



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"USO DE BIOLÓGICO EN COLITIS ULCEROSA EXPERIENCIA DEL
SERVICIO DE COLOPROCTOLOGÍA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA "DR. ANTONIO FRAGA
MOURET""**

**T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
COLOPROCTOLOGIA**

**P R E S E N T A:
DR. ORTIZ AMADOR MIGUEL**

**ASESORES DE TESIS:
DR. CENICEROS RODRIGO ALBERTO
DR. ARENAS OSUNA JESÚS**

CIUDAD DE MÉXICO 06 DE MARZO DEL 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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Rodrigo Alberto Ceniceros

Titular del curso especialización en Coloproctología

Dr. Miguel Ortiz Amador.

Médico Residente de Coloproctología

NÚMERO DE REGISTRO: R - 2019 – 3501 – 145

ÍNDICE:

RESUMEN.....	5
SUMMARY.....	6
ANTECEDENTES.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	52
BIBLIOGRAFÍA.....	53
ANEXOS.....	58

Resumen

“USO DE BIOLÓGICO EN COLITIS ULCEROSA EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE COLOPROCTOLOGÍA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA “DR. ANTONIO FRAGA MOURET””

Rodrigo Alberto Ceniceros &, Arenas Osuna Jesús,* Miguel Ortiz Amador,#

& **Coloproctología**, Titular de curso de coloproctología, **HECMNR, IMSS.**

***Cirugía General**, Jefe de División de Educación en Salud, **HECMNR, IMSS.**

Coloproctología, Residente de segundo año de coloproctología, **HECMNR, IMSS.**

Objetivo: Con el objetivo de conocer la respuesta clínica, endoscópica y completa al tratamiento con terapia biológica en pacientes con colitis ulcerosa refractaria

MATERIAL Y METODOS: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en sujetos con diagnóstico de colitis ulcerosa en tratamiento con terapia biológica en el periodo comprendido del 01 Marzo 2014 al 28 de Febrero de 2019, se analizó la: evolución clínica, hallazgos endoscópica, a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva , chi cuadrada

RESULTADOS: Se observó que con el uso del infliximab la respuesta clínica y endoscópica a los 6 meses fue de 100%, 100% al año disminuyó la respuesta clínica a 90%, y endoscópicamente al 30%, a los 24 meses 66.66%, 16.66% respectivamente, a los 36 meses de 80%,20% y a los 48 meses de 33.33%, 33.33% respectivamente, la respuesta a base de Adalimumab fue de 0% a los 6 meses y a los 36 se encontró una respuesta clínica del 100% sin respuesta endoscópica y completa.

CONCLUSIONES: El uso de terapia biológica en pacientes con colitis ulcerosa es efectiva para inducir el mantenimiento de la remisión.

PALARAS CLAVE: colitis ulcerosa, terapia por objetivos, curación de la mucosa, remisión clínica, remisión completa, infliximab, adalimumab.

SUMMARY

“Biological use in Ulcerative Colitis experience of the Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Rodrigo Alberto Ceniceros &, Arenas Osuna Jesús,* Miguel Ortiz Amador,#

& **Coloproctología**, Titular de curso de coloproctología, **HECMNR, IMSS.**

***Cirugía General**, Jefe de División de Educación en Salud, **HECMNR, IMSS.**

Coloproctología, Residente de segundo año de coloproctología, **HECMNR, IMSS.**

MATERIAL AND METHODS: Descriptive, observational and retrospective study in patients diagnosed with ulcerative colitis in management with biological therapy in the period from 01 March 2014 to February 28, 2019 in charge of the Coloproctology service in patients who meet inclusion criteria and exclusion, clinical records and abstracts for biological authorization will be collected and the following aspects will be analyzed: clinical response, endoscopic response, complete response (clinical and endoscopic) in patients undergoing management with biological therapy.

RESULTS: the clinical, endoscopic and complete response to infliximab treatment at 6 months was 100%, 100% and 100% respectively, at 12 months 90%, 30% and 30% respectively, at 24 months 66.66% , 16.66% and 16.66% respectively, at 36 months of 80%, 20% and 20% respectively and at 48 months of 33.33%, 33.33% and 33.33% respectively, the response based on Adalimumab was 0% at 6 months At 36, a 100% clinical response was found without complete and endoscopic response.

CONCLUSIONS: The use of biological therapy in patients with ulcerative colitis is effective in inducing remission and maintenance.

KEY WORDS: ulcerative colitis, target therapy, mucosal healing, clinical remission, complete remission, infliximab, adalimumab.

Antecedentes

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI).

Colitis ulcerosa.

La CU es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la mucosa del recto con extensión de proximal hacia el ciego. Es crónica e incurable y se presenta con episodios de recaída y remisión lo que hace que su tratamiento sea muchas veces complejo. ⁽¹⁾ Puede tener una presentación insidiosa o presentarse como colitis fulminante o megacolon tóxico poniendo en riesgo la vida y la función del paciente. ⁽²⁾⁽³⁾

Tratamiento médico de colitis ulcerosa.

El tratamiento médico de la CU está basada principalmente en la severidad de la enfermedad, distribución de la enfermedad y el patrón de la enfermedad. Los objetivos del tratamiento son lograr la remisión sin esteroides, inducir y mantener la mucosa sana, remisión clínica de la enfermedad, mantención de la función gastrointestinal normal, prevenir cirugías, hospitalizaciones y discapacidad, todo lo cual se traduce en una mejor calidad de vida para el paciente. ⁽⁴⁾

Clasificación de acuerdo a la Extensión de la enfermedad

La extensión de la enfermedad tiene un impacto sobre el manejo del paciente y la elección del sistema de entrega de los medicamentos; ya sea de manera tópica u oral, al igual que determina el tiempo y la frecuencia de la vigilancia. La extensión de la enfermedad es definida por video colonoscopia como la extensión máxima macroscópica durante el estudio. Es clasificada por Montreal de acuerdo a la extensión ([anexo 1](#)) en E1 o proctitis,

potencialmente al alcance de la terapia rectal tópica, E2 o proctitis izquierda y E3 o extensa, estas últimas candidatas a terapia oral y tópica.⁽⁵⁾

Clasificación de acuerdo a la severidad de la enfermedad.

La severidad de la enfermedad tiene un impacto sobre la modalidad del tratamiento y la ruta de administración, entre los índices más utilizados para CU se encuentra la clasificación de Truelove y Witss ([anexo 2](#)). Originalmente propuesta en 1955, continua siendo el estándar de oro para una rápida identificación de pacientes que requieren manejo intrahospitalario y tratamiento intenso. Está formado por una combinación de hallazgos clínicos y parámetros de laboratorio generando de acuerdo a la puntuación estadios de actividad de enfermedad en inactiva, brote leve, Moderado y grave.⁽⁶⁾

Esta clasificación nos aporta diferentes conceptos importantes a considerar durante el tratamiento: La remisión o enfermedad inactiva se define como la completa resolución de síntomas (menor a tres evacuaciones al día sin sangre) y cicatrización endoscópica de la mucosa. La respuesta a tratamiento es definida 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.

Durante el transcurso de la enfermedad los pacientes con remisión de la enfermedad pueden presentar recaída definida como la exacerbación de síntomas en un paciente con CUCI establecida que había estado en remisión clínica. De acuerdo a los patrones de recaída los pacientes pueden tener un patrón raro, definido como menor a una recaída por año, común, mayor a dos recaídas por años o enfermedad continua definido como pacientes con síntomas persistentes de CUCI activa sin un periodo de remisión.⁽⁷⁾

En el contexto del incremento potencial del uso de modificadores de la enfermedad, tales como inmunomoduladores y biológicos, existe un aumento en el interés de desarrollar escalas de actividad endoscópica e histológica que nos hablen sobre respuesta a tratamiento. Diferentes índices para observar la respuesta a tratamiento se han propuesto, entre los cuales destacan índices no invasivos e invasivos. El índice de mayo ha sido utilizado en múltiples ensayos clínicos y se ha convertido en el estándar para la medición

de actividad de la enfermedad en adultos durante los ensayos clínicos al tomar en cuenta aspectos clínicos y endoscópicos. La curación de la mucosa en CU está asociada con un menor riesgo de recaída, hospitalización, Colectomía y neoplasia, “la curación de la mucosa” puede variar entre eritema ligero, granularidad y friabilidad. ⁽⁸⁾

El índice de actividad de colitis ulcerosa (UCDAI) ([anexo 3](#)) consiste en una escala con 4 ítems: frecuencia de heces, sangrado rectal, hallazgos en la proctosigmoidoscopia flexible y la evaluación clínica global. Obteniendo puntajes que varían entre 0 a 12 puntos. La respuesta completa (remisión) se define como la resolución completa de la frecuencia normal de heces, sin sangrado rectal, evaluación clínica global de 0 y hallazgos endoscópicos normales. La respuesta parcial requiere una mejora (una disminución mínima de 1 punto desde el inicio) en la evaluación clínica global y una mejora en al menos otra evaluación clínica (frecuencia de las heces, sangrado rectal, evaluación funcional del paciente y hallazgos endoscópicos). Diferentes estudios utilizan subíndices de la escala de mayo (subíndice endoscópico) para la evaluación de respuesta y mantenimiento con diferentes fármacos. ⁽⁹⁾

Otros factores que son de valor para el tratamiento en pacientes con CU son la edad, pacientes jóvenes menores a 40 años tienden a tener una enfermedad más agresiva y requieren de terapia modificadora de la enfermedad de manera temprana y se asocian con una mayor tasa de cirugía en comparación con pacientes que presentan su enfermedad en edades avanzadas, por lo que puede ser clasificada de acuerdo a la edad de presentación en A1: menor a 16 años, A2: 16 a 40 años y A3; mayor a 40 años. La presencia de colangitis esclerosante primaria otorga un mayor riesgo de displasia y cáncer asociado.

Tratamiento de la enfermedad de acuerdo a la extensión y la actividad de la enfermedad.

El tratamiento de CU comprende dos grandes pasos, la inducción a la remisión y el mantenimiento de la remisión de los síntomas para mejorar la calidad de vida, reducción a

largo plazo de uso de cortico esteroides y la minimización del riesgo de cáncer, el tratamiento deberá estar basado de acuerdo al sitio de la enfermedad, la actividad de la enfermedad, la respuesta a tratamiento previa y la presencia o no de efectos adversos a los medicamentos utilizados. Actualmente se cuenta con diferentes agentes útiles para el manejo de CUCI entre los que destacan los derivados 5-aminosalicilato (5-ASA), esteroides tópicos y sistémicos, inmunomoduladores (tiopurinas), Inhibidores de la calcineurina y terapia biológica.

Tratamiento para la inducción a la remisión

La proctitis (E1) con actividad leve a moderada deberá ser tratada con mesalazina tópica, con alternativa de enemas. Puede ser utilizada en combinación con mesalazina oral. A su vez estos medicamentos tienen mejor efectividad que los esteroides tópicos. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ La proctitis refractaria podrá requerir esteroides sistémicos, inmunosupresores o biológico.^{(12)(13) (14) (15).}

La colitis ulcerativa (E2) izquierda con actividad leve a moderada deberá ser tratada inicialmente con enemas de amino salicilatos combinado o no con mesalazina oral. Las dosis pueden ser divididas o en una sola dosis con la misma efectividad que dosis fraccionadas. ⁽¹⁶⁾ En la colitis izquierda el uso de corticoesteroides están indicados en enfermedad con actividad moderada a severa o en pacientes con actividad leve que no responden a tratamiento convencional.

La colitis ulcerativa extensa (E3) deberá ser tratada inicialmente con el uso combinado de enemas de mesalazina y oral. Los esteroides sistémicos son apropiados en pacientes con actividad moderada a severa o en pacientes con actividad leve que no responden a tratamiento con mesalazina. ⁽¹⁷⁾

Durante el tratamiento de la enfermedad de CU los pacientes pueden presentar enfermedad refractaria a esteroides definida como enfermedad activa a pesar de una dosis

de prednisona de hasta 0.75 mg/kg/día al igual que dependiente de esteroides definida como pacientes incapaces a reducir dosis de esteroides por debajo de 10 mg/día dentro de los primeros 3 meses de tratamiento sin una enfermedad recurrente activa o la recaída en los primeros 3 meses de haber discontinuado los esteroides. En caso de presentar enfermedad refractaria o dependiente las opciones de tratamiento incluyen ciclosporina, terapia biológica o cirugía. ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Mantenimiento de la remisión.

El objetivo de la terapia de mantenimiento en CU es la remisión de la enfermedad libre de esteroides, resolución de los síntomas y curación endoscópica de la mucosa al igual que disminuir la frecuencia de recaídas y evitar la evolución natural de la enfermedad. Dependiendo del medicamento con el que se logra la remisión se puede continuar para tener el mantenimiento. En presencia de pacientes esteroide refractarios, esteroides dependientes, inmunomoduladores refractarios la terapia debe cambiarse por medicamentos más complejos. La terapia biológica anti-FNT- α (infliximab, adalimumab y golimumab) es indicada en paciente con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional en pacientes con CUCI de cualquier extensión.

Terapia por objetivos

El tratamiento terapéutico de las enfermedades inflamatorias intestinal ha tenido, en el pasado, una adaptación de acuerdo a la presentación clínica del paciente. De acuerdo a la presentación de la enfermedad y los síntomas se realiza el uso guiado de terapia médica con la esperanza de prevenir la progresión de la enfermedad. El uso de terapia escalonada que implica intensificar el tratamiento con la reevaluación ante a respuesta del mismo tiene problemas fundamentales como el retraso de inicio de terapia altamente efectiva en población de alto riesgo y pobre correlación con síntomas y actividad de la enfermedad definida endoscópicamente. Desde la aparición de los agentes biológicos el tratamiento de CU, ha empezado a centrarse en parámetros objetivos más que subjetivos como

biomarcadores inflamatorios, curación de la mucosa y la resolución de la sintomatología de la enfermedad. ⁽²⁰⁾

El concepto relativamente nuevo de la terapia por objetivos es una metodología creciente, debido a que el tratamiento basado en los síntomas es insuficiente para prevenir las complicaciones de la enfermedad. La terapia por objetivos basada en parámetros clínicos, endoscópicos y biomarcadores permite una monitorización más cercana para poder obtener una remisión prolongada, disminuir las exacerbaciones y complicaciones. La terapia por objetivos implica la identificación de objetivos primarios determinados a cumplirse por el tratamiento, seguido por la optimización de tratamiento y una monitorización regular hasta lograr dichos objetivos.

Estos objetivos han sido identificados para el tratamiento de la enfermedad de CU. Presenta objetivos primarios (clínico y endoscópico) y secundarios. Los objetivos clínicos primarios clínicos definidos como la resolución del sangrado rectal y normalización en el número de evacuaciones y los objetivos primarios endoscópicos o remisión endoscópica definido como la resolución de la friabilidad y ulceración en la rectosigmoidoscopia flexible o colonoscopia (Mayo 0-1) a los 3 meses del inicio de la terapia. Entre los objetivos secundarios la medición de biomarcadores como Proteína C reactiva y Calprotectina fecal son de utilidad para valorar la inflamación y el monitoreo de la enfermedad, al igual que valorar el riesgo de recaída y la remisión histopatológica. [\(Anexo 5\)](#) ⁽²¹⁾

Terapia biológica en colitis ulcerosa

La terapia con anti factor de necrosis tumoral tipo alfa ha revolucionado el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Desde los años 1990's, el incremento en el uso de anti FNT- α ha disminuido las tasas de cirugía. A pesar de nuevos fármacos se estima que aproximadamente 10% de los pacientes con CU requerirán Colectomía dentro de los primeros 10 años del diagnóstico e incluso después de la cirugía un tercio de los pacientes presentaran complicaciones. ⁽²²⁾ El uso de terapia biológica ha logrado cumplir con los

objetivos del tratamiento y con ello modificado la evolución de la enfermedad mejorando la calidad de vida de los pacientes.

El factor de necrosis tumoral alfa es una importante citoquina proinflamatoria envuelta en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales y ha emergido como un importante blanco terapéutico. Las metas del tratamiento biológico incluyen la inducción y el mantenimiento de la enfermedad, la curación de la mucosa y el ahorro de esteroides mejorando la calidad de vida de los pacientes, evitar la discapacidad y la progresión natural de la enfermedad.⁽²³⁾

Actualmente dos clases de biológicos están disponibles para el tratamiento de CU: anti FNT- α (Infliximab, adalimumab y golimumab) y anti integrinas (vedolizumab). El desarrollo de la terapia biológica ha agregado una opción de tratamiento importante, principalmente para pacientes con enfermedad moderada a severa que no responde a otras terapias. Sin embargo la terapia biológica no siempre es efectiva para lograr la remisión y mantenimiento, reportando tasas de respuesta clínica para la remisión del 45% y tasas de mantenimiento del 35% a un año en pacientes con uso de infliximab y 32% a un año con el uso de adalimumab. A pesar de las respuestas previamente establecidas el uso de anti TNF- está asociado con unas menores tasas de hospitalizaciones y cirugía.⁽²⁴⁾

Anti-factor de necrosis tumoral alfa: Infliximab.

Es un anticuerpo monoclonal quimérico de origen 75% humano y 25% murino, con alta especificidad y afinidad por el FNT- α , cuyo mecanismo de acción consiste en la neutralización de FNT- α produciendo una reacción de citotoxicidad mediada por células y la inducción de apoptosis por linfocitos T⁸. Cuenta con una vida media de 10 días y la vía

de administración es intravenosa. La dosis para inducir la remisión en CU es 5 o 10 mg/kg en las semanas 0,2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas.

ACT 1 Y ACT 2 son estudios que demostraron la utilidad de infliximab para la inducción y el mantenimiento de enfermos con CU de actividad moderada a grave sin respuesta a tratamiento convencional. En el estudio ACT1 364 pacientes recibieron tratamiento con infliximab (5 mg/kg o 10mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2,6 y luego cada 8 semanas, se realizó un seguimiento para los pacientes a la semana 54, donde se encontró que la respuesta clínica fue del 19.8% (grupo placebo), 45.4% (5mg/kg) y 44.3% (10mg/kg). En el estudio ACT 2 Pacientes que lograron remisión fueron valorados a las 30 semanas para determinar las tasas de mantenimiento de remisión clínica con resultados de 10.6% (grupo placebo), 33.9 (5mg/kg) y 35.8% (10mg/kg) dando como resultado que el uso de infliximab para la inducción y mantenimiento de la remisión son efectivos en colitis ulcerativa crónica idiopática. ⁽²⁵⁾

Terapia combinada con inmunomoduladores.

La terapia combinada de un agente anti-FNT- α con un inmunomodulador es superior a la monoterapia con un agente anti-FNT- α o azatriopina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en cuanto a respuesta, remisión clínica, curación de la mucosa y remisión libre de esteroides. El estudio UC SUCCESS es un ensayo aleatorizado doble ciego, que evaluó la eficacia de la terapia combinada de infliximab y tiopurinas (azatriopina) en pacientes con CU. A la semana 16, un porcentaje más alto de pacientes con terapia combinada lograron remisión clínica libre de esteroides comparados con la monoterapia se observó una mejora en la puntuación de la clínica mayo. En el ensayo COMMIT donde se evaluó el tratamiento combinado de infliximab con metrotexate no encontró diferencias significativas por lo que su uso no se recomienda como terapia combinada. ^{(26) (27)}

Adalimumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal (IgG1 100% humanizada) dirigido contra el anti-FNT- α su mecanismo de acción es la inducción de apoptosis. Su vida media es de 12 a 14 días

y la vía de administración es subcutánea, la dosis para inducción de remisión son 160mg semana 0, 80 mg semana 2 y 40 mg cada 2 semanas.

La eficacia de adalimumab para la remisión de pacientes con CU de moderado a severo fue probada por el estudio ULTRA1, un ensayo de 8 semanas multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de fase 3, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con adalimumab 160/80mg , 80/40mg o placebo a la semana 8 la remisión clínica fue de 9.2% (placebo), 10% (80/40mg) y 18.5% (160/80mg), encontrando la efectividad del medicamento para inducir la remisión de la enfermedad ⁽²⁸⁾ En el estudio ULTRA 2, un ensayo de 52 semanas, evaluó la eficacia de adalimumab en la inducción y el mantenimiento de remisión clínica, asignando a 2 grupos adalimumab 160mg en semana 0, 80mg en semana 2 y 40mg cada 2 semanas hasta la semana 52 y grupo placebo, encontrando una respuesta clínica del a la semana 52 del 30.2% en el grupo de estudio contra el 18.3 en el grupo control.⁽²⁹⁾

Golimumab

Es un anticuerpo monoclonal anti-FNT- α de origen humano administrado subcutáneamente utilizado en pacientes con CU moderada a severa, su eficacia fue comprobada por el estudio PURSUIT-SC donde se administró golimumab de 100mg/50mg (dosis única), 200mg y 100mg cada 2 semanas o 400mg y 200mg cada 2 semanas, observando una disminución en la puntuación de mayo. Siendo aprobado para su uso en remisión y mantenimiento de la enfermedad. ⁽³⁰⁾

Resistencia a terapia biológica.

El desarrollo de anticuerpos contra los medicamentos es conocido como un factor que contribuye a la pérdida de respuesta a terapias biológicas, y se ha reportado con el uso del adalimumab (20%) y hasta el 60% de los pacientes con infliximab. Esta pérdida de respuesta puede ser minimizada con la optimización del medicamento (incremento en la

dosis o el tiempo de aplicación) o el uso concomitante de inmunomoduladores los cuales suprimen la formación de anticuerpos y puede reestablecer la respuesta clínica a la terapia biológica. ^{(31) (32) (33) (34)}

Efectos adversos con el uso de terapia biológica.

La mayoría de los efectos adversos con la terapia anti-FNT- α son relacionados con la aplicación de los medicamentos. Entre los que destacan reacciones a la infusión de infliximab y responden adecuadamente a la aplicación de antihistamínicos, paracetamol y ocasionalmente esteroides. Las reacciones anafilácticas que son raras pero se encuentran descritas en la literatura. Las infecciones continúan siendo la preocupación principal con el uso de la terapia biológica. La sepsis activa son contraindicaciones para aplicación del tratamiento por el riesgo de septicemia. También se ha asociado con infecciones oportunistas como la tuberculosis. Otras asociaciones con el uso de terapia anti-FNT- α son los neoplasias linfoproliferativas (linfoma) y neoplasias. ⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de conocer la respuesta clínica, endoscópica y completa al tratamiento con terapia biológica en pacientes con colitis ulcerosa refractaria que han tenido manejo actual y previo con terapia biológica (infliximab o adalimumab) para la remisión y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad en el servicio de Coloproctología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”, se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en pacientes con colitis ulcerosa refractaria a tratamiento convencional con tratamiento actual o previo con terapia biológica (infliximab o adalimumab) con protocolo completol a cargo del servicio de Coloproctología en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza (HECMNR) “Dr. Antonio Fraga Mouret”, en el período comprendido del 01 Marzo 2014 al 28 de Febrero de 2019, recabando la información de los expedientes clínico y electrónico, resúmenes para autorización de terapia biológica y hojas de autorización de inicio de terapia biológica por torre de control.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron pacientes mayores a 16 años de edad con diagnóstico de colitis ulcerosa refractaria establecido por el servicio de Coloproctología en tratamiento actual o previo con terapia biológica en el periodo comprendido del 01 Marzo 2014 al 28 Febrero 2019, aprobados por torre de control del hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza (HECMNR) “Dr. Antonio Fraga Mouret”, previo a completar el protocolo para inicio de terapia biológica. Los criterios de exclusión para el estudio fueron expedientes incompletos y falta de autorización de uso de biológico.

El cálculo de muestra fue a conveniencia del investigador con el total de pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa refractaria a tratamiento convencional, con tratamiento actual o previo con terapia biológica a cargo del servicio de coloproctología. Una vez completada la muestra se recabaron los expedientes clínicos, electrónicos, resúmenes para autorización de terapia biológica y autorizaciones por torre de control para inicio de la misma recabando las siguientes variables de interés, sexo, IMC, antecedentes personales patológicos, antecedentes heredofamiliares, tabaquismo, edad de diagnóstico de la

enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, extensión de la enfermedad, severidad de la enfermedad, tipo de biológico utilizado, tiempo de uso de biológico y causa por la cual se suspende la terapia biológica.

Todos nuestros pacientes recibieron infusiones intravenosas de infliximab a 5mg/kg en la semana 0, 2, y 6 y posteriormente cada 8 semanas, los pacientes con adalimumab recibieron aplicación subcutánea de 160mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, y 40 mg en la semana 6 y posteriormente cada 2 semanas. Se definió como respuesta clínica a un puntaje obtenido ≤ 2 en el subíndice clínico de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) con la suma de puntaje obtenido en frecuencia de deposiciones y sangrado rectal, se definió como respuesta endoscópica a un puntaje ≤ 1 en el subíndice endoscópico de mayo, al obtener ambos resultados, se definió como respuesta completa a tratamiento biológico a la presencia de respuesta clínica y endoscópica.

Las variables de interés se captaron y la información se almaceno en una base de datos creada en EXCEL (Microsoft Office), los documentos quedaran foliados y están bajo custodia del investigador como información para la sustentación de los resultados. Al Obtener las variables de interés se analizaron con el programa SPSS versión 25.

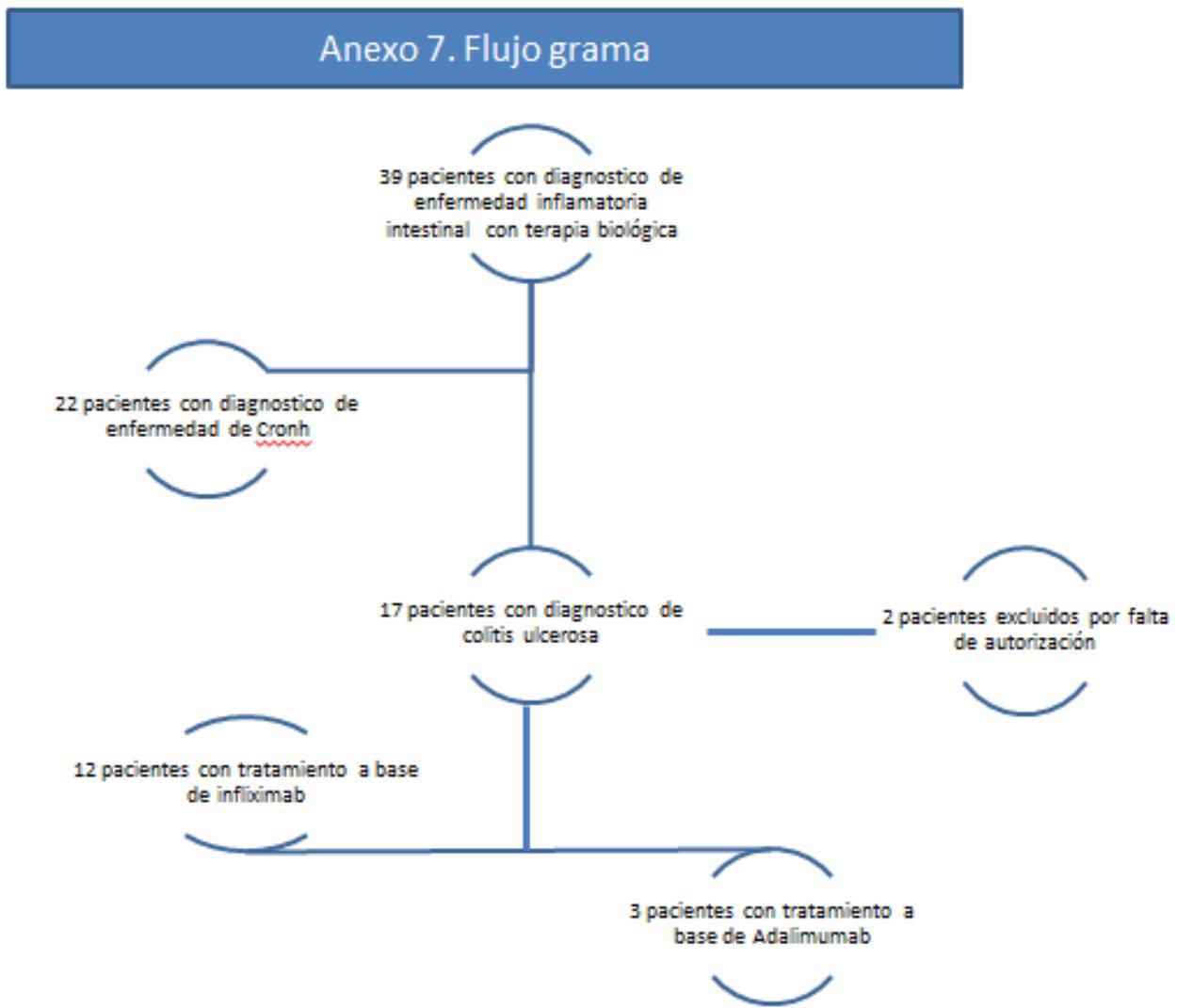
Se realizó un análisis estadístico univariado, para conocer la tendencia central, de resumen y dispersión de las variables cuantitativas de interés, así como frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. Se realizó un análisis descriptivo de los aspectos demográficos, IMC, edad de diagnóstico de la enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, extensión de la enfermedad, severidad de la enfermedad para lo que se emplearon medidas estadísticas de frecuencias, porcentajes, media, mediana, moda y desviación estándar. Se realizó un análisis bivariado y multivariado para determinar la relación entre variables de interés. Se utilizara la prueba exacta de Fisher y Chi cuadrado de máxima verisimilitud Likelihood Ratio con una significancia del 5% para variables categóricas.

Para las variables de respuesta clínica, respuesta endoscópica y respuesta completa se realizó con base al modelo de Kaplan-Meier la estimación de las probabilidades condicionales en cada punto temporal para lograr o no la respuesta clínica, endoscópica y completa con ambos medicamentos en cada punto temporal. Al término del análisis

estadístico descriptivo y analítico, los datos obtenidos se presentaron en tablas y graficas de los resultados obtenidos

RESULTADOS

De un total de 39 pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal refractaria con tratamiento actual o previo a base de terapia biológica (Infliximab, adalimumab y certrolizumab) 17 pacientes (43.58%) contaron con diagnóstico de colitis ulcerosa de los cuales 2 pacientes (5.12 %) fueron excluidos del estudio por falta de autorización por torre de control, 22 pacientes (56.41%) contaron con diagnóstico de enfermedad de Crohn. ([Anexo 7](#))



Características basales de los pacientes con colitis ulcerosa

El total de la muestra fueron 15 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa refractaria en tratamiento actual o previo con terapia biológica (influximab o adalimumab). De los 15 pacientes la media de edad fue edad fue de 43 años \pm 9.98 DE con rango de edad de 27 a 68 años, el 26.7% fueron mujeres y el 73.3% hombres. La Media del peso fue de 66.53 Kg \pm 19.98 y la media de la talla fue de 1.67 m \pm 0.11 con una media de índice de masa corporal (IMC) de 19.71 Kg/m² \pm 5.07 y solo el 6.6% presento un IMC mayor de 30 Kg/m². (Tabla 1)

Con respecto a los antecedentes familiares el 20% tiene algún familiar con enfermedad inflamatoria intestinal, el 20% con artritis reumatoide, el 6.7% con diabetes mellitus tipo-1 y el 6.7% con lupus eritematoso sistémico, el resto de antecedentes heredo familiares fue negativo. (Tabla 1) Los antecedentes personales patológicos de autoinmunidad solo 6.7% tiene artritis reumatoide. (Tabla 1). El 53.3% de los pacientes tiene antecedente de tabaquismo.

Características demográficas y clínicas.

La edad de presentación de la colitis ulcerosa en el grupo de estudio fue de 34.33 \pm 12.26 años con un rango de edad entre los 19 a 60, el rango de edad de presentación más frecuente fue de los 16 a 40 años con un total de 73.33% seguido de edad mayor a 40 años (26.66%), ninguno de los pacientes del grupo de estudio debuto con la enfermedad antes de los 16 años. (Tabla 2) La media de tiempo de evolución de la enfermedad fue de 8.66 \pm 4.91 años con un rango de evolución de 1.5 años a 18 años.

En cuanto a las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad el 40% de los pacientes presento artritis y el 26.7% presento sacroileítis, el resto de las manifestaciones fueron negativas en el grupo de estudio. (Tabla 2)

Tabla 1. Características basales de los pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con terapia biológica.

colitis ulcerosa n = 15		
Edad (años), media ± DS (rango)	43.13± 9.98 (27-68)	
sexo		
Femenino (n), %	4 (26.7)	
Masculino (n), %:	11(73.3)	
Medidas antropométricas		
Peso (kg),media ± DS	66.53± 19.98	
Talla (m), media ± DS	1.67 ± 0.11	
IMC (Kg/m ²), media ± DS	19.71± 5.07	
IMC <30(Kg/m ²) N, %	14 (93.33)	
IMC >30(Kg/m ²) N, %	1 (6.66)	
Antecedentes heredo familiares		
	positivo	negativo
Enfermedad inflamatoria intestinal n,%	3 (20)	12(80)
Artritis reumatoide n,%	3 (20)	12 (80)
Diabetes Mellitus tipo-1 n,%	1 (6.7)	14 (93.3)
Espondilitis anquilosante n, %	-	-
Enfermedad de Graves n,%	-	-
Hepatitis autoinmune n, %	-	-
Lupus Eritematoso sistémico n, %	1 (6.7)	14 (93.3)
Purpura trombocitopénica idiopática n,%	-	-
Enfermedad de Sjögren n,%	-	-
Tiroiditis de Hashimoto n,%	-	-
Vitíligo n,%	-	-
	positivo	negativo
Tabaquismo n, %	8 (53.3)	7 (46.7)
Antecedentes personales patológicos (Autoinmunidad)		
	positivo	negativo
Artritis reumatoide n,%	1 (6.7)	14 (93.3)
Diabetes Mellitus tipo-1 n,%	-	-
Espondilitis anquilosante n, %	-	-
Enfermedad de Graves n,%	-	-
Hepatitis autoinmune n, %	-	-
Lupus Eritematoso sistémico n, %	-	-
Purpura trombocitopénica idiopática n,%	-	-
Enfermedad de Sjögren n,%	-	-
Tiroiditis de Hashimoto n,%	-	-

n= numero, DS= desviación estándar, IMC = Índice de masa muscular, m= metros, Kg/m²=kilogramos/metros cuadrados, - = sin antecedente encontrado.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Colitis ulcerosa n=15		
Edad del diagnóstico de la enfermedad (años), media± DS (rango)	34.33± 12.26 (19-60)	
Estratificación por edad		
A1:<16 años, n,%	0	
A2: 16-40 años, n,%	11 (73,33)	
A3:>40 años, n,%	4 (26.66)	
Tiempo de evolución de la enfermedad (años), media± DS (rango)	8.66± 4.91 (1.5-18)	
Manifestaciones extraintestinales	Positivo	Negativo
Artritis, n,%	6 (40)	9(60)
Espondilitis, n,%	-	-
Sacroileitis, n,%	4 (26.7)	11 (73.3)
Colangitis esclerosante primaria, n,%	-	-
Pioderma gangrenoso, n,%	-	-
Eritema Nodoso, n,%	-	-
Uveítis, n,%	-	-

n= numero, DS= desviación estándar, - = sin antecedentes encontrados.

Extensión y severidad de la colitis ulcerosa previo al inicio de terapia biológica.

Previo al inicio de terapia biológica la extensión de la enfermedad de acuerdo a la clasificación de Montreal presento la siguiente distribución, el 26.7% presento una extensión de colitis izquierda y un 73.3% una colitis extensa. La severidad de la enfermedad previa al inicio de terapia biológico con la escala de TrueLove and Witts fue de un 40% con actividad leve, 53.3% con actividad moderada y 6.7% con actividad severa. (Tabla 3)

De acuerdo al índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) previo al inicio de terapia biológica fueron clasificados en promedio con un puntaje global de 7.86 ± 2.13 con rango de 5 a 12 puntos, un 13.3 %,73.3% y 13.3% presento actividad leve, moderada y severo respectivamente. De acuerdo al subíndice endoscópico de mayo previo al inicio de terapia biológica los pacientes fueron clasificados en un 6.7%. 53.3% y 40% como enfermedad leve, moderada y severa respectivamente. (Tabla 3)

Tabla 3. Extensión y severidad de la colitis ulcerosa previo al inicio de terapia biológica.

		Colitis ulcerosa n=15
Extensión de la colitis ulcerosa por clasificación de Montreal		
E1 Proctitis n,%	-	
E2 colitis izquierda n,%	4 (26.7%)	
E3 colitis extensa n,%	11 (73.3%)	
Actividad de la enfermedad por escala de TrueLove And Witts		
Inactivo (< 11 puntos) n,%	-	
Leve(11-15 puntos) n,%	6(40)	
Moderado (16-21 puntos) n,%	8(53.3)	
Severo (≥ 21 puntos) n,%	1(6.7)	
Actividad de la enfermedad por índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI)		
Puntaje General media, ± DS	7.86± 2.13	Rango (5-12)
Inactivo (<2 puntos) n,%	-	
Leve (3-5 puntos) n,%	2 (13.3)	
moderado (6-10 puntos) n,%	11 (73.3)	
Severo (> 11puntos) n,%	2 (13.3)	
Actividad de la enfermedad por subíndice endoscópico de mayo		
Puntaje General media, ± DS	2± 0.61	(1-3)
Mucosa normal (0 puntos) n,%	-	
Enfermedad Leve (1 punto) n,%	1 (6.7)	
Enfermedad Moderada (2 puntos) n,%	8 (53.3)	
Enfermedad Grave (3 puntos) n, %	6 (40.0)	

n= numero, DS= Desviación estándar.

En la [Tabla 4](#) se muestran los valores serológicos previo al inicio de terapia biológica con una media de velocidad de sedimentación globular (VSG) de 24.66 ± 8.61 y una media de Proteína C reactiva (PCR) de 38.90 ± 56.08 .

Tabla 4. Marcadores serológicos de pacientes con colitis ulcerosa previo al inicio de terapia biológica.

Colitis ulcerosa n=15		
		rango
Hemoglobina (gr/dL) media ± DE	12.4 ±2.98	(7.4-17.6)
Leucocitos (n*103/μl) media ± DE	7.58± 2.86	(3.8-13.40)
albumina (mg/dl) media ± DE	3.50 ± 0.81	(1.5-4.40)
VSG (mm/h) media ± DE	24.66 ± 8.61	(6-38)
PCR (mg/L) media ± DE	38.90 ± 56.08	(2.97-205)

n= numero, DS= desviación estándar, gr/dl= gramos por decilitro, n*103/μl= por microlitro, mg/dl= miligramos por decilitro, mm/h= milímetro por hora, mg/L= miligramo por litro, VSG=velocidad de sedimentación globular, PCR= Proteína C reactiva

Tipo de terapia biológica utilizada.

De los 15 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa refractaria, 12 (80%) pacientes fueron manejados con Infliximab y 3 (20%) pacientes fueron manejados con Adalimumab de los cuales solo 1 paciente presento cambio de biológico de infliximab a adalimumab por reacción adversa en la primera aplicación. Al realizar los subgrupos en los pacientes con terapia biológica se encontraron los siguientes resultados, el 40%(6) de los pacientes fue manejado con infliximab como monoterapia, el 13%(2) con adalimumab como monoterapia, el 26.7%(4) de los pacientes presentaron el uso de infliximab asociado a otro medicamento, de los cuales 2 pacientes (13.3%) está asociado a mesalazina, 1 paciente (6.6%) asociado a mesalazina y esteroide intravenoso para inducir remisión y 1 paciente (6.6%) que presento reacción adversa a su aplicación y fue cambiado por adalimumab. El 20% de los pacientes conto con el uso de infliximab y antecedente de cirugía, 1 paciente (6.6%) con colocación de setón por actividad anorrectal, 1 paciente (6.6%) con hemicolectomía total y diagnostico posterior por histopatología de enfermedad de Crohn y otro paciente (6.6%) con hemicolectomía derecha previo a diagnóstico de Colitis Ulcerosa. (Tabla 5)

12 (80%) pacientes fueron manejados con adalimumab para la remisión y mantenimiento de la enfermedad y 3 pacientes (20%) fueron manejados con adalimumab para la remisión

y mantenimiento de la enfermedad. La media del tiempo de uso de terapia biológica para ambos medicamentos fue de 24 meses \pm 15.29 con un rango de 6 meses a 48 meses.

Tabla 5. Terapia biológica utilizada en pacientes con colitis ulcerosa.

Colitis ulcerosa n=15	
Infliximab, n,%	6 (40)
Adalimumab n,%	2 (13)
Infliximab + otro n,%	4 (26.7)
Infliximab + cirugía n,%	3(20)
Tiempo de uso de terapia biológica(meses) media, \pm DE, (rango)	24 \pm 15.29 (6-48)

n= numero, DE= desviación estándar

Terapia biológica a base de infliximab.

El 80% (12) de los pacientes fueron manejados con infliximab, se realizaron subgrupos de acuerdo al tiempo autorizado y para el uso de biológico obteniendo los siguientes grupos: (Tabla 6)

Tabla 6. Subgrupo de pacientes con tratamiento a base de Infliximab de acuerdo a tiempo autorizado.

Grupo	Características del grupo	Número de integrantes n.	tiempo autorizado meses
1	Conformado por 3 pacientes con control a los 6 meses	3	6
2	Conformado por 10 pacientes con control a los 12 meses	10	12
3	Conformado por 6 pacientes con control a los 12 y 24 meses	6	24
4	Conformado por 5 pacientes con control a los 12, 24 y 36 meses	5	36
5	Conformado por 3 pacientes con control a los 12,24,36 y 48 meses	3	48

n= numero, m= meses.

El primer grupo fue conformado por 3 pacientes autorizados para el uso de infliximab por 6 meses, donde se encontraron las siguientes características de importancia. (Tabla 7)

Tabla 7. Pacientes con manejo a base de Infliximab autorizados por 6 meses por torre de control.

n= 3 pacientes con infliximab con control a los 6 meses			
	Previo a terapia biológica	A los 6 meses de terapia biológica	Valor de p
Actividad de la enfermedad por escala de Truelove And Witts (puntaje global) media \pm DE (rango)	20 \pm 0 (20-20)	11 \pm 1 (10-12)	<u>0.004</u>
Hemoglobina (gr/dL) media \pm DE	8.6 \pm 0.79 (7.4-8.6)	14.6 \pm 2.91 (9.7-14.9)	0.08
Leucocitos (n*103/ μ l) media \pm DE	13.4 \pm 4.09 (6.3-13.4)	6.3 \pm 1.85(4.2-7.9)	0.20
albumina (mg/dl) media \pm DE	2.6 \pm 0.7 (1.5-0-26)	4.5 \pm 0.26 (4.1-4.6)	<u>0.05</u>
VSG (mm/h) media \pm DE	31 \pm 3.2 (26-31)	20 \pm 10.26 (6-26)	0.23
PCR (mg/L) media \pm DE	106 \pm 86.84 (31.9-106)	3.53 \pm 3.83 (3.2-10)	0.17
Actividad de la enfermedad por índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) media \pm DE (rango)	11 \pm 1.52 (9-12)	4 \pm 2.08(1-3)	0.53
Actividad de la enfermedad por subíndice endoscópico de mayo	2 \pm 0.57	1 \pm 0.57	0.22

DS= desviación estándar, gr/dl= gramos por decilitro, n*103/ μ l= por microlitro, mg/dl= miligramos por decilitro, mm/h= milímetro por hora, mg/L= miligramo por litro, VSG=velocidad de sedimentación globular, PCR= Proteína C reactiva

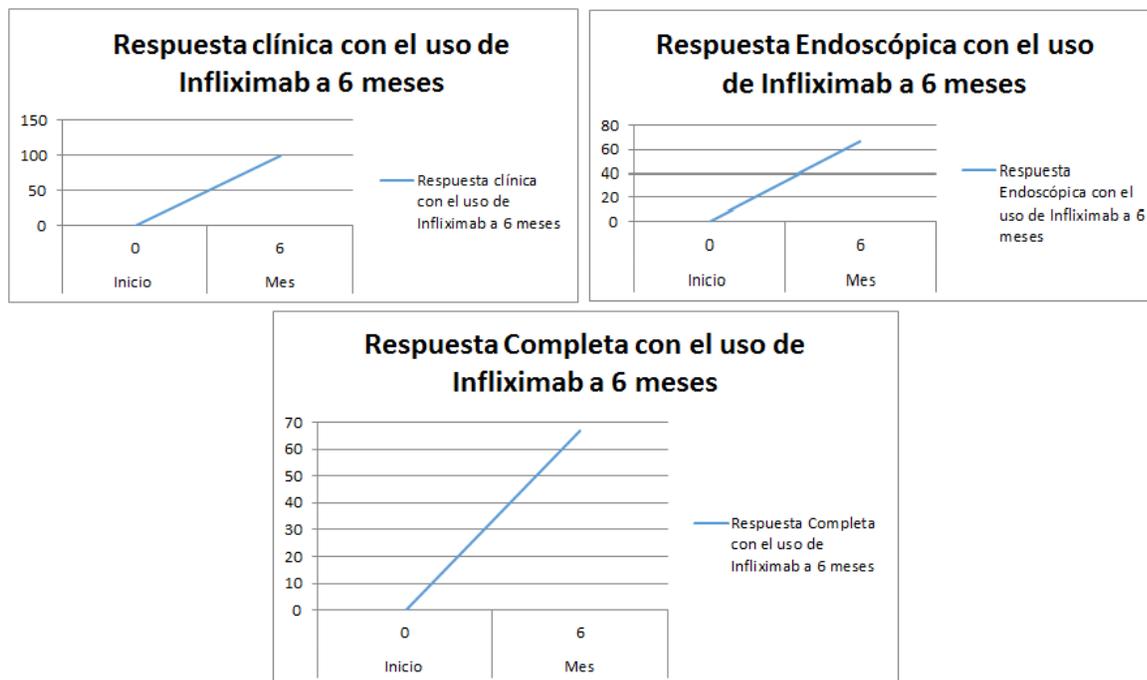
Al obtener los resultados en base a respuesta clínica, endoscópica y completa en pacientes autorizados para el uso de infliximab con corte a los 6 meses se encontró que el 100% de los pacientes obtuvieron una respuesta clínica, definida como un puntaje en la suma de escala clínica de mayo en número de deposiciones y sangrado menor igual a 2. El 66.6% de los pacientes obtuvo una respuesta endoscópica, definida como un sub puntaje menor igual a 1. La respuesta completa, definida como la presencia de respuesta clínica y endoscópica fue del 66.6% en pacientes autorizados para inicio de terapia biológica a 6 meses con infliximab. (Tabla 8). (Grafica 1)

Tabla 8. Respuesta clínica, endoscópica y completa en pacientes autorizados por 6 meses con el uso de Infiximab.

n= 3 pacientes con infliximab con control a los 6 meses		
	con respuesta	sin respuesta
Respuesta clínica n, %	3 (100)	-
Respuesta endoscópica n,%	2 (66.66)	1 (33.33)
Respuesta completa n,%	2 (66.66)	1 (33.33)

n= numero, % = porcentaje

Grafica 1. Respuesta clínica, endoscópica y completa con el uso de Infiximab a 6 meses.



De los pacientes autorizados por 6 meses uno de los pacientes continuo con tratamiento por 6 meses, por lo que se incluyó nuevamente en el corte de pacientes autorizados por 12 meses, 1 paciente posterior a la remisión se mantiene en remisión con mesalazina oral y tópica y el tercer paciente se suspendió tratamiento por falta de renovación de estudios.

El segundo grupo fue conformado por 10 pacientes autorizados para el uso de infliximab por 12 meses, donde se encontraron las siguientes características de importancia. (Tabla 9)

Tabla 9. Pacientes con manejo a base de Infliximab autorizados por 12 meses por torre de control.

n= 10 pacientes con Infliximab con control a los 12 meses			Valor de p
	previo a terapia biológica	a los 12 meses de terapia biológica	
Actividad de la enfermedad por escala de TrueLove And Witts (puntaje) media± DE (rango)	15±2.62 (20-11)	12±1.68 (15-9)	<u>0.01</u>
Hemoglobina (gr/dL) media ± DE	13.95±2.63 (17.6-8.9)	14.7±2.25 (16.7-9.7)	0.29
Leucocitos (n*103/μl) media ± DE	5.85±2.74 (13.4-3.8)	6.7±2.02(11-4)	0.92
albumina (mg/dl) media ± DE	3.95±1.3 (4.4-2.1)	4.1±0.61 (4.9-2.5)	0.20
VSG (mm/h) media ± DE	20.5±9.03 (38-6)	14.5± 11.06 (41-4)	0.10
PCR (mg/L) media ± DE	12.25 ± 11.99 (35.5-2.97)	6.05± 13 (44.9-3.2)	0.62
Actividad de la enfermedad por índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) media± DE (rango)	7±1.61(10-5)	5±1.34(7-3)	<u>0.01</u>
Actividad de la enfermedad por subíndice endoscópico de mayo media ± DE	2±0.51	2±0.48	0.10

DS= desviación estándar, gr/dl= gramos por decilitro, n*103/μl= por microlitro, mg/dl= miligramos por decilitro, mm/h= milímetro por hora, mg/L= miligramo por litro, VSG=velocidad de sedimentación globular, PCR= Proteína C reactiva

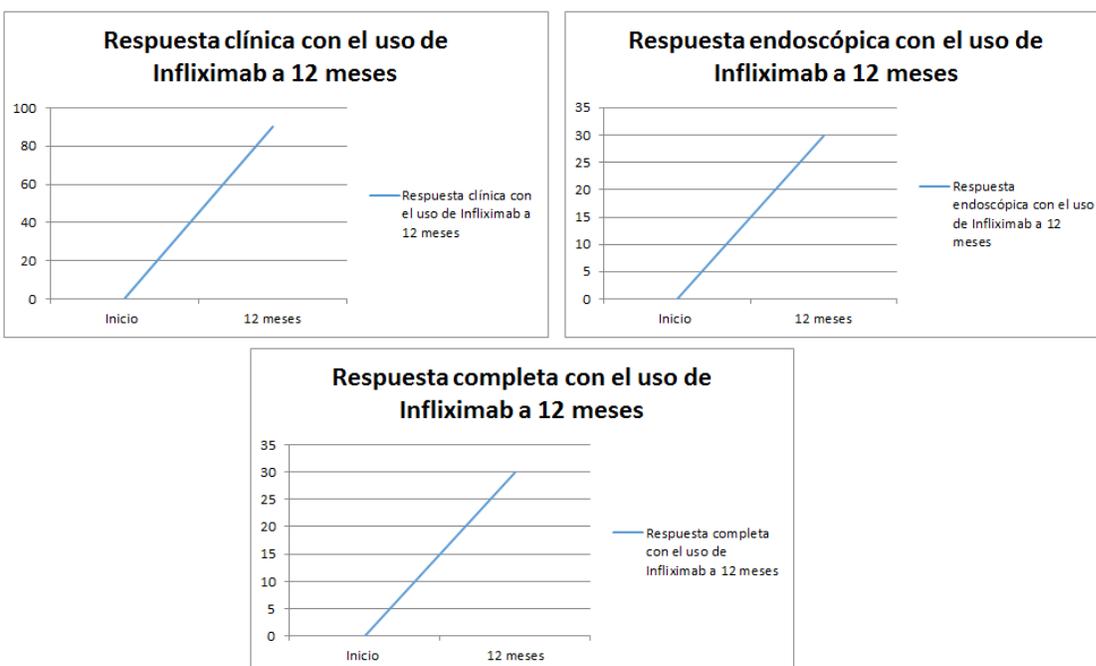
Al obtener los resultados en base a respuesta clínica, endoscópica y completa en pacientes autorizados para el uso de infliximab con corte a los 12 meses se encontró que el 90% de los pacientes obtuvieron una respuesta clínica. El 30% de los pacientes obtuvo una respuesta endoscópica y una respuesta completa del 30% en pacientes autorizados para inicio de terapia biológica a 12 meses con infliximab. (Tabla 10). (Grafica 2)

Tabla 10. Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 12 meses

n= 10 pacientes con infliximab con control a los 12 meses		
	con respuesta	sin respuesta
Respuesta clínica n, %	9 (90)	1 (10)
Respuesta endoscópica n,%	3 (30)	7(70)
Respuesta completa n,%	3 (30)	7(70)

n= numero, % = porcentaje

Grafica 2 . Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 12 meses



De los 10 pacientes autorizados para tratamiento biológico por 12 meses, 2 pacientes fueron suspendido por falta de renovación, 2 pacientes presentaron PPD+ por lo que se inició seguimiento, uno de ellos con diagnostico final de tuberculosis latente por lo que amerito tratamiento, el segundo descartado y continuando.

El tercer grupo fue conformado por 6 pacientes autorizados para el uso de infliximab por 24 meses, con control a los 12 y 24 meses donde se encontraron las siguientes características de importancia. (Tabla 11)

Tabla 11. Pacientes con manejo a base de Infliximab autorizados por 24 meses por torre de control.

n= 6 pacientes con infliximab con control a los 24 meses				Valor de p
	previo a terapia biológica	a los 12 meses de terapia biológica	a los 24 meses de terapia biológica	
Actividad de la enfermedad por escala de TrueLove And Witts (puntaje) media \pm DE (rango)	13.5 \pm 2.06 (16-11)	13 \pm 1.41 (15-11)	12.5 \pm 2.04 (16-10)	0.41
Hemoglobina (gr/dL) media \pm DE	14.45 \pm 2.69 (717.6-10.06)	13.1 \pm 2.72 (16.7-9.7)	14.7 \pm 2.78 (18.8-10.9)	0.10
Leucocitos (n*103/ μ l) media \pm DE	5.95 \pm 1.89(9.2-3.8)	5.75 \pm 1.73(8.1-4)	7.6 \pm 3.07 (13.4-4.6)	0.41
albumina (mg/dl) media \pm DE	3.95 \pm 0.40 (4.6-3.5)	4.1 \pm 0.71 (4..4-2.5)	4 \pm 0.58 (4.7-2.9)	0.65
VSG (mm/h) media \pm DE	18.5 \pm 11.07 (38-6)	14 \pm 10.15(30-4)	14 \pm 12.43 (34-4)	0.65
PCR (mg/L) media \pm DE	14.95 \pm 12.32 (35.5-2.97)	10.7 \pm 7.5 (19-3.2)	7.06 \pm 18.55 (50-0.48)	0.18
Actividad de la enfermedad por índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) media \pm DE (rango)	6.5 \pm 1.2 (8.5)	4.5 \pm 1.51 (7-3)	5.5 \pm 1.78 (7-2)	0.65
Actividad de la enfermedad por subíndice endoscópico de mayo	2 \pm 0.40 (2-1)	1 \pm 0.40 (2-1)	1.5 \pm 0.81 (2-0)	0.15

DS= desviación estándar, gr/dl= gramos por decilitro, n*103/ μ l= por microlitro, mg/dl= miligramos por decilitro, mm/h= milímetro por hora, mg/L= miligramo por litro, VSG=velocidad de sedimentación globular, PCR= Proteína C reactiva

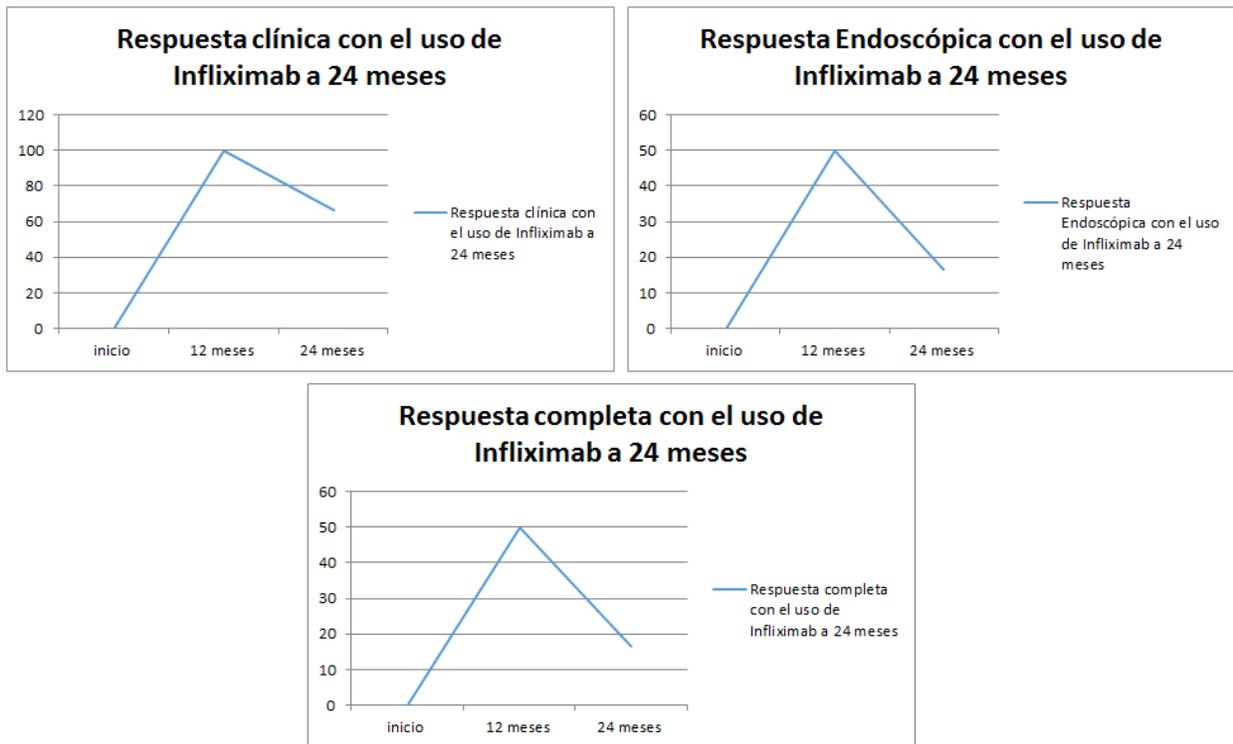
Tabla 12. Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 24 meses

n= 6 pacientes con infliximab con control a los 24 meses				
	control a los 12 meses		control a los 24 meses	
	con respuesta	con respuesta	con respuesta	con respuesta
Respuesta clínica n, %	6 (100)	-	4 (66.66)	2 (33.33)
Respuesta endoscópica n,%	3 (50)	3 (50)	1 (16.66)	5 (83.33)
Respuesta completa n,%	3 (50)	3 (50)	1 (16.66)	5 (83.33)

n= numero, % = porcentaje

Al obtener los resultados en base a respuesta clínica, endoscópica y completa en pacientes autorizados para el uso de infliximab con corte a los 24 meses se encontró que el 100% de los pacientes obtuvieron una respuesta clínica a 12 meses y el 66.66% a 24 meses. El 50% de los pacientes obtuvo una respuesta endoscópica a 12 meses y 16.66% a 24 meses. La respuesta completa fue del 50% a 12 meses y 16.66% a 24 meses en pacientes autorizados para terapia biológica a 24 meses con infliximab. (Tabla 12). (Grafica 3)

Grafica 3 . Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 24 meses



El cuarto grupo fue conformado por 5 pacientes autorizados para el uso de infliximab por 36 meses, con control a los 12, 24 y 36 meses donde se encontraron las siguientes características de importancia. (Tabla 13)

Tabla 13 Pacientes con manejo a base de Infliximab autorizados por 36 meses por torre de control.

n= 5 pacientes con infliximab con control a los 36 meses					Valor de p
	previo a terapia biológica	a los 12 meses de terapia biológica	a los 24 meses de terapia biológica	a los 36 meses de terapia biológica	
Actividad de la enfermedad por escala de TrueLove And Witts (puntaje) media± DE (rango)	13±2.30 (16-11)	13±1.48 (15-11)	12±2.19 (16-10)	13±1.3 (15-12)	0.46
Hemoglobina (gr/dL) media ± DE	13.9±2.31 (16-10.6)	12.7±2.50 (16.6-9.7)	13.8±2.93 (18.8-10.9)	14.4±4.25 (20.6-8.8)	0.04
Leucocitos (n*103/μl) media ± DE	6.2±2.06 (9.2-3.8)	5.3±1.93(8.1-4)	8.1±23.4 (13.4-4.6)	7±3.66 (13.3-3.1)	0.04
albumina (mg/dl) media ± DE	3.9±0.51 (4.4-3)	4.1±0.78 (4.4-2.5)	4.1±0.65 (4.7-2.9)	4±0.73 (4.5-2.7)	0.04
VSG (mm/h) media ± DE	17±11.83 (38-6)	10± 11.31(30-4)	13±11.71 (34-4)	10±7.79 (23-2)	0.14
PCR (mg/L) media ± DE	19.4 ± 12.01 (35.5-3.48)	16.5± 7.21 (19-4.59)	10.6±219.36 (50-3.25)	3.48±10.13 (26.6-3.02)	0.68
Actividad de la enfermedad por índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) media±DE (rango)	5±1.67 (7-3)	5±1.67 (6-2)	5±1.67 (6-2)	5±1.30 (6-3)	0.35
Actividad de la enfermedad por subíndice endoscópico de mayo	2±0.44 (3-2)	2±0.54 (2-1)	2±0.44 (2-1)	2±0.44 (2-1)	0.18

DS= desviación estándar, gr/dl= gramos por decilitro, n*103/μl= por microlitro, mg/dl= miligramos por decilitro, mm/h= milímetro por hora, mg/L= miligramo por litro, VSG=velocidad de sedimentación globular, PCR= Proteína C reactiva

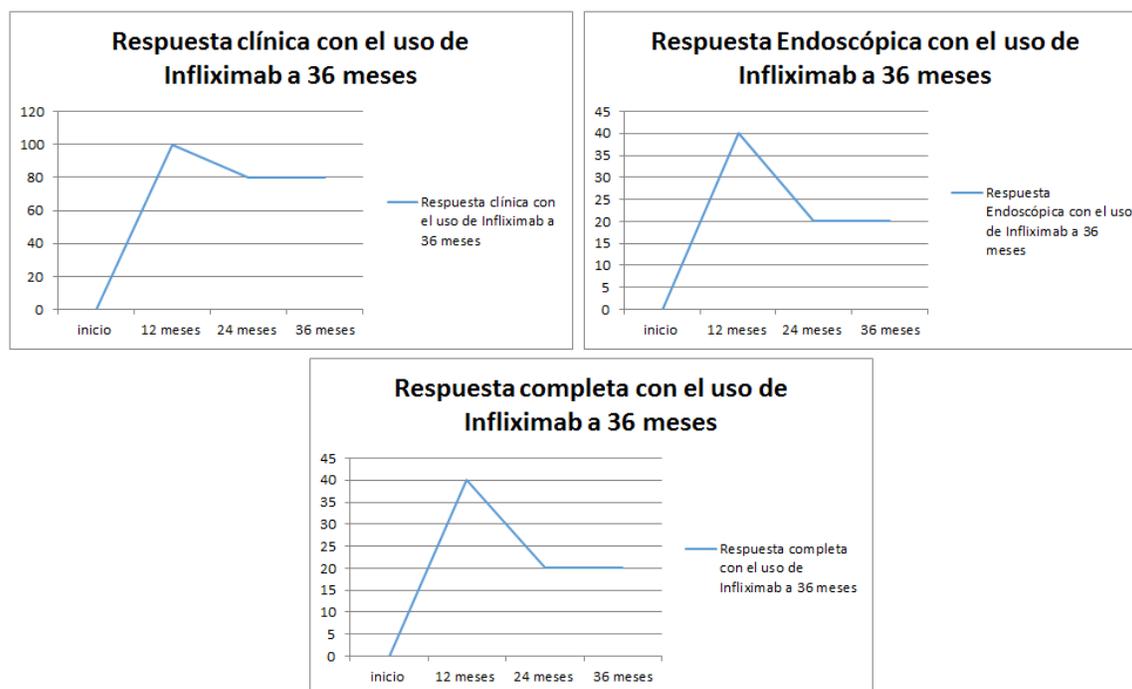
Tabla 14. Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 36meses

n= 5 pacientes con infliximab con control a los 36 meses						
	control 12 meses		control 24 meses		contro36 meses	
	con respuesta	sin respuesta	con respuesta	sin respuesta	con respuesta	sin respuesta
Respuesta clínica n, %	5 (100)	0	4 (80)	1 (20)	4 (80)	1 (20)
Respuesta endoscópica n,%	2 (40)	3 (60)	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (80)
Respuesta completa n,%	2 (40)	3 (60)	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (80)

n= numero, % = porcentaje

Al obtener los resultados en base a respuesta clínica, endoscópica y completa en pacientes autorizados para el uso de infliximab con corte a los 36 meses se encontró que el 100% de los pacientes obtuvieron una respuesta clínica a 12 meses, el 80% a 24 meses y 80% a 36 meses. El 40% de los pacientes obtuvo una respuesta endoscópica a 12 meses, 20% a 24 meses y 20% a 36 meses. La respuesta completa fue del 40% a 12 meses, 20% a 24 meses y 20% a 36 meses en pacientes autorizados para terapia biológica a 36 meses con infliximab. (Tabla 14). (Grafica 4)

Grafica 4 . Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 36 meses



El quinto grupo fue conformado por 3 pacientes autorizados para el uso de infliximab por 48 meses, con control a los 12, 24, 36 y 48 meses donde se encontraron las siguientes características de importancia. (Tabla 15)

Tabla 15. Pacientes con manejo a base de Infliximab autorizados por 48 meses por torre de control.

n= 3 pacientes con infliximab con control a los 48 meses						
	previo a terapia biológica	a los 12 meses de terapia biológica	a los 24 meses de terapia biológica	a los 36 meses de terapia biológica	a los 48 meses de terapia biológica	Valor de p
Actividad de la enfermedad por escala de Truelove And Witts (puntaje) media± DE (rango)	12±2.64 (16-11)	13±2 (15-11)	12±3.05(16-10)	13±1.52(15-12)	16±2.88 (16-11)	0.18
Hemoglobina (gr/dL) media ± DE	11.4±2.34 (15-10.6)	12±3.5 (16.6-9.7)	13.8±2.37 (15.6-10.9)	13.1±3.35 (15.4-8.8)	8.2±4.2 (15.47-7.9)	0.10
Leucocitos (n*103/μl) media ± DE	5.7±2 (7.8-3.8)	7.8±2.11(8.1-4.3)	8.1±2.4 (9.2-4.6)	7.3±5.12 (3.3-3.1)	3.9±1.34 (5.8-3.2)	0.10
albumina (mg/dl) media ± DE	3.8±0.52(4-3)	3.8±0.97 (4.4-2.5)	3.9±0.64 (4.1-2.9)	3.1±0.66 (4-2.7)	3.4±0.80 (4-2.4)	0.10
VSG (mm/h) media ± DE	20±16.04 (38-6)	26± 14 (30-4)	13±15.39(34-4)	12±8.16 (23-7)	8±12.7 (30-8)	0.65
PCR (mg/L) media ± DE	19.4 ± 5.22 (19.7-10.5)	17.8± 1.25 (14-16.5)	16.5±21.75 (50-10.6)	10±11.92 (26.6-3.48)	56±38.06 (77-3.13)	0.28
Actividad de la enfermedad por índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) media±DE (rango)	6± 1 (7-5)	5± 2 (7-3)	6± 2.30 (6-2)	6±1.73 (6-3)	7± 3.2 (8-2)	0.65
Actividad de la enfermedad por subíndice endoscópico de mayo	2±0.57 (2-1)	1± 0.57 (2-1)	2± 1.15 (2-0)	2± 0.57 (2-11)	2± 1.15 (2-0)	0.10

DS= desviación estándar, gr/dl= gramos por decilitro, n*103/μl= por microlitro, mg/dl= miligramos por decilitro, mm/h= milímetro por hora, mg/L= miligramo por litro, VSG=velocidad de sedimentación globular, PCR= Proteína C reactiva

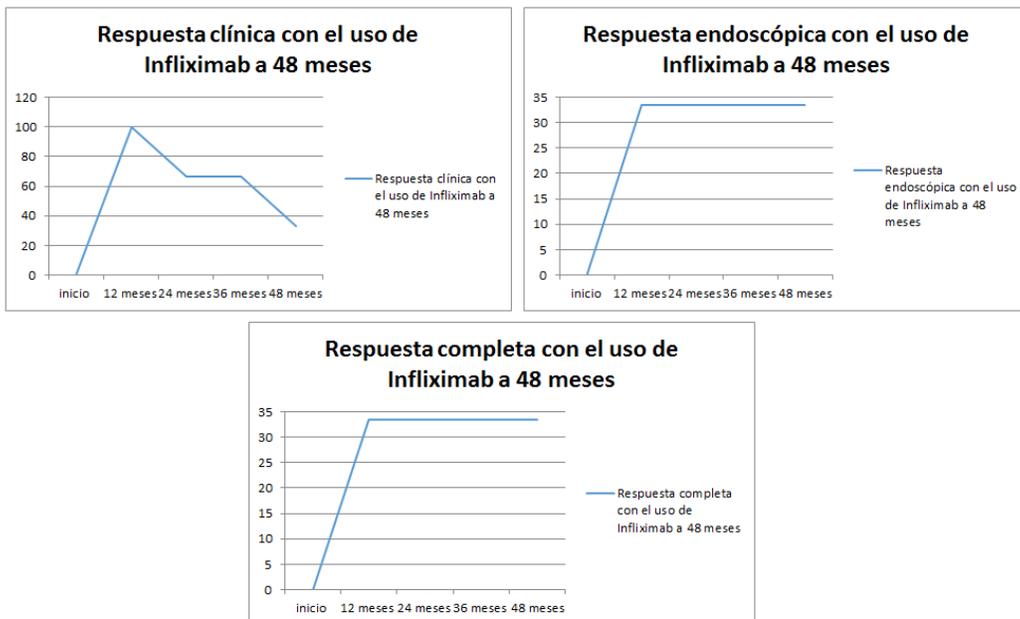
Tabla 16. Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 48meses

n= 3 pacientes con infliximab con control a los 48 meses								
	con respuesta	sin respuesta						
Respuesta clínica n, %	3 (100)	-	2 (66.66)	1 (33.33)	2 (66.66)	1 (33.33)	1 (33.33)	2 (66.66)
Respuesta endoscópica n,%	1 (33.33)	2 (66.66)	1 (33.33)	2 (66.66)	1 (33.33)	2 (66.66)	1 (33.33)	2 (66.66)
Respuesta completa n,%	1 (33.33)	2 (66.66)	1 (33.33)	2 (66.66)	1 (33.33)	2 (66.66)	1 (33.33)	2 (66.66)

n= numero, % = porcentaje

Al obtener los resultados en base a respuesta clínica, endoscópica y completa en pacientes autorizados para el uso de infliximab con corte a los 48 meses se encontró que el 100% de los pacientes obtuvieron una respuesta clínica a 12 meses, el 66.66% a 24 meses, 66.6% a 36 meses y 33.33 a 48 meses. El 33.33% de los pacientes obtuvo una respuesta endoscópica a 12 meses, 33.33% a 24 meses, 33.33% a 36 meses y 33.33% a 48 meses. La respuesta completa fue del 33.33% a 12 meses, 33.33% a 24 meses, 33.33% a 36 y 33.33% a 48 meses en pacientes autorizados para terapia biológica a 48 meses con infliximab. (Tabla 16). (Grafica 5)

Grafica 5 . Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 48 meses



Terapia biológica a base de Adalimumab.

Tres de los pacientes fueron manejados con Adalimumab, se realizaron subgrupos de acuerdo al tiempo autorizado y para el uso de biológico obteniendo los siguientes grupos. (Tabla 17)

Tabla 17. Subgrupo de pacientes con tratamiento a base de Adalimumab de acuerdo a tiempo autorizado.

Grupo	Características del grupo	Número de integrantes (n)	tiempo autorizado (meses)
1	Conformado por 2 pacientes con control a los 6 meses	2	6
2	Conformado por 2 pacientes con control a los 36 meses	2	36

n= numero,

El primer grupo fue conformado por 2 pacientes autorizados para el uso de adalimumab por 6 meses, donde se encontraron las siguientes características de importancia. (Tabla 18)

Al obtener los resultados en base a respuesta clínica, endoscópica y completa en pacientes autorizados para el uso de Adalimumab con corte a los 6 meses se encontró que el 0% de los pacientes obtuvieron una respuesta clínica a 6 meses. El 0% de los pacientes obtuvo una respuesta endoscópica a 6 meses. La respuesta completa fue del 0% a 6 meses en pacientes autorizados para terapia biológica a 6 meses con Adalimumab. (Tabla 19).

Uno de los pacientes suspendió tratamiento al debutar con absceso intraabdominal y posteriormente con diagnóstico definitivo de pieza de patología de enfermedad de Crohn.

El segundo grupo fue conformado por 2 pacientes autorizados para el uso de adalimumab por 36 meses, con corte a los 12 meses, 18 meses, 24 meses y 36 meses donde se encontraron las siguientes características de importancia. (Tabla 20)

Tabla 18. Pacientes con manejo a base de Adalimumab autorizados por 6 meses por torre de control.

n= 2 pacientes con adalimumab con control a los 6 meses		
	previo a terapia biológica	a los 6 meses de terapia biológica
Actividad de la enfermedad por escala de Truelove And Witts (puntaje) media±DE (rango)	17±7.07 (17-12)	16±4.24 (19-13)
Hemoglobina (gr/dL) media ± DE	11.55±3.18(11.55-9.3)	12.7± 1.83(14-11.4)
Leucocitos (n*103/μl) media ± DE	9.25±0.49(9.25-8.9)	10.7±3.53(13.2-8.2)
albumina (mg/dl) media ± DE	3.45±0.63 (3.45-3)	3.2±0.70 (3.7-2.7)
VSG (mm/h) media ± DE	31.5±3.53 (31.5-3.45)	30.5± 7.77 (36-25)
PCR (mg/L) media ± DE	56.3± 59.39 (59.34-14.3)	87.6± 117 (170-5.23)
Actividad de la enfermedad por índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) media± DE (rango)	8±2.82 (10-6)	6.5±0.7(7-6)
Actividad de la enfermedad por subíndice endoscópico de mayo	2±0(2-2)	2±0(2-2)

DS= desviación estándar, gr/dl= gramos por decilitro, n*103/μl= por microlitro, mg/dl= miligramos por decilitro, mm/h= milímetro por hora, mg/L= miligramo por litro, VSG=velocidad de sedimentación globular, PCR= Proteína C reactiva

Tabla 19. Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 6 meses

n= 2 pacientes con Adalimumab con control a los 6 meses		
	con respuesta	sin respuesta
Respuesta clínica n, %	0	2(100)
Respuesta endoscópica n,%	0	2(100)
Respuesta completa n,%	0	2(100)

n= numero, % = porcentaje

Tabla 20. Pacientes con manejo a base de Adalimumab autorizados por 36 meses por torre de control.

	previo a terapia biológica	a los 12 meses de terapia biológica	a los 18 meses de terapia biológica	a los 24 meses de terapia biológica	a los 36 meses de terapia biológica
Actividad de la enfermedad por escala de Truelove And Witts (puntaje) media± DE (rango)	14.5±3.53(14-12)	12.5±2.12 (14-11)	13±0(13-13)	15.5±0.70(16-15)	13±1.4 (14-12)
Hemoglobina (gr/dL) media ± DE	14.4±0.28(14-13.8)	12.55±1.20 (13.4-11.7)	12.7±2.26 (14.3-11.11)	12.5±1.69 (13.7-11.3)	12.95±1.62 (14.1-11.8)
Leucocitos (n*103/μl) media ± DE	8.55±1.48 (8.55-7.5)	8.75±1.90 (10.1-7.4)	8.2±1.41 (9.2-7.2)	9.5±0.42 (9.8-9.2)	6.8±1.69 (8-5.6)
albumina (mg/dl) media ± DE	4±0.14(4-3.9)	3.7±0.28(3.9-3.5)	3.5±0.2(3.8-3.5)	3.55±0.49(9-3.2)	3.8±0.56 (4.2-3.4)
VSG (mm/h) media ± DE	31±2.82(31-29)	31± 9.98 (38-24)	17.±7.07(22-12)	33.5±3.5 (36-31)	24.5±7.7 (30-19)
PCR (mg/L) media ± DE	14.65 ± 0.49 (14.65-14.3)	68.7± 74(121-16.4)	29.1±12.02(37.6-20.6)	77.96±96.22(146-9.92)	24.65±24.25 (41.8-7.5)
Actividad de la enfermedad por índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) media± DE (rango)	6.5± 0.70 (7-6)	5.5± 0-.70 (6-5)	4± 0(4-4)	6.5± 0.70 (7-6)	4.5± 017 (5-4)
Actividad de la enfermedad por subíndice endoscópico de mayo	2±0 (2-2)	1.5± 0.70 (2-1)	1.5± 0.70 (2-1)	2±0 (2-2)	1.5± 0.70 (2-1)

DS= desviación estándar, gr/dl= gramos por decilitro, n*103/μl= por microlitro, mg/dl= miligramos por decilitro, mm/h= milímetro por hora, mg/L= miligramo por litro, VSG=velocidad de sedimentación globular, PCR= Proteína C reactiva

**Tabla 21. Respuesta clínica , endoscópica y completa en pacientes autorizados por 36 meses
n= 2 pacientes con Adalimumab con control a los 36 meses**

	12 meses		18 meses		24 meses		36 meses	
	con respuesta	sin respuesta						
Respuesta clínica n, %	1 (50)	1 (50)	2 (100)	0	0	2 (100)	2 (100)	0
Respuesta endoscópica n,%	0	2 (100)	1 (50)	1 (50)	0	2 (100)	0	2 (100)
Respuesta completa n,%	0	2 (100)	1 (50)	1 (50)	0	2 (100)	0	2 (100)

Al obtener los resultados en base a respuesta clínica, endoscópica y completa en pacientes autorizados para el uso de Adalimumab con corte a los 36 meses se encontró que el 50% de los pacientes obtuvieron una respuesta clínica a 12 meses, el 50% a 18 meses, el 0% a 24 meses y 100% a 36 meses. El 0% de los pacientes obtuvo una respuesta endoscópica a 12 meses, 50% a 18 meses y 0% a 24 y 36 meses. La respuesta completa fue del 0% a 12 meses, 50% a 18 meses y 0% a 24 y 36 meses en pacientes autorizados para terapia biológica a 36 meses con infliximab. (Tabla 21). (Grafica 6)

Grafica 6. Respuesta clínica, endoscópica y completa con el uso de Adalimumab a 36 meses.



DISCUSIÓN

La respuesta a tratamiento con terapia biológica ha sido estudiada ampliamente a nivel internacional para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal. ⁽³⁾ ⁽⁷⁾ Actualmente se cuenta con pocos reportes de epidemiología de Colitis ulcerosa (CU) en América Latina y en nuestro país son pocos los estudios realizados, hasta la fecha no se cuenta con experiencia sobre el uso de biológico en pacientes con CU refractaria a tratamiento en nuestro hospital.

En el presente estudio se describe la población de pacientes con CU refractario a tratamiento convencional atendidos en el servicio de coloproctología de un hospital de tercer nivel de atención que es centro de referencia nacional para patologías colorrectales con el objetivo de conocer las características demográficas, clínicas y su respuesta a tratamiento biológico en pacientes con diagnóstico de CU refractaria a tratamiento médico.

Hasta el momento diversos estudios internacionales han descrito las características demográficas, clínicas y su respuesta a tratamiento biológico en pacientes con diagnóstico de CU refractaria a tratamiento médico, pero hasta la fecha no se cuenta con estudios que describan esas características en población mexicana.

Existen diferentes estudios en los cuales se han reportado características demográficas y clínicas en pacientes con CU en población mexicana ⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾, actualmente el interés por conocer las características epidemiológicas ha incrementado, esto debido al incremento en la incidencia de la enfermedad en países donde se pensaba era baja tales como América latina, incluyendo a México, donde en las últimas décadas se ha observado un incremento de incidencia, que obligado a tener un mejor conocimiento para proporcionar atención oportuno y adecuada evitando su desenlace.

En nuestro estudio la mayor proporción de pacientes en terapia biológica fueron hombres conformando el 73% de los pacientes, esto diferente a lo descrito en la literatura en otras series, como lo reportado por Padilla et al con una proporción similar entre mujeres y hombres (52% vs 48% respectivamente), Yamamoto (45% vs 55% respectivamente) y por León, et al(50%-50% respectivamente) al comparar con ACT 1 Y ACT 2 en el uso de infliximab se encontró una similitud en el porcentaje de pacientes masculinos de 59.5% en

ACT1 y 57.7% en ACT 2 ⁽⁴⁰⁾. La edad media de los pacientes en nuestro estudio fue de 44 años de edad lo que concuerda con lo previamente escrito en la literatura sobre la afección a población en edad productiva.

La edad media al diagnóstico de la colitis ulcerosa en nuestro estudio fue de 34 años con un mayor pico de incidencia entre los 16 a 40 años representando un 73% y un segundo pico en mayores de 40 años (26%), comparado con la literatura nacional concordando con lo previamente escrito por Yamamoto (31 años) y León, et al (40 años) y sobre la presentación bimodal previamente descrita. En nuestro estudio el tiempo de evolución de la enfermedad presento una media de 8.66 años comparado con 6.2 años en ACT1 y 6.5 años en ACT2.

En el presente estudio la frecuencia de agregación familiar en pacientes con CU refractaria a tratamiento fue de 6.6% de manera similar Yamamoto encontró que solo el 6.78% de los pacientes con CU tenían algún familiar con Enfermedad Inflamatoria Intestinal a diferencia de población de otros países con una mayor prevalencia tales como Estados Unidos y países Escandinavos.

Las manifestaciones extra intestinales en CU afectan aproximadamente el 25% de los pacientes con diferentes porcentajes de acuerdo al grupo estudiado, en nuestra población de pacientes en manejo con terapia biológica el 40% de los pacientes presento algún tipo de artritis periférica y el 26% sacroileitis.

La extensión de la enfermedad en este estudio fue evaluado utilizando la escala de Montreal, observamos que la mayoría de los pacientes presento una colitis extensa (E3) en 73.3% y colitis izquierda (E2) en 26.7%, este estudio fue realizado en un centro de referencia de pacientes refractarios a tratamiento convencional, lo cual explica el alto porcentaje de colitis extensa dentro de la población con CU refractaria a tratamiento a diferencia de las poblaciones mexicanas previamente descritas donde se encuentra en mayor frecuencia la proctitis (E1) y colitis izquierda (E2).

La actividad de la enfermedad en este estudio fue evaluado utilizando la escala de TrueLove and Witts, el índice de actividad de colitis ulcerosa (UDCAI) o Escala de Mayo y el Subpuntaje endoscópico de Mayo. Con respecto a la escala de TrueLove and Witts

previo al inicio de terapia biológica los pacientes presentaron una actividad Leve, Moderada y Severa con un 40%, 53.3% y 6.7% respectivamente esto comparable con lo descrito por León, et al que encontró una actividad moderada en más de un 50% de los pacientes en su grupo de estudio. La escala de TrueLove and Witts dada su simplicidad y utilidad clínica, se puede utilizar de manera rápida para una valoración global de pacientes con CU sin embargo no refleja el estado actual del paciente al no tomar en cuenta hallazgos endoscópicos para clasificar la enfermedad.

A lo largo de la historia de la CU desde la aparición de fármacos modificadores de la enfermedad como inmunomoduladores y biológicos, diferentes escalas han surgido para poder valorar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El índice de actividad de colitis ulcerosa (UCDAI) o escala de Mayo es el índice más utilizado en ensayos clínicos para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento no solo clínicamente, si no que al agregar la evaluación endoscópica nos otorga un panorama más completo del estado del paciente. ⁽⁹⁾

La actividad de la enfermedad en este estudio valorada por la escala de Mayo (UCDAI) previo al inicio de terapia biológica fue de enfermedad Leve, Moderada y Severo en un 13.3%, 73.3% y 13.3% respectivamente y el estado de la mucosa determinado por el Subpuntaje endoscópico de mayo fue de Leve, moderado y grave en un 6.7% 53.3% y 40% respectivamente, al comparar las diferentes escalas de severidad de la enfermedad podemos observar diferentes resultados obtenidos, hasta el momento, no existe una escala que sea la más adecuada para determinar el estado del paciente, estos resultados difieren de estudios previos al tratarse de pacientes con poca respuesta a tratamiento convencional como los descritos por otro autores mexicanos.

Durante el periodo de seguimiento de pacientes con CU refractario a tratamiento con terapia biológica solo el 6.6% amerito tratamiento quirúrgico secundario a un absceso intraabdominal realizando Colecotomía total e ileostomía terminal con diagnostico final de Enfermedad de Crohn esto similar a lo reportado por Yamamoto con 10.1% sobre la necesidad de tratamiento quirúrgico

Con el resto de pacientes en terapia biológica el 6.6% presento actividad anorrectal con colocación de setón siendo candidato a terapia biológica y un tercer paciente fue sometido

a colectomía total e ileostomía previa al inicio de terapia biológica, por persistencia en la actividad de la enfermedad en recto y refractariedad a tratamiento convencional se inició tratamiento con terapia biológica.

El uso de terapia biológica para la inducción a la remisión y el mantenimiento de la remisión en Colitis Ulcerosa (UC) fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration por sus siglas en ingles) para su aplicación en pacientes con Colitis Ulcerosa refractaria a tratamiento convencional. Desde la aparición del primer medicamento en los años 1990's el uso de terapia biológica ha disminuido las tasas de cirugía en pacientes que no responden al tratamiento convencional, ⁽¹⁵⁾ su uso en pacientes con CU ha cumplido los principales objetivos tanto clínicos como endoscópicos modificando el curso natural de la enfermedad, evitando tratamiento quirúrgico, discapacidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes. ^{(19) (22)}

La aprobación de Infliximab como terapia biológica para CU fue aprobado por la FDA (por sus siglas en ingles) en el año de 1998 para CU, desde su incorporación en nuestra institución su uso se ha incrementado como una opción terapéutica adecuada, disminuyendo las tasas de eventos quirúrgicos y complicaciones propias de la enfermedad. Su uso en el sector público es escaso por los altos costos que ocasionan por lo que mucha de la literatura nacional no cuenta con una gran proporción de pacientes en terapia biología. En este hospital de atención de tercer nivel se cuenta con el uso de terapia biológica para diferentes patologías en las que se incluye la CU y la enfermedad de Crohn.

En base a las guías de tratamiento que han surgido a través del tiempo para mejorar la respuesta a tratamiento médico de CU que incluyen la terapia escalonada, escalonada acelerada y desescalada, ha cambiado la perspectiva sobre el uso de biológico; utilizando este medicamento como primera línea en muchos pacientes para mejorar los resultados a largo plazo sobre el tratamiento médico. ⁽⁷⁾

En nuestro estudio, el uso de infliximab en CU fue en un 80% de los pacientes y el 20% fue manejado con Adalimumab, esto debido a las características de los pacientes y su refractariedad a tratamiento convencional.

En términos generales previamente los objetivos del tratamiento en CU eran lograr la inducción y mantenimiento de la remisión de los síntomas para mejorar la calidad de vida, reducir a largo plazo la necesidad del uso de corticoesteroides y minimizar el riesgo de cáncer en estos pacientes. Con el advenimiento de la terapia biológica o modificadora de la enfermedad han surgido nuevas metas en el tratamiento de la enfermedad, inicialmente el uso de terapia escalonada tomo el mando sobre el tratamiento de la colitis ulcerosa, sin embargo el uso de esta terapia tiene la desventaja de retrasar el inicio de tratamiento médico altamente efectivo en población de alto riesgo al tener una pobre correlación entre síntomas y la actividad de la enfermedad tanto endoscópica, histopatológica y laboratorial. Posteriormente surgieron otros conceptos como terapia desescalada y escalonada acelerada, en la cual se tenía el objetivo de iniciar con tratamiento médico altamente efectivo para lograr la remisión y el mantenimiento de la remisión. ⁽¹⁷⁾

En concordancia con las nueva estrategia de tratamiento como la terapia por objetivos que ha demostrado resultados superiores al intensificar progresivamente el tratamiento. Esta terapia se asocia a mejores resultados a largo plazo, con menor necesidad de hospitalizaciones, cirugías y mejor calidad de vida teniendo un impacto sobre la historia natural de la enfermedad. El uso de esta terapia sugiere la necesidad de evaluar el tratamiento biológico en pacientes que pertenecen a grupos de alto riesgo tales como índice de actividad elevado, pacientes con diagnóstico en edades tempranas y compromiso anorrectal. ⁽¹⁹⁾

Con el paso del tiempo, el tratamiento de la CU ha tenido grandes cambios, centrándose en objetivos del tratamiento más objetivos que subjetivos. Actualmente la terapia por objetivos en CU, ha tomado mayor importancia, debido a que el tratar únicamente los síntomas no tiene un impacto sobre la evolución natural de la enfermedad. Esta terapia está enfocada en parámetros clínicos, endoscópicos y biomarcadores con el objetivo de lograr un control más adecuado, remisión más larga de la enfermedad evitando la necesidad de cirugía, complicaciones, discapacidad y cáncer. ⁽²⁰⁾ Actualmente los parámetros mejor asociados a la modificación de la evolución natural de la enfermedad son los clínicos y endoscópicos o también llamado la “curación de la mucosa” asociado con menor riesgo de recaída, hospitalización, Colectomía y neoplasia. ⁽²¹⁾

La inhibición del FNT- α ha demostrado en diferentes estudios y meta análisis ser efectiva en inducir y mantener la remisión en CU. Nuestro estudio confirma que el tratamiento con infliximab y adalimumab es efectivo en pacientes con CU con actividad Moderada a severa en quienes ha fracasado la terapia convencional. A diferencia de los estudios realizados para el uso de infliximab ACT 1 Y ACT2 ⁽²⁴⁾ y adalimumab ULTRA 1 y ULTRA 2 ⁽²⁵⁾, los puntos donde se evalúa la respuesta a tratamiento son diferentes encontrando no solo una respuesta clínica, endoscópica y completa en algunos pacientes sino que también en aquellos que no la tuvieron presentaron una disminución marcada en la escala de severidad por los diferentes índices y escalas.

Comparando los resultados de respuesta en la literatura con estudios previamente descritos la respuesta a infliximab y adalimumab fue favorable posterior a la terapia de inducción para la remisión y manteamiento de la enfermedad, demostrando el beneficio de mantener el tratamiento, incluso al no contar con la respuesta esperada se observó una disminución en la escala de severidad de Truelove and Witts, Mayo y curación de la mucosa con el objetivo principal de evitar el tratamiento quirúrgico que tendrá un impacto notable en la calidad de vida de los pacientes.

Nuestros resultados de acuerdo a la remisión clínica endoscópica y completa entre el uso de infliximab y adalimumab mostraron diferencias con una mejor respuesta a infliximab, sin embargo, el pequeño grupo conformado por pacientes en el grupo de adalimumab debe ser considerado para futuras conclusiones.

Todos nuestros pacientes recibieron infusiones intravenosas de infliximab a 5mg/kg en la semana 0, 2, y 6 y posteriormente cada 8 semanas. Los pacientes de infliximab fueron distribuidos de acuerdo al tiempo autorizado por torre de control en grupos de 6 meses (27 semanas), 12 meses (54 semanas), 24 meses (108 semanas) con control 12 y 24 meses, 36 meses (162 semanas) con control a los 12,24 y 36 meses y 48 (216 semanas) con control de 12, 24 36 y 48 meses. En nuestro estudio se definió a la remisión clínica como un puntaje de mayo menor o igual 2 puntos, la remisión endoscópica se definió a un Subpuntaje menor o igual a un punto y la remisión completa como la presencia de remisión clínica y endoscópica, a diferencia de este estudio no se cuenta con controles a la semana 8 para valorar la inducción de la remisión o respuesta clínica como en los estudios ACT 1

Y ACT2 donde se definió la respuesta clínica fue definida como una disminución de la escala de mayo de al menos 3 puntos o el 30%, junto a una disminución de 1 punto en la Subpuntaje de mayo en sangrado rectal. La remisión clínica fue definida con un puntaje de mayo igual o menor a 2 puntos, sin que ningún Subpuntaje fuera mayor a 1. La curación de la mucosa fue definido como un Subpuntaje endoscópico menor a 1.

En nuestro estudio el grupo de pacientes manejados con terapia biológica a base de Infliximab por 6 meses (27 semanas) fue conformado por 3 pacientes, se observó una disminución de 9 puntos ($p = 0.004$) en la escala de Truelove and Witts que corresponde a una disminución del 45% y una disminución de 7 puntos en la escala de Mayo que corresponde a disminución del 63% a las 27 semanas.

Al obtener los resultados sobre remisión clínica se encontró que el 100% de los pacientes presentaron respuesta a 27 semanas comparado con la respuesta clínica definida en ACT 1 a la semana 30 de 52.1% ($p < 0.001$) y ACT 2 de 47.1% ($p < 0.001$) y a una remisión clínica en ACT 1 a la semana 30 de 33.9% ($p = 0.002$) y ACT 2 de 25.6% ($p < 0.001$). La remisión Endoscópica fue del 66.66% a 27 semanas comparado con ACT 1 a la semana 30 de 50.4% ($p < 0.001$) y ACT 2 de 46.3% ($p = 0.009$). La remisión completa fue del 66.66% de los pacientes a las 27 semanas.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden deberse al tamaño de muestra obtenido de solo 3 pacientes de 12 que presentaron control a las 27 semanas (6 meses) de inicio de terapia biológica.

En nuestro estudio el grupo de pacientes manejados con terapia biológica a base de infliximab por 12 meses (54 semanas) fue integrado por 12 pacientes, se observó una disminución de 3 puntos ($p = 0.01$) en la escala de TrueLove and Witts que corresponde a una disminución del 20% y una disminución de 2 puntos ($p = 0.01$) en la escala de Mayo que corresponde a disminución del 28% a las 54 semanas.

Al obtener los resultados sobre remisión clínica se encontró que el 90% de los pacientes presentaron respuesta a 54 semanas comparado con la respuesta clínica definida en ACT 1 a la semana 54 de 45.5% ($p < 0.001$) y a una remisión clínica en ACT 1 a la semana 54 de 34.7% ($p = 0.001$). La remisión endoscópica se encontró que el 30% a las 54 semanas

comparado con la respuesta endoscópica en ACT 1 a la semana 54 de 45.5%(p <0.001). La respuesta completa fue 30% a las 54 semanas.

Los resultados obtenidos en nuestro pueden deberse al tamaño de muestra obtenido de solo 10 pacientes de 12 que presentaron control a las 54 semanas (12 meses) de inicio de terapia biológica.

Los pacientes manejados con terapia biológica a base de infliximab por 24 meses (108semanas) tenían un con control a los 12 meses (54 semanas) y 24 meses (108semanas) y fue conformado por 6 pacientes. Se realizaron dos puntos de cortes en este grupo de acuerdo a los controles obtenidos.

Se observó una disminución de 0.5 puntos en la escala de Truelove and Witts que corresponde a una disminución del 8.3% a las 54 semanas y 1 punto (7.4%) a los 108 semanas y una disminución de 2 puntos en la escala de Mayo que corresponde a disminución del 30% a los 54 semanas y 1 punto (15.38%) a los 108 semanas.

Se encontró que el 100% de los pacientes presentaron remisión clínica a 54 semanas comparado con la respuesta clínica definida en ACT 1 a la semana 54 de 45.5 %(p <0.001) y a una remisión clínica en ACT 1 a la semana 54 de 34.7%%(p=0.001) y 66.6% a los 108 semanas. La remisión Endoscópica fue del 50% a 54 semanas comparado con ACT 1 a la semana 54 de 45.5%(p <0.001) y 16.66% a las 108 semanas. La remisión completa fue del 50% a las 54 semanas y 16.66% a 108 semanas.

Los resultados obtenidos en nuestro pueden deberse al tamaño de muestra obtenido de solo 6 pacientes de 12 que presentaron tratamiento 108 semanas (24 meses).

En nuestro estudio 5 pacientes fueron manejados con infliximab por 36 meses (162semanas) con control a los 12 meses (54 semanas), 24 meses (108 semanas) y 36 meses (162 semanas). Se realizaron tres puntos de cortes en este grupo de acuerdo a los controles obtenidos.

Se observó una disminución de 0 puntos en la escala de Truelove and Witts a las 54 semanas, 1 punto (7.69%) a las 108 semanas y 0 puntos a las 162 semanas y una disminución de 0 puntos en la escala de Mayo a los 54, 108 y 162 semanas.

Se encontró que el 100% de los pacientes presentaron remisión clínica a 54 semanas comparado con la respuesta clínica definida en ACT 1 a la semana 54 de 45.5 %($p < 0.001$) y a una remisión clínica en ACT 1 a la semana 54 de 34.7%($p = 0.001$), 80% a 108 semanas, 80% a 162 semanas. Al obtener los resultados sobre remisión Endoscópica se encontró que el 40% presentó respuesta a 54 semanas comparado con la respuesta endoscópica definida en ACT 1 a la semana 54 de 45.5%($p < 0.001$), 20% a 108 semanas y 20% a 162 semanas. La remisión completa fue 40% a la semana 54, 20% a 108 semanas y 20% a 162 semanas.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden deberse al tamaño de muestra obtenido de solo 5 pacientes de 12 que presentaron control a los 162 semanas.

En nuestro estudio el grupo de pacientes manejados con terapia biológica a base de infliximab por 48 meses (216 semanas) fue conformado por 3 pacientes con control a los 12 meses (54 semanas), 24 meses (108 semanas), 36 meses (162 semanas) y 48 meses (216 semanas).

Se observó un aumento de 1 punto en la escala de TrueLove and Witts a la semana 54 que corresponde a un aumento del 8.3%, 0 puntos a las 108 semanas, un aumento de 1 punto (+8.3%) a las 162 semanas, y un aumento de 4 puntos (33.3%) a las 216 semanas y una disminución de 1 punto en la escala de Mayo que corresponde a una disminución del 16.66% a la semana 54, 0 puntos a las 108 semanas y 162 semanas y un aumento de 1 punto (16.6%) a la semana 216.

Se encontró que el 100% de los pacientes presentaron remisión clínica a 54 semanas comparado con la respuesta clínica definida en ACT 1 a la semana 54 de 45.5 %($p < 0.001$) y a una remisión clínica en ACT 1 a la semana 54 de 34.7%($p = 0.001$), 66.66% a las 108 semanas, 66.66% a las 162 semanas y 33.33% a las 216 semanas. Al obtener los resultados sobre remisión Endoscópica se encontró que el 33.33% presentó remisión a 54 semanas comparado con la respuesta endoscópica definida en ACT 1 a la semana 54 de 45.5%($p < 0.001$), 33.33% a las 108 semanas, 33.33% a las 162 semanas y 33.33% a las 216 semanas. La remisión completa fue 33.3% a 54 semanas, 33.33% a las 108 semanas, 33.33% a las 162 semanas y 33.3% a las 216 semanas.

Los resultados obtenidos en nuestro pueden deberse al tamaño de muestra obtenido de solo 3 pacientes con tratamiento por 216 semanas.

Todos nuestros pacientes recibieron aplicación subcutánea de Adalimumab 160mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, y 40 mg en la semana 6 y posteriormente cada 2 semanas. Los pacientes de Adalimumab fueron distribuidos de acuerdo al tiempo autorizado por torre de control en grupos de 6 meses (27 semanas) y 36 meses con controles a los 12 meses (54 semanas), 18 meses (81 semanas), 24 meses (108 semanas) y 36 meses (162 semanas). Las definiciones fueron la misma en nuestro estudio al igual que en ULTRA 1 y ULTRA 2. ⁽⁴¹⁾

En nuestro estudio el grupo de pacientes manejados con terapia biológica a base de Adalimumab por 6 meses (27 semanas) fue conformado por 2 pacientes.

Se observó una disminución de 1 puntos en la escala de Truelove and Witts que corresponde a una disminución del 5.8%%, y una disminución de 1.5 puntos escala de mayo que corresponde a una disminución del 18.75%

Al obtener los resultados sobre remisión clínica se encontró que el 0% de los pacientes presentaron respuesta a 27 semanas. La remisión Endoscópica fue del 0% a 27 semanas y la respuesta completa fue del 0% de los pacientes a 27 semanas.

Los resultados obtenidos en nuestro pueden deberse al tamaño de muestra obtenido de solo 2 pacientes con tratamiento por 27 semanas.

En nuestro estudio el grupo de pacientes manejados con terapia biológica a base de Adalimumab por 36 meses (162 semanas) fue de 2 pacientes, con controles 12 meses (54 semanas), 18 meses (81 semanas), 24 meses (108 semanas) y 36 meses (162 semanas).

Se observó una disminución de 2 puntos en la escala de Truelove and Witts que corresponde a una disminución del 13.9% a la semana 54, una disminución de 1.5 puntos (10.34%) a la semana 81, un aumento de 1 punto (6.8%) a la semana 108, y una disminución de 1 punto (6.8%) a la semana 162 y una disminución de 1 puntos escala de mayo que corresponde a una disminución del 15.38% a la semana 54, una disminución de

2 puntos (30.7%) a la semana 81, 0 puntos a la semana 108 y una disminución de 2 puntos (30.7% a la semana 162).

Al obtener los resultados sobre remisión clínica se encontró que el 50% de los pacientes presentaron remisión a la semana 54 comparado con ULTRA2 del 30% ($p=0.002$) en respuesta clínica, y 17% ($p=0.004$) en remisión clínica, 100% de los pacientes en la semana 81, 0% de los pacientes en la semana 108 y 100 de los pacientes en la semana 162. La remisión endoscópica fue de 0% en la semana 54 comparado con el 25% ($p=0.009$) en el estudio ULTRA2, 50% en la semana 81, 0% en la semana 108 y 0% en la semana 162, no se encontró respuesta completa en ningún punto de corte.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden deberse al tamaño de muestra obtenido de solo 2 pacientes con tratamiento por 162 semanas.

En relación a las complicaciones secundarias al tratamiento farmacológico, la presencia de toxicidad relacionada al tratamiento, complicaciones infecciosas y riesgo de neoplasia en nuestro estudio encontró la presencia de Tuberculosis latente en 1 paciente ameritando tratamiento médico con posterior reinicio de terapia biológica, Un paciente presentó una reacción adversa a la aplicación de infliximab por lo que se optó por cambio a Adalimumab y un paciente infección por citomegalovirus.

El presente estudio tiene algunas limitaciones, Es retrospectivo y descriptivo en pacientes diagnosticados con CU refractaria a tratamiento, por otro lado fue realizado en un centro único y de tercer nivel, lo que podría dificultar su aplicación en otros centros por la carencia de recursos necesarios para el tratamiento con terapia biológica y seguimiento.

En el presente estudio la decisión de la elección del tipo de biológico estuvo supeditada por la decisión de torre de control de nuestro hospital de acuerdo a las características de la gravedad y no por las características demográficas del paciente.

Conclusiones.

El tratamiento con terapia biológica en nuestro hospital tiene una efectividad clínica endoscópica y completa, por lo que la creación de una clínica que maneje únicamente la colitis ulcerosa es necesaria en un centro de atención de tercer nivel.

Durante el tratamiento con infliximab y adalimumab los pacientes pueden presentar una pérdida de respuesta. Dentro de las estrategias a usar cuando esto ocurre está aumentar la dosis de infliximab, acortar los intervalos entre las infusiones (cada seis semanas) o cambiar de terapia biológica. Estudios han demostrado que la evaluación de los niveles de infliximab y la presencia de anticuerpos contra infliximab permitirían definir la mejor estrategia.

La necesidad de incluir inmunomoduladores como terapia dual ha sido descrita en la literatura internacional y puede ser un paso en el manejo de pacientes con terapia biológica.

Se requieren protocolos interinstitucionales que valoren la respuesta adecuada a la remisión de la terapia biológica en la semana 8 y 12 de acuerdo al biológico utilizado.

Actualmente se cuentan con nuevos agentes biológicos para el tratamiento de colitis ulcerosa cuando se han agotado las opciones previamente descritas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Feuerstein J, Cheifetz A. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1553-63.
2. Grucela A, Steinhagen Rm. Current Surgical Management of ulcerative colitis. *Mt Sinai J Med.* 2009;76(6):606-12.
3. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American Collage of Gastroenterology, Practice parameters committee. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(3):501-23.
4. Talley N, Abreu M, Achkar J, Bernstein CN, Dubinky M, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):2-25.
5. Vatn M. Natural history and complications of IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11(6):481-487.
6. Ordás L, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012;380: 1606-19.
7. Yamamoto J, Bosques F, De Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer consenso latinoamericano de la Pan American Crohn´s and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol México.* 2017; 82:46-84.
8. Annese V, Daperno M, Rutter M, et al. European evidence based consensus for endoscopy inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn´s and Colitis.* 2013;7:982-1018.

9. D'haens G, Sandborn W, Feagan B, et al. A review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2007;132:762-786
10. Ford A, Achkar J, Khan K, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;4:601-16.
11. Marshall J, Thabane M, Steinhart A, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004118.
12. Ford A, Bernstein C, Khan K, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. 2011;5:590-599.
13. Timmer A, Patton P, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD000478.
14. Ericksson C, Rundquist S, Cao Y, et al. Impact of thiopurines on the natural history and surgical outcome of ulcerative colitis: a cohort study. *Gut.* 2019;4:623-632.
15. Lv R, Qiao W, Wu Z, et al. Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis. *Plos One.* 2014;1:e86692.
16. Ford A, Khan K, Sandborn W, et al. Once-daily dosing vs. conventional dosing schedule of mesalamine and relapse of quiescent ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;12:2070-2077.
17. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of ulcerative colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:1512

18. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;9857;1909-1915.
19. LeBlanck K, Mosli M, Parker C, et al. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD008655.
20. Umar D, Nabeel K. Treat to target in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review of literature. *Curr Treat Options Gastro*. 2017;15:116-125.
21. Agrawal M, Colombel J. Treat-to-Target in inflammatory Bowel Diseases, What's Is the Target and How do we Treat?. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2019. (29). 421-436.
22. Hansen T, Targownik L, Karimuddin A, et al. Management of Biological Therapy Before Elective inflammatory Bowel Disease Surgeries. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;20:1-8.
23. Yamamoto J. Terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;2:52-55.
24. Gies N, Kroeker K, Wong K, et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: Long-Term follow up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:522-528.
25. Rugeerts P, Sandborn W, Hommes D. adalimumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:96-109.

26. Panaccione R, Gosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400.
27. Feagan B, McDonald Jm, Pannacione R. et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with crohn´s disease. *Gastroenterology*. 2014;146:681-688.
28. Reinisch W, Sandborn W, Homees D, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis; results of randomized controlled trial. *Gut*. 2011;6:780-7.
29. Sandborn W, Van G, Reinish W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;2:257-65.
30. Sandborn W, Feagan B, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;1:85-95.
31. Baert F, Kondragunta V, Lockton S, et al. Antibodies to adalimumab are associated with future inflammation in crohn´s patients receiving maintenance adalimumab therapy a post hoc analysis of the Karmiris trial. *Gut*. 2016;65:1126-1131.
32. Nanda K, Cheifetz A, Moss A, et al. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:40-7.
33. Chiefetz A. Overview of therapeutic drug monitoring of biologic agents in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;13:556-559.

34. Strik A, Van den Brink G, Ponsioen C, et al. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1128-1134.
35. Ford A, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α Therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2013;8:1268-1276.
36. Leombruno J, Einarson T, Keystone E. The safety of anti-tumor necrosis treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *An Rheum Dis.* 2009;7:1136-1145.
37. Yamamoto J, Clinical Epidemiology of Ulcerative Colitis in Mexico A Single Hospital-based Study in a 20-year Period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:221-224.
38. Bosques F, Sandoval E, Martínez M, et al. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76:34-38.
39. León J, Jiménez B, Raquel R, et al . Colitis Ulcerosa Crónica idiopática: Epidemiología, características clínicas y factores asociados al tratamiento quirúrgico en un hospital de tercer nivel en México. *Cir cir.*2019;87:450-458.
40. Rutgeets P, SandBorn W, Feagan B, et al. Infliximab for induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Eng J Med.* 2005;354:2462-2476.
41. Sandborn W, Van Assche G, Reinish W, et al. Adalimumab in Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: ULTRA 2 Trial Results. *Gastroenterology & Hepatology.* 2013;9; 317-320.

ANEXOS



Hoja de recolección de datos.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

“DR ANTONIO FRAGA MOURET”

Uso de biológico en colitis ulcerosa experiencia del servicio de Coloproctología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Nombre del paciente: _____

Numero de afiliación: _____

Genero	Edad (años)	IMC
0.Hombre		0. 30
1.Mujer		1. ≤30

Antecedentes heredo familiares	Tabaquismo	Autoinmunidad.
Ninguna	0 .no	AR 0. No 1.
EII 0. No 1.	1 SI	Si
Si		DM-1 0. No 1.
AR 0. No 1.	Años ()	Si
Si		EA 0. No 1.
DM-1 0. No 1.		Si
Si		EG 0. No 1.
EA 0. No 1.		Si
Si		HAI 0. No 1.
EG 0. No 1.		Si
Si		LES 0. No 1.
HAI 0. No 1.		Si
Si		PTI 0. No 1.
LES 0. No 1.		Si
Si		SJOGREN 0. No 1.
PTI 0. No 1.		Si
Si		TH 0. No 1.
SJOGREN 0. No 1.		Si
Si		VITILIGO 0. No 1.
TH 0. No 1.		Si
Si		
VITILIGO 0. No 1.		
Si		

Manifestaciones extraintestinales.		
Artritis	0. No	1. Si
Espondilitis	0. No	1. Si
Sacroileítis.	0. No	1. Si
Colangitis esclerosante	0. No	1. Si
Pioderma gangrenoso	0. No	1. Si
Eritema nodoso	0. No	1. Si
Uveítis,	0. No	1. Si

Tipo de terapia usada	0- Infiximab 1- Adalimumab 2- Infiximab + otro 3- Adalimumab + otro. 4- Cirugía: _____
Tiempo de uso de terapia biológica	Meses

Edad del diagnóstico de la enfermedad	_____ Años A1 < 16 años A2 16 -40 años A3 > 40 años
Tiempo de evolución de la enfermedad	_____ años

Extensión de la enfermedad por escala de Montreal (subrayar extensión)

Extensión de la Colitis	Anatomía
Ulcerativa	
E1 Proctitis ulcerativa	Limitado a recto, distal a unión rectosigmoidea
E2: Colitis izquierda	Compromiso distal hacia el ángulo esplénico
E3 Colitis extensa (Pancolitis)	Se extiende de forma proximal hacia el ángulo esplénico

Severidad de la enfermedad por escala de Truelove and Witts antes del inicio de terapia biológica	0-Inactivo < 11 puntos 1-Leve 11 a 15 puntos 2-Moderado 16 a 21 puntos 3- Grave > a 21 puntos.
Severidad de la enfermedad por escala de Truelove witts en ultimo control después del inicio de terapia biológica	0-Inactivo < 11 puntos 1-Leve 11 a 15 puntos 2-Moderado 16 a 21 puntos 3- Grave > a 21 puntos.

Respuesta por Índice de actividad de colitis ulcerosa (UCDAI)

TABLA III. Índice de Mayo

Puntuación Mayo	0	1	2	3
Frecuencia deposiciones	Normal	1-2/día > normal	3-4/día > normal	5/día > normal
Sangrado rectal	No	Manchas	Obvio	Sangre sola
Mucosa	Normal	Friabilidad leve	Friabilidad moderada	Sangrado espontáneo
Evaluación clínica global	Normal	Leve	Moderada	Severa

< 2 puntos: inactividad, 3-5 : actividad leve , 6 a 10: actividad moderada, >11 : severa.

Índice de mayo antes del inicio de terapia biológica	Índice de mayo después del inicio de terapia biológica
Puntuación:	Puntuación:

Respuesta clínica Frecuencia de deposiciones ≤ 1 + sangrado rectal ≤ 1	0-presente 1- ausente
Remisión completa (clínica y endoscópica) Definido como puntuación de UCDAI ≤2	0 presente 1 ausente

Respuesta endoscópica.

INDICE DE MAYO (COLITIS ULCEROSA)

Puntos	Lesiones
0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)
2	Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones)
3	Enfermedad grave (hemorragia espontánea, ulceraciones)

(hallazgos encontrados en la rectosigmoidoscopia)

Adaptado de Schroeder. N Engl J Med 1987

Respuesta endoscópica. Definido como un puntaje en índice de mayo ≤ 1	0 presente 1 ausente
--	-------------------------

Variables	PCR	VSG
Antes de biológico		
Después de biológico		

En caso de haber suspendido la terapia biológica motivo por el cual se suspende (en respuesta por torre de control)

Anexo 1. Clasificación de Montreal: extensión de colitis ulcerativa.

Extensión de la Colitis Ulcerativa	Anatomía
E1	Proctitis ulcerativa
E2:	Colitis izquierda
E3	Colitis extensa (Pancolitis)

Anexo 2. Clasificación de Truelove and Witts: actividad de la enfermedad.

	1 punto	2 puntos	3 puntos
n deposiciones/día	< 4	4 a 6	> 6
Sangre en deposiciones	-	+	++/+++
Temperatura axilar (°C)	< 37	37-38	> 38
Frecuencia cardiaca	< 80	80 a 100	> 100
Hemoglobina (g/dl)			
- Hombres	> 14	14 a 10	< 10
- Mujeres	> 12	12 a 10	< 10
Leucocitos/ul	< 10.000	10.000 a 13.000	> 13.000
VHS (mm/h)	< 15	15 a 30	> 30
Albuminemia (g/dl)	> 3,2	3,2 a 3,0	< 3,0
Potasio (meq/l)	> 3,8	3,8 a 3	< 3

Inactivo: Menos de 11 puntos; Leve: 11 a 15 puntos; Moderado: 16 a 21 puntos; Grave: 22 a 27 puntos. VHS: velocidad de eritrosedimentación.

Anexo 3. Índice de actividad de colitis ulcerosa (UCDAI)

TABLA III. Índice de Mayo

Puntuación Mayo	0	1	2	3
Frecuencia deposiciones	Normal	1-2/día > normal	3-4/día > normal	5/día > normal
Sangrado rectal	No	Manchas	Obvio	Sangre sola
Mucosa	Normal	Friabilidad leve	Friabilidad moderada	Sangrado espontáneo
Evaluación clínica global	Normal	Leve	Moderada	Severa

< 2 puntos: inactividad, 3-5 : actividad leve , 6 a 10: actividad moderada, >11 : severa.

Anexo 4: subíndice endoscópico de mayo

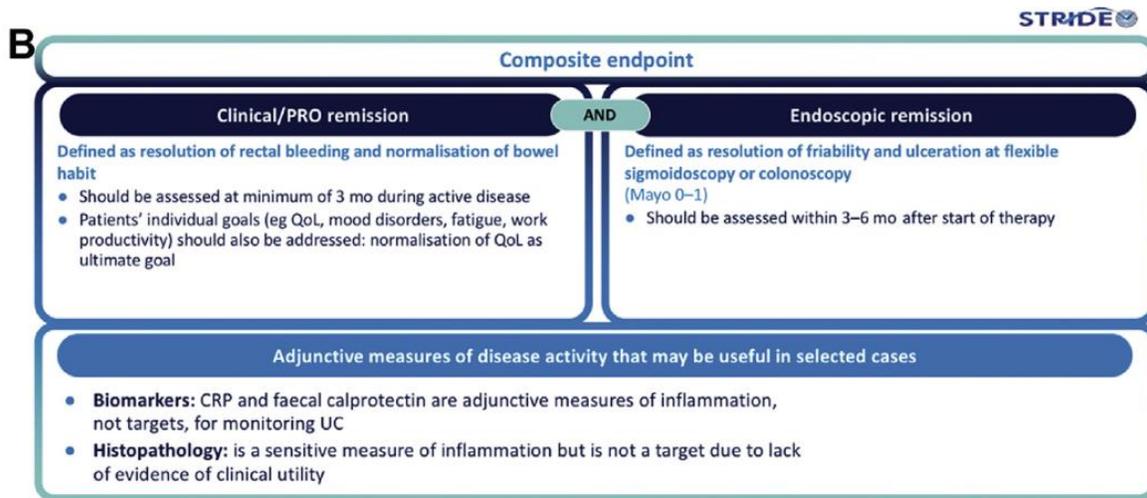
INDICE DE MAYO (COLITIS ULCEROSA)

Puntos	Lesiones
0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)
2	Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones)
3	Enfermedad grave (hemorragia espontánea, ulceraciones)

(hallazgos encontrados en la rectosigmoidoscopia)

Adaptado de Schroeder. N Engl J Med 1987

Anexo 5. Terapia por objetivos en CUCI



Anexo 6. Flujoograma

