



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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**“Correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa.”**

Para optar por el grado de

**Sub-Especialista de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica**

**Presenta:**

**Dra. María del Sol Granados Alonso**

Médico residente de segundo año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Tel: 5559448446. Correo-e: [dra.sol.granados@gmail.com](mailto:dra.sol.granados@gmail.com). Número de Cuenta: 519228902

**Tutores:**

**Dra. Sindy Ledesma Ramírez**

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Tel: 5529699027. Correo-e: [sindylera79@hotmail.com](mailto:sindylera79@hotmail.com)

**Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes**

Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Tel: 5532242128. Correo-e: [georginasiordia@hotmail.com](mailto:georginasiordia@hotmail.com)

**Dr. Mario Enrique Rendón Macías**

Especialista en Pediatría, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica Unidad Médica de UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

Teléfono: 5554129208. Correo-e: [drmariorendon@gmail.com](mailto:drmariorendon@gmail.com)

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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobación

Comité Local de Investigación en Salud 3603,  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 89 915 842  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 99 CEI 632 2617121

FECHA Jueves, 15 de octubre de 2020

M.C. Alicia Georgina Siorra Reyes


PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Gebeles en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa," que sometió 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 **APROBADO**.

Número de Registro Institucional  
R-2020-3603-061

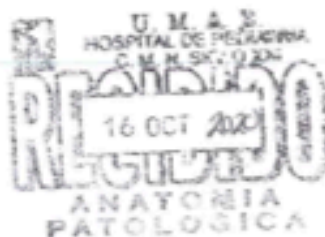
De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación,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

ATENTAMENTE

  
Dra. Rocío Coronado Navarrete  
Presidenta del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

\_\_\_\_\_  
Institutor

IMSS  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



## ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Antecedentes	6
3. Planteamiento del problema	21
4. Justificación	22
5. Pregunta de Investigación	24
6. Hipótesis	24
7. Objetivo	24
8. Material y Métodos	25
9. Población de estudio	25
10. Variables	29
11. Análisis Estadístico	31
12. Resultados	33
13. Discusión	49
14. Limitaciones del estudio	50
15. Conclusiones	50
16. Consideraciones Éticas	51
17. Anexos	52
18. Bibliografía	58

**RESUMEN:****TÍTULO:**

Correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa.

**INTRODUCCIÓN:**

La actividad de la enfermedad de la colitis ulcerativa se evalúa comúnmente con clínica, endoscopia y bioquímicamente; sin embargo, estas medidas no están perfectamente correlacionadas. Los pacientes en remisión clínica a menudo tienen evidencia endoscópica y / o histológica residual de actividad de la enfermedad. La histología puede ser un marcador ideal de la inflamación porque representa la inflamación a nivel microscópico, además la actividad histológica se observa frecuentemente a pesar de observarse curación de la mucosa macroscópicamente.

**OBJETIVO:**

Determinar el grado de correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa.

**MATERIAL Y MÉTODO:**

**Tipo de estudio:** Estudio observacional, transversal y analítico de niños, menores de 17 años, derechohabientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, de reciente diagnóstico de colitis ulcerativa durante el periodo comprendido de 2014 a 2020. Se incluyeron 27 pacientes, se revisaron los reportes de las interpretaciones de las colonoscopias realizadas por los Gastroenterólogos Pediatras asignando el puntaje de severidad según la escala endoscópica de Mayo. Posteriormente, se revisaron las interpretaciones de los reportes histológicos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa y se completó la Escala simplificada de Geboes. En una segunda fase, un segundo patólogo revisó las laminillas de los pacientes seleccionados y aplicó misma escala de manera cegada. El grado de concordancia se realizó mediante índice de Kappa ponderado. Finalmente, la correlación

entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes se valoró mediante el coeficiente de Spearman. El análisis estadístico de los datos recogidos se realizó usando SPSS, 24.0 (SPSS software, SPSS Inc.; Chicago, IL, USA).

## **RESULTADOS**

### **CONCLUSIONES:**

La correlación entre observadores para las puntuaciones histológicas fue de buena a perfecta lo que sugiere que el sistema de puntuación de Geboes puede aplicarse en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa, mientras que la correlación entre la puntuación endoscópica y la escala simplificada de Geboes fue positiva de moderada a muy baja.

### **ASPECTOS ÉTICOS:**

Se considera un estudio sin riesgo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud de Materia de Investigación en Salud, al realizar sólo el análisis de expedientes.

## **ANTECEDENTES**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una causa cada vez más importante de patología gastrointestinal en niños. Se caracteriza por inflamación crónica del tracto digestivo, evolucionando en forma de brotes dentro de periodos prolongados de remisión. Agrupa dos grandes entidades: La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU), que difieren de su presentación clínica, distribución de la inflamación en el tracto gastrointestinal y su respuesta al tratamiento, tanto médico como quirúrgico. En la mayoría de los casos pueden diferenciarse ambas entidades, reservándose el término de colitis indeterminada o enfermedad inflamatoria no clasificada (EIInc) para aquellas situaciones de colitis en las que no se reúnen criterios que permitan una diferenciación de las mismas. Esta entidad puede suponer el 30% del diagnóstico inicial de la enfermedad en la edad pediátrica<sup>1</sup>.

Aproximadamente el 25% de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal se presentan antes de los 20 años y 4% debutan antes de los 5 años. Las tasas de EII están aumentando a nivel mundial tanto en países desarrollados como en desarrollo. La prevalencia en pediatría ha aumentado en un 50% en los últimos 15 años, haciendo notar un aumento del 8% en los menores de 5 años. En Escocia se ha visto un aumento en el diagnóstico de enfermedad inflamatoria Intestinal pediátrica (EIIP) del 76% desde la década de los años 90. Un estudio realizado en Singapur en las últimas dos décadas demostró un aumento dramático de casi 10 veces en la incidencia media anual de EIIP. Estos cambios en la epidemiología se han asociado, entre otros, a cambios ambientales como la occidentalización de la enfermedad. Las tasas reportadas en la literatura son variables para la EIIP, la incidencia por 100 000 habitantes reportada va desde 2.4 en Texas hasta 12.8 en Suecia. Un estudio realizado en Nueva Zelanda registró una prevalencia puntual al 2015, para EIIP, de 21.7 por 100 000 niños menores de 16 años, siendo 16.5 para CU. Actualmente, no existen datos epidemiológicos de la realidad de la EIIP en México.

La clasificación de la EIIP de acuerdo con la realizada en 2019 es la siguiente<sup>2</sup>:

Subgrupo	Clasificación previa	Edad de presentación
<b>Aparición Pediátrica (Pediatric -onset)</b>	Clasificación de Montreal A1 Clasificación de Paris A1b	Menores de 17 años
<b>Aparición temprana (Early -onset)</b>	Clasificación de Paris A1a	Menores de 10 años
<b>Aparición muy temprana (Very-early onset)</b>	Clasificación de Paris A1a	Menores de 6 años
<b>Aparición infantil (Infantile-onset)</b>	Clasificación de Paris A1a	Menores de 2 años
<b>Neonatal</b>	Clasificación de Paris A1a	Menores de 28 días

Un diagnóstico concluyente de EI y la diferenciación de EC y CU es esencial para planificar el tratamiento óptimo de los pacientes, especialmente en niños.

La patogenia precisa de la EI no se conoce con exactitud. La hipótesis más aceptada es una alteración de la respuesta inmune de la mucosa intestinal a la flora bacteriana comensal en individuos genéticamente predispuestos. En los últimos años, se han identificado múltiples genes involucrados en la patogenia de estas enfermedades. Entre ellos se encuentran: a) genes que afectan el reconocimiento de microorganismos por el sistema inmune innato (NOD2, situado en el cromosoma 16: se expresa en leucocitos incluyendo las células presentadoras de antígenos, macrófagos, linfocitos y en células de Paneth); b) Genes que regulan la autofagia (ATG16L1, IRGM); c) genes implicados en la activación y supervivencia de los linfocitos (HLA de clase II, que se asocian frecuentemente a colitis ulcerativa: el gen HLA DRB1\*0103 se asocia a enfermedad severa y extensa); d) genes de la vía IL23 (IL23R STAT3, JAK2) que son verdaderos genes de susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria intestinal. Esta última vía parece jugar un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis inmune intestinal. Se ha descrito además la presencia de sobreexpresión inmunohistoquímica de ciclogenasa



(COX2) tanto en EC como CU. Este aumento de expresión probablemente se encuentra en relación con la patogénesis de la respuesta inflamatoria. Asimismo, una alteración de la expresión de TLR2 en íleon distal en pacientes con CU<sup>3</sup>.

La CU es una inflamación difusa del colon, que clásicamente cursa con afectación rectal, extendiéndose de manera continua y en sentido proximal. Habitualmente el proceso inflamatorio se localiza en mucosa y submucosa colónica, está generalmente confinada al colon distal. En menos del 10% de los casos evoluciona hacia una colitis severa: megacolon tóxico, hemorragia y perforación. En los niños hay mayor frecuencia de pancolitis que en los adultos.

En los últimos 20 años, la evaluación de los niños con sospecha de EII ha cambiado significativamente; el diagnóstico se apoya en criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos, e histopatológicos, siendo estos dos últimos el estándar de oro. En muchos centros pediátricos se realiza como procedimiento diagnóstico inicial: la endoscopia, colonoscopia e ileoscopia terminal, en este procedimiento se toman biopsias de forma rutinaria en distintas regiones del tracto gastrointestinal para buscar evidencia histológica que permita el diagnóstico de EII<sup>3</sup>. Con el análisis microscópico de las biopsias endoscópicas del intestino delgado y grueso se emite el diagnóstico definitivo en la EII, permitiendo la diferenciación entre EC y CU<sup>3</sup>.

El diagnóstico de la EII en los pacientes pediátricos significa un diagnóstico de enfermedad crónica, que afecta a todos los ámbitos de la vida de estos pacientes, y conlleva un marcado riesgo a mediano y largo plazo de presentar displasia epitelial o de desarrollo de carcinoma color rectal. Dependiendo de la afectación del colon, la enfermedad puede clasificarse en proctitis, colitis izquierda o pancolitis. La extensión de la enfermedad debe establecerse al momento del diagnóstico ya que de esto dependerá el adecuado tratamiento.

## **EXAMEN MACROSCÓPICO:**

### **Colitis Ulcerativa:**

La extensión y afectación de la enfermedad varía en la severidad clínica y el estadio o actividad de la enfermedad. El colon distal está siempre afectado, con extensión proximal

variable, continua. Algunos pacientes muestran pancolitis con afectación difusa de todo el colon. El íleon generalmente no está afectado, excepto en los casos de ileitis por reflujo<sup>3</sup>.

Como la CU se caracteriza en principio por afección de la mucosa, la superficie externa del colon suele ser normal, excepto en la colitis ulcerosa crónica, en la que la longitud total del colon suele estar acortada. En caso de megacolon tóxico, el colon aparece masivamente dilatado y la pared adelgazada.

Típicamente, al abrir una pieza de colon resecada por colitis activa, la luz intestinal suele mostrar un contenido con sangre y moco. La mucosa aparece uniformemente eritematosa, friable, granular y sangrante al contacto. Además, pueden observarse hemorragias petequiales en la superficie de la pieza. Las variaciones de la intensidad de la inflamación pueden ser una falsa impresión de lesiones focales, particularmente en la colitis aguda, con áreas ulceradas junto a otras áreas de mucosa aparentemente normal, aunque en general la transición entre el colon afectado y la mucosa normal es abrupta.

La presencia de úlceras en la mucosa puede dar lugar a cambios de regeneración con apariencia polipoide con nódulos rojizos sobreelevados que se denominan pseudopólipos inflamatorios, las cuales no se encuentran en relación con la severidad de la enfermedad, aunque suelen observarse con más frecuencia en los pacientes con enfermedad crónica extensa. Su distribución dependerá de la extensión de la colitis. En general, los pólipos son pequeños, menores de 1.5cm y en caso de ser de mayor tamaño pueden ocasionar obstrucción intestinal o invaginación. Aunque puede haber áreas de ulceración superficial apareciendo ulceraciones profundas en los casos de colitis fulminante.

El recto suele estar afectado en la CU, si bien en algunas ocasiones se encuentra relativamente respetado. Este hallazgo es más frecuente en niños que en población adulta. Sin embargo, aún con apariencia macroscópica normal, pueden observarse cambios histológicos arquitecturales de colitis ulcerosa. En algunos pacientes diagnosticados de pancolitis, el íleon terminal puede afectarse de forma secundaria por contigüidad del proceso inflamatorio<sup>1</sup>.

En la CU crónica quiescente, la mucosa tiene una apariencia granular, con o sin pólipos inflamatorios y no se observa componente hemorrágico. Cuando la CU esta en fase de remisión es posible observar una apariencia normal de la mucosa, o aspecto atrófico de la misma con pérdida de patrón de pliegues habitual y acortamiento de la longitud del colon<sup>1</sup>.

## **EXAMEN HISTOLÓGICO**

### **Colitis Ulcerativa:**

Hay múltiples factores que influyen en la precisión del diagnóstico histopatológico de la CU. Su diagnóstico correcto depende tanto del número y localización de las biopsias remitidas para el diagnóstico como en la información clínica disponible. En la actualidad, el uso de la colonoscopia como procedimiento diagnóstico de elección ha conducido al estudio de mayor número de biopsias de múltiples segmentos del colon, y a menudo, en fases mas precoces de la enfermedad, incluyendo a pacientes pediátricos con diarrea sanguinolenta de escaso tiempo de evolución.

También el uso de nuevo tratamientos y la toma de biopsias a lo largo de la evolución de la enfermedad permiten evaluar el impacto del tratamiento mediante los distintos patrones histológicos.

La CU se caracteriza por inflamación limitada al principio a la mucosa con grados variables de inflamación activa, en general neutrofílica, añadida a cambios crónicos. Estos incluyen alteraciones arquitecturales, como ramificación de las criptas y acortamiento de las mismas. Los cambios metaplasicos de células de Paneth, se observan con frecuencia en las muestras.

Los hallazgos histológicos en la CU pueden clasificarse en tres grandes grupos<sup>3</sup>:

#### *1. Anomalías arquitecturales de las criptas:*

Es característica la distorsión arquitectural de las criptas, con irregularidades en el tamaño de las mismas, pérdida de paralelismo, configuración quística, ramificación y acortamiento de las criptas, con incremento de la distancia entre la muscular de la mucosa y la base de las criptas. Un incremento del espacio entre la cripta y la

base de las criptas es normal en ciego y recto distal. Además, puede haber una disminución del número de criptas, las cuales se encuentran más espaciadas, lo que da lugar a una irregularidad de la superficie mucosa, mostrando una apariencia que se ha denominado vellosa o villiforme.

## *2. Anomalías de las células epiteliales:*

Fundamentalmente se observa una metaplasia de células de Paneth; estas células son normalmente muy infrecuentes en el colon distal hasta el ángulo esplénico. Su presencia en el colón distal se considera anormal. Su patogénesis está en relación con la regeneración epitelial y reparación. Puede encontrarse también depleción de mucina debida a una reducción en el número de células caliciformes.

## *3. Alteraciones inflamatorias:*

Se puede observar un incremento del número de células inflamatorias en la lámina propia: células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, etc., en todos los tipos de inflamación colorrectal, por lo que es un hallazgo de valor discriminatorio limitado. En la colitis ulcerosa, el infiltrado celular es difuso y transmucoso, es decir, que afecta a todo el espesor de la mucosa. Sin embargo, este criterio de inflamación transmucosa difusa para el diagnóstico de CU debería ser evitado en biopsias en fases precoces de la enfermedad en niños, o tras tratamiento, o en la enfermedad en resolución o quiescente; en estas circunstancias la biopsia puede ser normal o mostrar únicamente cambios focales.

La presencia de neutrófilos en la lámina propia es un patrón fácilmente reconocible de inflamación: más de 3 neutrófilos en la lamina propia fuera de los capilares puede ser anormal, pero no hay consenso sobre un número exacto. Los neutrófilos dan lugar a criptitis y abscesos crípticos, que pueden ser responsables del daño de la superficie. El valor diagnóstico de los neutrófilos en CU es, sin embargo, limitado porque también se encuentra en colitis infecciosa y en otras formas de colitis.

La plasmocitosis basal se define como la presencia de células plasmáticas alrededor o bajo las criptas o infiltrando la muscular de la mucosa. La alteración puede revelarse focal o difusa. Este patrón se observa en biopsias obtenidas en estadios precoces

entre el 38 y 100%. Es un patrón característico en los niños y, en estos casos está frecuentemente más en las biopsias rectales para ir decreciendo de forma proximal. En ocasiones, puede ser la primera lesión que aparece y es un buen marcador predictivo. Otros hallazgos histológicos en la CU son la presencia de eosinófilos y de agregados linfoides basales con centros germinales situados entre la base de las criptas y la muscular de la mucosa.

Por otro lado, según las distintas fases de la enfermedad, podemos encontrar distintos hallazgos histológicos:

#### *1. Colitis activa:*

La característica distintiva de la actividad de la CU es la presencia de neutrófilos. En la enfermedad activa, hay un intenso infiltrado inflamatorio en la lámina propia, infiltración neutrofílica del epitelio glandular, depleción de mucina y ulceraciones superficiales. Una característica precoz de la CU activa es la presencia de criptitis con formación de abscesos crípticos (presencia de neutrófilos en la luz de la cripta) y úlceras crípticas (áreas de destrucción de la cripta por inflamación); cuando la cripta se rompe, el contenido luminal y el moco alcanza la lámina propia circundante, lo que a veces se acompaña de una respuesta histocitaria que puede dar lugar a una imagen pseudogranulomatosa. Si bien los abscesos crípticos son característicos de la CU en fase activa, pueden encontrarse también en la colitis aguda de otro origen, aunque la inflamación aguda puede limitarse al epitelio con menor afectación de la lamina propia en la colitis ulcerosa.

Los cambios inflamatorios agudos de la colitis ulcerosa activa se superponen a los cambios inflamatorios crónicos de la mucosa. Son característicos los acúmulos de linfocitos y sobre todo células plasmáticas en las zonas basales de la mucosa (plasmocitosis basal) y la hiperplasia linfoide. También puede haber eosinófilos en número variable. En cualquier caso, la inflamación está en general limitada a la mucosa, con afectación ocasional de la submucosa superficial.

#### *2. Colitis en resolución:*

La enfermedad activa se resuelve espontáneamente o tras tratamiento. Durante esta fase desaparece la inflamación aguda y los abscesos crípticos y el epitelio muestran cambios regenerativos, durante los cuales se observa una depleción de mucina de las células epiteliales. A medida que van madurando se restaura la mucina intracelular. Las criptas regeneradas pueden mostrar imágenes de ramificaciones. Hay una disminución del número de linfocitos y células plasmáticas que además se disponen de forma focal. Este infiltrado parchado, puede confundirse con enfermedad de Crohn en las tomas endoscópicas.

### 3. *Colitis quiescente:*

La mucosa puede aparecer normal, pero es más frecuente en la atrofia difusa con cambios arquitecturales residuales tras la fase activa de la enfermedad. En estos casos puede encontrarse pérdida del paralelismo de las criptas, disminución del número y la longitud de las mismas (aumento de la distancia entre la base de la cripta y la muscular de la mucosa). La muscular de la mucosa puede estar engrosada y fragmentada debido a ulceraciones previas y regeneración muscular posterior. Puede persistir la metaplasia de las células de Paneth.

### 4. *Colitis fulminante:*

Suele asociarse con pancolitis. El examen histológico muestra erosiones extensas de la mucosa que se encuentra reemplazada por tejido de granulación. Se observa además un extenso infiltrado inflamatorio con histiocitos, células plasmáticas, linfocitos y neutrófilos. La submucosa esta edematosa. Puede encontrarse inflamación transmural que se acompaña de regeneración muscular y necrosis; sin embargo, no se encuentra la fibrosis y la presencia de agregados linfoides.

La ausencia de inflamación microscópica excluye la CU, y es una medida importante para validar la actividad de la enfermedad<sup>5</sup>.

Un diagnóstico correcto de colitis ulcerativa se alcanza en aproximadamente 75% de los casos cuando se encuentran dos o tres de los siguientes hallazgos<sup>3</sup>:

- a) Distorsión arquitectural severa de las criptas

- b) Disminución severa de la densidad de las criptas
- c) Superficie irregular (vellosa). La superficie irregular vellosa se encuentra en las distintas series entre el 17 y 63% de los casos de CU.
- d) Inflamación transmucosa difusa marcada en ausencia de granulomas.

El valor diagnóstico de la plasmocitosis basal se confirma en las biopsias, estando presente en el 63% de los casos. Esta puede desaparecer tras el tratamiento, este hallazgo está ausente en niños menores de 12 años, su hallazgo es útil para el diagnóstico, sin embargo, su ausencia no excluye el diagnóstico de CU.

La presencia generalizada de neutrófilos en las criptas también favorece el diagnóstico de CU, aunque los abscesos crípticos y la criptitis pueden verse con relativa frecuencia en colitis infecciosa. En la CU inactiva o quiescente no se encuentran neutrófilos en general.

La metaplasia de células de Paneth favorece el diagnóstico de CU. Su valor predictivo es alto pero su sensibilidad es baja. De forma general, no suelen encontrarse en biopsias precoces y se relaciona con la enfermedad establecida. La depleción de mucina también favorece el diagnóstico de CU y se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Los cambios arquitecturales de las criptas se observan en biopsias obtenidas de los 16 – 30 días tras el comienzo de la enfermedad. El documento de consenso europeo de colitis ulcerativa de Dignass y colaboradores establece una serie de consideraciones en relación con el diagnóstico histopatológico de colitis ulcerativa<sup>6</sup>:

***Procedimientos para el diagnóstico mediante biopsia endoscópica:***

- a) Para un diagnóstico fiable de colitis ulcerativa deben realizarse múltiples biopsias de al menos 5 localizaciones colónicas incluyendo el recto y el íleon. Las biopsias múltiples implican un mínimo de dos tomas endoscópicas de cada localización.
- b) Las muestras (biopsias) deben ir acompañadas de información clínica, incluyendo la edad del paciente, duración de la enfermedad, duración y tipo de tratamiento.

- c) Las biopsias endoscópicas de cada localización deben ir identificadas y en envases separados. Todas las biopsias deben ser fijadas inmediatamente en formol buffer o en una solución equivalente.
- d) Como las lesiones pueden ser leves o focales, se recomienda examinar múltiples secciones de cada muestra. El número ideal de secciones histológicas que deben ser examinadas no está establecido. No es necesaria la utilización rutinaria de tinciones especiales ni inmunohistoquímica, siendo suficiente la tinción de hematoxilina-eosina.

***Hallazgos diagnósticos:***

- a) La plasmocitosis basal en el inicio de la enfermedad tiene un alto valor predictivo para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal. Las biopsias repetidas tras un intervalo pueden ser de ayuda para los problemas de diagnóstico diferencial y el establecimiento de un diagnóstico definitivo, con otras características adicionales.
- b) En niños pequeños o en pacientes con una presentación no usual de colitis, la colitis ulcerativa siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial incluso si la histología no es típica.
- c) Un diagnóstico de colitis ulcerativa establecida se basa en la combinación de: plasmocitosis basal (definida como la presencia de células plasmáticas en la porción más profunda de la lámina propia, alrededor o debajo de las criptas), aumento difuso y marcado de la celularidad de la lámina propia y distorsión arquitectural de las criptas, aunque en edad pediátrica se presenta únicamente en 1/3 de los casos.
- d) La distorsión arquitectural de las criptas, la atrofia mucosa, y la presencia de una superficie mucosa irregular o vellosa son hallazgos tardíos durante la evolución de la enfermedad (cuatro o más semanas). Estos hallazgos son sugestivos de CU en la enfermedad establecida.



- e) La distribución de la inflamación a lo largo del colon con un gradiente de inflamación decreciente desde colon distal hasta proximal habla a favor del diagnóstico de colitis ulcerativa en un paciente no tratado.
- f) La presencia de criptitis y abscesos crípticos favorecen que no se observen neutrófilos intraepiteliales ni en la lámina propia.
- g) La metaplasia de células de Paneth distal al ángulo esplénico no es un hallazgo específico, aunque si sugestivo de colitis ulcerativa en la enfermedad establecida. La depleción de mucina severa y extensa ayuda al diagnóstico de CU en la enfermedad activa.

***Actividad de la enfermedad:***

- a) El informe patológico debe incluir una indicación de la actividad de la enfermedad.

**ÍNDICES HISTOLÓGICOS:**

En 1956, Truelove y Richards fueron los primeros en describir un índice histológico aplicado a biopsias de pacientes con CU. En este estudio se evaluaba la eficacia de la hidrocortisona local durante tres semanas, evaluando respuesta clínica, endoscópica e histológica. Mientras clínica y endoscópicamente hubo mejoría relevante, histológicamente se mantenía el mismo grado de inflamación, incluso entre los pacientes con mayor mejoría<sup>7,8,9</sup>. En 1988, Riley presentó otro índice para evaluar la curación mucosa en un ensayo clínico en el que se evaluaba la acción de la mesalazina de liberación retardada, sulfasalazina con cubierta entérica y placebo. En el estudio dos patólogos de forma ciega, evaluaban independientemente el grado de inflamación en cinco niveles según el grado de inflamación crónica y destrucción tisular. En 1991 Riley publicó una versión ampliada del índice con seis características histológicas que incluían; infiltrado inflamatorio agudo (neutrófilos en la lámina propia), abscesos crípticos, depleción de mucina, integridad de la superficie epitelial, infiltrado inflamatorio crónico. Cada característica estaba evaluada en una escala de uno a cuatro (ninguno, leve, moderado, grave). Este índice fue modificado por Feagan en 2005 en un estudio multicéntrico que evaluaba el uso de vedolizumab para el tratamiento de CU activa. En el Riley Modificado se eliminaron las características que indicaban cronicidad por influir

en la capacidad de respuesta, esto es que las características de cronicidad se mantenían a pesar de tratamiento no mejorando la puntuación previamente otorgada. En la última revisión de la Cochrane, se hallaron treinta índices histológicos encontrados en las principales bases de datos. Sólo 11 fueron analizados por estar parcialmente validados (Feagan 2005; Fiel 2003; Geboes 2000; Gomes 1986; Jauregui-Amezaga 2016; Marchal-Bressenot 2017; Mosli 2017; Riley 1991; Rubin 2007; Theede 2015; Truelove 1956). Los otros 19, fueron excluidos por falta de tests de validación. Dentro de los 11, la correlación intra-observador fue “casi perfecta” para cuatro de los índices: Riley Modificado, Geboes, Nancy y Robarts. La correlación inter-observador fue “moderada” o “casi perfecta” en los once. Geboes, Nancy y Robarts fueron los únicos índices que se basaron en revisiones de la literatura y opiniones de expertos para el desarrollo de los mismos y por tanto los únicos con validez de criterio. Nancy y Robarts fueron los únicos probados para capacidad de respuesta. Además, fueron los índices más validados en las cuatro propiedades probadas (fiabilidad, validez de contenido, validez de constructo, validez de criterio). Para nuestro trabajo se eligió el Geboes en su versión simplificada (Anexo 1). Este índice en su versión original fue desarrollado en el 2000 con el propósito de graduar la actividad histológica a través de una escala con reproducibilidad y útil a la hora de indicar efectividad del tratamiento. Se construyó en base a seis grados de inflamación: 1) cambios estructurales, 2) inflamación crónica, 3) neutrófilos en lámina propia, 4) neutrófilos en epitelio, 5) destrucción de criptas y 6) erosiones o úlceras. En este trabajo los autores definieron la actividad histológica como la presencia de neutrófilos o daño en la superficie o en las criptas del epitelio<sup>10</sup>. En 2016 el mismo grupo, publicó la versión simplificada de este índice en el que se mantuvieron las características que indicaban inflamación aguda: neutrófilos en lámina propia, neutrófilos en epitelio, daño epitelial y daño en las criptas de la superficie; y se incluyeron los eosinófilos en lámina propia por su relación con la recaída y la falta de respuesta al tratamiento, y la plasmocitosis basal por ser identificado también con predictor de recaída<sup>11</sup>. Al igual que sus predecesores, establecieron que la presencia de neutrófilos en la muestra indicaba actividad histológica, estableciéndose el punto de corte tanto para el Geboes original como para el Geboes simplificado en  $\geq 3$ .<sup>12</sup>

El índice de Nancy (IN) fue publicado en 2015, se basó únicamente en la presencia de inflamación crónica, inflamación aguda o úlceras. Para su desarrollo se valoraron 8 criterios histológicos dotados de alta capacidad inter e intra-observador (infiltrado inflamatorio crónico, neutrófilos en epitelio, úlceras, infiltrado inflamatorio agudo, depleción de mucina, neutrófilos en lámina propia, plasmocitosis basal y anomalías arquitecturales). Mediante un test de Evaluación Visual Global en el que se gradúa cada criterio del 1 (actividad mínima) al 10 (actividad máxima) se eligieron los criterios con mayor discriminación. Estos fueron, la presencia de infiltrado inflamatorio crónico, infiltrado inflamatorio agudo y la presencia de úlceras. El tercer índice histopatológico es el de Robarts (IHR) publicado en 2015, escogió los ítems del IG con mayor fiabilidad y de entre ellos se eliminaron los que no tenían capacidad de respuesta: cambios arquitecturales, destrucción de las criptas y eosinófilos en lámina propia. Los cuatro ítems elegidos (infiltrado inflamatorio crónico, neutrófilos en lámina propia, neutrófilos en epitelio y erosión o úlcera) se combinaron para formar el IHR, ponderando cada elemento mediante el modelo de regresión con coeficientes<sup>13</sup>.

### **Índice de Clasificación Endoscópica**

Un índice de calificación endoscópica mide la actividad de la enfermedad sobre la base de lo que el médico puede observar durante un procedimiento endoscópico<sup>14</sup>.

Los índices endoscópicos habitualmente utilizados incluyen el puntaje de Baron, el índice Rachmilewitz, el Índice de severidad endoscópico de Colitis Ulcerativa, y el subíndice endoscópico de Mayo<sup>15</sup>.

La intensidad de la afectación endoscópica se considera un pilar fundamental en la valoración de la colitis ulcerativa, por lo que la colonoscopia es fundamental en la elección del tratamiento óptimo para inducir remisión, la comprobación de la respuesta terapéutica y el tratamiento de mantenimiento<sup>16</sup>.

Existen numerosos índices para graduar la actividad endoscópica en CU. El primero de ellos, fue propuesto por Truelove y Witts en el que se valoraba la actividad endoscópica antes y después del uso de corticoides según la presencia de mucosa granular e hiperémica. En 1987 surgió el subíndice endoscópico de Mayo, es el más utilizado en

estudios y en la práctica clínica. Se gradúa de 0 a 3: (0): enfermedad inactiva (mucosa normal), (1): enfermedad leve (eritema y friabilidad), (2): enfermedad moderada (eritema marcada, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones), (3): enfermedad grave (sangrado espontáneo, presencia de úlceras). La curación de la mucosa, definida como Mayo 0-1 está cada vez más en cuestión, y son varios los trabajos que defienden una definición más estricta de curación mucosa completa con Mayo 0.

Existen otros dos índices endoscópicos validados en CU; UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) en 2011 que incluye tres variables: (i): patrón vascular, (ii): sangrado; (iii): erosiones y úlceras. El otro índice validado es el UCCIS (Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity) en 2013, que incluye cuatro variables: (i): patrón vascular, (ii): granularidad, (iii): ulceración, (iv): sangrado/friabilidad.

En una revisión de la Cochrane publicada en 2018 se han analizado 20 estudios que incluían 19 índices endoscópicos parcialmente validados, de los cuales el índice de Mayo, el UCEIS y el UCCIS han sido los índices a los que más test de validación se ha sometido. El UCCIS ha demostrado una capacidad intra-observador, una validez de constructo y una validez de criterio altas. El índice de Mayo y el UCEIS han presentado una capacidad inter e intra-observador sustancial y moderada respectivamente; y una validez de constructo moderada para el índice de Mayo y sustancial para el UCEIS. En cuanto a la capacidad de respuesta, un estudio japonés en el que se comparaba el índice UCEIS y el índice de Mayo en pacientes que recibían tratamiento de inducción con tacrolimus, se observó que los pacientes tratados presentaban puntuaciones en UCEIS significativamente mejores, al contrario que el índice de Mayo en el cual no se encontraron diferencias ya que este índice no diferencia entre úlceras de pequeño o gran tamaño. El UCEIS por tanto, reflejó con mayor precisión los resultados clínicos y el pronóstico a medio y largo plazo. Además los pacientes con UCEIS  $\geq 7$  pueden tener mayor riesgo de fallo a tratamiento médico y por tanto mayor necesidad de colectomía, superando el UCEIS al índice de Mayo como predictor de colectomía. La principal ventaja de este subíndice es el hecho de que tiene en cuenta la extensión de la enfermedad y permite evaluar la curación parcial de la mucosa, lo que puede influir en el tratamiento del paciente<sup>14</sup>. A pesar del desarrollo de muchos puntajes endoscópicos diferentes para

CU esta escala sigue siendo la más utilizada, debido a su fácil cálculo. Sin embargo, este puntaje no tiene en cuenta el alcance de la actividad endoscópica, que cambia durante el curso natural y el tratamiento de la enfermedad de un paciente en el 20-50% de los casos<sup>16</sup>.

En los últimos años se han llevado a cabo varios intentos para unificar criterios en la valoración endoscópica. En 2010 Osada<sup>17</sup> y cols. valoraron la variabilidad inter e intra observador utilizando distintos índices; además propusieron nuevo índice modificado de 6 grados agrupando características de varios índices. En 2012, Travis y colaboradores<sup>18</sup> presentaron un estudio en el que tras comprobar una importante variabilidad interobservador, intentan delimitar de una manera objetiva la descripción de las distintas lesiones y sus grados. Proponen un nuevo índice unificado, el Índice de Severidad Endoscópico para Colitis Ulcerativa, con tres variables (patrón vascular, sangrado mucoso y presencia de erosiones o úlceras) con un patrón bien definido según la intensidad de cada alteración<sup>19</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El análisis histopatológico es el elemento fundamental para el diagnóstico de las enfermedades colónicas de naturaleza inflamatoria. La endoscopia colónica puede ofrecer una visión endoscópica normal y es sólo el estudio histológico lo que va a determinar la presencia de la enfermedad.

El examen histológico de biopsias endoscópicas juega un importante rol en el estudio de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) para corroborar el diagnóstico, específicamente en diferenciar Colitis Ulcerativa y de Enfermedad de Crohn y diagnósticos diferenciales. En pacientes en los que se sospecha EII, es crucial realizar un examen histológico antes de iniciar el tratamiento, por los cambios en la morfología provocados por éste y establecer el diagnóstico apropiado<sup>13</sup>.

No existen estudios en México de la población pediátrica donde se plasme la correlación entre el índice endoscópico y el índice histológico para establecer la actividad de la enfermedad.

Al no contar con una escala histológica consensuada para su empleo en la población pediátrica para la valoración de la actividad o cronicidad de la enfermedad en colitis ulcerativa, se pueden llegar a cometer errores al diagnóstico, además de que se podría identificar de manera más eficiente los pacientes con alto riesgo de recaídas y/o mal pronóstico.

Hoy en día la curación mucosa es el objetivo terapéutico más ambicioso en los pacientes con EII. En general en los pacientes con CU, la curación mucosa viene determinada por la imagen endoscópica. Sin embargo, no es infrecuente encontrar cambios microscópicos en las biopsias de los pacientes sin actividad de la enfermedad por endoscopia. Por lo tanto curación mucosa y remisión histológica son dos términos distintos con implicaciones diferentes en el curso de la enfermedad.

En general existe buena correlación endoscópica e histológica especialmente en los pacientes con actividad, pero no es infrecuente encontrar datos de actividad microscópica en pacientes con enfermedad endoscópica inactiva. De hecho, hay cierta evidencia de la

presencia de actividad histológica hasta en un 24-40% de los pacientes con mucosa normal endoscópica. Además, los pacientes en remisión clínica y endoscópica, pero con actividad microscópica aguda tienen un riesgo de recaída de 2 a 3 veces mayor en los 12 meses siguientes, y este riesgo está directamente relacionado con la gravedad del infiltrado inflamatorio.

## **JUSTIFICACIÓN**

La actividad de la enfermedad de colitis ulcerativa se evalúa comúnmente por la clínica, endoscópica y bioquímica; sin embargo, estas medidas no están perfectamente correlacionadas. Los pacientes en remisión clínica a menudo tienen evidencia endoscópica y / o histológica residual de actividad de la enfermedad. Hay muy pocos estudios realizados en la población pediátrica para establecer el nivel de actividad de la enfermedad a nivel histológico, y su correlación endoscópica.

La histología puede ser un ideal marcador de inflamación porque representa inflamación evaluada microscópicamente. La actividad histológica se observa frecuentemente a pesar de observarse curación de la mucosa. En 1956 Truelove y Richards demostraron que 37% de los pacientes con sigmoidoscopia normal presentan histología de inflamación. Entre el 14 y 40% con colonoscopia normal presentan datos de actividad histológica.

Dado que la curación endoscópica de la mucosa no es un indicador preciso de curación histológica, y 16-100% de los pacientes en remisión endoscópica presentarían inflamación histológica, por lo que la evaluación histológica es objetivo potencial, no sólo para evaluar la actividad de la CU, sino para predecir su evolución y tratamiento. La remisión histológica sería mejor predictor de menor uso de corticoesteroides y necesidad de hospitalización por crisis grave al compararla con remisión endoscópica<sup>20</sup>. Se han propuesto diversos índices para evaluar el grado de actividad histológica en CU, todos con un adecuado grado de correlación<sup>12</sup>.

Los sistemas de puntaje histológico se han desarrollado para la evaluación de la actividad de la enfermedad de la colitis ulcerativa. En la literatura de los pacientes adultos se

muestra una correlación entre la endoscopía y la histología, y su reproducibilidad por lo que se han creado diferentes escalas histológicas y endoscópicas.

En la población pediátrica mexicana, no se han realizado estudios para establecer la correlación histológica y endoscópica de pacientes con CU, por lo que se requiere consensuar los sistemas de puntuación tanto histológicos como endoscópicos, ya validados a nivel internacional, para estandarizar objetivos y facilitar comparaciones significativas. Por lo que la reproducibilidad inter-observador de este tipo de puntajes se basan esencialmente, en la literatura publicada enfocada a la población de adultos, sin contar por separado para su empleo en los pacientes pediátricos<sup>21</sup>.

Los pacientes pediátricos con colitis ulcerativa han demostrado tener más actividad inflamatoria a nivel histológico comparado con los pacientes adultos al momento del diagnóstico y presentan menos signos de cronicidad<sup>21</sup>.



## **PREGUNTA INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el nivel de correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa?

## **HIPÓTESIS:**

La correlación entre la puntuación endoscópica y la histológica es débil a moderadamente positiva, en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa.

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar el nivel de correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir las características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa del 2014 al 2020.
- Describir las características endoscópicas de los pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa del 2014 al 2020.
- Evaluar la correlación de los hallazgos endoscópicos e histológicos de los pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa del 2014 al 2020.

## **MATERIALES Y MÉTODO.**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, transversal y analítico de niños menores de 17 años, derechohabientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico inicial de colitis ulcerativa durante el periodo comprendido de 2014 a 2020.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Población de estudio: La población de referencia está constituida por niños y niñas menores de 17 años, que sean derechohabientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de primera vez de colitis ulcerativa sin tratamiento previo, basado en criterios histológicos y endoscópicos, a quienes se les realizó endoscopia digestiva inferior y biopsia durante el periodo comprendido entre 2014 – 2020.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **Criterios de inclusión:**

1. Sin distingo de género.
2. Ser derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
3. Diagnóstico de primera vez de colitis ulcerativa.
4. Pacientes a los que se les haya realizado endoscopia superior y de colonoscopia con toma de biopsias de colon e íleon, al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa.
5. Que en el expediente clínico se encuentre el resguardo del reporte de interpretación de la Colonoscopia que se realizó al momento del procedimiento por parte del Gastroenterólogo Pediatra que lo llevó a cabo.
6. Que en el expediente clínico se encuentre el resguardo del reporte de interpretación del Patólogo quien dio lectura a las laminillas de biopsias al momento del procedimiento.

### **Criterios de exclusión o no inclusión:**

- Pacientes con infecciones intestinales al momento del estudio como: colitis pseudomembranosa, infección por Citomegalovirus y/o tuberculosis intestinal.

### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con antiinflamatorio, inmunosupresor o inmunomodulador antes de la realización de la colonoscopia con toma de biopsias.
- Expedientes incompletos al momento de la recaptura de datos.

### **METODOLOGÍA:**

Previa autorización del Comité de Ética e Investigación, con el número de registro institucional **R-2020-3603-061** del protocolo titulado “**Correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa**”, se revisaron 8,400 reportes de histopatología para identificar a los pacientes con diagnóstico inicial de Colitis Ulcerativa de 2014 a 2020, y posteriormente se revisaron los reportes de colonoscopia de los pacientes con diagnóstico inicial de colitis ulcerativa. Posteriormente se identificaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y no cumplieron los criterios de exclusión o no inclusión, almacenados en el archivo clínico del CMN SXXI del Hospital de Pediatría, clasificados con el código K51, de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. Finalmente, se descartaron los expedientes clínicos de los pacientes que presentaron criterios de eliminación.

A continuación, se obtuvo la información referente a los hallazgos endoscópicos de cada paciente mediante la revisión de los reportes e interpretaciones resguardadas en el expediente clínico del Gastroenterólogo Pediatra quien haya realizado el procedimiento, determinándose el subíndice endoscópico de Mayo según la siguiente escala de apariencia de la mucosa:

- 1: Enfermedad leve (si se observa eritema, patrón vascular disminuido, y friabilidad leve).
- 2: Enfermedad moderada (si se observa eritema marcado, patrón vascular ausente, friabilidad y erosiones).

- 3: Enfermedad severa (si se observa sangrado espontáneo y ulceración).

Por último, se obtuvo la información necesaria referente a los hallazgos histológicos de cada paciente. Para ello, en una primera fase, se revisó el expediente clínico del resguardo del reporte de la interpretación del patólogo quien realizó la lectura de la biopsia en el momento del procedimiento y se obtuvieron los datos de cada paciente utilizando como herramienta la Escala Simplificada de Geboes ya traducida, y, en una segunda fase, un segundo patólogo experto cegado de la primera interpretación (Dra. Siordia Reyes, Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, del HP CMN SXXI) realizó una segunda lectura de las laminillas de las biopsias seleccionadas, empleando misma escala traducida y validada.

La Escala Simplificada de Geboes, ya validada a nivel internacional, se envió a traducción con profesional certificado, para facilidad de su aplicación para este estudio y valorar su reproducibilidad.

La Escala Simplificada de Geboes, empleada para colitis ulcerativa, se tradujo de la siguiente manera:

#### **Grado 0: Sin actividad inflamatoria**

- 0.0: Sin anomalías
- 0.1: Presencia de cambios en la arquitectura
- 0.2: Presencia de cambios en la arquitectura e infiltrado celular mononuclear crónico

#### **Grado 1: Plasmocitosis basal**

- 1.0: Sin incremento
- 1.1: Incremento leve
- 1.2: Incremento marcado

#### **Grado 2 A: Eosinófilos en la lámina propia**

- 2 A.0: Sin incremento
- 2 A 1: Incremento leve

- 2 A 2: Incremento marcado

### **Grado 2B: Neutrófilos en la lámina propia**

- 2 B.0: Sin incremento
- 2 B 1: Incremento leve
- 2 B 2: Incremento marcado

### **Grado 3: Neutrófilos en el epitelio**

- 3.0: Ninguno
- 3.1: <50% de las criptas afectadas
- 3.2: >50% de las criptas afectadas

### **Grado 4: Lesión epitelial (en la cripta y la superficie del epitelio)**

- 4.0: Ninguna
- 4.1: Atenuación marcada
- 4.2: Destrucción probable de la cripta: erosiones probables
- 4.3: Destrucción evidente de las criptas: erosiones evidentes
- 4.4: Tejido ulcerado o granular

Con los pacientes incluidos, se elaboró una base de datos en Microsoft Excel ® que incluyó a todas las variables de interés del estudio.

<b>VARIABLES:</b>				
<b>Definición de variables que se utilizarán en el estudio</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDICIÓN</b>
<b>Sexo</b>	Categoría de un individuo basada en las características fenotípicas que lo distinguen en mujer u hombre.	Se obtendrá esta información del expediente clínico.	Cualitativa nominal	1. Hombre 2. Mujer
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Se obtendrá esta información del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años
<b>Peso</b>	Es la fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano, medida en gramos.	Se obtendrá esta información del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Kilogramos
<b>Talla</b>	Medida convencional que va desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza medida en centímetros.	Se obtendrá esta información del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Centímetros
<b>Índice de Masa corporal</b>	Es un número que se calcula con base en el peso y la estatura de la persona.	Se obtendrá esta información del expediente clínico	Cualitativa ordinal	1. Desnutrición Leve 2. Desnutrición moderada 3. Desnutrición grave 4. Normal 5. Sobrepeso 6. Obesidad
<b>Origen y residencia</b>	Localización geográfica a la que pertenezca, donde haya nacido y donde viva.	Se obtendrá de la información del expediente clínico	Cualitativa nominal	Estado de la República mexicana
<b>VARIABLES DE HALLAZGOS HISTOLÓGICOS (ESCALA SIMPLIFICADA DE GEBOES)</b>				
<b>Escala simplificada de Geboes</b>	Sin actividad inflamatoria	Se aplica escala a reportes al momento del diagnóstico y un 2do Patólogo revalora las biopsias teñidas con hematoxilina-eosina	Cualitativa ordinal	Grado 0.0 Sin anomalías Grado 0.1 Presencia cambio de arquitectura Grado 0.2 Presencia de cambio en la arquitectura e infiltrado celular mononuclear.

	Plasmocitosis basal			Grado 1.0 Sin incremento Grado 1.1 Incremento Grado 1.2 Incremento marcado
	Eosinófilos en la lámina propia			Grado 2A 0 Sin incremento Grado 2A 1 Incremento Grado 2A 2 Incremento marcado
	Neutrófilos en la lámina propia			Grado 2B 0 Sin incremento Grado 2B 1 Incremento Grado 2B 2 Incremento marcado
	Neutrófilos en el epitelio			Grado 3.0 Ninguno Grado 3.1 <50% criptas afectadas Grado 3.2 >50% criptas afectadas
	Lesión epitelial			Grado 4.0 Ninguno Grado 4.1 Atenuación marcada Grado 4.2 Destrucción probable de la cripta: erosiones probables Grado 4.3 Destrucción evidente de la cripta: erosiones evidentes Grado 4.4 Tejido ulcerado o de granulación
<b>VARIABLES DE HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS (SUBÍNDICE DE MAYO)</b>				
Mucosa	Se asigna a cada sitio anatómico	Mediante revaloración de las imágenes de la colonoscopia realizada.	Cualitativa ordinal	0. Normal  1. Enfermedad leve (eritema, disminución de patrón vascular, friabilidad leve)  2. Enfermedad moderada (eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones)  3. Enfermedad grave (sangrado espontáneo y ulceración)

## **ANÁLISIS DE DATOS:**

### **Fase descriptiva:**

En la descripción de los datos sociodemográficos se incluyeron las siguientes variables: género, fecha de nacimiento, origen y residencia, peso, talla e IMC, y se clasificó el estado nutricional de cada paciente.

En la descripción de los hallazgos endoscópicos de cada paciente se utilizó el subíndice endoscópico de Mayo, y en la descripción de los hallazgos patológicos, la Escala Simplificada de Geboes

Cada paciente fue clasificado mediante un número de identificador único. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (proporciones y porcentajes) y las variables cuantitativas mediante los estadísticos de centralización (media, mediana, moda) y de dispersión (varianza, desviación estándar, rango intercuartílico, amplitud) de acuerdo con la distribución de la población.

### **Fase analítica:**

Durante esta fase se determinó:

- a) **El grado de concordancia inter-observador**, entre el patólogo quien realizó la lectura de la biopsia en el momento del diagnóstico y el patólogo experto que realizó una segunda lectura, en los diferentes grados de lesiones por la Escala Simplificada de Geboes.

Se utilizó como herramienta estadística para valorar la fuerza de la concordancia entre los dos observadores el coeficiente kappa ( $\kappa$ ). El coeficiente kappa ( $\kappa$ ) toma valores entre -1 y +1. Mientras más cercano a +1, mayor es el grado de concordancia inter-observador. Por el contrario, un valor de  $\kappa = 0$  refleja que la concordancia observada es la que se espera a causa exclusivamente del azar. Entre más cercano a -1, mayor es el grado de discordancia inter-observador. La



interpretación del coeficiente kappa se realizó correlacionando su valor con una escala cualitativa que incluye seis niveles de fuerza de concordancia (“débil”, “regular”, “moderada”, muy buena”, “excelente” y “perfecta”), simplificando la comprensión de este.

El nivel de correlación se interpreta de la siguiente manera:

- Si es menor de 0.21 será considera débil;
- Si es 0.21 a 0.4 se considera regular;
- Si es 0.41 a 0.60 se considera moderada;
- Si es 0.61 a 0.80 se considera muy buena
- Si es mayor de 0.80 se considera excelente.
- Si es 1 se considera perfecta

b) El nivel de correlación existente entre los hallazgos endoscópicos e histológicos de los pacientes con colitis ulcerativa al momento del diagnóstico. Para llevar a cabo este cálculo se utilizó el coeficiente de correlación ordinal de Spearman. Se promediaron los puntajes de cada observador tanto para los parámetros histológicos como para los endoscópicos.

El nivel de correlación se interpreta de la siguiente manera:

Valor	Significado
-1	Correlación negativa grande y perfecta
-0.9 a - 0.99	Correlación negativa muy alta
0.7 a -0.89	Correlación negativa alta
-0.4 a -0.69	Correlación negativa moderada
-0.2 a - 0.39	Correlación negativa baja

-0.01 a -0.19	Correlación negativa muy baja
0	Correlación nula
0.01 – 0.19	Correlación positiva muy baja
0.2 a 0.39	Correlación positiva baja
0.4 a 0.69	Correlación positiva moderada
0.7 a 0.89	Correlación positiva alta
0.9 a 0.99	Correlación positiva muy alta
1	Correlación positiva grande y perfecta

## RESULTADOS:

### ESTUDIO DESCRIPTIVO:

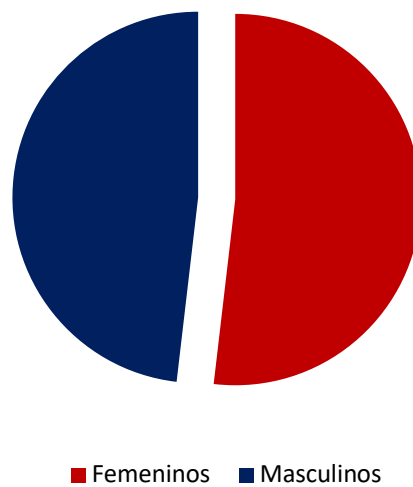
#### Descripción de la población:

Se revisaron 8, 400 reportes de histopatología y de colonoscopías de 2014 a 2020 para identificar a los pacientes con diagnóstico inicial de Colitis Ulcerativa. Se identificaron 40 pacientes con este diagnóstico inicial, sin embargo, se excluyeron a 13 pacientes por no cumplir con algún criterio de inclusión: 7 de ellos con fecha de nacimiento previa al año 2001, sus expedientes se encuentran en “archivo muerto” ser mayores de edad; 2 contaban con tratamiento inmunomodulador antes del diagnóstico y 4 con expediente clínico incompleto, finalmente se analizaron un total de 27 pacientes.

Según el año de diagnóstico de los pacientes con colitis ulcerativa, se distribuyen de la siguiente manera: El 62.96% (n=17) corresponde a pacientes pediátricos con diagnóstico inicial de colitis ulcerativa entre los años 2018 a 2020; el 37.04% (n=10) fueron diagnosticados del 2014 – 2017.

**Gráfico 1: Distribución por género de los pacientes con diagnóstico inicial de Colitis Ulcerativa**

### Distribución por género



Se observa que de los 27 pacientes incluidos en este estudio 13 (48%) corresponden al sexo masculino y 14 (52%) son del sexo femenino.

De los 27 pacientes incluidos en este estudio se observa que el grupo de 12 a 15 años es el mayormente afectado corresponde al 29.62%, seguido del grupo de 8 a 11 años con un porcentaje del 25.92% y finalmente, el grupo de menor edad de 2 meses a 4 años con 22.22%. La mediana corresponde a 8,76 años con rango entre 2 meses y 15,9 años.

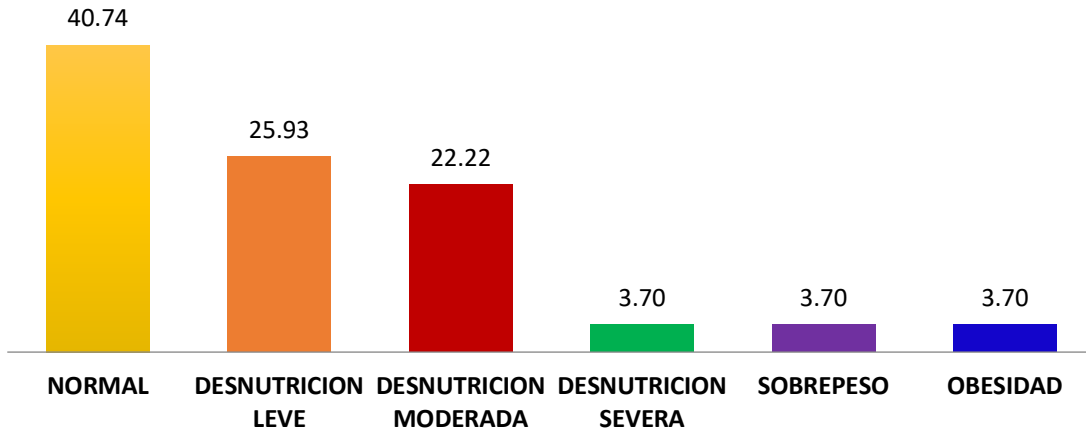
**Tabla 1: Distribución de los pacientes por edad según la Clasificación de Paris**

<i>Clasificación Paris</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>N</i>
<b>EDAD</b>	<b>A1a</b>	
2.1 a 6.0 años	25.93%	7
6.1 – 10.0 años	22.2%	6
29 días a 2 años	3.7%	1
<b>EDAD</b>	<b>A1b</b>	
10.1 – 17 años	48.14%	13

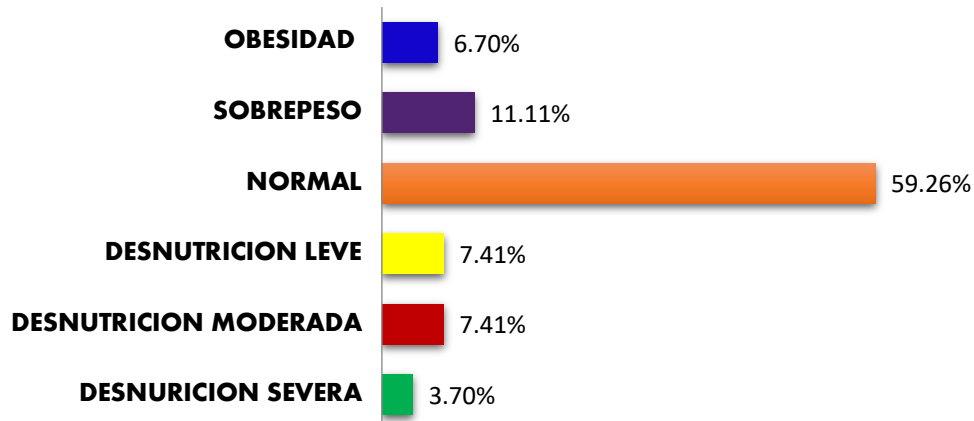
De acuerdo a la Clasificación de Paris por grupos de edad, se observa que de 10 a 17 años representa el 48.14% (n=13). Esta clasificación subdivide a la A1 en enfermedad de inicio temprano (early IBD), por sus siglas en inglés al grupo de edad entre 6 y 10 años y en enfermedad de inicio muy temprano en menores de 6 años (Very early IBD que corresponden al de inicio infantil y neonatal), podemos observar que este grupo de edad en nuestro estudio corresponde al 51.83%.

Se identificó que el 40.74% (n=11) se encuentran en un estado de nutrición normal, el 25.93% (n=7) corresponde a desnutrición leve, el 22.22%(n=6) a desnutrición moderada y el 11.1% (n=3) pertenecen al grupo de desnutrición severa, sobrepeso y obesidad (Grafica No.2).

**Gráfico 2: Estado de nutrición de los pacientes pediátricos con diagnóstico inicial de Colitis Ulcerativa según el peso para la edad.**

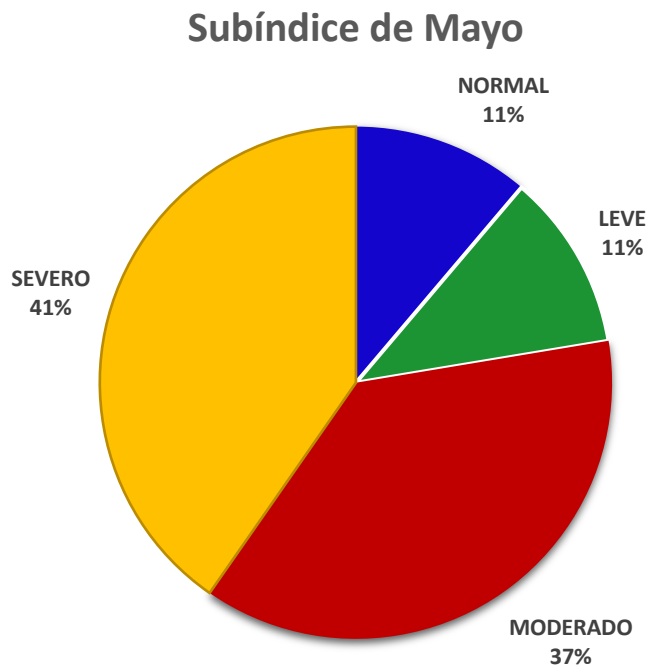


**Gráfico 3. Estado de nutrición de los pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerativa según el peso para la talla.**



Sin embargo, al reclasificar a los pacientes según su peso para la talla o IMC, según su edad, se observa que el mayor porcentaje corresponde a los niños con un estado de nutrición normal con un 59.26%. De los 27 pacientes incluidos en el estudio, al clasificarlos según su talla para la edad se identificó que el 25.9% (n= 7) presentan afección en talla por lo que la desnutrición es crónica.

**Gráfico 4: Severidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de colitis ulcerativa según el subíndice de Mayo.**



Según el subíndice de Mayo, de los pacientes pediátricos incluidos en nuestro estudio el 41% (n=11) se clasificaron como severas según los gastroenterólogos pediatras y el 37% (n=10) corresponden a una afección moderada, el 22% restante corresponden a los grupos con alteraciones leves y endoscopía normal.

**Tabla 2: Concordancia entre los observadores (Patólogos Pediatras) en los diferentes grados de lesiones por la Escala Simplificada de Geboes**

**Grado "0" (actividad inflamatoria)**

		Observador 1			Total
		Sin anomalía	Presencia de cambio de arquitectura	Cambio arquitectura e infiltración celular	
Observador 2	Sin anomalía	2	0	0	2
	Presencia de cambio de arquitectura	0	7	0	7
	Cambio arquitectura e infiltración celular	0	0	18	18
Total		2	7	18	27

Kappa = 1.0 p<0.0001

**Grado "1" (plasmocitosis basal)**

		Observador 1			Total
		Sin incremento	Incremento leve	Incremento marcado	
Observador 2	Sin incremento	3	1	0	4
	Incremento leve	0	8	2	10
	Incremento marcado	1	1	11	13
Total		4	10	13	27

Kappa = 0.69 p<0.0001

**Grado "2A" (Eosinófilos en lámina propia)**

		Observador 1			Total
		Sin incremento	Incremento leve	Incremento marcado	
Observador 2	Sin incremento	3	2	0	5
	Incremento leve	1	10	3	14
	Incremento marcado	0	0	8	8
Total		4	12	11	27

Kappa = 0.64 p<0.0001

**Grado "2B" (Neutrófilos en lámina propia)**

		Observador 1			Total
		Sin incremento	Incremento leve	Incremento marcado	
Observador 2	Sin incremento	3	6	0	9
	Incremento leve	2	7	1	10
	Incremento marcado	0	1	7	8
Total		5	14	8	27

Kappa = 0.44 p=0.001

**Grado 3" (Neutrófilo en el epitelio)**

		Observador 1			Total
		Ninguno	<50% de las criptas afectadas	>50% de las criptas afectadas	
Observador 2	Ninguno	10	2	0	12
	<50% de las criptas afectadas	1	8	2	11
	>50% de las criptas afectadas	0	0	4	4
Total		11	10	6	27

Kappa = 0.71 p<0.0001

**Grado 4" (Lesión epitelial)**

		Observador 1					Total
		Ausente	Atenuación marcada	Erosiones probables	Erosiones evidentes	Tejido ulcerado o granulación	
Observador 2	Ausente	6	0	0	0	0	6
	Atenuación marcada	0	7	0	0	0	7
	Erosiones probables	0	1	0	0	0	1
	Erosiones evidentes	0	0	1	7	0	8
	Tejido ulcerado o granulación	1	0	0	0	4	5
Total		7	8	1	7	4	27

Kappa = 0.85 p<0.0001

**Tabla 2.1: Concordancia interobservador medida por el coeficiente kappa.**

<b>Grado por Escala simplificada de Geboes</b>	<b>Coeficiente Kappa interobservador</b>	<b>p-valor</b>	<b>Valoración de la concordancia</b>
<b>Grado 0</b>	<b>1.0</b>	<b>p = &lt; 0.0001</b>	<b>Perfecta</b>
<b>Grado 1</b>	<b>0.69</b>	<b>p = &lt; 0.0001</b>	<b>Muy Buena</b>
<b>Grado 2 A</b>	<b>0.64</b>	<b>p = &lt; 0.0001</b>	<b>Muy Buena</b>
<b>Grado 2 B</b>	<b>0.44</b>	<b>p = &lt; 0.001</b>	<b>Moderada</b>
<b>Grado 3</b>	<b>0.71</b>	<b>p = &lt; 0.0001</b>	<b>Muy Buena</b>
<b>Grado 4</b>	<b>0.85</b>	<b>p = &lt; 0.0001</b>	<b>Excelente</b>

Los resultados de la concordancia entre los observadores, la realizamos utilizando coeficientes kappa. Para todos los grados de la escala simplificada de Geboes entre los dos observadores de buena a perfecta, excepto en el Grado 2B, considerándose moderada, sin embargo, con p estadísticamente significativa para todos los casos.



**Tabla 3: Correlación entre el Subíndice de Mayo con la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos con diagnóstico inicial de Colitis Ulcerativa.**

Correlación escala Mayo con el grado histopatológico según patólogo evaluador.

ESCALA DE GEBOS		ESCALA ENDOSCOPICA SUBÍNDICE DE MAYO					ESCALA ENDOSCOPICA SUBÍNDICE DE MAYO				
Grado	Categoría	Normal	Leve	Moderado	Severo	Spearman	Normal	Leve	Moderado	Severo	Spearman
0	Sin anomalidades	0	1	0	1	0.426 <b>P=0.03</b>	0	1	0	1	0.426 <b>P=0.027</b>
	Cambio arquitectura	3	1	2	1		3	1	2	1	
	Cambio arquitectura e infiltración mononuclear	0	1	8	9		0	1	8	9	
1	Sin incremento	2	1	0	1	0.374 <b>P=0.054</b>	2	1	1	0	0.513 <b>P=0.006</b>
	Incremento leve	1	2	3	4		1	2	3	4	
	Incremento moderado	0	0	7	6		0	0	6	7	
2A	Sin incremento	2	1	0	1	0.431 <b>P=0.025</b>	2	1	0	2	0.206 P=0.30
	Incremento leve	1	2	5	4		1	2	5	6	
	Incremento marcado	0	0	5	6		0	0	5	3	
2B	Sin incremento	1	1	1	2	0.173 P=0.38	2	0	4	3	0.227 P=0.25
	Incremento leve	2	1	6	5		1	2	4	3	
	Incremento marcado	0	1	3	4		0	1	2	5	
3	Ningun neutrófilo	2	2	4	3	0.261 P=0.18	3	2	4	3	0.294 P=0.13
	<50% de las criptas	1	0	4	5		0	0	4	7	
	> 50% de la criptas	0	1	2	3		0	1	2	1	
4	Ausente	2	2	1	2	0.318 P=0.10	1	2	1	2	0.143 P=0.47
	Atenuación marcada	1	0	4	3		1	0	4	2	
	Erosiones probables	0	0	1	0		0	0	0	1	
	Erosiones evidentes	0	0	3	4		0	0	4	4	
	Tejido ulcerado o granulación	0	1	1	2		1	1	1	2	

**PATÓLOGO 1**

**PATÓLOGO 2**

**Tabla 3.1: Interpretación del coeficiente de correlación entre la Escala Simplificada de Geboes según el observador 2 con el Subíndice endoscópico de Mayo en pacientes pediátricos con diagnóstico inicial de Colitis Ulcerativa**

Grado por Escala simplificada de Geboes con Subíndice endoscópico de Mayo	Concordancia Spearman	p-valor	Valoración de la Correlación
Grado 0/ 0,1,2,3	0.426	p= 0.027	Positiva moderada
Grado 1/ 0,1,2,3	0.513	p=0.006	Positiva moderada
Grado 2 A/ 0,1,2,3	0.206	p=0.30	Positiva baja
Grado 2 B/ 0,1,2,3	0.227	p=0.25	Positiva baja
Grado 3/ 0,1,2,3	0.294	p=0.13	Positiva baja
Grado 4 / 0,1,2,3	0.143	P=0.47	Positiva muy baja

El coeficiente de correlación de Spearman, tanto para el Patólogo 1 como para el Patólogo 2 de la Escala simplificada de Geboes con el subíndice endoscópico de Mayo, tanto para el Grado 0 (actividad inflamatoria) como Grado 1 (plasmocitosis basal) se observa una correlación moderada positiva, estadísticamente significativa ( $p=0.027$ ,  $p=0.006$ ), respectivamente. Para los grados 2 A (Eosinófilos en lámina Propia), 2 B (Neutrófilos en lámina propia), 3 (Neutrófilos en el epitelio) y Grado 4 (Lesión epitelial) se observa una correlación de baja a muy baja sin significancia estadística, entre lo observado para ambos patólogos con los hallazgos observados por los endoscopistas.





## DISCUSION:

La incidencia y prevalencia de EII se han visto incrementada en los últimos años<sup>22</sup>, una revisión sistemática de la literatura que incluyó de 2011 a 2016 encontró que la incidencia y la prevalencia de la EII está aumentando con el tiempo en diferentes regiones del mundo, remarcando la necesidad de contar una evidencia reciente y sólida sobre la prevalencia a nivel mundial<sup>5</sup>. La mayor parte de la evidencia relacionada con la epidemiología descriptiva de la EII se deriva de cohortes europeas y norteamericanas. Los estudios publicados sobre la epidemiología actual de la EII en los países occidentales y de América Latina son limitados y se derivan principalmente de datos provenientes de poblaciones pequeñas y geográficamente restringidas o datos desactualizados<sup>23</sup>. En el estudio reportado por el Grupo de trabajo de Enfermedad Intestinal Inflamatoria de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHP), aplicó una encuesta *ad hoc* en línea que fue enviada a los miembros activos de la sociedad en 2005 a 2016, recibándose 607 encuestas de las cuales 164 corresponden a México, en este estudio se concluye que hay una tendencia lineal de incremento en la frecuencia anual de Colitis Ulcerativa en los pacientes pediátricos<sup>24</sup>. Este fenómeno de incremento en la tendencia del diagnóstico de Colitis Ulcerativa también lo observamos en nuestro estudio ya que se observa un incremento al diagnóstico inicial de Colitis Ulcerativa en los últimos 2 años, de 2018 a 2020, con 62.96%, con respecto a los años previos, identificándose el mayor número de casos en la zona urbana, Ciudad de México de los 27 (44.4%) pacientes derechohabientes con atención en esta UMAE incluidos en este estudio.

Se describe en la literatura universal que aproximadamente el 25% de los pacientes con EII se diagnostica durante la infancia, y la mayoría predomina en la adolescencia<sup>25,26</sup> como lo podemos observar en nuestro estudio, en el que 48.14% corresponde a este grupo, sin embargo, llama la atención, el incremento notorio de población afectada de inicio muy temprano (VEO-IBD, por sus siglas en inglés), que corresponde a los menores de 6 años según la Clasificación de Paris<sup>2</sup> que representa el 51.83% coincidiendo con lo reportado en la literatura, que ha mostrado un rápido crecimiento en este grupo de edad,

posiblemente porque estos casos han sido diagnosticados como otras entidades, pero la agresividad y la histopatología finalmente conducen al diagnóstico de EII.

Debido a esta tendencia, de incremento en la incidencia de esta enfermedad hay la necesidad de realizar más estudios en nuestra población, principalmente en centros de referencia nacional, para identificar de manera oportuna, la población afectada, priorizando la sistematización para el abordaje diagnóstico de este tipo de pacientes con lo cual se evitará el sobre y sub diagnósticos y de esta manera poder brindar tratamiento médico especializado oportuno, ya que una intervención oportuna mejora la evolución de estos pacientes.

La prevalencia de desnutrición es menor en CU<sup>27</sup>, en comparación con Enfermedad de Crohn, porque ésta última tiene mayor afectación a cualquier parte del tracto gastrointestinal y, principalmente, el intestino delgado. El estado nutricional de los pacientes diagnosticados con CU se relaciona con la actividad de la enfermedad, ya que habrá reducción de la ingesta de alimentos por vía oral, malabsorción de nutrientes, pérdida de nutrientes entéricos, aumento de las necesidades energéticas debido a la inflamación sistémica.

En nuestro estudio, podemos observar que el estado nutricional no se encuentra afectado, siendo normal en un 59.96% según el peso para la talla, esto coincide con lo ya reportado en la literatura. La evaluación del estado nutricional desempeña un papel fundamental en la atención clínica de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal para su crecimiento y desarrollo óptimo<sup>28</sup>. Es importante identificar el estado en el que se encuentran los pacientes con CU para darles seguimiento y así establecer un adecuado plan nutricional y evitar complicaciones propias de la enfermedad.

El diagnóstico de la EII pediátrica es un desafío, ya que su presentación clínica puede ser una gran simuladora, por presentar síntomas tanto gastrointestinales como extra intestinales. Cuando se sospecha EII, se realiza una endoscopia tanto superior como

inferior para examinar la mucosa y obtener tejido, ya que los hallazgos macroscópicos e histológicos son el estándar de oro para diagnosticarla. Desafortunadamente, en pacientes pediátricos no hay un consenso establecido para la sistematización de los criterios para su confirmación histológica además, no siempre se identifican los hallazgos característicos en una etapa temprana del curso de la enfermedad, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento<sup>29</sup>.

Las características histológicas típicas de la EII son las de una colitis activa crónica, con características de cronicidad como distorsión de la arquitectura de las criptas y la plasmocitosis basal. La actividad de la enfermedad está determinada por criptitis, abscesos de criptas y ulceraciones<sup>29</sup>. Para la valoración de estas características histológicas, únicamente hay tres escalas validadas, más ampliamente aplicadas a pacientes adultos. Para la valoración endoscópica existen varias escalas validadas, en nuestro estudio decidimos el empleo del subíndice de Mayo<sup>15</sup>, por su facilidad durante su aplicación. Por lo tanto, la reproducibilidad de los sistemas de puntuación endoscópica e histológica se ha vuelto cada vez más importantes en la práctica clínica para el diagnóstico de colitis ulcerativa. Además, debido a que los niños eventualmente hacen el cambio de la atención pediátrica a la de adultos, un sistema de clasificación histológica consensuada se puede utilizar a lo largo de la evolución de la enfermedad y tiene un valor potencial para el seguimiento clínico y los estudios de eficacia de fármacos a largo plazo, por lo que, para sistematizar el diagnóstico de la CU proponemos la utilización de la escala simplificada de Geboes (ya validada a nivel internacional)<sup>11</sup> para su aplicación en nuestra población. Para justificar su uso, realizamos un análisis de correlación entre dos patólogos.

La concordancia inter-observador resultó de buena a excelente en los puntajes individuales para todos los grados con significancia estadística, únicamente para el Grado 2B (neutrófilos en lamina propia) presento una correlación baja. La mejor correlación estadística corresponde a los cambios arquitecturales, la destrucción de las criptas y erosiones o ulceraciones, nuestro estudio presenta similitudes con lo reportado por Kovach et al<sup>21</sup> y con el de Boyle et al<sup>30</sup>.

La escala endoscópica de Mayo generalmente se considera para la evaluación de la actividad de la enfermedad, por lo que no es sorprendente que correlacione mejor con los hallazgos histológicos de actividad de la enfermedad más que con la cronicidad. La concordancia entre los hallazgos endoscopia y los histológicos fue de baja a moderada para todos los parámetros de actividad de la enfermedad, los parámetros histológicos de destrucción de las criptas y erosión/ulceración fue el que mostró la concordancia más débil de 0.143 ( $p=0.47$ ), esto sugiere que el reconocimiento de que los hallazgos endoscópicos son más subjetivo.

En general, nuestros datos de correlación apoyan la reproducibilidad de la evaluación de las características histológicas mediante la Escala simplificada de Geboes para su aplicación en nuestra población, ya que hay una correlación alta entre patólogos, a pesar de ello no es sorprendente que algunos parámetros histológicos sean más reproducibles que otros.

Nuestros resultados, concuerdan con los hallazgos identificados en estudios publicados, como el PROTECT (Predicting Response to Standardized Pediatric Colitis Therapy, por sus siglas en inglés) que enroló 429 participantes, donde se observó correlación moderada entre la escala histológica y la endoscópica<sup>30</sup>.

Es de especial interés la falta de una mejor correlación entre erosión / ulceración y la puntuación de Mayo, esto puede ser debido a que la escala de Mayo es más subjetiva y que depende del observador vs la clasificación histológica que es sistematizada para lograr su clasificación. Observamos, al igual que en el estudio de Kovach et al<sup>21</sup>, que el patólogo pediatra otorgó una calificación de 0 (ninguna) mientras que el gastroenterólogo pediatra calificó a estos pacientes con una puntuación de grado severo. El sitio de toma de biopsias también puede influir, ya que no se toman directamente de la úlcera por el riesgo de sangrado y perforación.

Debido a que nuestro estudio retrospectivo solo incluyó pacientes con reciente diagnóstico de CU no tratada previamente, pudiera haber un sesgo de selección hacia un intestino más inflamado: puntuación de Mayo normal, 3 pacientes (11.1%); Puntuación de Mayo leve, 3 pacientes (11,1%); Puntuación de Mayo moderada, 10 pacientes (37%); y puntuación de Mayo severa, 11 pacientes (40%). Este sesgo es significativo porque en



el trabajo original de Geboes et al., se encontró que la concordancia entre endoscopia e histología era mejor en pacientes con mayor inflamación. Es posible que las correlaciones endoscópicas e histológicas cambien con el curso de la enfermedad y según el tratamiento.

En resumen, hemos demostrado una reproducibilidad interobservador de buena a excelente de la evaluación de los parámetros histológicos de la escala simplificada de Geboes cuando se aplica a una cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico inicial de CU. Aunque no se mostró una correlación lineal muy fuerte entre la endoscopia y las características histológicas, hubo una relación positiva entre los dos. Una explicación de la falta de una correlación más fuerte entre la puntuación de Mayo y la puntuación de Geboes radica en el hecho de que la puntuación de Mayo es más subjetiva ya que depende de lo observado e interpretado por el que lo aplica, mientras que las características histológicas del sistema de puntuación de Geboes integran un sistema de ítems los cuales deben ser evaluados objetivamente por el observador.

#### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Nuestra cohorte fue muy pequeña, esto se puede atribuir a que no se cuentan con bases de datos en el departamento de Gastroenterología Pediátrica, por lo que se revisaron todos los reportes de 2014 a 2020, siendo que puede no haberse identificado algún paciente con este diagnóstico. Los expedientes previos al año 2001 no se encontraron en archivo ya que estos fueron enviados a archivo muerto, por lo que no se pudieron incluir estos pacientes. Al ser un centro de referencia nacional, y que los pacientes estén infra diagnosticándose en su HGZ, no son enviados a nuestro centro para valoración. Los reportes tanto de colonoscopias y de anatomía patológica son escuetos a la descripción de las características tanto macro como microscópicas. A pesar de que otras escalas endoscópicas como la UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index Severity) ha mostrado correlación excelente, decidimos aplicar Escala de Mayo por su facilidad de aplicación. Un tercio de los pacientes pediátricos con este diagnóstico se han reportado con hallazgos ausentes en las biopsias iniciales<sup>29</sup>, por lo que podemos estar infra diagnosticando.

## **CONCLUSION:**

La colitis ulcerativa es un trastorno inflamatorio crónico que se manifiesta por signos y síntomas de disfunción colónica, anomalías de la mucosa demostradas en la endoscopia y biopsias de la mucosa que generalmente confirman la inflamación activa. Por lo que es necesario realizar el estudio histopatológico en todos los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa, aún en aquellos sin actividad o con actividad leve y así determinar el estado de la enfermedad y de esta manera elegir el tratamiento e identificar de manera oportuna a los pacientes con recaídas.

En nuestro estudio, demostramos la reproducibilidad de la aplicación de la Escala Simplificada de Geboes en población pediátrica mexicana con diagnóstico de colitis ulcerativa para su aplicación como herramienta de diagnóstico.

Se demuestra que se debe aplicar algún índice endoscópico para la valoración de la actividad de la enfermedad, de manera exhaustiva, por segmento y tomar al menos 2 biopsias de 5 segmentos, y colocarlos en frascos separados y rotulados para mejorar la concordancia entre ambas escalas, nosotros sugerimos el subíndice de Mayo, por su facilidad para la aplicación, aun cuando la correlación encontrada fue positiva de moderada a muy baja.

## **FINANCIAMIENTO:**

El estudio se realizó con recursos propios del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **CONFLICTO DE INTERES:**

Los investigadores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

De acuerdo con el reglamento en materia de investigación de la ley General de Salud el estudio corresponde a un protocolo sin riesgo, por tratarse de un estudio observacional, donde se colectó información existente, y no se realizó ninguna intervención en los sujetos. Toda la información se manejó de manera confidencial, y los autores nos comprometemos a no divulgar la identidad de los participantes en presentaciones o publicaciones. Es decir, no se utilizarán el nombre ni apellidos reales, ni el número de seguridad social, se asignarán códigos de identificación a cada participante, se otorgó un número consecutivo a cada uno de ellos, iniciando por el número 1 y de manera ascendente, en base a la fecha de la realización de la colonoscopia con toma de biopsias. Por otro lado, el número de personas con acceso a dicha información es limitado, únicamente los investigadores involucrados en este proyecto tienen acceso a la misma, se protegió el archivo electrónico de Microsoft excel ® y se utiliza contraseña para poder acceder a la base de datos. Por último, los registros de papel los mantendremos en un lugar cerrado y protegido, en la Jefatura de Gastroenterología del HP CMN SXXI. Y tal y como se plasma en la NOM-004-SSA3-2012, en el apartado 5.4 mantendremos la información obtenida en resguardo durante un mínimo de 5 años, contados a partir de la fecha de la última modificación a este protocolo. El estudio de investigación se presentó para aprobación al Comité de investigación y Ética del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI emitiendo su respuesta favorable, para la realización de este.

## ANEXO 1:

### 2.2. Clasificación de Geboes Simplificada

Se desarrolló una clasificación histológica simplificada basada en la OGS anterior [ver Figura 1].<sup>5</sup> La SGS describe los siguientes elementos histológicos.

**Tabla 2:** La Clasificación Geboes Simplificada propuesta

Grado 0:	0.0 Sin anomalías
Sin actividad inflamatoria	0.1 Presencia de cambios en la arquitectura
	0.2 Presencia de cambios en la arquitectura e infiltrado celular mononuclear crónico
	1.0 Sin incremento
Grado 1: Células basales de plasma	1.1 Incremento leve
	1.2 Incremento marcado
Grado 2A: Eosinófilos en la lamina propia	2A.0 Sin incremento
	2A.1 Incremento leve
	2A.2 Incremento marcado
Grado 2B: Neutrófilos en la lamina propia	2B.0 Sin incremento
	2B.1 Incremento leve
	2B.2 Incremento marcado
Grado 3: Neutrófilos en el epitelio	3.0 Ninguno
	3.1 < 50% de las criptas afectadas
	3.2 > 50% de las criptas afectadas
Grado 4: Lesión epitelial [en la cripta y la superficie del epitelio]	4.0 Ninguna
	4.1 Atenuación marcada
	4.2 Destrucción probable de la cripta: erosiones probables
	4.3 Destrucción evidente de la cripta: erosiones evidentes
	4.4 Tejido ulcerado o granular



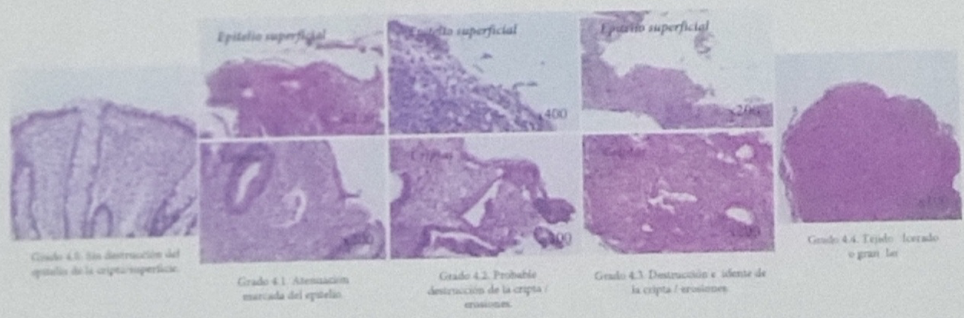
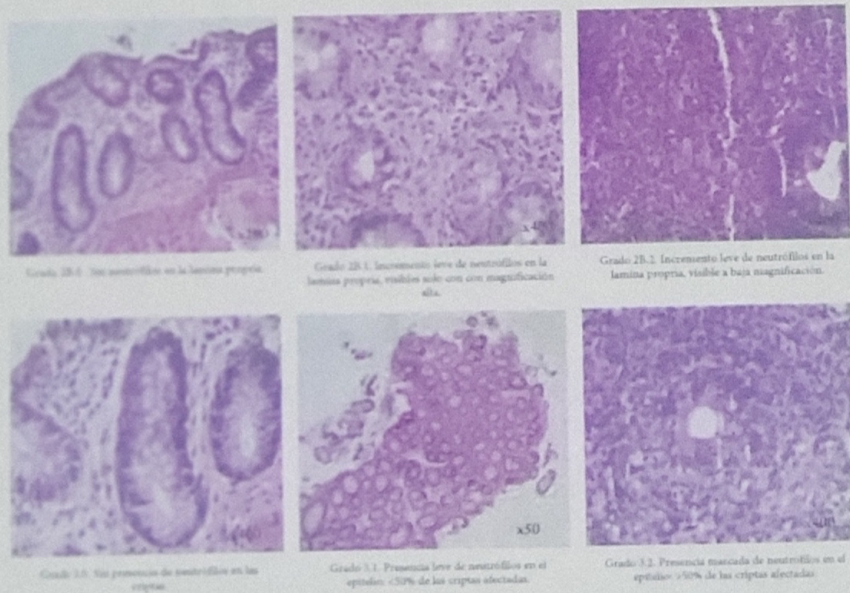
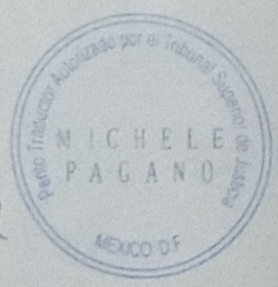


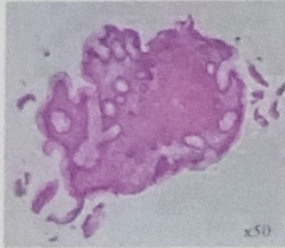
Figura 1. Continuación

*Michele Pagano*

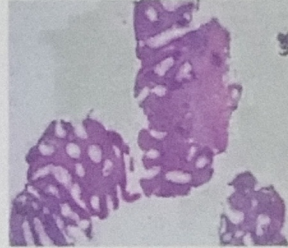




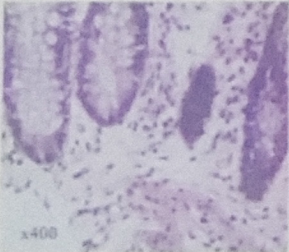
Grado 0.0. Sin anomalías.



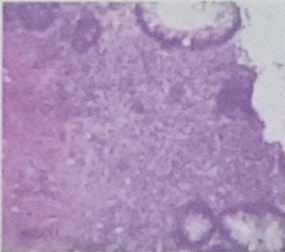
Grado 0.1. Anomalías en la arquitectura.



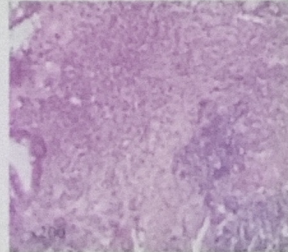
Grado 0.2. Anomalías en la arquitectura e infiltrado celular mononuclear crónico.



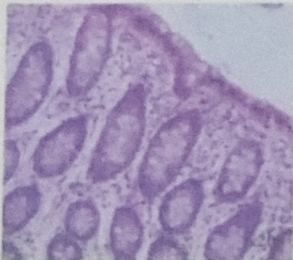
Grado 1.0. Sin presencia de células de plasma alrededor o debajo de las criptas.



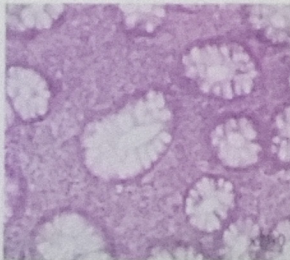
Grado 1.1. Plasmocitosis basal en una única posición en un único fragmento de tejido (focal).



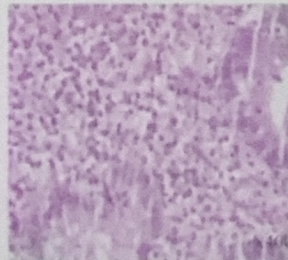
Grado 1.2. Plasmocitosis basal en múltiples fragmentos en una o múltiples laminitas (multifocal).



Grado 2A.0. Sin incremento en el número de eosinófilos en la lamina propia.

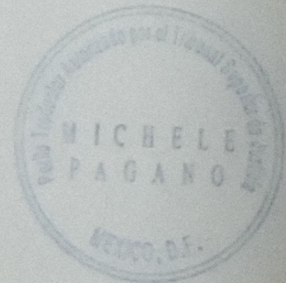


Grado 2A.1. Incremento leve de los eosinófilos: un grupo compacto de eosinófilos en la lamina propia.



Grado 2A.2. Incremento marcado de los eosinófilos: presencia difusa de eosinófilos en la lamina propia.

Figura 1. escala de Geboes simplificada



El suscrito, Michele Pagano, Perito Traductor, debidamente autorizado por el Tribunal Superior de Justicia de la Ciudad de México, con base en el Boletín Judicial No. 29-01/2018, CERTIFICA: que la traducción que antecede es, a mi leal saber y entender, traducción fiel y correcta del documento original en INGLÉS que tuve a la vista.

Ciudad de México, a 3 de SEPTIEMBRE de 2020.

Datos de contacto:

Dirección: Alberto J. Pani 54, Cd. Satélite, 53100 Naucalpan de Juárez, Estado de México  
Correo electrónico: cotizaciones@driem.com.mx Tel.: (55) 3093-7436

## ANEXO 2:

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa

Nombre: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_  
 Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_  
 Lugar de residencia: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Fecha de diagnóstico inicial: \_\_\_\_\_  
 Fecha de procedimiento: \_\_\_\_\_  
 Loc. Anatómica: Ileon: \_\_\_\_\_ Colon: \_\_\_\_\_

SUBÍNDICE ENDOSCÓPICO DE MAYO	
<b>NORMAL</b>	<b>0</b>
No friabilidad de la mucosa	
Patrón vascular intacto	
<b>LEVE</b>	<b>1</b>
Eritema	
Disminución del patrón vascular	
Friabilidad leve	
<b>MODERADA</b>	<b>2</b>
Eritema marcado	
Patrón vascular ausente	
Friabilidad	
Erosiones	
<b>SEVERA</b>	<b>3</b>
Eritema	
Marcas vasculares ausentes	
Friabilidad	
Sangrado / erosiones	

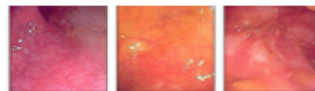
PUNTAJE TOTAL: \_\_\_\_\_

#### HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS:

#### ESCALA ENDOSCÓPICA DE MAYO

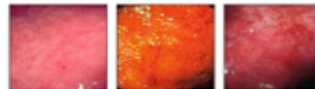
##### Mayo 0

Mucosa normal enfermedad inactiva



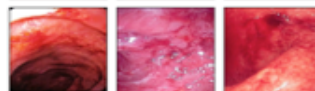
##### Mayo 1

Enfermedad Leve (eritema, disminución en patrón vascular, friabilidad leve)



##### Mayo 2

Actividad moderada (eritema marcado, ausencia de patrón vascular; friabilidad, erosiones).



##### Mayo 3

Enfermedad severa (sangrado espontáneo, ulceraciones).



1



**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**Correlación entre el subíndice endoscópico de Mayo y la Escala Simplificada de Geboes en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa**

Nombre: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Fecha de Diagnóstico inicial: \_\_\_\_\_  
 Fecha de procedimiento: \_\_\_\_\_  
 PQ: \_\_\_\_\_  
 Loc. Anatómica: Ileon: \_\_\_\_\_ Colon: \_\_\_\_\_  
 Observador: 1 ó 2

<b>ESCALA SIMPLIFICADA DE GEBOES</b>	
<b>GRADO 0</b>	<b>SIN ACTIVIDAD INFLAMATORIA</b>
0.0	Sin anormalidades
0.1	Presencia de cambio en la arquitectura
0.2	Presencia de cambio en la arquitectura e infiltrado celular mononuclear
<b>GRADO 1</b>	<b>PLASMOCITOSIS BASAL</b>
1.0	Sin incremento
1.2	Incremento leve
1.3	Incremento marcado
<b>GRADO 2 A</b>	<b>EOSINOFILOS EN LA LÁMINA PROPIA</b>
2 A 0	Sin incremento
2 A 1	Incremento leve
2 A 2	Incremento marcado
<b>GRADO 2 B</b>	<b>NEUTROFILOS EN LAMINA PROPIA</b>
2 B 0	Sin incremento
2 B 1	Incremento leve
2 B 2	Incremento marcado
<b>GRADO 3</b>	<b>NEUTROFILOS EN EL EPITELIO</b>
3.0	Ninguno
3.1	<50% de las criptas afectadas
3.2	>50% de las criptas afectadas
<b>GRADO 4</b>	<b>LESIÓN EPITELIAL (EN LA CRIPTA Y EN LA SUPERFICIE DEL EPITELIO)</b>
4.0	Ninguna
4.1	Atenuación marcada
4.2	Destrucción probable de la cripta: erosiones propables
4.3	Destrucción evidente de la cripta: erosiones evidentes
4.4	Tejido ulcerado o de granulación

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Jevon GP, Madhur R. Endoscopic and histologic findings in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6(3):174-180.
2. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-1321.
3. Sánchez Sánchez C, Marín-Jiménez I, Álvarez Beltrán M. Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. 2013.
4. Pizarro G, Quera R, Figueroa C. Factores pronósticos en colitis ulcerosa de reciente diagnóstico. *Rev Médica Chile.* 2017;145(10):1319-1329.
5. Pai RK, Jairath V, Vande Casteele N, Rieder F, Parker CE, Lauwers GY. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(6):887-898.
6. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2012 ;6(10):991-1030.
7. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol México.* 2018;83(2):144-167.
8. Geboes K. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;47(3):404-409.
9. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, Baker KA, MacDonald JK, Zou G, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane IBD Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ; 5(3):1-34.
10. Geboes K. Histopathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2003 1: 3(18):255-276.

11. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, Lemmens B, Sagaert X, Bessissow T, et al. A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;(29):305-313.
12. Morales Polanco S, Waller González LA. Validación del Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerativa para la población mexicana. *Endoscopia* 2016;28(1):2-8.
13. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, Zholudev A, Friedman S, Wang HH, et al. Pediatric Patients With Untreated Ulcerative Colitis May Present Initially With Unusual Morphologic Findings: *Am J Surg Pathol* . 2004;28(2):190-197.
14. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;16(1):1-42.
15. Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*.2015;9(10):846-852.
16. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1101-1121.
17. Osada T, Ohkusa T, Okayasu I, Yoshida T, Hirai S, Beppu K, et al. Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*.2008;(23):262-267.
18. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*.2012; 61(4):535-542.
19. Kerur B, Litman HJ, Stern JB, Weber S, Lightdale JR, Rufo PA, et al. Correlation of endoscopic disease severity with pediatric ulcerative colitis activity index score in

children and young adults with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.*2017;23(18):3322-3329.

20. Villanacci V. Histological healing in inflammatory bowel disease: A still unfulfilled promise. *World J Gastroenterol.* 2013;19(7):968-978.
21. Kovach AE, Moulton DE, Plummer WD, Dupont WD, Pacheco MC. Correlation of Endoscopic and Histologic Severity Scores in Pediatric Ulcerative Colitis at First Presentation. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* abril de 2019;22(2):106-111.
22. Grez C, Ossa JC. Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría, una revisión. *Rev Médica Clínica Las Condes.*2019;30(5):372-382.
23. Ye Y, Manne S, Treem WR, Bennett D. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Pediatric and Adult Populations: Recent Estimates From Large National Databases in the United States, 2007–2016. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26 (4): 619-625.
24. Larrosa-Haro A, Abundis-Castro L, Contreras MB, Gallo MJ, Peña-Quintana L, Targa Ferreira CH, et al. Tendencia epidemiológica de la enfermedad intestinal inflamatoria en pacientes pediátricos en América Latina: Grupo de Trabajo en Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Rev Gastroenterol México.* 2020;85(2)1-7.
25. Moran CJ. Very early onset inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg.*2017; 26(6):356-369.
26. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(5):411-422
27. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients.* 2020; 12(2):372-383.

28. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(21):2570-2578.
29. Bass JA, Friesen CA, Deacy AD, Neilan NA, Bracken JM, Shakhnovich V, et al. Investigation of potential early Histologic markers of pediatric inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.*2015;15(1):129: 2-7.
30. Boyle B, Collins MH, Wang Z, Mack D, Griffiths A, Sauer C, et al. Histologic Correlates of Clinical and Endoscopic Severity in Children Newly Diagnosed With Ulcerative Colitis: *Am J Surg Pathol.*2017;41(11):1491-1498.