



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

TÍTULO

**“EVALUACIÓN DE LA REMISIÓN AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN
PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE COLOPROCTOLOGÍA

PRESENTA

DR. CARLOS ALBERTO LÓPEZ BERNAL

TUTOR PRINCIPAL

DR. MOISÉS FREDDY ROJAS ILLANES

CO- AUTORA

DRA. BRISEIDA RUBIO MARTÍNEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



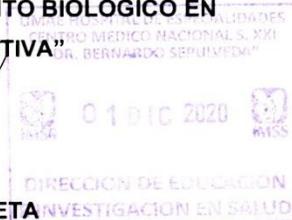
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

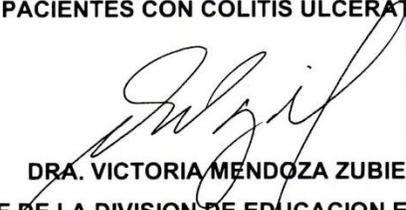
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**“EVALUACIÓN DE LA REMISIÓN AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN
PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA”**




DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI BERNARDO SEPULVEDA


DR. MOISES FREDDY ROJAS ILLANES

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
COLOPROCTOLOGIA**

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI BERNARDO SEPULVEDA


DR. MOISES FREDDY ROJAS ILLANES

TUTOR

ESPECIALIDAD: COLOPROCTOLOGIA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGIA DE COLON Y RECTO


CO-AUTORA

DRA. BRISEIDA RUBIO MARTÍNEZ

ESPECIALIDAD: COLOPROCTOLOGÍA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA DE COLON Y RECTO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COCCPROG 17 01 03 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 11 de junio de 2020

Dr. Moises Freddy Rojas Illanes

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE LA REMISIÓN AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA** que somete a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
R-2020-3601-090

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a mis profesores, cuando tus pasos son guiados el perderte en el camino es casi imposible.

ÍNDICE

1.- RESUMEN	7
2.- MARCO TEÓRICO	10
2.1.-ANTECEDENTES GENERALES	10
2.1.1.-DEFINICIÓN	10
2.1.2.-FACTORES DE RIESGO	11
2.1.3.-FISIOPATOLOGÍA	13
2.1.4.-HISTOPATOLOGÍA	15
2.1.5.-DIAGNÓSTICO	16
2.1.6.-CLASIFICACIÓN	18
2.1.7.-TRATAMIENTO MÉDICO	19
2.1.8.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	21
2.2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	22
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
4.- JUSTIFICACIÓN	23
5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
6.- HIPÓTESIS	25
7.- OBJETIVOS	25
7.1.- OBJETIVO GENERAL	25
7.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
8.- PACIENTES Y MÉTODOS	26
9.- DISEÑO DEL ESTUDIO	26
10.- CRITERIOS DE SELECCIÓN	28
10.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	28
10.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	28
10.3.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	28
11.- TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
12.- VARIABLES, DEFINICIÓN Y ESCALA DE MEDICIÓN	29
13.- ASPECTOS ÉTICOS	33
14.- RESULTADOS	35
15.- DISCUSIÓN	45
16.- CONCLUSIÓN	47

17.-BIBLIOGRAFÍA	48
17.-ANEXOS.....	60

1.- RESUMEN

Introducción.

La colitis ulcerativa (CU) se caracteriza por inflamación crónica e inespecífica del intestino grueso por períodos de actividad y remisión de la enfermedad, principalmente en la mucosa del colon y con mayor afección al recto.

En México las tasas ajustadas a los ingresos con CU son de entre fue 2.3 y 4.1 por cada 1,000 ingresos en medicina interna y no se cuentan con mayores registros referentes a prevalencia e incidencia de esta enfermedad en nuestro país.

Para el diagnóstico de la CU se requiere de una evaluación clínica, endoscópica, perfiles bioquímicos de reactantes de fase aguda y de comprobación histológica. Para el tratamiento de la CU los salicilatos, tiopurinas y esteroides representan el tratamiento convencional, su objetivo al igual que el de la terapia biológica es lograr la remisión y mantenerla.

La remisión con tratamiento convencional y biológico se valora en cuatro parámetros que son: clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos, que son de utilidad para el ajuste del tratamiento además del seguimiento.

En el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI se trata a los pacientes con CU en el servicio de coloproctología, principalmente con tratamiento convencional y en casos seleccionados con terapia biológica.

La terapia biológica el servicio de coloproctología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI es a base de medicamentos anti-TNF (adalimumab e infliximab), ya que de acuerdo con la evidencia actual han

demostrado ser eficaces en pacientes que son refractarios al tratamiento convencional.

Objetivo

Evaluar la experiencia del uso de tratamiento biológico en pacientes con colitis ulcerativa mediante variables clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histopatológicas en el servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI en un periodo de 12 meses.

Pacientes y métodos

Se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados con CU en el servicio de coloproctología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI, los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico confirmado de CU, que se encontraban bajo terapia biológica (adalimumab e infliximab) por lo menos por 12 meses, sexo y edad indistinta, seguimiento endoscópico, bioquímico, clínico e histopatológico; además de expediente completo.

El análisis de la información se realizó con base en la estadística descriptiva, mostrando las frecuencias encontradas para las variables nominales, y para variables cuantitativas mediante porcentajes y medidas de tendencia central.

La información se presenta en tablas de frecuencias para las variables sociodemográficas y para las variables clínicas, endoscópicas e histopatológicas que se hayan procesado como variables nominales cualitativas en los seguimientos basales al momento del diagnóstico e inicio de la terapia biológica, a los 6 meses y a los 12 meses de inicio del tratamiento.

La información de las variables cuantitativas, las bioquímicas, se muestran medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) para las paramétricas, y para las variables no paramétricas se presentará la media y los límites inferior y superior. Se utilizan gráficas comparando las distribuciones de las variables en los diferentes momentos: el estado basal con diagnóstico confirmado, con uso de la terapia biológica a los 6 meses y a los 12 meses de inicio del tratamiento.

El paquete estadístico utilizado fue SPSS v25.0 de IBM en todos los cálculos.

Resultados

Se incluyeron 18 pacientes en el presente estudio, la edad media fue de 41.22 (+ 11.825 SD) años, fueron 10 (55.6%) mujeres y 8 (44.4%) hombres, con respecto a la talla, la media fue de 1.61 (+ 0.7945 SD) metros, el peso medio fue de 66.55 (+ 13.84189 SD) kilogramos, el índice de masa corporal promedio fue de 24.21 (+ 3.98481 SD) Kg/m², sólo 2 (11.1%) pacientes tuvieron antecedentes de tabaquismo, respecto al consumo de alcohol, se encontró en 6 (33.3%) pacientes el consumo habitual de alcohol, el antecedente de apendicectomía estuvo presente en 3 (16.7%) de los pacientes, respecto a la hipertensión arterial sistémica y la Diabetes Mellitus tipo 2, no se encontraron presentes en la población de pacientes con CU, respecto al tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 11.06 (+ 5.482 SD) años. Se dividió la evolución de la enfermedad de los pacientes en un estado basal (sin uso de terapia biológica), y en 2 evaluaciones a los 6 y 12 meses de haber iniciado la terapia biológica, a todos evaluando la el comportamiento clínico, endoscópico, bioquímico e histológico.

Conclusiones

La CU es una enfermedad crónica, inespecífica limitada al colon, con actividad extraintestinal con importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes. El manejo médico hasta el momento con uso de 5-ASA, inmunomoduladores, esteroides sigue siendo el estándar de oro, ante la falla del mismo la terapia biológica resulta en una opción evidente que ha demostrado remisión clínica, bioquímica, endoscópica e histológica en estos pacientes, incluso reincorporándolos a su vida cotidiana, siendo superior este manejo a la terapia convencional en casos refractarios, y de moderados a severos, llegando incluso a la remisión profunda de la enfermedad. En nuestro estudio se observó mejoría en las manifestaciones clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histológicas, ninguno al momento con remisión profunda, la calidad de vida referida de los pacientes se dio en todos.

2.- MARCO TEÓRICO

2.1.-ANTECEDENTES GENERALES

2.1.1.-DEFINICIÓN

La colitis ulcerativa (CU) es la inflamación crónica e inespecífica del intestino caracterizada por periodos de actividad y remisión de la enfermedad, limitada a la mucosa del colon, con mayor afección al recto, extendiéndose hacia proximal de forma continua.

No existe un criterio patognomónico único para su definición, por ello su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos¹. Forma parte del espectro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluyen a la

enfermedad de Crohn (EC), CU y colitis inespecífica (CI). La CU usualmente predomina en pacientes adultos de entre 30 y 40 años².

La incidencia y prevalencia de la EII ha incrementado en los últimos años y al parecer obedece a un patrón geográfico. En el 2017 un estudio epidemiológico de Rochester determinó la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Estados Unidos entre el año 2000 y 2011, siendo para la CU 214 contra 286 casos por cada 100, 000 habitantes por año, representando un incremento del 34% ³⁻⁴. Por otro lado, la incidencia de la CU es de 2.2 a 19.2 casos por cada 100, 000 habitantes en Estados Unidos⁵.

En México, Yammamoto-Furusho en el 2009 encontró que la media de nuevos casos de CU aumento de 28.8 en el periodo de 1987 a 1996, a 76.1 de 1997 a 2006. La incidencia incrementó 2.6 veces comprado con ambos periodos⁶. De igual manera, Bosques-Padilla en el 2011, en el noreste del país encontró que de 2004 a 2008 la tasa ajustada a los ingresos al servicio de medicina interna fue 2.3, 2.6, 3.0, 3.6 y 4.1 por cada 1,000 ingresos. El pico de mayor incidencia en México es entre los 20 y 40 años de edad, afectando por igual a hombres y mujeres. En general la incidencia y prevalencia tiene un comportamiento similar en el resto del mundo, tal y como se observa en la (figura 1)⁷. La epidemiología de la enfermedad se puede ver aún más afectada por los cambios ambientales⁸.

2.1.2.-FACTORES DE RIESGO

De un 8-14% de los pacientes con CU tienen historia familiar de EII en primer grado, aumentando 4 veces el factor de riesgo de padecerla⁹⁻¹⁰.

Se han identificado antígenos humanos leucocitarios y genes asociados a CU tales como el HNF4A y CDH1¹¹⁻¹², sin embargo, la alteración genética sólo explica el 7.5% de la varianza en la enfermedad, con poca predicción fenotípica y tienen poca utilidad clínica.

El aumento en la incidencia a nivel mundial probablemente esté relacionado con los cambios en el entorno del paciente. El tabaquismo es un factor de riesgo para los ex fumadores que para los fumadores activos para desarrollar CU y, tienen un curso de la enfermedad menos agresivo, para los ex fumadores (odds ratio [OR] 1.79, 95% CI 1.37–2.34) y para los fumadores activos de (OR 0.58, 95% CI 0.45–0.75)¹³⁻¹⁵.

La apendicectomía parece ser un factor de protección para el desarrollo de la CU, especialmente en pacientes jóvenes¹⁶. Además, los pacientes con CU tienen antecedentes de cuadros repetidos de gastroenteritis infecciosa¹⁷⁻¹⁸.

Se ha demostrado que la microbiota intestinal tiene influencia en expresión genética del huésped¹⁹, por ello se considera que la inmunidad se ve incrementada en la CU y se han demostrado alteraciones cualitativas y cuantitativas de la microbiota que, permiten la alteración en la permeabilidad intestinal y con ello la disbiosis, que contribuye a la exposición de antígenos induciendo la activación de múltiples vías de producción de citosinas proinflamatorias²⁰.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos se asocia con recaídas en pacientes con CU, sin embargo, la aspirina, COX-2, acetaminofén y nimesulide no han demostrado dicha asociación, a diferencia del naproxeno, que es el antiinflamatorio que más se

relaciona con las recaídas, por otro lado, los anticonceptivos orales no incrementan el riesgo de recaídas de la enfermedad ni de trombosis²¹⁻²³.

En general, la etiología en los pacientes con CU, es multifactorial, es decir, respuesta inmune, susceptibilidad genética, alteraciones en la microbiota y un desencadenante externo, tal y como se muestra en la (figura 2)²⁴.

2.1.3.-FISIOPATOLOGÍA

El daño causado por la inflamación en los pacientes con CU es inespecífico, es decir, con las mismas sustancias de un proceso inflamatorio agudo y crónico.

Es importante conocer los elementos que se encuentran involucrados en estas entidades, aunque usualmente la fisiopatología de la EII se describe con la EC, existen algunas diferencias importantes con la CU.

Las células dendríticas de la mucosa intestinal son las primeras en tener contacto con las bacterias intestinales, existen varios subtipos y también en los ganglios linfáticos mesentéricos²⁵⁻²⁶. Se han descrito las alteraciones que presentan estas células en la EII, sin embargo, no se encuentra muy claro aún si es de causa primaria o secundaria a la inflamación crónica. Las células dendríticas para el reconocimiento inmunológico ocupan receptores, entre ellos, los más conocidos son los receptores tipo Toll (TLR), que también se expresan en las células presentadoras de antígenos, y son esenciales para la homeostasis intestinal²⁷, además de estar involucrados en la señalización intestinal tanto en un estado inflamatorio como en un estado sano²⁸. El TLR-3 tiene una sobreexpresión en CU, mientras que el TLR-4 tiene sobreactividad en la EC y la CU²⁹.

La inmunidad humoral representa una producción excesiva de anticuerpos en la CU, donde se observa un aumento importante en la IgG, particularmente el subtipo IgG I, algunos de estos anticuerpos se dirigen contra autoantígenos, como es el caso de componentes asociados a las células epiteliales (ECAC), la fracción 5 de la tropomiosina humana (hTMH5) y los neutrófilos: anticuerpos anticitoplasma (pANCA)³⁰⁻³².

En cuanto a la inmunidad celular, los linfocitos T en la CU están prácticamente como enfermedad tipo Th2 atípica con una producción incrementada de IL-5 e IL-13, pero baja en IL-4³³.

En general, los colonocitos y las alteraciones en las barreras mucosa y epitelial, están fuertemente implicados en la fisiopatología de la CU. La expresión del receptor proliferador activado de peroxisoma (PPAR- γ), un regulador negativo de inflamación dependiente de NF, κ B, está reducido en los pacientes con CU, causa ligada a la fisiopatología de la CU³⁴⁻³⁵. Anticuerpos contra tropomiosina asociada a colonocitos se han descrito en la CU³⁶. Además, en la fisiopatología de la CU existen defectos dentro de XBP1, un componente del retículo endoplásmico que responder al estrés en la CU³⁷.

Las globet cell producen de igual manera proteínas en respuesta a la inflamación que contribuyen directamente a la integridad de la mucosa³⁸⁻³⁹.

Variedades de bacterias en la microbiota se han descrito como posibles desencadenantes en la CU, como la Gamma proteobacteria y la

Enterobacteriaceae⁴⁰. También se ha observado un aumento de Delta proteobacterias reductoras de sulfito en el colon⁴¹.

Si bien no se han demostrado los defectos en la localización de la mucosa en pacientes con CU, las estrategias terapéuticas dirigidas a la interacción $\alpha 4\beta 7$ con MAdCAM se han convertido en herramientas para el tratamiento de la CU⁴².

Una representación de la fisiopatología de la CU se muestra en la (Figura 3)⁴³, es importante además conocerla para ampliar las alternativas de tratamiento.

2.1.4.-HISTOPATOLOGÍA

El anatomopatólogo puede hacer el diagnóstico de CU con biopsias de recto en un 64%, cuando recibe un número mayor de biopsias, incluyendo el íleon, este aumenta hasta un 74%⁴⁴⁻⁴⁵. Si se agrega información clínica el diagnóstico puede llegar a ser del 90%. Las biopsias en el protocolo de estudio deben ser de al menos 5 sitios distintos. En el 57-100% de los casos de CU existe alteración de las criptas. En general, el 90% del diagnóstico histológico tiene las siguientes características: a) distorsión grave de la arquitectura de las criptas, b) densidad de las criptas reducida de forma grave y generalizada (atrofia), c) superficie francamente vellosa, d) fuerte incremento transmucoso difuso en las células de la lámina propia - plasmocitosis basal, e) metaplasia de células de Paneth distal al ángulo esplénico, f) depleción grave de mucina.

Para la Sociedad Británica de Gastroenterología la distorsión de las criptas, la disminución de la densidad criptica, aspecto pseudovelloso de la superficie colónica

y al Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario denso son sugestivos de CU tal y como se muestran en la (Figura 4)⁴⁶.

2.1.5.-DIAGNÓSTICO

Los pacientes de cualquier género y edad que cumplan los criterios internacionalmente aceptados de Lennard-Jones, que se describen en la (tabla 1)⁴⁷, se aceptan tanto por la ECCO como por la OMGE, son portadores de CU.

La CU es una enfermedad crónica con afección de la mucosa colónica que, comúnmente se presenta con evacuaciones diarreicas y sanguinolentas, hasta el 15% de los pacientes pueden presentarse inicialmente con enfermedad severa⁴⁸, la enfermedad cursa con periodos de recaída y de remisión, además el diagnóstico se apoya en la combinación de la clínica del paciente, hallazgos endoscópicos, resultados de histopatología, estudios de imagen, bioquímicos y la ausencia de diagnósticos diferenciales, incluyendo infección por Clostridium Difficile (CD) y CMV.

Clínicamente los pacientes pueden presentar urgencia o incontinencia defecatoria, astenia, adinamia, descarga mucosa a través de recto, defecaciones nocturnas y dolor abdominal tipo cólico⁴⁹.

Hasta el 10% de las proctitis y colitis izquierda pueden presentar paradójicamente constipación, usualmente no presentan actividad perineal, a diferencia de la EC⁵⁰⁻⁵¹.

La infección por CD suele agravar los síntomas de la enfermedad⁵².

Hasta un tercio de los pacientes puede presentar síntomas extraintestinales⁵³. La artritis periférica, suele ser el síntoma más común, epiescleritis, la colangitis esclerosante y pioderma gangrenoso son más comunes en CU que en EC⁵⁴.

Hasta un 5% de los pacientes pueden debutar con la enfermedad en un evento único, y posteriormente mantenerse en un periodo prolongado de remisión⁵⁵.

En un periodo de enfermedad de al menos 5 años con CU, un 10% de los pacientes puede cambiar a EC⁵⁶.

Para completar el diagnóstico, es de utilidad solicitud biomarcadores de inflamación, electrolitos urinarios, pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática, análisis de microbiología fecal⁵⁷.

Dentro de los biomarcadores, el pANCA puede detectarse en más del 65% de los pacientes, también es de utilidad la determinación de ASCAs (anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae*)⁵⁸. Las proteínas derivadas de neutrófilos como la calprotectina, elastasa, lactoferrina, lisosima son marcadores de inflamación del intestino, dentro de ellas, la calprotectina es la de mayor sensibilidad y son útiles para la evaluación de la respuesta al tratamiento, sin embargo, ninguna es diagnóstica⁵⁹⁻⁶⁰.

La endoscopia es útil en sospecha diagnóstica en la fase aguda, los hallazgos son pérdida del patrón vascular, eritema, friabilidad, erosiones y ulceraciones de la mucosa. En fase crónica son la presencia de pseudopólipos y aspecto tubular de colon, además de servir para índices de severidad y extensión de la enfermedad⁶¹.

Para establecer el diagnóstico, hasta el 90% se puede hacer con criterios histológicos, que también se emplean para evaluar la respuesta al tratamiento, identificar displasia, cáncer y actividad de la enfermedad⁶².

2.1.6.-CLASIFICACIÓN

Según la clasificación de Montreal, la CU se divide en 3 fenotipos, según la extensión de la enfermedad de la siguiente manera: a) E1: la actividad se limita al recto, b) E2: la actividad incluye el recto, hasta el ángulo esplénico y c) E3: actividad pancolónica, tal y como se muestra en la (figura 5)⁶³.

Para la evaluación clínica de los pacientes con CU, los índices de severidad de Truelove&Witts⁶⁴ y de Montreal⁶⁵, deben de utilizarse como parámetros de severidad de la enfermedad, ya que influyen en la decisión del manejo de la enfermedad, se describen en las (Tabla 2 y 3) respectivamente.

Los dos índices endoscópicos más utilizados para la evaluación de la actividad de la CU son UCEIS⁶⁶, que en la CU tiende a reducir la variación entre observadores y Mayo⁶⁷, aunque no está totalmente validada, ya que la superposición de sus diferentes niveles puede aumentar la variación entre observadores, pero, es la escala estándar aprobada por la FDA para la evaluación de la actividad endoscópica de la CU, se muestran en las (tablas 4 y 5) respectivamente.

Existen 26 índices de evaluación histológica en CU, sin embargo, sólo 2 habían sido aprobadas hasta el 2015 el índice de Riley⁶⁸ y el índice de Geboes⁶⁹. Ahora dos nuevos índices tienen validez por su reproductibilidad, el índice de Nancy⁷⁰ y el índice de Roberts⁷¹. Sin embargo, el índice de Riley sigue ocupándose ampliamente para el seguimiento de pacientes con CU, el índice se muestra en la (Figura 6).

2.1.7.-TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento de la CU depende de la extensión y severidad de la misma, por ello se divide la enfermedad en actividad leve, moderada y severa, esto es útil para normar el tratamiento de elección y alternativas del mismo, de hecho, el tratamiento se debe basar en la extensión endoscópica, grado de severidad, factores de mal pronóstico como la edad, y en la actividad extraintestinal⁷².

El objetivo principal del tratamiento es inducir y mantener la remisión a largo plazo, prevenir recaídas, colectomía y el riesgo de cáncer colorrectal, esto incluye la resolución de los síntomas, inactividad bioquímica, endoscópica e histológica⁷³.

La primera línea de tratamiento en la actividad leve es el uso de salicilatos (5-ASA), que pueden ser administrado en supositorios, enemas o fórmulas vía oral (mesalazina), al parecer no existe diferencia en la eficacia y seguridad entre cada una de sus presentaciones⁷⁴. La sulfasalazina, se metaboliza a 5-ASA y tiene la misma eficacia y seguridad, sin embargo, tiende a ser menos tolerada⁷⁵.

Para pacientes E1, el uso de 5-ASA en supositorios es la mejor opción a fórmulas vía oral⁷⁶. En pacientes E2, 5-ASA debe de administrarse en enemas y en pacientes E3 el tratamiento debe ser en enemas combinado con vía oral para mantener la remisión. Se recomiendan al menos 2 g o más de 5-ASA por día, y se puede aumentar la dosis hasta 4.8 g día. Los pacientes usualmente mejoran a los 14 días de tratamiento, aunque se puede observar remisión de los síntomas hasta las 8 semanas.

Los pacientes con actividad leve que no responden a la terapia con 5-ASA, son candidatos a prednisona, de 40-60 mg por día, o equivalentes, como segunda línea, debe de ser en dosis reducción⁷⁷. Los esteroides no deben ser opción para mantenimiento de la remisión de la enfermedad.

Para la actividad moderada de la CU, se recomienda agregar al tratamiento tiopurinas (Azatioprina o Mercaptopurina), que también se pueden usar en pacientes dependientes de esteroides, además de las tiopurinas, se ha reportado la eficacia del metotrexato⁷⁸.

Se puede evaluar el uso de terapia biológica en pacientes con actividad severa de la enfermedad, aunque suelen ser tratados inicialmente con esteroides intravenosos, durante 3-5 días, de ellos responden aproximadamente el 65%⁷⁹. El uso de terapia biológica en estos pacientes es de rescate. La ciclosporina puede tener igual eficacia y seguridad en actividad severa comparada con la terapia biológica⁸⁰. Si el tratamiento no brinda mejoría la opción siguiente es el tratamiento quirúrgico.

En la era de la terapia biológica (adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab y recientemente el inhibidor de quinasa Janus (JAK)), al igual que la terapia convencional tiene como objetivo principal, lograr la remisión de la enfermedad. Los mecanismos de acción de la cada uno de los medicamentos biológicos antes mencionados se muestran en la (tabla 6)⁸¹⁻⁸⁵, siempre tomando en cuenta la seguridad del paciente, descartando procesos infecciosos asociados, se ha comprobado su utilidad en la enfermedad con actividad de moderada a severa.

En el estudio UC-SUCCES, se demostró que el uso de infliximab con azatioprina tiene una respuesta superior en los pacientes dependientes de esteroides y que en aquellos pacientes que usan sólo infliximab o solamente azatioprina, alcanzando una remisión a las 16 semanas de tratamiento, en este estudio se incluyeron 239 pacientes, en quienes no se había utilizado previamente ningún agente anti TNF.

En otro estudio, los pacientes que estaban en dependencia de esteroides fueron estudiados en ACT 1 y 2, estos recibieron infliximab, comparados con placebo, logrando remisión libre de esteroides (21% y 7%) respectivamente, las tasas fueron del 26% y 9% respectivamente al año en ACT 1, ACT 2 se terminó en la semana 22, estos estudios incluyeron un total de 364 pacientes respectivamente, fueron elegidos de manera aleatorizada⁸⁶.

Previo a la aparición del adalimumab, el infliximab junto con las tiopurinas era la terapia ideal en pacientes con difícil control en la CU, en los ensayos clínicos ULTRA se analizaron a pacientes con CU dividiéndolos en subgrupos para comprobar la respuesta con adalimumab en quienes previamente se trataron con infliximab y en quienes no lo habían hecho. El Adalimumab no fue superior respecto al placebo en la remisión clínica en la semana 8, pero sí lo fue a la semana 52, sin embargo, en las guías ECCO se recomienda el uso del adalimumab con resultados alentadores.

2.1.8.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las indicaciones absolutas del tratamiento quirúrgico incluyen la displasia no resecable por endoscopia, cáncer colorrectal, hemorragia incontrolada, megacolon tóxico, colon tóxico, perforación y actividad severa refractaria al tratamiento⁸⁷.

La cirugía según el momento en el que se realice, por urgencia o de manera electiva puede dividirse en tiempos, de inicio restaurativa con reservorio o mediante resección, ileostomía y posterior restauración del tránsito intestinal, tomando en cuenta la individualización del paciente⁸⁸.

En el seguimiento de los pacientes, una vez hecho el diagnóstico e iniciado el tratamiento, se recomienda control endoscópico a los 3 a 6 meses, clínicamente deben ser evaluados cada 3 meses, una vez conseguida la remisión, la vigilancia puede ser cada 6 a 12 meses⁸⁹.

2.2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La curación histológica representa la remisión completa en CU y se asocia a la reducción de complicaciones a futuro en la práctica clínica.

Para Ochsenkuhn en el 2004 considera que la terapia con infliximab debe ser la primera línea de tratamiento ante colitis ulcerativa refractaria a tratamiento convencional y actividad severa, induciendo y manteniendo su remisión en un seguimiento a 52 semanas de su inicio⁹⁰.

En el 2016 Seah demuestra en estudio observacional aleatorizado la ventaja del infliximab frente al placebo de un 80% en un seguimiento a 5 años, reduciendo en un 50% el riesgo de colectomía en pacientes con colitis ulcerativa severa⁹¹.

En el 2017, en un estudio observacional, multicéntrico en Brasil demostraron que con el Adalimumab se logra inducir y mantener la remisión hasta en un 40% de los pacientes con actividad moderada a severa en un seguimiento de 52 semanas⁹².

Colombel en el 2014 al analizar los ensayos clínicos ULTRA 1,2 y 3, concluye que hasta el 59.9% de los pacientes con Adalimumab consiguen mantener la remisión, incluso mejorando calidad de vida en un seguimiento a 4 años⁹³.

No existen aún estudios aleatorizados y de seguimiento con la alternativa de certolizumab, sin embargo, es ocupada como una opción de tratamiento en pacientes que son refractarios a tratamiento con adalimumab, infliximab y en el embarazo.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La CU representa una enfermedad crónica, parte del fenotipo de a EII, que llega a ser incapacitante para los pacientes, alterando su calidad de vida, incluso producir fallecimiento, para esta enfermedad existe una terapia convencional y una terapia biológica usada hasta el momento como el último recurso y evitar la cirugía y sus complicaciones, sin dejar de lado que al mismo tiempo esta enfermedad se encuentra relacionada con el desarrollo de cáncer colorrectal.

Hasta el momento no existen predictores de certeza que nos orienten hacia el comportamiento real de la enfermedad, que probablemente nos ayude a dar un mejor tratamiento, incluso prevenirla, y es por eso la importancia de evaluar la respuesta que tiene esta enfermedad con el uso de la terapia biológica, ya que no existen suficientes estudios que comprueben a largo plazo su respuesta,

4.- JUSTIFICACIÓN

En México y en el servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI no con un estudio que valore a los pacientes con CU en tratamiento biológico con parámetros endoscópicos, histológicos,

clínicos y bioquímicos una vez que se ha iniciado la terapia de anti-TNF y su seguimiento respectivo.

Es necesario evaluar la remisión mediante variables clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histopatológicas en pacientes con CU y tratamiento biológico (adalimumab e infliximab) en nuestro servicio ya que la evaluación permitirá conocer el comportamiento de la remisión en pacientes con CU bajo tratamiento biológico y será de utilidad para predecir la eficacia del tratamiento, los posibles focos de reactivación de la enfermedad, además, de este estudio se puede obtener el impacto en la percepción de calidad de vida de los pacientes.

El presente estudio permitirá tener un panorama más claro del comportamiento de la enfermedad en la población mexicana, optimizar la detección y el tratamiento de manera más objetiva con base en evidencia y proponer un algoritmo propio de manejo con los recursos disponibles en nuestro hospital.

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación que guía el presente trabajo es: ¿Cuál es el comportamiento de la remisión al tratamiento biológico en pacientes con CU mediante variables clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histopatológicas en el servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI en un periodo de 12 meses?

Para responder la pregunta de investigación se respondieron las siguientes preguntas:

¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población de pacientes con CU bajo tratamiento biológico del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI?

¿Cómo es el comportamiento clínico de los pacientes con CU, identificar el perfil bioquímico de los pacientes con colitis ulcerativa bajo tratamiento biológico del

servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI?

¿Cómo es el comportamiento endoscópico de los pacientes con CU bajo tratamiento biológico del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI?

¿Cómo es el comportamiento histológico de los pacientes con CU bajo tratamiento biológico del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI?

6.- HIPÓTESIS

Por el tipo de diseño de estudio, no es necesaria la formulación de una hipótesis.

7.- OBJETIVOS

7.1.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar la experiencia del uso de tratamiento biológico en pacientes con colitis ulcerativa mediante variables clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histopatológicas en el servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI en un periodo de 12 meses.

7.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En consecuencia, los objetivos específicos fueron:

- Describir las características sociodemográficas de la población de pacientes con CU bajo tratamiento biológico del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI.
- Conocer el comportamiento clínico de los pacientes con CU bajo tratamiento biológico del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI.

- Conocer el comportamiento endoscópico de los pacientes con CU bajo tratamiento biológico del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI.
- Describir el comportamiento histológico de los pacientes con CU bajo tratamiento biológico del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI.
- Identificar la remisión de la CU en pacientes bajo tratamiento biológico del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI.

8.- PACIENTES Y MÉTODOS

La población fue de pacientes en seguimiento con el diagnóstico confirmado de CU y con tratamiento biológico en el servicio de coloproctología, CMN Siglo XXI, en el periodo de enero del 2015 a diciembre del 2019.

Se utilizó una hoja de recolección de datos clínicos de acuerdo a la información obtenida de los expedientes clínicos de pacientes con CU en tratamiento biológico de la UMAE “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI de IMSS.

Se analizaron los expedientes completos y registro de la información en hoja de recolección de datos en el tiempo estimado en el cronograma de actividades, el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS de IBM v25.0.

9.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo de los pacientes portadores de CU bajo terapia biológica con seguimiento en el servicio de cirugía de colon y recto, CMN, Siglo XXI.

Se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados con CU en el servicio de coloproctología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI, los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico confirmado de CU, que se encontraban bajo terapia biológica (adalimumab e infliximab) por lo menos por 12 meses, sexo y edad indistinta, seguimiento endoscópico, bioquímico, clínico e histopatológico; además de expediente completo.

El análisis de la información se realizó con base en la estadística descriptiva, mostrando las frecuencias encontradas para las variables nominales cualitativas.

La información se presenta en tablas de frecuencias para las variables sociodemográficas y para las variables clínicas, endoscópicas e histopatológicas que se hayan procesado como variables nominales cualitativas en los seguimientos basales al momento del diagnóstico e inicio de la terapia biológica, a los 6 meses y a los 12 meses de inicio del tratamiento.

La información de las variables cuantitativas, las bioquímicas, se muestran medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar) para las paramétricas, y para las variables no paramétricas se presentará la media y los límites inferior y superior. Se utilizan gráficas comparando las distribuciones de las variables en los diferentes momentos: el estado basal con diagnóstico confirmado, con uso de la terapia biológica a los 6 meses y a los 12 meses de inicio del tratamiento.

El paquete estadístico utilizado fue SPSS v25.0 de IBM en todos los cálculos.

10.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

10.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes portadores de CU con terapia biológica

- Expediente completo
- Seguimiento por el servicio de cirugía de colon y recto CMN, Siglo XXI por al menos 12 meses (histológico, clínico, bioquímico y endoscópico)

10.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todos los pacientes con

- Expediente incompleto

10.3.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Todos aquellos pacientes que perdieron seguimiento por el servicio de coloproctología del CMN, Siglo XXI.

11.- TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el presente trabajo no se realizó cálculo del tamaño de la muestra ya que fue una muestra no probabilística y se incluyeron a todos los casos identificados pacientes con CU del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI en un periodo de 12 meses atrás que recibieron tratamiento biológico identificados en los expedientes clínicos.

12.- VARIABLES, DEFINICIÓN Y ESCALA DE MEDICIÓN

Sociodemográficas

Variable	Definición	Tipo y escala	Categorías
Edad	Tiempo de años que ha vivido una persona	Cuantitativa discreta	Número entero
Género	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como masculino y femenino	Cualitativa dicotómica	1= Masculino 2= Femenino
Talla	Tamaño de un individuo medido en metros	Cuantitativa continua	Número con decimales
Peso	Tamaño de un individuo medido en kilogramos	Cuantitativa continua	Número con decimales
IMC	Cociente que relaciona el peso de un individuo con su altura, se utiliza para medir la cantidad total de grasa que hay en el cuerpo	Cuantitativa continua	Número con decimales
Antecedente tabaquismo	Es la enfermedad causada por la adicción al tabaco fumado, provocada principalmente por la nicotina	Cualitativa dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Antecedente alcoholismo	Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito	Cualitativa dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Apendicetomía	Antecedente de resección quirúrgica del apéndice	Cualitativa dicotómica	0= Ausente 1= Presente
Diabetes Mellitus			0= Ausente

	Afección crónica que afecta la manera en la que el cuerpo procesa la glucosa, causada por la deficiencia en calidad o cantidad de insulina o la resistencia a ella	Cualitativa dicotómica	1= Presente
Hipertensión arterial	Afección en la que la presión de la sangre hacia las paredes de la arteria es demasiado alta generalmente mayor de 140/90 mmHg.	Cualitativa dicotómica	0= Ausente
			1= Presente
Tiempo de la enfermedad	Tiempo que la persona vive con la enfermedad medido en meses	Cuantitativa continua	Número entero

Clínicas

Variable	Definición	Tipo escala y	Categorías
Evacuaciones	Número de evacuaciones en un paciente con colitis ulcerativa	Cualitativa dicotómica	0= Menos a 5
1 Basal			1= Mayor a 6
2do seguimiento			
3er seguimiento			
Moco	Presencia de mucosidad en heces	Cualitativa dicotómica	0= Ausente
1 basal			1= Presente
2do seguimiento			
3er seguimiento			
Sangre	Presencia de sangre en heces	Cualitativa dicotómica	0= Ausente
1 basal			1= Presente
2do seguimiento			
3er seguimiento			
Dolor abdominal	Síntoma inespecífico originado por la estimulación de nociceptores localizados	Cualitativa dicotómica	0= Ausente
1 basal			1= Presente
2do seguimiento			

3er seguimiento	en el peritoneo parietal y en la pared abdominal		
A. Extraintestinal	Manifestaciones extraintestinales relacionados a la actividad inflamatoria de la Colitis ulcerativa	Cualitativa dicotómica	0= Ausente
1 basal			1= Presente
2do seguimiento			
3er seguimiento			
Hospitalizaciones	Ingreso a hospitalización debido a complicaciones relacionadas con la actividad de la enfermedad de base	Cualitativa dicotómica	0= Ausente
1 basal			1= Presente
2do seguimiento			
3er seguimiento			

Bioquímicas

Variable	Definición	Tipo escala y	Categorías
Hemoglobina	Cantidad de hemoglobina en suero	Cuantitativa continua	En gramos/decilitros (g/dL)
1 basal			
2do seguimiento			
3er seguimiento			
Albúmina	Cantidad de albúmina en la sangre	Cuantitativa continua	En gramos/decilitros (g/dL)
1 basal			
2do seguimiento			
3er seguimiento			
VSG	Distancia que recorren los glóbulos rojos en una hora en una muestra de sangre a medida que se depositan en el fondo de un tubo de ensayo medida en segundos	Cuantitativa continua	En milímetro/hora (mm/h)
1 basal			
2do seguimiento			
3er seguimiento			
PCR	Esta es una de un grupo de proteínas llamadas "reactantes de fase aguda"	Cuantitativa continua	En miligramos/decilitros (mg/dL)
1 Basal			
2do seguimiento			
3er seguimiento			

Endoscópicas

Variable	Definición	Tipo escala y	Categorías
Escala Mayo	Índice de actividad endoscópica de la colitis ulcerativa	Cualitativa ordinal	0= Sin actividad
1 basal			1= Actividad leve
2do seguimiento			2= Actividad moderada
3er seguimiento			3= Actividad severa

Histológicas

Variable	Definición	Tipo escala y	Categorías
Grados de actividad	Índice de actividad histopatológica de la inflamación en la colitis ulcerativa	Cualitativa ordinal	0= Sin actividad
1 basal			1= Actividad leve
2do seguimiento			2= Actividad moderada
3er seguimiento			3= Actividad severa

Percepción de calidad de vida

Variable	Definición	Tipo escala y	Categorías
Calidad de vida	Percepción de la calidad de vida con el uso de terapia biológica	Cualitativa nominal	0= No afectada la calidad de vida
1 basal			1= Afectada la calidad de vida
2do seguimiento			
3er seguimiento			

13.- ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio utilizó una carta de consentimiento informado oral, para indicar a los participantes (pacientes con CU bajo tratamiento biológico) los objetivos de la investigación y el beneficio de la investigación para futuros pacientes. Una vez que el participante (pacientes con CU bajo tratamiento biológico) entendió la información y expresó su consentimiento para participar de manera voluntaria, además entendiendo que no recibiría ningún pago o beneficio. Al terminar se le proporcionaron los datos de contacto del investigador principal y del investigador que lo contacto e invito a participar, para resolver cualquier duda o comentario al respecto.

El presente estudio no puso en ningún riesgo al participante (pacientes con CU bajo tratamiento biológico) ya que la información que se obtuvo fue de los procedimientos clínicos, endoscópicos e histológicos de los pacientes con CU bajo tratamiento biológico en nuestro servicio, se trató de un estudio de investigación retrospectivo en el cual se mantuvo la confidencialidad de la información obtenida de los expedientes clínicos del servicio de coloproctología en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI.

Para realizar el presente estudio se solicitó y obtuvo la aprobación del comité de ética del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI. Este trabajo fue diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes".

14.- RESULTADOS

Se incluyeron 18 pacientes en el presente estudio, la edad media fue de 41.22 (+ 11.825 SD) años, fueron 10 (55.6%) mujeres y 8 (44.4%) hombres, con respecto a la talla, la media fue de 1.61 (+ 0.7945 SD) metros, el peso medio fue de 66.55 (+ 13.84189 SD) kilogramos, el índice de masa corporal promedio fue de 24.21 (+ 3.98481 SD) Kg/m², sólo 2 (11.1%) pacientes tuvieron antecedentes de tabaquismo, respecto al consumo de alcohol, se encontró en 6 (33.3%) pacientes el consumo habitual de alcohol, el antecedente de apendicectomía estuvo presente en 3 (16.7%) de los pacientes, respecto a la hipertensión arterial sistémica y la Diabetes Mellitus tipo 2, no se encontraron presentes en la población de pacientes con CU, respecto al tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 11.06 (+ 5.482 SD) años. Se dividió la evolución de la enfermedad de los pacientes en un estado basal (sin uso de terapia biológica), y en 2 evaluaciones a los 6 y 12 meses de haber iniciado la terapia biológica, a todos evaluando la el comportamiento clínico, endoscópico, bioquímico e histológico; se describen de la misma manera a continuación:

ESTADO BASAL

Clínica

El 100% de los pacientes presentaba más de 6 evacuaciones, con moco el 100%, la presencia de sangre en las evacuaciones y dolor abdominal, se encuentro en el 94.4% respectivamente, respecto a la actividad extraintestinal se encontraba presente 61.1% de los pacientes antes del inicio del biológico.

Bioquímica

La concentración de hemoglobina, en 9 (50%) de los pacientes fue mayor a 10.5 g/dL, y en el 50% restante fue menor a 10.5 g/dL, respecto a la concentración sérica de albúmina, en 13 (72.2%) de los pacientes fue mayor a 3.2 g/dL, en el 27.8% restante fue menor a 3.2 g/dl. Para la velocidad de sedimentación globular, en 17 (94.4%) pacientes, fue mayor a 10 mm/h, sólo en 1 paciente era menor a 10 mm/h, en cuanto a la proteína C reactiva, en 16 (88.9%) pacientes era menor a 10 mg/dL, en los 2 pacientes restantes era mayor a 10 mg/dL antes del inicio de la terapia biológica.

Endoscopia

En la escala visual endoscópica de Mayo para CU, en 7 (38.9%) fue Mayo 2, y en 11 (61.1%) de los pacientes fue Mayo 3, antes del inicio del biológico,

Histología

En nuestro hospital el grado de actividad histológica para la colitis ulcerativa se clasifica como sin actividad, actividad leve, actividad moderada y actividad severa, a cada una de las mismas se otorgó una puntuación de 0, 1, 2 y 3 respectivamente. En 1 (5.6%) paciente la actividad histológica era leve, en 15 (83.3%) la actividad era moderada y en 2 (11.1%) la actividad histológica era severa antes del inicio del biológico.

Hospitalizaciones

Respecto a las hospitalizaciones, 13 (72.2%) pacientes no ameritaron manejo hospitalario y en 5 (27.8%) pacientes fue necesaria la atención hospitalaria antes del inicio del biológico

Tratamiento

El 100 % de los pacientes fueron refractarios al tratamiento convencional combinado para el control de la enfermedad antes del inicio del biológico.

El 100% de los pacientes referían alteración en su percepción de la calidad de vida.

TRATAMIENTO ACTUAL

La distribución de la terapia biológica en nuestra población se encuentra en anti-TNF tipo infliximab y adalimumab en 55.6 y 44.4% respectivamente.

Como complemento a la terapia biológica el 50% de los pacientes utiliza Azatioprina y el 83.3 % mesalazina.

A LOS 6 MESES DEL INICIO DEL BIOLÓGICO.

Clínica

Diecisiete (94.4%) de los pacientes presentaba menos de 6 evacuaciones, con moco el 38.9%, la presencia de sangre en las evacuaciones y dolor abdominal, se encuentro en el 22.2 y 38.9% respectivamente, respecto a la actividad extraintestinal se encontraba presente 61.1% de los pacientes.

Bioquímica

La concentración de hemoglobina, en 15 (83.3%) de los pacientes fue mayor a 10.5 g/dL, respecto a la concentración sérica de albúmina, en 15 (83.3%) de los pacientes fue mayor a 3.2 g/dL. Para la velocidad de sedimentación globular, en 13 (72.2%) pacientes, fue mayor a 10 mm/h, en cuanto a la proteína C reactiva, en 14 (77.8%) pacientes era menor a 10 mg/dL.

Endoscopia

En la escala visual endoscópica de Mayo para CU, en 1 (5.6%) paciente fue Mayo 0, en 8 (44.4%) fue Mayo 1, y en 6 (33.3%) de los pacientes fue Mayo 2 y para Mayo 3 fueron 3 (16.7%) pacientes.

Histología

En 2 (11.1%) pacientes la actividad histológica se encontraba ausente, en 6 (33.3%) la actividad era leve, en 10 (55.6%) la actividad era moderada.

Respecto a la percepción de la calidad de vida, el 100% de los pacientes refirió mejoría, así como 100% de los pacientes no ameritó hospitalizaciones.

A LOS 12 MESES DEL INICIO DEL BIOLÓGICO.

Clínica

Diecisiete (94.4%) de los pacientes presentaba menos de 6 evacuaciones, con moco el 11.1%, la presencia de sangre en las evacuaciones y dolor abdominal, se encuentro en el 5.6 y 11.1% respectivamente, respecto a la actividad extraintestinal se encontraba presente 61.1% de los pacientes.

Bioquímica

La concentración de hemoglobina, en 16 (88.9%) de los pacientes fue mayor a 10.5 g/dL, respecto a la concentración sérica de albúmina, en 18 (88.9%) de los pacientes fue mayor a 3.2 g/dL. Para la velocidad de sedimentación globular, en 13 (72.2%) pacientes, fue mayor a 10 mm/h, en cuanto a la proteína C reactiva, en 15 (83.3%) pacientes era menor a 10 mg/dL.

Endoscopia

En la escala visual endoscópica de Mayo para CU, en 2 (11.1%) pacientes fue Mayo 0, en 10 (55.6%) fue Mayo 1, y en 3 (16.7%) de los pacientes fue Mayo 2 y para Mayo 3 fueron 3 (16.7%) pacientes.

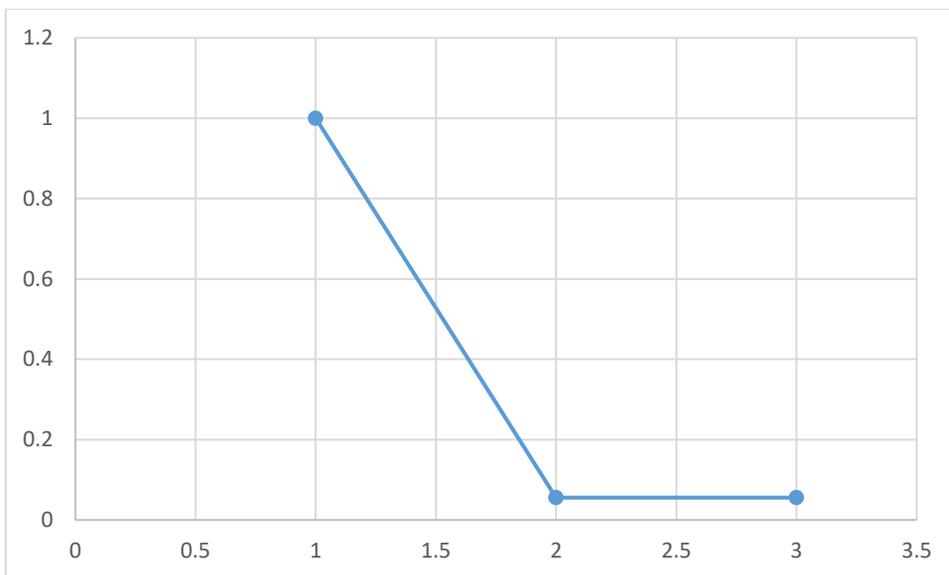
Histología

En 2 (11.1%) pacientes la actividad histológica se encontraba ausente, en 11 (61.1%) la actividad era leve, en 5 (27.8%) la actividad era moderada.

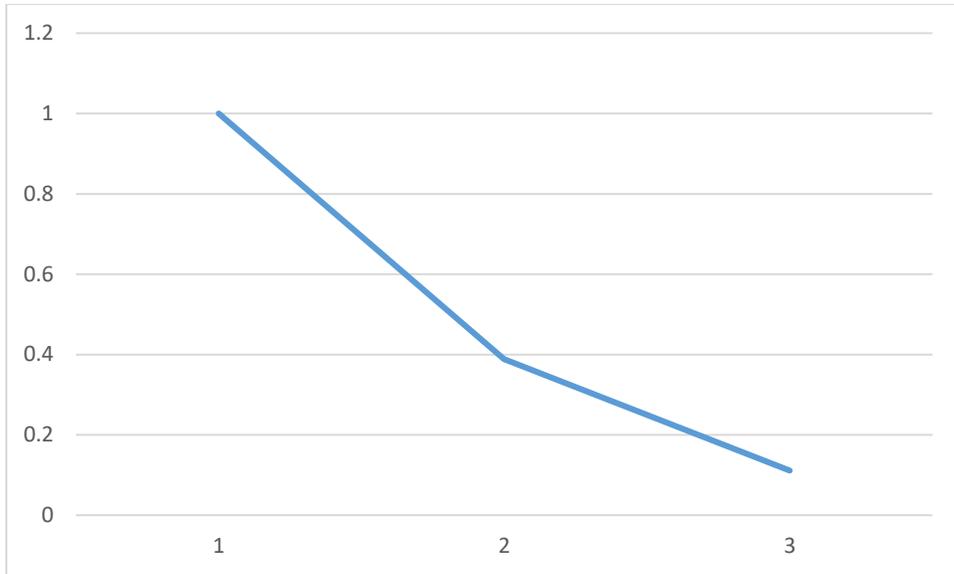
Respecto a la percepción de la calidad de vida, el 5.6% de los pacientes refirió percibirla alterada, así como el 5.6% de los pacientes ameritó hospitalizaciones.

Dadas las condiciones del tipo de diseño de estudio, no fue posible obtener resultados ante la variable terapia biológica con resultado estadístico y por el tamaño de muestra.

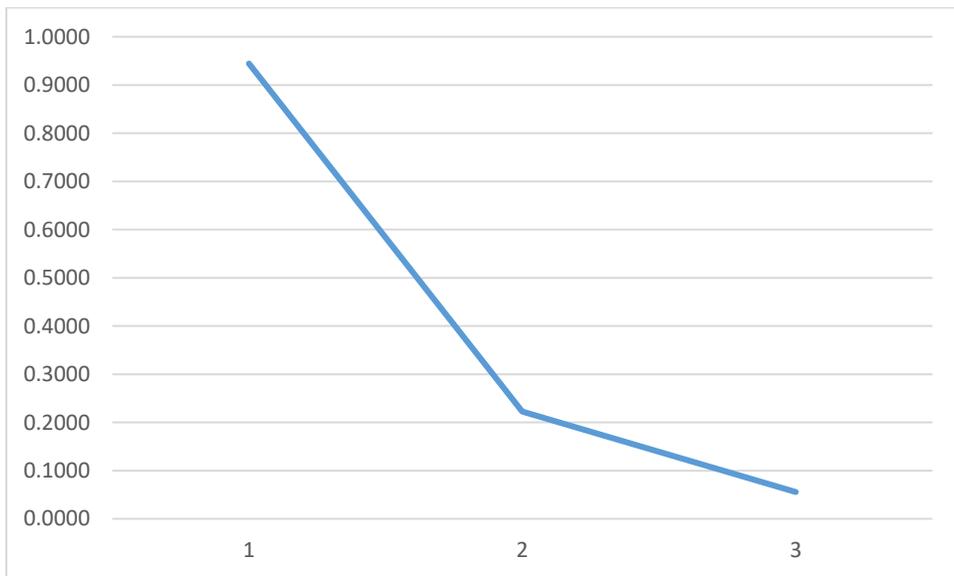
Realizamos puntajes del 0 al 1 para la presencia o no de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante las variables cualitativas y cuantitativas para evaluar la respuesta al tratamiento biológico ante el estado basal (número 1), a los 6 meses (número 2) y a los 12 meses (número 3), quedando de la siguiente manera:



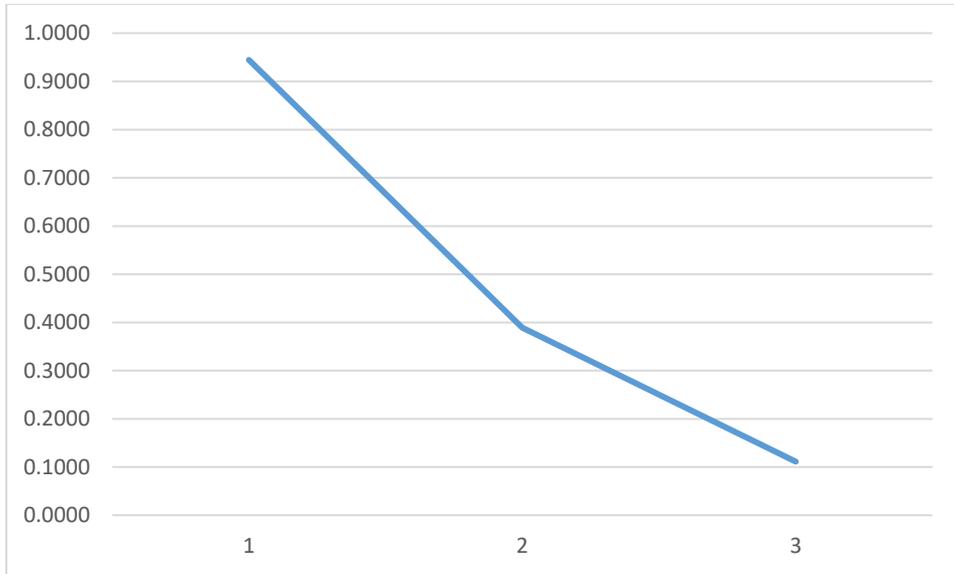
Gráfica 1 Comportamiento de las evacuaciones del estado basal contra los 6 y 12 meses al inicio del biológico



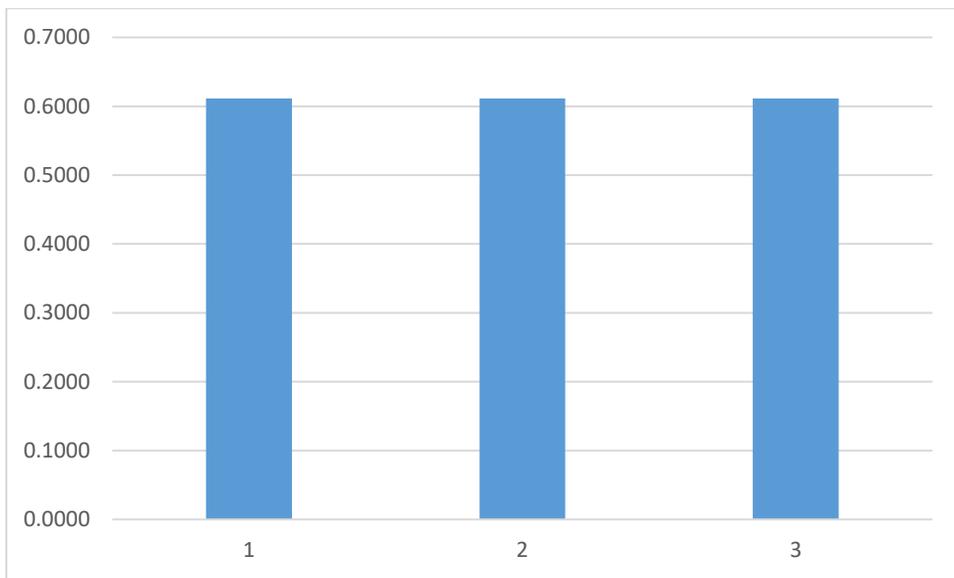
Gráfica 2 Comportamiento de la presencia de moco en el estado basal contra los 6 y 12 meses del inicio del biológico



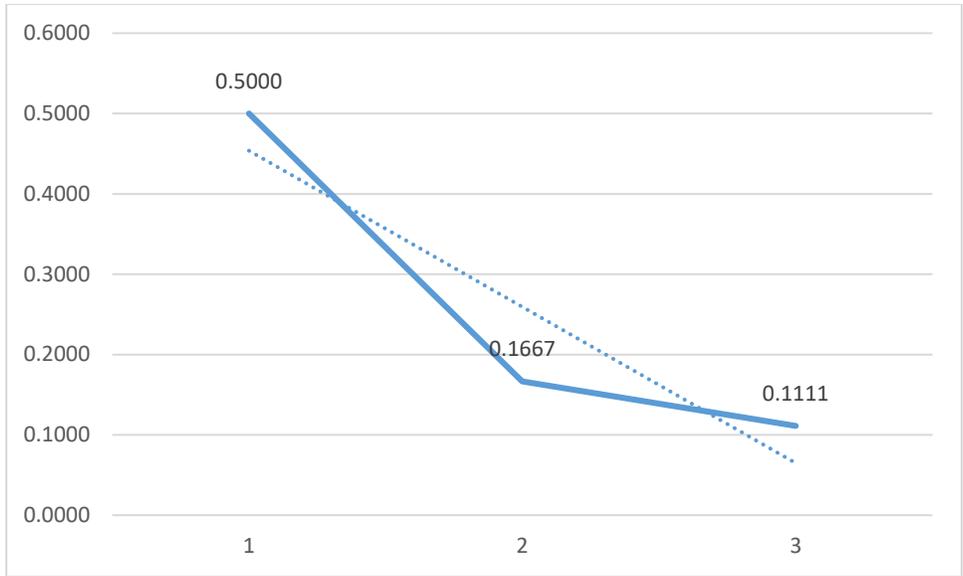
Gráfica 3 Comportamiento de la presencia de sangre en las evacuaciones en el estado basal contra los 6 y 12 meses de inicio del biológico



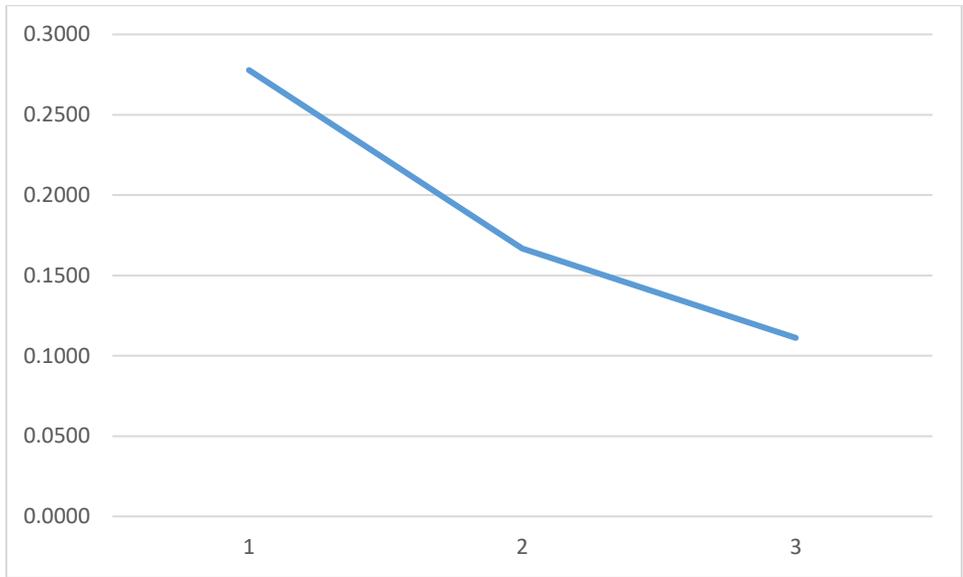
Gráfica 4 Comportamiento del dolor abdominal en el estado basal contra los 6 y 12 meses del inicio del biológico



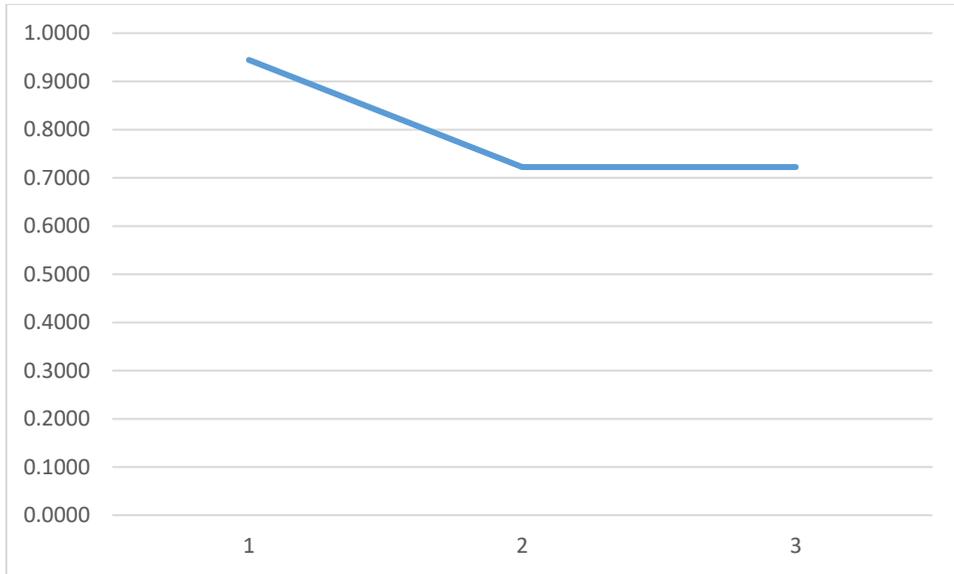
Gráfica 5 Comportamiento de la actividad extraintestinal en el estado basal contra 6 y 12 meses del inicio del biológico



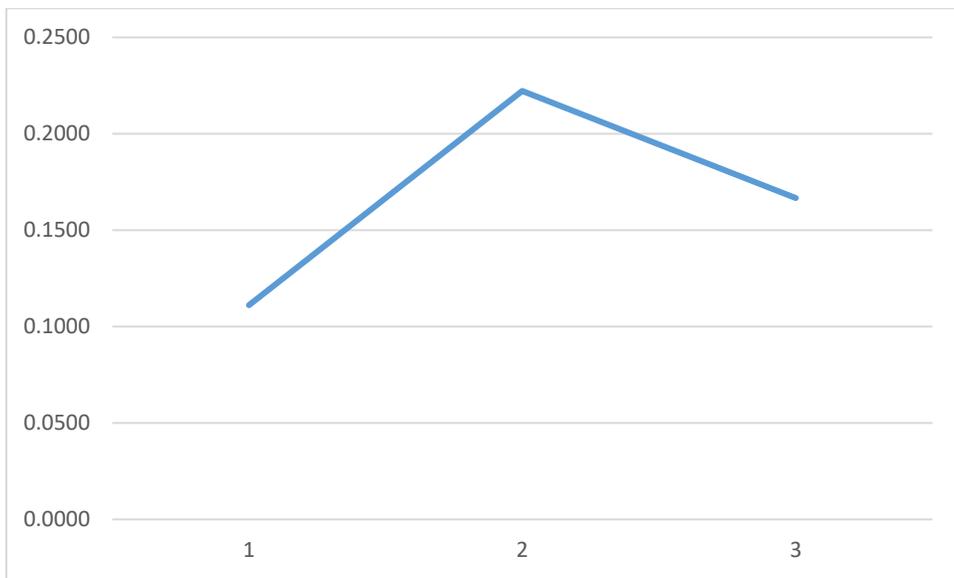
Gráfica 6 Comportamiento de la concentración media de hemoglobina en un estado basal contra 6 y 12 meses del inicio del biológico



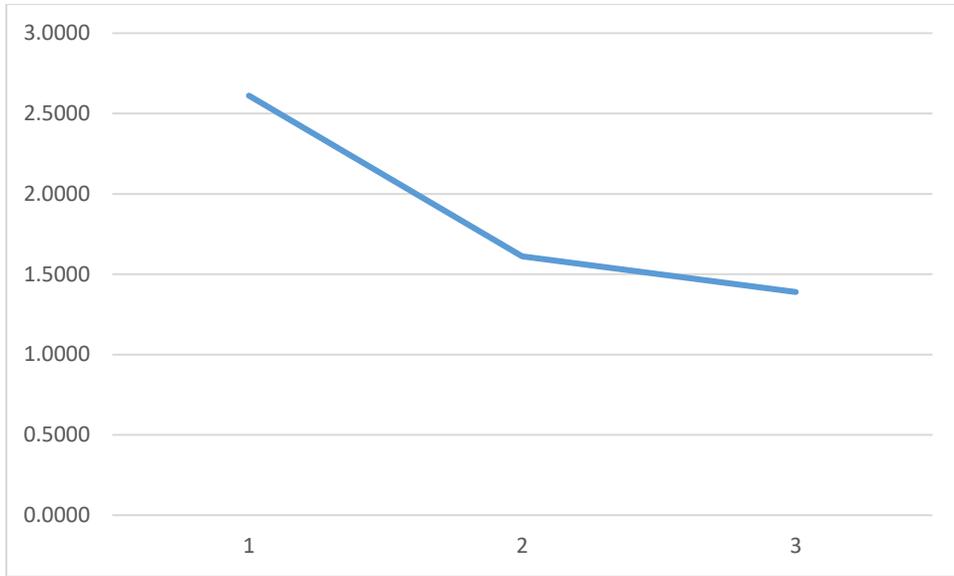
Gráfica 7 Comportamiento de la concentración media de albúmina en el estado basal contra los 6 y 12 meses del uso de biológico



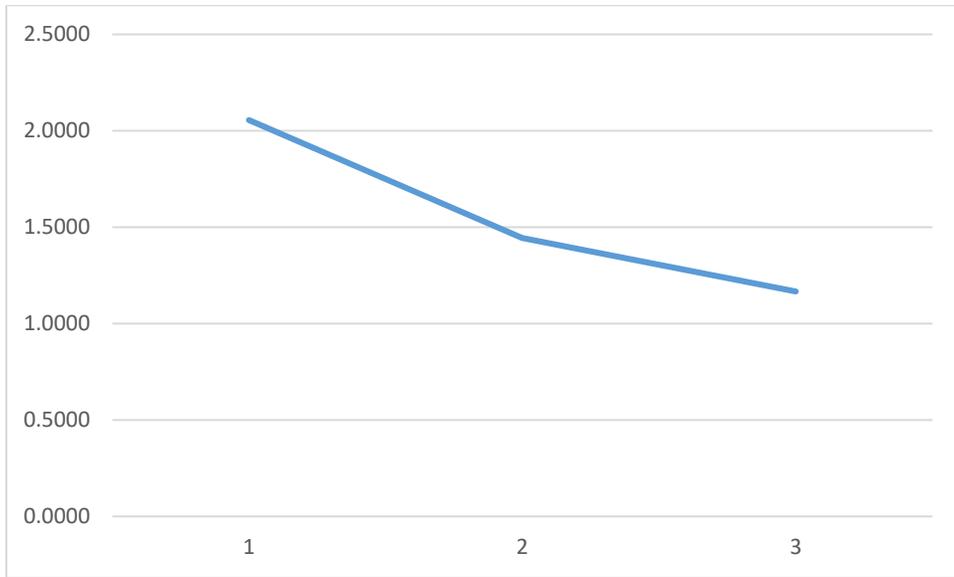
Gráfica 8 Comportamiento de la concentración media de VSG en estado basal contra los 6 y 12 meses del inicio del biológico



Gráfica 9 Comportamiento de la concentración media de la PCR en el estado basal contra los 6 y 12 meses de inicio de biológico



Gráfica 10 Comportamiento endoscópico de la CU en el estado basal contra los 6 y 12 meses de inicio de biológico



Gráfica 11 Comportamiento histológico de la CU en el estado basal contra los 6 y 12 meses del inicio del biológico

15.- DISCUSIÓN

La CU es la inflamación crónica e inespecífica del intestino caracterizada por periodos de actividad y remisión de la enfermedad, limitada a la mucosa del colon, con mayor afección al recto, extendiéndose hacia proximal de forma continua con la capacidad de tener actividad extraintestinal a nivel hepático, cutáneo, articular, ocular. El tratamiento estándar hasta el momento es con 5-ASA, tiopurinas, esteroides y en el último paso del tratamiento, la era biológica. Para evaluar la enfermedad y la respuesta al tratamiento se hace a través de variables clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histológicas.

La curación histológica representa la remisión completa en CU y se asocia a la reducción de complicaciones a futuro en la práctica clínica.

Para Ochsenkuhn en el 2004 considera que la terapia con infliximab debe ser la primera línea de tratamiento ante colitis ulcerativa refractaria a tratamiento convencional y actividad severa, induciendo y manteniendo su remisión en un seguimiento a 52 semanas de su inicio⁹⁰, en nuestro estudio el seguimiento que se hizo a los pacientes fue de 12 meses, en el 55.6% con uso de infliximab, fue evidente la respuesta clínica en el 100% de los pacientes a los 6 meses, notamos que las manifestaciones extraintestinales persisten en la mayoría de los pacientes, no encontramos asociación entre el comportamiento de las variables bioquímicas con el grado de actividad de la enfermedad, así como la respuesta endoscópica e histológica persistían, aun así los pacientes referían reincorporo a su calidad de vida previa al diagnóstico de la enfermedad, definiendo esta cómo el retorno a la misma, sin embargo esta variable no formo parte elemental del presente estudio, pero para

estudios previos valdría la pena considerarla para demostrar que la terapia biológica no sólo tiene impacto en las variables endoscópicas, histológicas, sino el reincorporo a su vida cotidiana. En el 2017, en un estudio observacional, multicéntrico en Brasil demostraron que con el Adalimumab se logra inducir y mantener la remisión hasta en un 40% de los pacientes con actividad moderada a severa en un seguimiento de 52 semanas⁹², en nuestro estudio el 44.4% de los pacientes se han mantenido con remisión clínica y bioquímica de la enfermedad, en ambos biológicos no hemos encontrado remisión profunda, sin embargo se ha demostrado la importante mejoría de nuestros pacientes con el uso de terapia biológica, hasta el momento no han presentado reacciones ante el uso de biológicos, ameritan continuar en seguimiento ante la eminente probabilidad de perdida de respuesta al tratamiento, ya sea por la generación de anticuerpos ante el tratamiento, aun así nuestra población de pacientes se encuentra en tratamiento combo con el uso de inmunomoduladores como la azatioprina, además de continuar con uso de mesalazina. Colombel en el 2014 al analizar los ensayos clínicos ULTRA 1,2 y 3, concluye que hasta el 59.9% de los pacientes con Adalimumab consiguen mantener la remisión, incluso mejorando calidad de vida en un seguimiento a 4 años⁹³, hasta el momento en 12 meses se ha observado remisión clínica y bioquímica de la enfermedad.

16.- CONCLUSIÓN

La CU es una enfermedad crónica, inespecífica limitada al colon, con actividad extraintestinal con importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes. El manejo médico hasta el momento con uso de 5-ASA, inmunomoduladores, esteroides sigue siendo el estándar de oro, ante la falla del mismo la terapia biológica resulta en una opción evidente que ha demostrado remisión clínica, bioquímica, endoscópica e histológica en estos pacientes, incluso reincorporándolos a su vida cotidiana, siendo superior este manejo a la terapia convencional en casos refractarios, y de moderados a severos, llegando incluso a la remisión profunda de la enfermedad. En nuestro estudio se observó mejoría en las manifestaciones clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histológicas, ninguno al momento con remisión profunda, la calidad de vida referida de los pacientes se dio en todos.

17.-BIBLIOGRAFÍA

1. Lennard-Jonnes JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 170:2-6.
2. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut.* 2013; 62:368-75.
3. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 6:15-57.
4. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 3:13-254.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012; 1:142-46
6. J.K. Yamamoto-Furusho. 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

7. J.F. Bosques-Padilla, E.R. Sandoval-García, M.A. Martínez-Vázquez, et al. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex.*, 2011;76:34-43.
8. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al: Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet* 2016; 48:510-518.
9. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:3668-72.
10. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:564-71.
11. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491:119-24.
12. UK IBD Genetics Consortium. Barrett JC, Lee JC, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet.* 2009; 41:1330-34.
13. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:205-17.
14. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1462-71.

15. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10:848-59.
16. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The link between the appendix and ulcerative colitis: clinical relevance and potential immunological mechanisms. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111:163-69.
17. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006; 130:1588-94.
18. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology.* 2009; 137:495-501.
19. K. Venema. Role of gut microbiota in the control of energy and carbohydrate metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13:428-432.
20. B. Chassaing, A. Darfeuille-Michaud. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology,* 2011;140:1720-1728.
21. J.M. Evans, A.D. McMahon, F.E. Murray, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:619-622.
22. A.N. Ananthakrishnan, L.M. Higuchi, E.S. Huang, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ann Intern Med.,* 2012;156:350-359.

23. J.A. Cornish, E. Tan, C. Similis, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2008;103: 2394-2400.
24. Steed Helen. Ulcerative colitis. *Medicine* 2019; 47:371-376.
25. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Torra G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001; 2:361-7.
26. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:331-41.
27. S, Butler M, Lundberg AMC, Ahamd T, McGovern DPB, et al. Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. *Lancet* 2005; 365:1794-6.
28. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol* 2005; 174:4453-60.
29. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68:7010-7.
30. Roche JK, Fiocchi C, Youngman K. Sensitization to epithelial antigens in chronic mucosal inflammatory disease. Characterization of human intestinal mucosa-derived mononuclear cells reactive with purified epithelial cell associated components in vitro. *J Clin Invest* 1985;75:522-30.
31. Das KM, Dasgupta A, Mandal A, Geng X. Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin. A clue to the pathogenetic mechanisms for ulcerative colitis. *J Immunol* 1993;150:2487-93.

32. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S. A distinct subset of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allerg Clin Immunol* 1990; 86:202-10.
33. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004;113:1490-7.
34. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998; 391:82-86.
35. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003; 124:1265-76.
36. Geng X, Biancone L, Dai HH, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1998;114:912-22.
37. Kaser A, Lee AH, Franke A, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*. 2008;134:743-56.
38. Mashimo H, Wu DC, Podolsky DK, Fishman MC. Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor. *Science*. 1996;274:262-65.
39. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Glycoprotein composition of colonic mucosa. Specific alterations in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1984;87:991-98.
40. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances

- in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104:13780-85.
41. Roediger WE, Moore J, Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1997;42:1571-79.
42. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699–710.
43. Ungaro Ryan, Mehandru, Allen Patrick, Peyrin Laurent, Colombel Jean. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756-1770.
44. Bentley E, Jenkis D, Campbell F, Warren BF. How could pathologist improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002;55:955-60.
45. Dejaco C, Osterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: A prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35:1004-8.
46. Jenkis D, Balsitis M, Gavillan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997;50:95-105.
47. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:1-23.

48. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965-90.
49. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369:1641-57.
50. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:342-5.
51. Hamzaoglu I, Hodin RA. Perianal problems in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:856-9.
52. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1443-50.
53. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:110-19.
54. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1794-800.
55. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.

56. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:602-8.
57. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory Bowel Diseases*. London: Churchill Livingstone; 2003:169-81.
58. Riis L, Vind I, Vermeire S, et al.; European Collaborative Study Group on Inflammatory Bowel Disease. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:24-32.
59. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1085-91.
60. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524-34.
61. Thia KT, Loftus EV Jr, Pardi DS, et al. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1257-64.
62. Magro F, Langner C, Driessen A, et al.; European Society of Pathology [ESP]; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:827-51.

63. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:5-36.
64. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
65. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
66. Travis, S. P. et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535-542.
67. D'Haens, G. *et al.* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
68. Riley, S. A., Mani, V., Goodman, M. J., Dutt, S. & Herd, M. E. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut.* 1991;32:174-178.
69. Geboes, K. et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;47:404-409.
70. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 2017;66:43-49.
71. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66:50-58.

72. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;43:384-413.
73. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-38.
74. Feagan BG, Chande N, MacDonald JK. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2031-40.
75. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148:1035-58.
76. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:93-97.
77. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:501-23.
78. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2016;150:380-88.

79. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:103-10.
80. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. for the Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1909-15.
81. Jarnerot, G.; Hertvig, E.; Friis-Liby, I.; Blomquist, L.; Karlen, P.; Granno, C.; Vilien, M.; Strom, M.; Danielsson, A.; Verbaan, H.; et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
82. Rutgeerts, P.; Sandborn, W.J.; Feagan, B.G.; Reinisch, W.; Olson, A.; Johanns, J.; Travers, S.; Rachmilewitz, D. Hanauer, S.B.; Lichtenstein, G.R.; et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2462-2476.
83. Reinisch, W.; Sandborn, W.J.; Hommes, D.W.; D'Haens, G.; Hanauer, S.; Schreiber, S.; Panaccione, R. Fedorak, R.N.; Tighe, M.B.; Huang, B.; et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-787.
84. Sandborn, W.J.; Feagan, B.G.; Marano, C.; Zhang, H.; Strauss, R.; Johanns, J.; Adedokun, O.J.; Guzzo, C. Colombel, J.F.; Reinisch, W.; et al.

- Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95.
85. Sands, B.E.; Sandborn, W.J.; Panaccione, R.; O'Brien, C.D.; Zhang, H.; Johanns, J.; Adedokun, O.J.; Li, K. Peyrin-Biroulet, L.; Van Assche, G.; et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1201-1214.
86. Panaccione, R.; Ghosh, S.; Middleton, S.; Marquez, J.R.; Scott, B.B.; Flint, L.; van Hoogstraten, H.J.; Chen, A.C. Zheng, H.; Danese, S.; et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014, 146, 392-400.
87. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:639-51.
88. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:4-25.
89. Colombel JF, Ordás I, Ullman T, et al. Agreement between rectosigmoidoscopy and colonoscopy analyses of disease activity and healing in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2016;150:389-95.
90. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1167–71.
91. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:482-513.

92. Zacharias P, Damião AOMC, Moraes AC, et al. Adalimumab for ulcerative colitis: results of a brazilian multicenter observational study. Arq Gastroenterol. 2017;54:321-327.
93. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. Am J Gastroenterol. 2014;109:1771-1780.

17.-ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Anexo 1. Seguimiento de paciente con colitis ulcerativa

Seguimiento de paciente con colitis ulcerativa	
Nombre	
NSS	
Edad	en años

Género		1	Masculino		2	Femenino		
talla	en metros							
Peso	en Kilogramos							
IMC	Kg/m2							
Antecedente tabaquismo		1	presente		0	ausente		
Antecedente alcoholismo		1	presente		0	ausente		
Apendicectomía		1	presente		0	ausente		
Diabetes Mellitus		1	presente		0	ausente		
Hipertensión arterial		1	presente		0	ausente		
Tiempo de la enfermedad	en años							
ACTIVIDAD CLÍNICA								
Antes de la terapia biológica		Terapia biológica primer corte			Terapia biológica segundo corte			
Evacuaciones		Evacuaciones			Evacuaciones			
Menor a 5	0	<input type="checkbox"/>	Menor a 5	0	<input type="checkbox"/>	Menor a 5	0	<input type="checkbox"/>
Mayor a 6	1	<input type="checkbox"/>	Mayor a 6	1	<input type="checkbox"/>	Mayor a 6	1	<input type="checkbox"/>
Moco		Moco			Moco			
Ausente	0	<input type="checkbox"/>	Ausente	0	<input type="checkbox"/>	Ausente	0	<input type="checkbox"/>
Presente	1	<input type="checkbox"/>	Presente	1	<input type="checkbox"/>	Presente	1	<input type="checkbox"/>
Sangre		Sangre			Sangre			
Ausente	0	<input type="checkbox"/>	Ausente	0	<input type="checkbox"/>	Ausente	0	<input type="checkbox"/>
Presente	1	<input type="checkbox"/>	Presente	1	<input type="checkbox"/>	Presente	1	<input type="checkbox"/>
Dolor abdominal		Dolor abdominal			Dolor abdominal			
Ausente	0	<input type="checkbox"/>	Ausente	0	<input type="checkbox"/>	Ausente	0	<input type="checkbox"/>
Presente	1	<input type="checkbox"/>	Presente	1	<input type="checkbox"/>	Presente	1	<input type="checkbox"/>
A. Extraintestinal		A. Extraintestinal			A. Extraintestinal			
Ausente	0	<input type="checkbox"/>	Ausente	0	<input type="checkbox"/>	Ausente	0	<input type="checkbox"/>
Presente	1	<input type="checkbox"/>	Presente	1	<input type="checkbox"/>	Presente	1	<input type="checkbox"/>
ACTIVIDAD BIOQUÍMICA								
Nivel basal Hemoglobina		Hemoglobina			Hemoglobina			
En g/dL	<input type="checkbox"/>	En g/dL	<input type="checkbox"/>	En g/dL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Albúmina En g/dL	<input type="text"/>	Albúmina En g/dL	<input type="text"/>	Albúmina En g/dL	<input type="text"/>
VSG En mm/h	<input type="text"/>	VSG En mm/h	<input type="text"/>	VSG En mm/h	<input type="text"/>
PCR En mg/dL	<input type="text"/>	PCR En mg/dL	<input type="text"/>	PCR En mg/dL	<input type="text"/>

ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA					
Escala Mayo		<input type="text"/>	Escala Mayo		<input type="text"/>
Sin actividad	0	<input type="text"/>	Sin actividad	0	<input type="text"/>
Actividad leve	1	<input type="text"/>	Actividad leve	1	<input type="text"/>
A. Moderada	2	<input type="text"/>	A. Moderada	2	<input type="text"/>
A. Severa	3	<input type="text"/>	A. Severa	3	<input type="text"/>

ACTIVIDAD HISTOLÓGICA					
Grados de actividad		<input type="text"/>	Grados de actividad		<input type="text"/>
Sin actividad	0	<input type="text"/>	Sin actividad	0	<input type="text"/>
Actividad leve	1	<input type="text"/>	Actividad leve	1	<input type="text"/>
A. Moderada	2	<input type="text"/>	A. Moderada	2	<input type="text"/>
A. Severa	3	<input type="text"/>	A. Severa	3	<input type="text"/>

PERCEPCIÓN DE CALIDAD DE VIDA					
Percepción		<input type="text"/>	Percepción		<input type="text"/>
No afecta calidad	0	<input type="text"/>	No afecta calidad	0	<input type="text"/>
Afecta calidad	1	<input type="text"/>	Afecta calidad	1	<input type="text"/>

HOSPITALIZACIONES POR ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCERATIVA					
Hospitalizaciones antes de la terapia biológica		<input type="text"/>	Hospitalizaciones durante terapia biológica		<input type="text"/>
Ausentes	0	<input type="text"/>	Ausentes	0	<input type="text"/>
Presentes	1	<input type="text"/>	Presentes	1	<input type="text"/>

Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
(ADULTOS)**

Nombre del estudio:	Evaluación de la remisión al tratamiento biológico en pacientes con colitis ulcerativa
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Hospital de especialidades CMN Siglo XXI, Ciudad de México, 2020
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Le estamos invitando a participar en un protocolo de investigación el cual nos ayudará a evaluar la el comportamiento de la enfermedad (colitis ulcerativa) de manera clínica (síntomas) resultados de laboratorio, resultados de colonoscopia y el reporte de las biopsias, con el fin de conocer el comportamiento de la enfermedad y optimizar el su tratamiento biológico (adalimumab, certolizumab, infliximab) de manera más objetiva y proponer un algoritmo propio de manejo con los recursos disponibles en nuestro servicio de Coloproctología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI.
Procedimientos:	No se realizarán estudios invasivos, solamente revisión de expediente con el fin de conocer los resultados de estudios de laboratorio y endoscópico realizados así como el comportamiento de su enfermedad mediante la información brindada en la consulta externa de cirugía de colon y recto del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN siglo XXI.
Posibles riesgos y molestias:	Al revisar sus expedientes usted no está expuesto a riesgos ni molestias, no existen procedimientos programados durante este protocolo de investigación
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No existen beneficios posibles directos en este protocolo de estudio para usted en este momento.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se dará la información correspondiente de los resultados obtenidos, no se busca tener acceso a tratamiento experimental posterior al estudio.

Participación o retiro:

Durante el presente protocolo de investigación usted tiene la garantía de recibir respuesta a cualquier duda de aceptar participar en el mismo lo cual es bajo su libertad o de retirarse y abandonar el estudio sin que afecte la atención que recibe en el instituto.

Privacidad y confidencialidad:

Sus datos personales serán codificados y protegidos de tal manera que sólo pueden ser identificados por los investigadores de este estudio o en su caso, de estudios futuros.

Declaración de consentimiento

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio

- No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio
- Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: _____

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comité.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

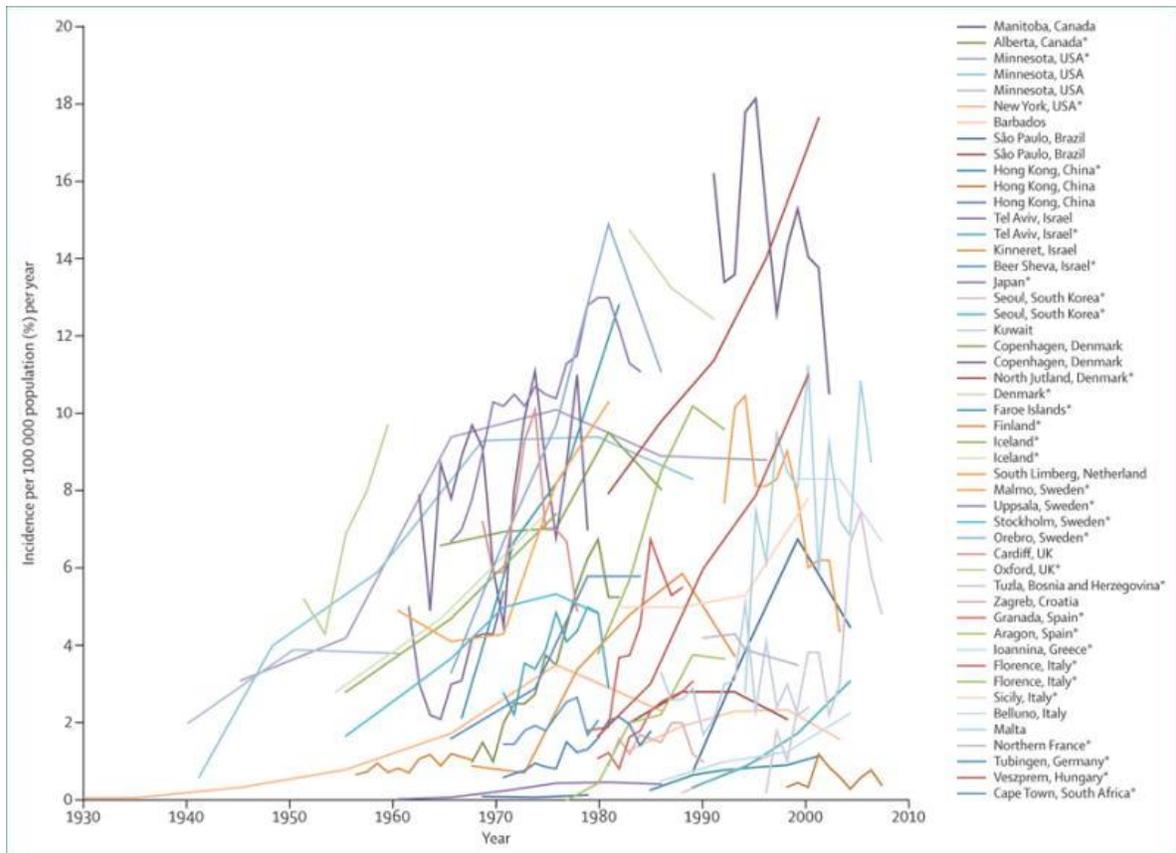


Figura 1 Aumento en la incidencia de la colitis ulcerativa alrededor del mundo.

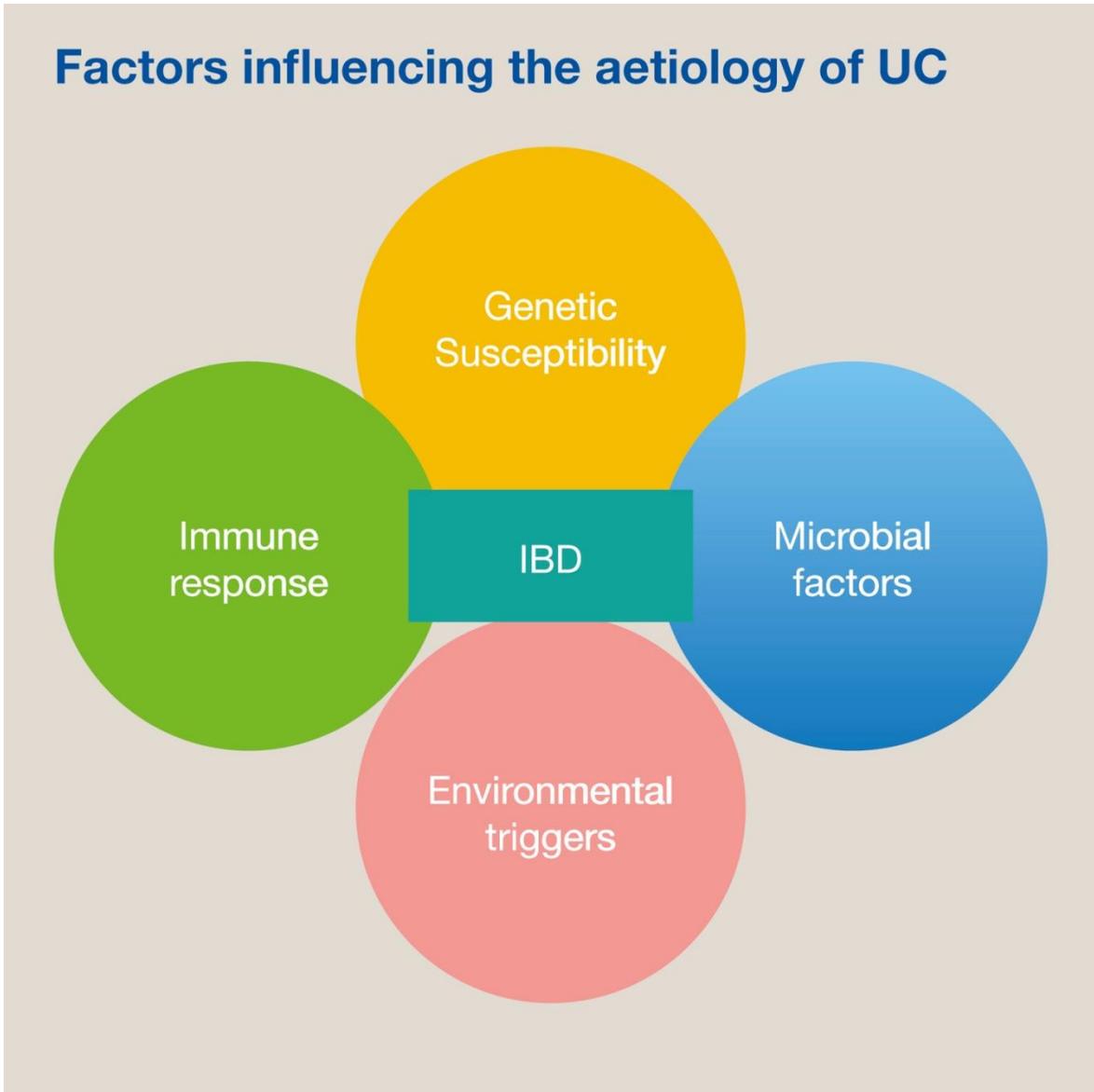


Figura 2. Factores que influyen en la etiología de la CU.

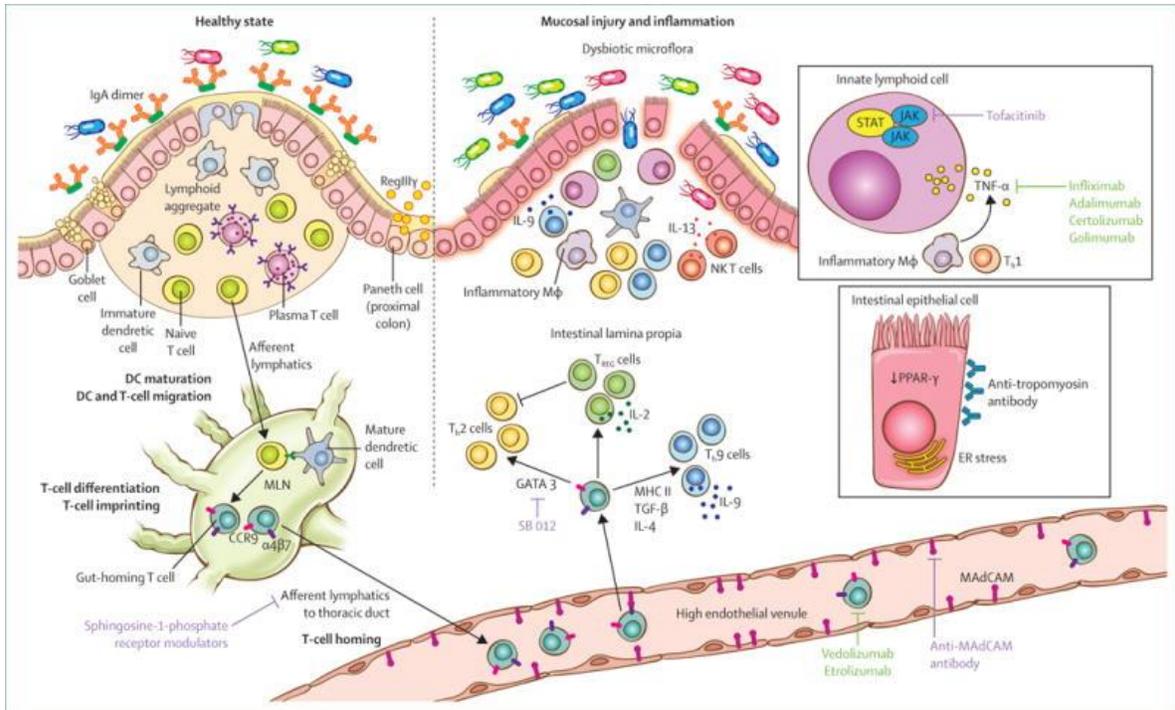


Figura 3 Visión general de la fisiopatología en la CU con puntos importantes para su terapéutica.

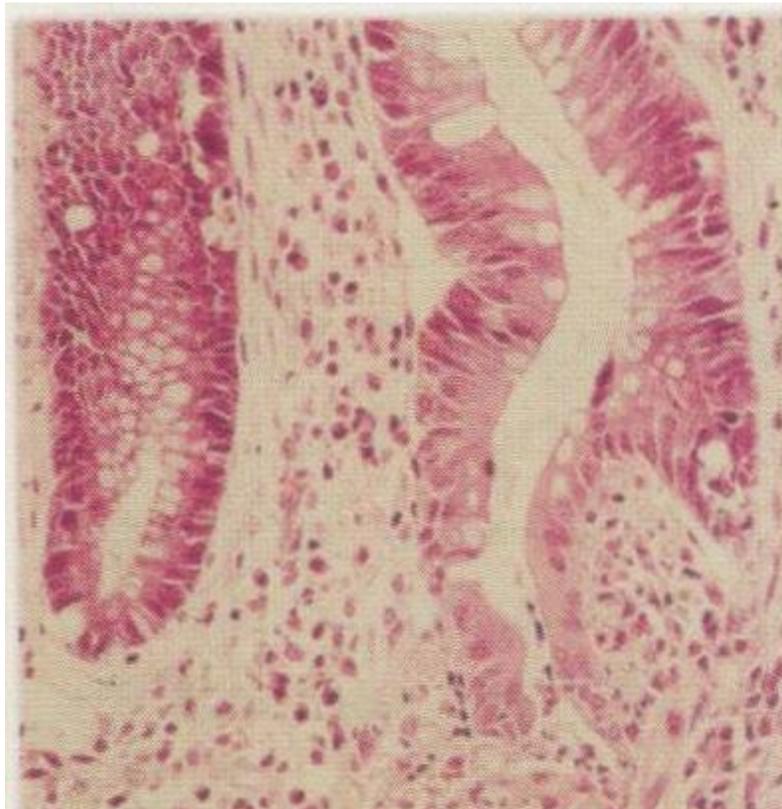


Figura 4 Colitis ulcerativa, se muestra la distorsión de la arquitectura de la cripta e irregularidad de su superficie, con alteración en la lámina propia, apariencia pseudovillosa.

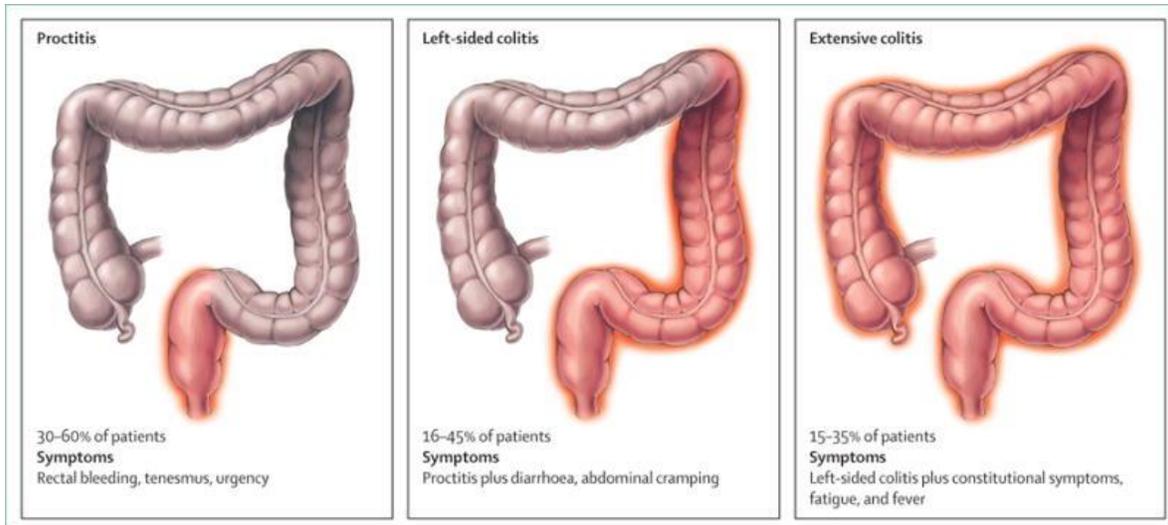


Figura 5 Clasificación fenotípica de Montreal de la colitis ulcerativa.

Actividad histológica

Sin actividad

Biopsia normal o colitis inactiva

Actividad leve (neutrófilos solo en lamina propia)

Neutrófilos dispersos

Neutrófilos en parches

Infiltrado de neutrófilos difuso

Actividad moderada (criptitis/abscesos de criptas)

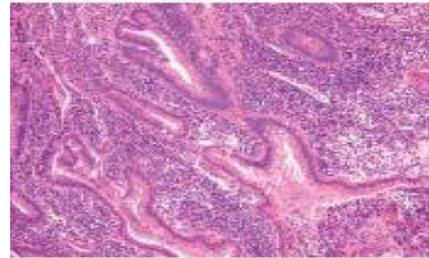
<25% de criptas involucradas
25-75% de criptas involucradas
>75% de criptas involucradas

Actividad severa

Erosiones/úlceras

Conversión a grados
Grado 0 = Inactiva

0

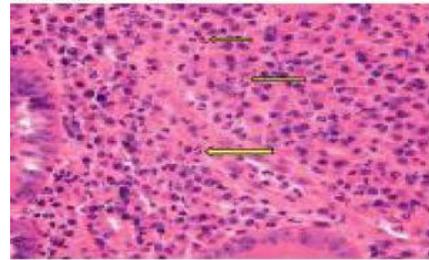


Grado 1 = Leve

1

2

3

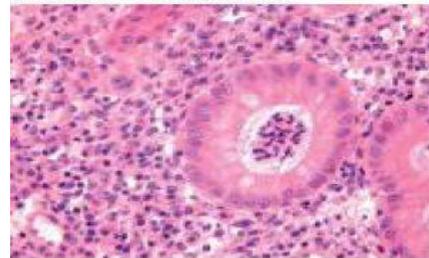


Grado 2 = Moderada

4

5

6



Grado 3 = Severa

7

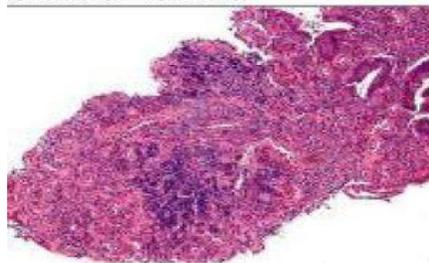


Figura 6 Índice de actividad histológica de Riley para CU.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para pacientes con CU

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Rectorragia • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) • Dolor abdominal • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camina, pseudopólipos • Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de la haustración
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable • Exudado o ulceraciones • Hemorragia al roce o espontánea • Pseudopólipos y pólipos • Lesiones cracterísticamente continuas y con afección prácticamente constante de recto
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide

Tabla 2 Índice de severidad de Truelove&Witts

Parámetro	Leve	Moderada	Severa
Número de evacuaciones	<4 por día	4 a 6 por día	>6 por día
Sangre en heces	Intermitente	Frecuente	Siempre
T	<37°C	37-38°C	>38°C
FC	<80	80- 100	>100
Hb	>14 (varones) >12 (mujeres)	10- 14 (varones) 10- 12 (mujeres)	<10
VSG	<15mm/h	15- 30mm/h	>30mm/h

T: Temperatura (°C grados centígrados), FC: frecuencia cardiaca (latidos por minuto), Hb, hemoglobina (g/dL), VSG: velocidad de sedimentación globular (mm/h).

Tabla 3 Índice de severidad de Montreal para CU

Índice	Severidad	Definición
S0	Remisión clínica	Asintomático
S1	CU leve	<4 evacuaciones por día (con o sin sangrado), ausencia de enfermedad sistémica y marcadores inflamatorios (VSG) negativos
S2	CU moderada	>4 evacuaciones por día pero con signos mínimos de toxicidad sistémica
S3	CU severa	>6 evacuaciones por día, frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, temperatura >37.5°C, hemoglobina <10.5g/dL y VSG >30mm/h

*** El índice modificado incluye el nivel sérico de potasio

S: severidad, CU: colitis ulcerativa

Tabla 4 Índice endoscópico de UCEIS para CU

Hallazgo	Puntos	Definición
Patrón vascular	Normal (0)	Patrón vascular normal con arborización de los capilares bien definido, o con pérdida en parches
Hemorragia	Obliteración en parches (1)	Obliteración en parches del patrón vascular
	Obliteración (2)	Obliteración completa del patrón vascular
	Ninguna (0)	Sin sangre visible
	Mucosa (1)	Algunas estrías de sangre coagulada en la superficie de la mucosa
Erosiones o úlceras	Luminal leve (2)	Sangre líquida libre en la luz
	Luminal moderada a severa (3)	Franca sangre visible en la luz frente al endoscopio o sangrado visible de la mucosa después de lavar
	Ninguna (0)	Mucosa normal, sin erosiones visible o úlceras
	Erosiones (1)	Pequeños defectos de la mucosa (<5mm) o un color blanco-amarillento de lesiones aplanadas
	Úlceras superficiales (2)	Lesiones mayores (>5mm) en la mucosa que son úlceras discretas con fibrina, aun superficiales
Úlceras profundas (3)	Defectos excavados y más profundos de la mucosa	

Tabla 5 Índice endoscópico de Mayo para CU

Puntaje	Características de la mucosa
0	Normal
1	Leve: eritema leve, disminución del patrón vascular
2	Moderado: sangrado al ligero contacto
3	Grave: sangrado espontáneo y ulceraciones

Tabla 6 Agentes biológicos, mecanismos de acción y formulación en el tratamiento de la CU.

Agente biológico	Mecanismo de acción	Formulación
Agentes anti-TNF		
Infliximab	Anticuerpos monoclonales contra TNF-alfa	Intravenoso
Adalimumab		Subcutáneo
Golimumab		Subcutáneo
Agente anti-integrina		
Vedolizumab	Anticuerpo monoclonal contra $\alpha 4\beta 7$ glicoproteína de superficie de los linfocitos B y T	Intravenoso
Agente anti-intterleucina		
Ustekinumab	Anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 de IL-12 y de IL-13	Intravenoso (primer dosis), subcutáneo
Inhibidor de quinada Janus		
Tofacitinib	Molécula pequeña de inhibidos de quinasa Janus 1 y 3	Oral

TNF= factor de necrosis tumoral