían más probabilidades de mantener la remisión clínica que los pacientes del grupo I (cociente de probabilidad 2.7, IC 95% 1.6-4.6). A lo largo del ensayo de 54 semanas, la mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta fue de 38 semanas (IQR 15 a > 54) y más de 54 semanas (21 a > 54) para los grupos II y III, respectivamente, en comparación con 19 semanas (10- 45) para el grupo I ($p = 0.002$ y $p = 0.0002$, respectivamente). La seguridad con infliximab fue consistente con la observada en otros ensayos de infliximab en la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide.

Hanauer SB et al. En el año de 2006 en EUA Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con rango de dosis para evaluar la eficacia del tratamiento de inducción con adalimumab en pacientes con EC. Donde se ha demostró que el bloqueo del factor de necrosis tumoral es una estrategia de tratamiento eficaz en la enfermedad de Crohn (EC). Adalimumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina humana G1 (IgG) dirigido al factor de necrosis tumoral (TNF).

Hanauer SB et al. En el año de 2007 en EUA, previamente en el estudio clasicc I se comprobó la eficacia de adalimumab para inducir a remisión clínica a la semana 4 en pacientes con enfermedad de Crohn, actualmente en este estudio se comprobó que Adalimumab indujo y mantuvo la remisión clínica por hasta 56 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave que no habían recibido tratamiento anti-TNF.

Panaccione et al. En el año de 2013 en EUA. Se evaluaron bajo seguimiento a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn con un seguimiento de los pacientes a largo plazo de 1 año hasta los 4 años posterior a inicio de tratamiento encontrando que el tratamiento prolongado con adalimumab mantuvo la remisión clínica y la respuesta en pacientes con enfermedad de Crohn de actividad moderada a grave durante hasta 4 años. No se identificó ningún riesgo mayor de eventos adversos o nuevas señales de seguridad con la terapia de mantenimiento a largo plazo.

Sandborn WJ et al. En el año de 2013 en EUA. La eficacia y seguridad de certolizumab pegol (CZP) en la enfermedad de Crohn moderada a grave se demostraron en dos estudios doble ciego de 26 semanas (PRECiSE 1 y 2). evaluando un total de 595 pacientes ingresaron al estudio; 117 (20%) cumplieron 7 años. Las tasas de discontinuación fueron 29.2%, 13.6%, 16.1%, 7.9%, 5.0%, 4.5% y 3.9% (años 1-7 respectivamente). Durante 1920 años-paciente de exposición a CZP, no se observaron nuevas señales de seguridad. Las tasas de incidencia (casos nuevos / 100 pacientes / año) para infecciones graves y neoplasias malignas fueron de 4.37 y 1.06, respectivamente. No se informaron neoplasias malignas linfoproliferativas. Las tasas de remisión clínica fueron $\geq 68\%$ en cada año (casos observados); las tasas según la última observación realizada y la imputación sin respuesta fueron del 58% y del 45% en el año 1, del 56% y del 26% en el año 3 y del 55% y del 13% en el año 7, respectivamente. Se demostró que Certolizumab pegol fue bien tolerado en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Crohn, con remisión sostenida en algunos pacientes que continuaron en el estudio hasta por 7 años.

Guardiola J, et al. En el año de 2017 en EU. La curación histológica es un marcador sólido de la eficacia del tratamiento en la CU, pero si se necesita un estudio para alcanzar el objetivo de la terapia que sea alcanzable y económico, será necesario realizar más estudios. Mientras tanto, la evaluación histológica puede ser útil en la práctica clínica para identificar a aquellos pacientes con remisión endoscópica pero con actividad persistente histológica que tienen un alto riesgo de recaída clínica. Parece razonable no disminuir ni interrumpir la terapia de mantenimiento en este grupo de pacientes, verificar la no adherencia o posiblemente optimizar el tratamiento con salicilatos o esteroides no sistémicos.

Mahmoud H Mosli et al. 2017 se realizo un metanálisis de búsqueda en la base de datos Cochrane un total de 30 scores que evalúan la actividad histológica de la mucosa de colon e intestino delgado llegando ala siguiente conclusión. Llos índices histológicos identificados han sufrido varios aspectos de las pruebas de validación, ninguna de las medidas identificadas por esta revisión sistemática está completamente validada. Para determinar el punto final óptimo para la curación histológica en la CU, se requiere más investigación.

Konstantinos H. Katsanos et al. En el año de 2017. Durante muchas décadas, el objetivo del tratamiento en la colitis ulcerosa (CU) ha sido la remisión clínica, definida como una resolución completa de los síntomas. Aunque todavía no es un tratamiento estándar, en los últimos años, el tratamiento médico también se ha centrado en la curación de la mucosa como un punto final importante, junto con la remisión clínica. Sin

embargo, se ha informado de que hasta un 40% de los pacientes tienen una actividad histológica inflamatoria histológica a pesar de haber alcanzado una remisión clínica y endoscopia y que la actividad histológica se ha asociado con un mayor riesgo de recaída clínica, colectomía y displasia.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se ha visto una respuesta clínica y endoscópica en el tratamiento con fármacos biológicos antiTNF, sin embargo no está documentado en que porcentaje cada uno lleva al paciente a una remisión profunda a nivel histológico.

No existe evidencia científica demostrada en México de que antiTNF induce a mayores tasas de remisión profunda (histológica) en nuestra población mexicana.

6. JUSTIFICACIÓN.

En los Estados Unidos de América, la incidencia de CUCI es de 2.2 a 14.3 casos, la de EC es de 3.1 a 14.6 y la prevalencia de CUCI es de 37 a 246 y la EC de 26 a 201; en todos los casos, estos datos son por año y por 100 mil habitantes.

En América Latina existen pocos informes sobre la epidemiología de EII, aunque se ha sugerido una menor incidencia y un curso de enfermedad más leve.

En Puerto Rico, se ha informado una incidencia de 12.5 para CUCI y 5.9 para EC por 100 mil habitantes, por año

En México, recientemente se publicó un aumento en la incidencia de CUCI en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la última década, con 76 pacientes diagnosticados por año, comparada con la década anterior, con promedio de 28 pacientes por año. Lo cual es considerado actualmente un problema de salud nacional, siendo una patología de difícil diagnóstico, requiriendo atención en hospitales de segundo y tercer nivel, además de ser una enfermedad de altas tasas de complicaciones generando altos costos tanto en el tratamiento de la enfermedad y en la resolución de sus complicaciones las cuales pudieran ser prevenidas con mayor eficacia al tener en cuenta que antiTNF es el de elección que lleve a un mejor control tanto bioquímico, clínico, endoscópico e histológico (remisión profunda) en nuestra población mexicana y en especial en nuestro instituto.

7. HIPÓTESIS.

H0: No existe correlación en pacientes con EII con el uso de infliximab, adalimumab, certolizumab y actividad histológica remisión profunda.

H1: Si existe correlación en pacientes con EII con el uso de infliximab, adalimumab, certolizumab y remisión profunda.

8. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la correlación de actividad histológica y uso de anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de gastroenterología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre" del 2013-2018

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- I. Determinar tipo de EII
- II. Determinar el grado de actividad
- III. Determinar respuesta clínica, bioquímica, endoscópica e histológica
- IV. Describir los cambios histológicos encontrados al manejo posterior a terapia biológica.
- V. Determinar la remisión profunda de acuerdo con el tipo de antiTNF

10. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

10.1 Diseño y tipo de estudio.

Estudio observacional, analítico y retrospectivo, en el que se recolectaron datos de pacientes con diagnóstico por CIE-10 de enfermedad inflamatoria intestinal y hayan recibido tratamiento con antiTNF, atendidos en consulta externa y hospitalización el servicio de Gastroenterología del CMN "20 de noviembre" ISSSTE entre Enero 2013 y Diciembre 2018.

El registro de variables se realizará en tablas de Excel versión 2012, el análisis estadístico se realizará con el programa SPSS v.25.0 para Windows. Se utilizará estadística descriptiva para las características demográficas y clínicas. Para las variables cualitativas se hará uso de valores totales y porcentajes, para variables cuantitativas se usarán medidas de tendencia central como media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos, según sea el caso, de acuerdo con las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilck y kolmogorov-Smirnov).

Para el análisis de correlación intragrupo de la actividad histológica y uso de anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se utilizará prueba de Wilcoxon y

McNemar de acuerdo a el tipo de variable. Los valores de $p < 0.05$ serán considerados estadísticamente significativos.

10.2 Población de estudio.

Pacientes de 20 a 99 años de edad del CMN 20 de noviembre que cursen con diagnóstico confirmado de EII vistos en la clínica de EII, entre los periodos de enero 2013 a diciembre de 2018.

10.3 Universo de trabajo

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

10.4 Tiempo de ejecución.

01 de Mayo del 2019 a 1 de Agosto del 2019.

10.5 Esquema de selección.

10.5.1 Definición del grupo control.

No procede

10.5.2 Definición del grupo a intervenir.

Pacientes del servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, comprendidos entre el año 2012 al año 2018. Que cumplan con los criterios de inclusión.

10.5.3 Criterios de inclusión.

Pacientes registrados en el sistema electrónico del servicio de gastroenterología entre 01 de enero 2012 y 31 de diciembre 2018 con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal los cuales estén sometidos a tratamiento con terapia biológica. Tengan su expediente clínico completo.

Cuenten con colonoscopia, reporte histopatológico de muestras de colon e íleon.

Cuenten con perfil bioquímico completo (BH, QS, ES, VSG, PCR, PFH).

Tengan calculada la escala truelove Witts de actividad de la enfermedad clínica.

Cuenten con la escala de actividad histológica de Riley modificada en su expediente clínico.

Cuenta con escala endoscópica UCEIS.

10.5.4 Criterios de exclusión.

Expediente clínico incompleto

Pacientes sin estudios de gabinete completos

Paciente sin estudios de laboratorio completos

Pacientes sin estudios endoscópicos

Pacientes que no estén en tratamiento con terapia biológica

Pacientes que tengan menos de 12 semanas de instauración de terapia biológica

Pacientes que presenten alguna evento colateral resultado de la terapia biológica que condicione a suspensión del tratamiento

10.5.5 Criterios de eliminación.
<p>Pacientes en los que no se cuente con datos de las variables de análisis en el expediente.</p> <p>Pacientes que cuenten con los datos de las variables de análisis de manera externa a este centro médico nacional.</p>

10.6 Tipo de muestreo.
10.6.1 Muestreo probabilístico.

No procede

10.6.2 Muestreo no probabilístico.

Muestreo no aleatorizado por conveniencia

10.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

No aleatorizada por conveniencia.
 Se realizará el análisis de población de pacientes que acuden a este centro médico nacional de concentración enviados de todas las regiones del país a la clínica de enfermedad inflamatoria intestinal, contando con un número de 55 pacientes a la fecha con ese diagnóstico.

10.8 Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa (Años)	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento: la edad se suele expresar en años. Presente en documentación anexada en expediente clínico.
Sexo	Nominal (Hombre, Mujer)	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras, al hombre de la mujer, ya sea en seres humanos, plantas y animales, y estará definido por los gametos que produce. Presente en documentación anexada en expediente clínico
UCEIS	Nominal (Presente o ausente)	UCEIS consta de los siguientes tres descriptores y se calculó como una suma simple: patrón vascular (puntuación 0-2), sangrado (puntuación 0-3) y erosiones y úlceras (puntuación 0-3). Dado que se trataba de un estudio pragmático, se analizaron los patrones vasculares (puntuación 0-2), erosiones y úlceras (puntuación 0-3) según las imágenes colonoscópicas y el sangrado (puntuación 0-3) según los informes colonoscópicos que

		contenían la colonoscopia. Descripción del colonoscopista en el momento de la situación de sangrado. El rango en las puntuaciones UCEIS es de 0 a 8, que se estratificó en cuatro grados: remisión (0–1); leve (2–4); moderado (5–6); y severo (7–8).				
Escala MAYO	Nominal (Presente ausente)	0 punto	1 punto	2 punto	3 punto	
		Frecuencia de deposiciones	Normal (lo habitual para el paciente)	1 a 2 deposiciones > a lo normal	3 a 4 deposiciones > a lo normal	> a 4 deposiciones sobre lo normal
		Frecuencia de deposiciones	Sin sangrado	Sangrado visible en menos de 50% de las deposiciones	Sangrado visible en 50% o más de las deposiciones	Sólo sangre
		Apariencia endoscópica de la mucosa	Normal o enfermedad inactiva	Eritema, disminución patrón vascular y friabilidad leve	Eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones	Sangrado espontáneo o úlceras
		Evaluación global	Normal	Leve	Moderado	Grave
		Remisión: ≤ 2 puntos sin ningún subscore > 1; Leve: 3 a 4 puntos; Moderada: 5 a 8 puntos; Grave: 9 a 12 puntos.				
Índice de Truelove-Witts	Nominal (Presente ausente)	<p>La valoración de la actividad de la enfermedad en la CU es importante tanto para el pronóstico como para la decisión terapéutica a tomar, al igual que en el EC. Se han diseñado varios instrumentos para ello, y aunque ninguno está universalmente aceptado como standard, uno de los más utilizados el propuesto por Truelove y Witts en 1955 (1).</p> <p>LEVE</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 4 deposiciones/día sin o con pequeño sangrado - No fiebre - No taquicardia - Ligera anemia - VSG < 30 mm/hr <p>MODERADO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intermedio entre leve y severo <p>SEVERO</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 6 deposiciones/día con sangrado - Fiebre > 37.5°C - Frecuencia cardíaca > 90 latidos / minuto - Anemia con hemoglobina < 75% de normal - VSG > 30 mm/ hr 				
Escala de Montreal	Nominal (Presente ausente)	<p>Extensión (E).</p> <ul style="list-style-type: none"> • E 1 Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea). 				

		<ul style="list-style-type: none"> • E 2 Colitis izquierda (o colitis distal): afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico). • E 3 Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico. › Gravedad (S) • S 0 Colitis en remisión (colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad. • S 1 Colitis leve: presencia de cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG. • S 2 Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves. • S 3 Colitis grave: presencia de seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave 		
Albumina sérica	Cuantitativa continua (g/dl)	Se definió como una proteína que se encuentran en grandes cantidades a nivel sanguíneo. Permite mantener la presión osmótica del compartimento vascular (presión oncótica o coloidosmótica) en rangos adecuados, y supone un 54,31 % de la proteína plasmática total. Cuenta con carga eléctrica negativa. Se tomara en cuenta cuantitativamente la cantidad de Albumina sérica en mg/dl de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.		
Respuesta	Nominal (Presente o ausente)	La respuesta se define como la mejoría clínica y endoscópica, es decir, una disminución >30% en el índice de actividad, además de una disminución en el sangrado rectal y los subpuntajes endoscópicos.		
Remisión	Nominal (Presente o ausente)	La remisión se describe como la completa resolución de síntomas y/o cicatrización endoscópica de la mucosa.		
Remisión profunda (histológica)	Nominal (Presente o ausente)	La remisión se describe como la completa resolución de actividad inflamatoria a nivel histológico en la mucosa gastrointestinal mediante la escala de Riley.		
Recaída	Nominal (Presente o ausente)	La recaída es la exacerbación de síntomas en un paciente con CUCI establecida que había estado en remisión clínica, ya sea espontáneamente o después de tratamiento médico.		
Recaída temprana	Nominal (Presente o ausente)	Esto consiste en síntomas de actividad de la enfermedad en un periodo <3 meses después de lograr la remisión clínica.		
Patrón de recaída	Nominal (Presente o ausente)	La recaída puede ser rara (\leq una recaída/año), común (\geq 2 recaídas/año) o continua (síntomas persistentes de la CUCI activa sin un periodo de remisión).		
Actividad histopatológica de Riley	Nominal (Presente o ausente)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Sin actividad (sin neutrófilos)</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Grado 0</td> </tr> </table>	Sin actividad (sin neutrófilos)	Grado 0
Sin actividad (sin neutrófilos)	Grado 0			

modificada		extravasculares)		
		Biopsia normal o colitis inactiva	0	
		Actividad leve (solo neutrófilos de la lámina propia)		Grado 1
		Neutrófilos individuales dispersos	1	
		Parches de colecciones de neutrófilos	2	
		Infiltrado neutrofílico difuso	3	
		Actividad moderada (criptitis / abscesos de la cripta)		Grado 2
		<25% de criptas involucradas	4	
		25% –74% de criptas involucradas	5	
		>75% de criptas involucradas	6	
		Actividad severa		Grado 3
		Erosiones / úlceras	7	
Plaquetas	Cuantitativa continua (u/mcl)	Se originan en la fragmentación citoplasmática del megacariocito. Tienen forma de lente biconvexa (lenticular), se encuentran en una concentración que oscila entre 150 a 400 células x 10 ⁹ /L y tienen un tamaño de 0,5 a 2,5 µm. Se tomara en cuenta cuantitativamente el número de plaquetas en U/mcl de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en el expediente electrónico.		
Niveles de AST	Cuantitativa continua (UI/L)	Se definió como una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. Antes conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y que pueden ser utilizadas para identificar daño hepático y cardiaco (no tan específica para tejido hepático). Se tomara en cuenta cuantitativamente la cantidad de AST (aspartato aminotransferasa) sérica en UI/L de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.		
Niveles de ALT	Cuantitativa continua (UI/L)	Se definió como es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Anteriormente llamada transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), es una aminotransferasa más específicamente hepática. Se tomara en cuenta cuantitativamente la cantidad de ALT sérica en UI/L de tres meses previos o		

		tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.
Bilirrubina Total	Cuantitativa continua (mg/dl)	La bilirrubina es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados, esta degradación se produce en el bazo y se conjuga en el hígado. La Bilirrubina total es la suma de bilirrubina directa y bilirrubina indirecta. Se tomara en cuenta cuantitativamente la cantidad de Bilirrubina Total sérica en mg/dl al ingreso hospitalario y la última Bilirrubina Total sérica de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.
Hemoglobina sérica	Cuantitativa continua (mg/dl)	Se definió como una hemoproteína de la sangre, de masa molecular de 64.000 g/mol (64 kDa), de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones para su eliminación, tiene una estructura que consta de cuatro subunidades y forma parte de la familia de las hemoproteínas, porque contiene un grupo hemo. Se tomará cuantitativamente la cantidad de hemoglobina en g/dl de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico
Hematocrito sérico	Cuantitativa continua (%)	Se definió como el porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos. Se tomará cuantitativamente la cantidad de hematocrito medido en porcentaje (%), de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.
INR	Cuantitativa continua (seg)	Se definió como el tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición del factor tisular. Este parámetro permite medir la calidad de la vía extrínseca (así como la vía común) de la coagulación. Se tomara en cuenta cuantitativamente el INR en segundos de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.
Creatinina sérica	Cuantitativa continua (mg/dl)	Se definió como un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, considerándolo como un producto de desecho del metabolismo normal muscular, que se produce constantemente, y que tiene excreción renal, pueden ser indicativos de la función renal. Se tomara en cuenta cuantitativamente la cantidad de creatinina sérica en mg/dl de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.
Tiempo de Protrombina	Cuantitativa continua (seg)	El tiempo de protrombina, también conocido por las siglas PT (del inglés Prothrombin time), es una prueba de laboratorio que evalúa específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. El rango normal del PT varía entre 12 y 15 segundos. Se tomara en cuenta cuantitativamente el tiempo en segundos del tiempo de protrombina, de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.
Fosfatasa Alcalina	Cuantitativa continua (UI/L)	Es una enzima clasificada dentro de las hidrolasas. Se encuentra presente en todos los tejidos del organismo , particularmente alta en huesos, hígado,

		placenta, intestinos y riñón. Se tomara en cuenta cuantitativamente la cantidad de Fosfatasa Alcalina en U/L de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.
Gamaglutamil-Transferasa	Cuantitativa continua (UI/L)	Es una enzima hepatica, su presencia predomina a nivel de los hepatocitos, cataliza la transferencia de una porción de gamma-glutamil de glutatión a un receptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula agua y juega un papel clave en el ciclo de la gamma-glutamil, una vía para la síntesis y degradación de glutatión y de desintoxicación de drogas y xenobióticos. Se tomara en cuenta cuantitativamente la cantidad de GGTeN U/L de tres meses previos o tres meses posteriores al diagnóstico de cirrosis, registrado en expediente electrónico.
Prevalencia	Cuantitativa continua (%)	Es la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o periodo de tiempo, determinado.
Valor Predictivo Positivo	Cuantitativa continua (%)	Probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo.
Valor Predictivo Negativo	Cuantitativa continua (%)	Probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo.
Sensibilidad	Cuantitativa continua (%)	caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos
Especificidad	Cuantitativa continua (%)	caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Nominal (Presente o ausente)	Se definirá Se define enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como aquella condición en la que existe inflamación crónica del tubo digestivo. Se clasifica en colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada, según su evolución.

10.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Se realizara búsquedas en el archivo electrónico de consulta externa y hospitalización de los pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología desde el primero de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2018. Con diagnostico bioquímico, clínico, imagenológico, histológico y colonoscópico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de los que se revisara la historia clínica.

Se realizará una base de datos en Excel, tomando como parámetros las variables a ser analizadas en el presente estudio.

Las variables continuas se expresarán en media +/- desviación estándar.

Las variables categóricas se expresaran en frecuencia y porcentajes.

La comparación entre las variables cuantitativas con distribución normal se realizará mediante *t* de student y X² para variables cualitativas nominales categóricas.

Se utilizara la prueba U de Mann-Whitney en aquellas variables que resulten de distribución anormal.

Análisis univariable, y análisis multivariable en aquellas que resulten estadísticamente significativas.

Se considerará significancia con un valor de $p = 0.05$.

10.10 Procesamiento y análisis estadístico.

El análisis que se realizará con el software SPSS 23.0.

11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No procede

12. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es descriptivo, observacional, retrospectivo, sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

12.1 Consentimiento informado.

No se requiere al tratarse de un estudio descriptivo, observacional, y retrospectivo. Los datos serán obtenidos del expediente clínico así como de bases de datos del servicio de Gastroenterología, sin ser necesario entrevistar o contactar pacientes.

12.2 Conflicto de intereses.

No existe conflicto de intereses para la realización del estudio.

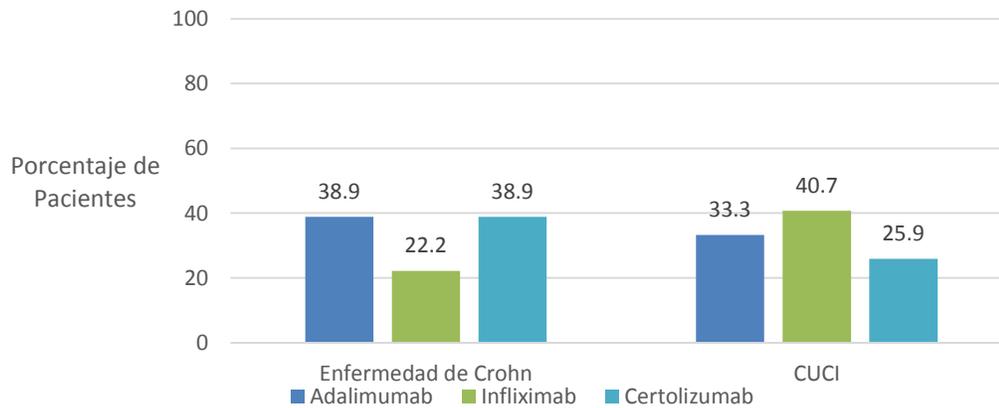
13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.
No se aplicará ningún tipo de intervención en el presente estudio.
14. RECURSOS.
14.1 RECURSOS HUMANOS.
Dr. Jesús Gerardo López Gómez Médico Adscrito del servicio de Gastroenterología del CMN 20 de Noviembre. Se encargara de asesorar cada actividad en el desarrollo del presente trabajo Dr. Dassaev Aleman Abitia, Residente del tercer año de Gastroenterología CMN 20 de Noviembre, se encargara de la recolección de todos los datos necesarios para la elaboración de este trabajo. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal atendidos en el servicio de Gastroenterología del CMN 20 de Noviembre.
14.2 RECURSOS MATERIALES.
Formularios para recolección de datos. Computadora. Programa de Windows Excel 2012 y SPSS v23.
14.3 RECURSOS FINANCIEROS.
No requiere recursos financieros.
15. RESULTADOS
En el presente estudio se observaron 18 pacientes con enfermedad de Crohn con un porcentaje de 61.1% con sexo masculino y 27 pacientes con CUCI con un 51.9% del sexo femenino. El Anti TNF mas utilizado en pacientes con enfermedad de Crohn fue el Adalimumab y Certolizumab en un porcentaje equitativo con un 38.9%, siendo infliximab el de menor uso, con el 22.2%. por otro lado, en los pacientes con EII tipo CUCI, se observó predominancia por parte de infliximab en un 40.7%, seguido de adalimumab con 33.3% y certolizumab con el 25.9%. (figura 1) La actividad de la enfermedad determinada por histopatología señalo que los pacientes con enfermedad de Crohn se encontraban en su mayoría con actividad moderada con un 66.7% y grave en el 33.3%. siendo en CUCI la predominancia en estados mas graves de la actividad con un 74.1%. (tabla 1)

TABLA 1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

VARIABLE	CROHN	CUCI
EDAD	45.8±16.4	52.5±16.2
SEXO		
MASCULINO	11(61.1%)	13 (48.1%)
FEMENINO	7(38.9%)	14(51.9%)
ANTI TNF		
ADALIMUMAB	7(38.9%)	9 (33.3%)
INFLIXIMAB	4(22.2)	11(40.7%)
CERTOLIZUMAB	7(38.9%)	7 (25.9%)
HISTOLOGÍA		
REMISIÓN	0	0
LEVE	0	0
MODERADA	12(66.7%)	7 (25.9%)
GRAVE	6(33.3%)	20 (74.1%)
PCR	5.2(0.8-52.1)	5 (1-55)

ANTI TNF.- ANTAGONISTA DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA; PCR.- PROTEÍNA C REACTIVA; CUCI.- COLITIS ULCEROSA CRÓNICA INESPECÍFICA

Figura 1.- Tipo de Biologico utilizado en EII



En relación con los índices de actividad en la enfermedad de Crohn se analizaron CDAI, HB, CDEIS, Resultados histopatológicos y valores de PCR. En todos se encontró una franca mejoría posterior a 12 semanas de inicio del manejo con biológico, logrando tener a la mayor parte de pacientes en remisión, CDAI 11(66.7%), HB 11(61.1%), CDEIS 8(44.4%), Histopatología 6(33.3%). (tabal 2)

TABLA 2 ENFERMEDAD DE CROHN: ÍNDICES DE ACTIVIDAD ACORDE A SEMANA 0 Y 12 DE TRATAMIENTO.

VARIABLE	SEMANA 0	SEMANA 12	P**
CDAI			
REMISIÓN	3 (16.7%)	12 (66.7%)	0.004
LEVE	4 (22.2%)	6 (33.3%)	0.687
MODERADO	7 (38.9%)	0	0.016
GRAVE	4 (22.2%)	0	0.125
HARVEY BRADSHAW			
REMISIÓN	0	11(61.1%)	0.001
LEVE	11 (61.1%)	6 (33.3%)	0.125
MODERADO	7 (38.9%)	1 (5.6%)	0.031
GRAVE	0	0	
CDEIS			
REMISIÓN	0	8 (44.4%)	0.008
LEVE	1 (5.6%)	8 (44.4%)	0.016
MODERADO	10 (55.6%)	2 (11.1%)	0.008
GRAVE	7 (38.9%)	0	0.016
HISTOPATOLOIG IA			
REMISIÓN	0	6 (33.3%)	0.031
LEVE	0	8 (44.4%)	0.008
MODERADO	12 (66.7%)	2 (11.1%)	0.002
GRAVE	6 (33.3%)	2 (11.1%)	0.125
PCR	12.4(0.8-52.1)	8.8(0-45.4)	0.071*

*.- PRUEBA DE WILCOXON; **.- MCNEMAR

De igual manera se estudiaron los índices de actividad en CUCI, donde se tomaron DAI, True Love Witts Modificado, MAYO endoscópico y resultados histopatológicos. De igual manera que en la enfermedad de Crohn, se observó una franca mejoría posterior a 12 semanas de manejo, logrando que la mayor parte de los pacientes llegaran a la remisión o mantenerse en un grado leve de actividad: True Love Witts Modificado con 10(37%) y 13(48%), índice MAYO endoscópico 7(25.9%) y 16(59.3%) y resultados histopatológicos con 7(25.9%) y 11(40.7%), con relación a remisión o actividad leve, respectivamente. (tabal 3)

TABLA 3 CUCI: ÍNDICES DE ACTIVIDAD ACORDE A SEMANA 0 Y 12 DE TRATAMIENTO.

VARIABLE	SEMANA 0	SEMANA 12	P*
DAI	7.37±2.3	4.37±1.64	<0.001**
TRUE LOVE WITTS MODIFICADO			
REMISIÓN	0	10 (37%)	0.002
LEVE	10 (37%)	13 (48%)	0.549
MODERADO	14 (51.9%)	4(14.8%)	0.006
GRAVE	3 (11.1%)	0	0.250
ÍNDICE DE MAYO ENDOSCÓPICO			
MAYO 0	0	7 (25.9%)	0.016
MAYO 1	5 (18.5%)	16 (59.3%)	0.001
MAYO 2	18 (66.7%)	4 (14.8%)	<0.001
MAYO 3	4 (14.8%)	0	0.125
HISTOPATOLÓGICO			
REMISIÓN	0	7 (25.9%)	0.016
LEVE	0	11 (40.7%)	0.001
MODERADO	7 (25.9%)	6 (22.2%)	1
GRAVE	20 (74.1%)	3 (11.1%)	<0.001

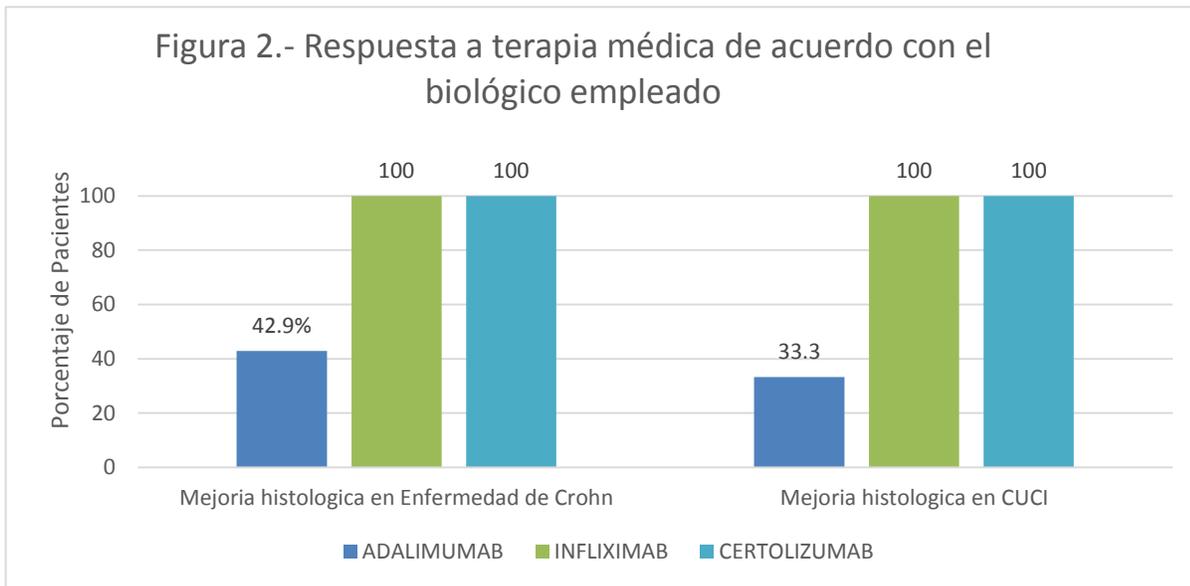
DAI.- ÍNDICE DE MARÍA; *.- PRUEBA DE MCNEMAR **.- PRUEBA T PARA VARIABLES RELACIONADAS

Finalmente se analizo la diferencia entre el uso de los diferentes Anti TNF y la mejoría del paciente, ya sea lograr la remisión o disminuir la actividad presentada previo al manejo con biológico; de lo anterior se observó de manera evidente la inferioridad del adalimumab en relación con Infliximab y certolizumab, ya sea para enfermedad de Crohn o CUCI. (Tabla 4, figura 2)

TABLA 4 MEJORÍA HISTOPATOLÓGICA DE ACUERDO CON ANTI TNF UTILIZADO

VARIABLE	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	CERTOLIZUMAB	P
MEJORIA CROHN	3 (42.9%)	4(100%)	7(100%)	0.009*
MEJORIA CUCI	3 (33.3%)	11 (100%)	7 (100%)	<0.001**

*.- PRUEBA EXACTA DE FISHER; **.- CHI CUADRADA DE PEARSON



16. DISCUSION

Este es un estudio que no cuenta con algún antecedente en población mexicana, donde se busca establecer la respuesta de los Anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal a nivel histológico, demostrando de esta manera que Anti-TNF tiene mejores resultados a nivel histológico, siendo este el ultimo nivel de curación de nuestro pacientes demostrado hasta este tiempo.

En el presente estudio se observaron 18 pacientes con enfermedad de Crohn con un porcentaje de 61.1% con sexo masculino y 27 pacientes con CUCI con un 51.9% del sexo femenino.

Guardiola J, et al. En el año de 2017 en EU. La curación histológica es un marcador sólido de la eficacia del tratamiento en la CU, pero si se necesita un estudio para alcanzar el objetivo de la terapia que sea alcanzable y económico, será necesario realizar más estudios. Mientras tanto, la evaluación histológica puede ser útil en la práctica clínica para identificar a aquellos pacientes con remisión endoscópica pero con actividad persistente histológica que tienen un alto riesgo de recaída clínica. Parece razonable no disminuir ni interrumpir la terapia de mantenimiento en este grupo de pacientes, verificar la no adherencia o posiblemente optimizar el tratamiento con salicilatos o esteroides no sistémicos. En nuestro estudio quedo demostrado la eficacia con una curación histológica considerable sobre todo en los pacientes que utilizaron certolizumab, teniendo en nuestro grupo de pacientes u 100% de respuesta a nivel histológico para este Anti-TNF, lo cual correlaciona con la clínica y con la actividad endoscópica de este grupo de pacientes.

Mahmoud H Mosli et al. 2017 se realizó un metanálisis de búsqueda en la base de datos Cochrane un total de 30 scores que evalúan la actividad histológica de la mucosa de colon e intestino delgado llegando a la siguiente conclusión. Los índices histológicos identificados han sufrido varios aspectos de las pruebas de validación, ninguna de las medidas identificadas por esta revisión sistemática está completamente validada. Para determinar el punto final óptimo para la curación histológica en la CU, se requiere más investigación. En nuestro estudio se utilizó el índice de actividad histológica de Riley el cual fue de gran utilidad para poder correlacionar con la actividad endoscópica, clínica y laboratorial.

Konstantinos H. Katsanos et al. En el año de 2017. Durante muchas décadas, el objetivo del tratamiento en la colitis ulcerosa (CU) ha sido la remisión clínica, definida como una resolución completa de los síntomas. Aunque todavía no es un tratamiento estándar, en los últimos años, el tratamiento médico también se ha centrado en la curación de la mucosa como un punto final importante, junto con la remisión clínica. Sin embargo, se ha informado de que hasta un 40% de los pacientes tienen una actividad histológica inflamatoria a pesar de haber alcanzado una remisión clínica y endoscópica y que la actividad histológica se ha asociado con un mayor riesgo de recaída clínica, colectomía y displasia. En efecto en nuestro estudio al contrario que en este, nuestro grupo poblacional tuvo una mejoría significativa a nivel histológico solo en los pacientes con infliximab y cetolizumab. Sin embargo cabe destacar que los pacientes que menor correlación tuvieron a nivel histológico y su actividad endoscópica y clínica fueron a los que se encontraban con terapia a base de adalimumab el cual fue el Anti-TNF con menor efecto a nivel histológico y por tanto en nuestra población el menos recomendable para el caso.

Las fortalezas de nuestro estudio es la gran disponibilidad de fármacos Anti-TNF que se pueden ofrecer a nuestra población derechohabiente del Centro Médico Nacional 20 De Noviembre contando con el mayor número de terapias biológicas para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, esto en comparación con otros centros hospitalarios de México, lo cual nos dio la fortaleza de evaluar en población mexicana esos fármacos Anti-TNF, que llega a enriquecer la experiencia en población mexicana para los médicos gastroenterológicos y sus futuros usos y decisiones de que Anti-TNF utilizar en esta población mexicana.

Una de las debilidades de nuestro estudio es que la muestra a pesar de ser un centro de referencia es poca para poder transpolar con toda seguridad los resultados a toda la población mexicana.

Otra limitación de nuestro trabajo es que es un trabajo retrospectivo y observacional lo cual hace que carezca de estadística analítica limitada.

17. CONCLUSIONES

En el presente estudio se demostró la correlación de actividad histológica y uso de anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Tanto para enfermedad de Crohn como para CUCI se encuentra una respuesta muy alta con el manejo biológico, sin embargo, es mucho menor si se utiliza adalimumab en comparación a infliximab y certolizumab, mostrando una diferencia significativa con una “p” de 0.009 para enfermedad de Crohn y <0.001 para CUCI. Lo anterior fue consistente con las escalas de actividad clínica y endoscópica, ya que mostraron los mismos resultados, demostrando la utilidad de estas, ya que los valores obtenidos por histología representan una excelente forma de valorar una remisión profunda.

Si bien los resultados son evidentes se debe mencionar que la muestra es pequeña, por lo que un estudio a mayor escala podría aportar datos con un mayor valor estadístico. Así también la replicación de estos resultados en otros hospitales aportaría valides externa.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749.
3. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625.
4. de Jong MJ, Huibregtse R, Masclee AAM, et al. Patient-Reported Outcome Measures for Use in Clinical Trials and Clinical Practice in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:648.
5. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:384.
6. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:857.
7. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1311.
8. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative

- colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107:3.
9. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:431.
 10. Höie O, Wolters F, Riis L, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1692.
 11. Ha CY, Newberry RD, Stone CD, Ciorba MA. Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:682.
 12. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA. Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study. *Gastroenterology* 1983; 85:1.
 13. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133:412.
 14. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:483.
 15. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141:1194.
 16. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:260.
 17. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:614.
 18. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, et al. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77:898.
 19. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875.
 20. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2-6.
 21. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic or unnecessary toys *Gut* 2006; 55: 426-31.
 22. Lee SD, Cohen RD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 119-32.
 23. Satsangi J, Siverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 1-15.

24. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
25. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
26. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 746-74.
27. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémman M, Söderholm J, Colombel JF et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
28. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein Ch, Brandt SR et al. Toward and integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5A-36A.
29. Nos P, Clofent J. Enfermedad de Crohn. En Ponce J (editor) *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas*. AEG. Elsevier. Barcelona, 2010:293-304.
30. Gisbert JP, Gomollón F, Hinojosa J, López San Román A. Adherence of gastroenterologist to European Crohn's and Colitis Organisation consensus on ulcerative colitis: a real-life survey in Spain. *J Crohns Colitis* 2010;4:567-574.
31. Singh S, Graff LA, Bernstein ChN. Do NSAIDs, Antibiotics, Infections or Stress Trigger Flares in IBD *Am J Gastroenterol* 2009;104:1298-1313.
32. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462.
33. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, et al. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1063.
34. Foo WC, Papalás JA, Robboy SJ, Selim MA. Vulvar manifestations of Crohn's disease. *Am J Dermatopathol* 2011; 33:588.
35. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.