



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



**TITULO**

**“Prevalencia de neoplasia en la enfermedad inflamatoria intestinal en  
pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI,  
casuística de 5 años”**

**TESIS**

Que presenta:

**Dr. Medina Cervantes José Manuel**

Para obtener el título de especialidad médica en

**Anatomía Patológica**

Asesora:

**Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales**

---

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“PREVALENCIA DE NEOPLASIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL EN PACIENTES TRATADOS EN LA UMAE HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES SIGLO XXI, CASUÍSTICA DE 5 AÑOS”**

**DOCTORA**

**Victoria Mendoza Zubieta**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DOCTORA**

**Rocío Lorena Arreola Rosales**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ESPECIALIZACION EN  
ANATOMIA PATOLOGICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "R. Arreola Rosales", written over a horizontal line.

**DOCTORA**

**Rocío Lorena Arreola Rosales**

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
ASESORA DE INVESTIGACIÓN

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "R. Arreola Rosales", written over a horizontal line.

**Número de registro: R-2021-3601-094**

22/6/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 22 de junio de 2021**

**Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Prevalencia de neoplasia en la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI, casuística de 5 años**" 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-2021-3601-094

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

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

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **Dedicatoria:**

El siguiente trabajo está dedicado a mis padres Alicia y Valentín por ser mi apoyo y motivación a lo largo de toda mi vida, a mi hermana Maricruz por ser comprensiva con mis ideas, a mis tíos Alejandra y Miguel por su paciencia y apoyo.

Quisiera dedicar otras palabras a esa persona radiante, simbolizada en una paloma blanca, representa fe y confianza, me inspira a dar lo mejor, pero también saca lo peor de mí, me muestra mis límites y espero algún día inspirarla de igual manera.

## **Agradecimientos:**

Agradezco a mi asesora de tesis **Dra. Rocío Lorena Arreola Rosales**, por su confianza, cordialidad, liderazgo, paciencia y enseñanzas.

Agradezco a **Marco Antonio Aguilar Urbano** histotecnólogo especialista en inmunohistoquímica y a **Martha Mónica Morales Mora** histotecnóloga por su dedicación y apoyo durante la realización de este trabajo.

Agradezco a mis profesores por su tiempo y enseñanzas, a mis compañeros de residencia por ese ambiente tan único de nuestro R1, a mis R2, aunque fue escaso el tiempo, la convivencia fue buena, a los actuales R1 por su resiliencia, peculiaridades y apoyo. También agradezco a los residentes de otras especialidades que rotaron con nosotros, que se tomaron el tiempo de involucrarse con la especialidad formando parte de nosotros durante su estancia, por último y no menos importante agradezco a mis compañeros de trabajo como histotecnólogos, servicios básicos, ayudantes de autopsia y AUO, quienes son parte fundamental en el flujo de trabajo.

Agradezco a todo aquel que se tomó la molestia de enseñarme algo, darme un consejo o ayuda de cualquier tipo, no solo académico. Quien demuestra ese tipo de humanidad siempre será recordado.

**ÍNDICE**

	<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	Resumen	6
<b>2</b>	Marco teórico	9
<b>3</b>	Planteamiento del problema	22
<b>4</b>	Justificación	23
<b>5</b>	Pregunta de investigación	25
<b>6</b>	Objetivos	25
<b>7</b>	Material y métodos	26
<b>8</b>	Diseño de estudio	26
<b>9</b>	Criterios de selección	26
<b>10</b>	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	27
<b>11</b>	Definición de variables	28
<b>12</b>	Aspectos éticos	29
<b>13</b>	Resultados	35
<b>14</b>	Discusión	50
<b>15</b>	Conclusión	53
<b>16</b>	Bibliografía	57
<b>17</b>	Anexos	61

## **RESUMEN:**

**TÍTULO:** “Prevalencia de neoplasia en la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI, casuística de 5 años”

**INTRODUCCIÓN:** La prevalencia de neoplasia en la enfermedad inflamatoria intestinal depende en su mayoría si se trata de colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), enfermedad de Crohn o no se han establecido bien los criterios tanto clínicos, endoscópicos o histológicos de alguna de las dos variantes, de tal manera que se clasifican como colitis indeterminada, que posteriormente conforme evoluciona la enfermedad se podrá diagnosticar en alguna de las dos entidades. La prevalencia de neoplasia es mayor en la colitis ulcerativa crónica idiopática que en enfermedad de Crohn, también es de inicio mas temprano y los tratamientos son distintos, por ello es importante un adecuado muestreo y evaluación endoscópica para un buen histológico y ofrecer un tratamiento oportuno y de calidad.

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de lesión neoplásica en los pacientes diagnosticados con EII (CUCI y Crohn) mediante criterios histológicos de displasia y carcinoma in situ en biopsias de mapeo colónico obtenidas por endoscopia clasificándolas en lesiones con displasia de bajo, alto grado o carcinoma in situ.

## **MATERIAL Y MÉTODO:**

**Tipo de estudio:** Retrospectivo para determinar la prevalencia de neoplasia en pacientes diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal usando criterios histológicos para clasificarla en displasia de bajo grado, displasia de alto grado o carcinoma in situ previamente diagnosticados mediante el uso de biopsias endoscópicas, además de tener un mínimo de 8 años de diagnóstico desde el inicio de los síntomas y su seguimiento endoscópico ya que se ha observado mayor prevalencia de neoplasia en este grupo de pacientes en ese lapso de tiempo aunado a otros factores como la actividad de la enfermedad, el uso de ciertos medicamentos, inicio a edad temprana y antecedentes de carcinoma colorrectal asociado o alguna otra neoplasia sincrónica o metacrónica. Se

revisarán tanto los resultados de los reportes de las biopsias endoscópicas como las laminillas de estos pacientes del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre de 2015 (casuística de 5 años) del HE UMAE CMN SXXI IMSS. Se realizará una evaluación entre el número de biopsias que dieron positivo para algún tipo de lesión neoplásica y cuáles no, además de reclasificar de acuerdo con los criterios histológicos de displasia de bajo grado, alto grado y carcinoma in situ para obtener la prevalencia.

### **RECURSOS E INFRAESTRUCTURA**

Se utilizarán los reportes histopatológicos de los pacientes previamente diagnosticados con EII (CUCI y Crohn) que cumplan por lo menos con un periodo de 8 años de diagnóstico y se mantengan en vigilancia endoscópica así como las laminillas del material obtenido mediante mapeo colónico durante el periodo de 01 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2015, los cuales serán analizados por un médico anatomopatólogo adscrito al servicio de anatomía patológica y un residente de tercer año de anatomía patológica.

### **EXPERIENCIA DEL GRUPO Y TIEMPO A DESARROLLARSE**

El equipo conformado para la evaluación de este material está capacitado, calificado y cuenta con experiencia en estos casos, se planteará también la mejor metodología y tipo de investigación para el propósito de este estudio. Se cuenta con el equipo suficiente como microscopios, un archivo de reportes y de laminillas accesibles. Se analizarán los casos de pacientes con EII (CUCI y Crohn) con al menos 8 años diagnóstico para determinar la prevalencia de lesión neoplásica del 01 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2015 (casuística de 5 años).

**ASPECTOS ETICOS:** 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 reportes histopatológicos y revisión de laminillas.



## Datos de los investigadores

1. Datos del alumno (Autor)	
Apellido paterno	Medina
Apellido materno	Cervantes
Nombre (s)	José Manuel
Teléfono	55 70 47 46 46
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico cirujano especialista en Anatomía Patológica
No de cuenta	97374628
2. Datos del asesor	
Apellido paterno	Arreola
Apellido materno	Rosales
Nombres (s)	Rocío Lorena
3. Datos de la tesis	
Título	<b>“Prevalencia de neoplasia en la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI, casuística de 5 años”</b>
No. de páginas	61
Año	FEBRERO 2022
NÚMERO DE REGISTRO	R-2021-3601-094

## MARCO TEÓRICO

### Introducción:

El estudio de las lesiones neoplásicas en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), clasificación y detección oportuna durante el seguimiento puede mejorar notablemente la calidad de vida, disminuir el riesgo de desarrollo de carcinoma colorrectal (CCR) y búsqueda de nuevos blancos terapéuticos, ya que se ha demostrado que a pesar de compartir ciertas características histológicas y clasificarse tanto en displasia de bajo, alto grado y carcinoma, existen mecanismos moleculares que conllevan al desarrollo de CCR, la distribución, factores de riesgo asociados y contexto clínico varían en el desarrollo de estas lesiones neoplásicas esporádicas y asociadas a EII e incluso variaciones en estos factores en la enfermedad de Crohn y Colitis ulcerativa crónica idiopática ambos espectros de la anterior mencionada EII. El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de las diferentes lesiones neoplásicas tanto en la EII (CUCI y Crohn), ver si existe una diferencia significativa entre estas dos entidades y cuál es la que tiene mayor progresión a CCR en población del Centro Médico Nacional Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda.

### Desarrollo de displasia en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal:

Menos del 1% de los CCR en EU están asociados a EII, el primero fue documentado por Crohn y Rosenberg en un paciente con CUCI en 1945, posteriormente Warren y Sommers fueron los primeros en documentarlo en un paciente con enfermedad de Crohn.<sup>1,2</sup> En pacientes con Crohn y colitis ulcerosa crónica idiopática existe un mayor riesgo de desarrollar displasia y carcinoma, el cual está influenciado por numerosos factores como los diferentes protocolos de muestreo, tipo de técnica endoscópica, diagnóstico oportuno de EII, tratamiento correcto, métodos diagnósticos para detectar neoplasia y una buena evaluación histológica.<sup>1</sup>

Numerosos estudios demuestran que hay una estrecha relación entre la EII y el carcinoma.<sup>2,3,4</sup> Los pacientes con Crohn tienen el mismo riesgo de cáncer que los pacientes con CUCI si cumplen con los siguientes criterios, misma extensión y gravedad de enfermedad, pero aun así la mayor incidencia se presenta en pacientes con CUCI, por el grado de inflamación y desarrollo temprano de los síntomas que muchas veces no son tratados precozmente.<sup>1y2</sup> El riesgo de CCR aumenta con el inicio temprano de la enfermedad, mayor grado de actividad, gravedad, extensión (la pancolitis tiene mayor riesgo), la asociación con colangitis biliar primaria y antecedentes familiares de CCR, no es algo infrecuente el desarrollo de carcinoma colorrectal esporádico en cualquiera de los dos grupos.<sup>5y6</sup> El riesgo de neoplasia aumenta significativamente después de los 8 años a 10 años de enfermedad, aproximadamente un 0,5 a 1% anual llegando hasta 20% y a los 30 años de diagnóstico aumenta hasta 20 veces más que la población general, con una edad media de 50 años significativamente más joven, es por ello que los protocolos de vigilancia y la toma de biopsias es vital para la detección de lesión neoplásica.<sup>5,6y7</sup> El CCR suele estar precedido por displasia por ello es importante determinar su presencia y clasificarla correctamente, también determinar si es unifocal, multifocal o si se encuentra cerca, lejos o dentro de la zona con inflamación.

### **Patogénesis:**

Distintas investigaciones han demostrado que la patogénesis en el CCR asociado a EII es distinta a la descrita en las lesiones neoplásicas esporádicas, como diferencias en la frecuencia y asociación de mutaciones del gen APC y KRAS, LOH del cromosoma 18q, mutaciones de BCL2 y alteraciones de la vía de  $\beta$ -catenina que son menos frecuentes en las neoplasias asociadas a EII.<sup>6,8y9</sup> Por el contrario, las alteraciones de CDKN1A, CDKN1B y CDKN2A son más frecuentes.<sup>6</sup> Otros factores como mutaciones TP53, pérdida del cromosoma 9p (locus del gen de CDKN2A) y la aneuploidía están más asociados a neoplasia en EII que en CCR esporádico.<sup>10 y 11</sup> Estas diferencias nos podrían ayudar en un futuro a clasificar con mayor precisión este tipo de neoplasias y buscar blancos terapéuticos o tratamientos quirúrgicos más oportunos, o distinguir displasia de bajo grado de cambios reactivos acentuados en las zo-

nas de inflamación activa o las de regeneración en pacientes con tratamiento efectivo.

Aproximadamente el 25% de los CRC asociados a EII no se originan entorno a la displasia de la mucosa circundante, existe incluso evidencia de desarrollo de CCR sin evidencia de displasia de alto o de bajo grado.<sup>11</sup> El mecanismo de daño genómico acumulado en contexto de EII se relaciona a los cambios provocados por el constante recambio, reparación y liberación de sustancias nocivas para la mucosa por un mecanismo autoinmune particularmente daño oxidativo del ADN inducido por la formación de radicales libres, estos daños conllevan a alteraciones en la morfología de la célula en general que pueden ser tan sutiles que muchas veces pasan desapercibidos.<sup>11,12 y 13</sup> En pacientes con CUCI y Crohn existen asociados múltiples cánceres sincrónicos significativamente más frecuentes que el CCR no esporádico, colangitis biliar primaria o neoplasias linfoides incluso al uso de ciertos medicamentos inmunosupresores.<sup>11</sup> El CCR asociado a EII tiene una distribución más uniforme y más probabilidades de manifestarse en etapa avanzada, así como de surgir con mayor frecuencia del colon izquierdo a diferencia de su contraparte esporádica, también se han observado con mayor prevalencia otras variantes morfológicas de carcinoma colorrectal, entre ellas con células en anillo de sello hasta en 30%, los carcinomas mucinosos en 20 a 50% en comparación con un 10% en los casos esporádicos.<sup>12y13</sup> Los carcinomas asociados con EII están muy bien diferenciados, compuestos por glándulas pequeñas y medianas, redondas o tubulares, núcleos de bajo grado y desmoplasia mínima, denominándose adenocarcinoma tubuloglandular de bajo grado, que se desarrollan directamente de displasia de bajo grado, reforzando la tendencia de realizar colectomía en pacientes con colitis ulcerosa aun con displasia de bajo grado.<sup>1,2,5</sup> De igual modo se ha observado una mayor heterogeneidad tumoral en los carcinomas asociados a EII comparados con los esporádicos.<sup>1y13</sup> Los pacientes con enfermedad de Crohn desarrollan CCR a una edad más avanzada (pero más joven que la población general) con afección anal o región perianal y fisuras o fístulas de larga evolución que culminan en carcinoma de células escamosas, a diferencia de los pacientes con colitis ulcerosa donde la afección es más temprana, sin fístulas, mayor afección en sigmoides.<sup>13y14</sup>

## **Características de la displasia de EII**

La displasia se define como epitelio neoplásico, definido por cambios celulares y arquitecturales y confinado a la membrana basal.<sup>2y3</sup> La displasia está presente en hasta el 90% de pacientes con CUCI y hasta el 87% de los pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y puede ocurrir en cualquier parte del colon, pero a menudo es paralelo a la ubicación del cáncer; puede ocurrir aislado o más a menudo multifocal y rara vez difusa.<sup>2,15y16</sup> Macroscópicamente (endoscopia) la displasia se clasifica como plana o elevada y esta última se conoce como lesión o masa asociada a la displasia (DALM), esta clasificación es importante durante la toma de biopsias, ya que es más probable que se tome biopsia o se reseque una lesión pediculada o visible a diferencia de las lesiones planas que son poco visibles y en ocasiones pasan desapercibidas por factores como la experiencia del endoscopista, tipo de endoscopio, preparación adecuada del paciente entre otras.<sup>2,3,15 y 16</sup>

En la EII (CUCI y EC), el CCR se desarrolla tras una serie de eventos o pasos por daño acumulativo en el DNA que inician con inflamación persistente, posteriormente displasia de bajo o alto grado, que culminan en adenocarcinoma, no siempre pasando de displasia de bajo grado a alto grado.<sup>1,2y3</sup> La displasia es el mejor marcador de riesgo de progresión a carcinoma en pacientes con EII (presente en aproximadamente 90 % de los casos y su ausencia no descarta la posibilidad de carcinoma), el desarrollo de carcinoma aun sin evidencia microscópica de displasia o con solo displasia de bajo grado, puede deberse a la sutileza de los cambios entre epitelio reactivo-regenerativo y displasia de bajo grado, el tipo de muestreo, las condiciones para la toma de muestras, el tipo de mapeo, si es multifocal etc.<sup>2,3,15 y 16</sup> Mediante endoscopia, la displasia puede presentarse como lesiones “visibles” y aquellas “no visibles”.<sup>5y15</sup>

Las lesiones microscópicas se evalúan según las clasificaciones de Viena o de Riddell.<sup>2</sup>

Clasificación de Viena (5 categorías):

- Negativo para neoplasia/displasia.
- Indefinido para displasia/neoplasia.
- Neoplasia no invasiva de bajo grado.
- Neoplasia no invasiva de alto grado.
- Neoplasia invasiva.

Clasificación de Riddell (4 categorías, no contempla al carcinoma invasor):

- Negativo para displasia.
- Indefinido para displasia.
- DBG.
- DAG.

En algunas circunstancias la distinción entre displasia de bajo grado y lesiones reactivas/reparativas y la displasia de alto grado con el carcinoma micro invasor es muy compleja, requiere una segunda opinión de un segundo patólogo o de un patólogo gastrointestinal experto.<sup>17y18</sup> Para poder diferenciar con mayor precisión estos casos, se han evaluado marcadores moleculares y no moleculares, con resultados útiles respecto al uso de la 2-metilacil-CoA racemasa (AMACR) con una sensibilidad para las DBG del 96 % y del 80 % para la DAG y especificidad cercana al 100 % para la DBG.<sup>19y20</sup> Sin embargo, su uso aún no está establecido y necesitan más estudios para evaluar el costo y beneficio. La historia natural de la displasia no está claramente definida y tiene varias limitaciones, existen factores como por ejemplo donde el CCR se desarrolla en 10-25 % de pacientes en ausencia de antecedentes de displasia y otros donde se origina desde una DBG en ausencia de DAG, algunos de estos factores son la displasia indeterminada, que supone un problema para establecer su verdadera existencia y cuando se diagnostica, la progresión a DAG y CCR es del 13 al 28%. Por tanto, es útil diferenciar de los cambios reactivos-reparativos del proceso inflamatorio y el riesgo de DAG y CCR es de 29 % y 16 % respectivamente cuando

se reporta como indeterminado para displasia. Otros dos factores importantes que considerar es la presencia de displasia recurrente (DBG en dos colonoscopias consecutivas, la cual influye en la indicación de colectomía) y la focalidad de la displasia (la multifocalidad de una DAG es indicación de colectomía en algunos estudios).<sup>19,20,21</sup> La displasia en la EII inicialmente se divide en dos categorías, las lesiones no visibles (diagnosticadas mediante uso de biopsias aleatorias) y las visibles (diagnosticadas por biopsias dirigidas). El porcentaje de lesiones detectables endoscópicamente oscila entre el 60 y el 90 % , lo cual limita el uso de toma de biopsias aleatorias y nos indica de forma indirecta que debemos optimizar el muestreo y toma de tejido.<sup>19</sup>

A las lesiones displásicas visibles endoscópicamente, se les denominó inicialmente como displasia asociada a lesión mucosa/masa (DALM), que posteriormente basadas en sus características morfológicas endoscópicas, se clasificaron en lesiones planas o pediculadas, que tienen bordes bien delimitados, similares a los adenomas de los pacientes sin EII (adenoma like lesión "ALM"/lesión similar a adenoma o lesión con morfología de adenoma) y otras más complejas (irregulares, extensas, de bordes mal definidos, ulcerados y asociados a estenosis) denominadas: non-ALM o DALM. Las ALM en su mayoría son resecables endoscópicamente mientras que las DALM o non-ALM son indicación de cirugía, porque no están bien delimitadas y no son muy visibles endoscópicamente.<sup>5,15,16</sup> Otros autores hacen la clasificación de las lesiones elevadas en ALM (según los criterios anteriores) y DALM basándose en la morfología y/o existencia de displasia en la mucosa circundante a la lesión y otros autores también consideran la ubicación de las lesiones ALM, si están presentes o no en áreas con actividad inflamatoria.<sup>2,3,15,16y17</sup> Para concluir la clasificación en ALM y DALM es subjetiva, con mucha variabilidad interobservador y poco exacta, por lo que la biopsia sigue siendo el mejor método para clasificar las lesiones displásicas, actualmente en algunos países las clasificaciones se utilizan para establecer el potencial de resecabilidad endoscópica y no como factor pronóstico.<sup>20</sup>

Con respecto a la distribución anatómica de displasia en algunos estudios se encontró que en CUCI, la displasia de bajo grado fue de 68% en colon distal, y 52% (de

47-62%) de los CCR ocurrieron en sigmoides y en un estudio prospectivo de 20 años y un análisis de 30 años de colonoscopia mostró que 44% y 58.6% de las lesiones displásicas ocurrieron en el rectosigmoides respectivamente.<sup>22y23</sup> La afección del colon distal fue de 64.4% en el rectosigmoides y de 10.2% en el colon descendente y el 25,4% colon ascendente, ciego y transversal.<sup>22y24</sup>

En la EC, la displasia también ocurre con mayor frecuencia en rectosigmoides. La displasia localizada distalmente al cáncer se ha identificado en 38% a 41% e independientemente de la ubicación del tumor primario, la displasia o carcinoma siempre se desarrolla en áreas de colitis activa, como en CUCI.<sup>25</sup> En un estudio la displasia se encontró dentro de la zona con mayor actividad inflamatoria junto al carcinoma en 87% de los casos y fuera de la zona con inflamación en 41% de los casos. En el adenocarcinoma relacionado con EC, el 27% ocurrió en intestino delgado y el 73% ocurrió en colon, el 44% de los pacientes mostraron displasia multifocal y/o cáncer en segmentos no afectados por enfermedad activa o colitis.<sup>22,23,24y25</sup>

Los casos indefinidos para la displasia se clasifican de esa manera cuando los criterios para la displasia de bajo grado no son suficientes o están presentes pero debido a otros factores como inflamación, ulceración o artefactos técnicos el diagnóstico no puede establecerse con certeza.<sup>2,11y12</sup>

Los cambios regenerativos muestran agrandamiento y tamaño variable de los núcleos, estratificación nuclear, nucleolos prominentes y mitosis. Estos cambios se superponen con la displasia de bajo grado, en otros casos el tipo de corte histológico, procesamiento, artificios por toma de muestra etc., pueden interferir con la interpretación correcta del espécimen además de la experiencia del patólogo que revise el caso.<sup>11y12</sup> En general, cuando observamos maduración del epitelio superficial nos indica que se trata de algo reactivo y se debe tomar en cuenta dependiendo el contexto, en la displasia de bajo grado las criptas muestran una configuración tubular y/o vellosa o una cripta sin alteraciones con luz serrada y agrupamiento de estas, las células neoplásicas tienen núcleos alargados, acigarrados, aumento de la relación núcleo citoplasma, hipercromasia, nucleolos individuales o múltiples hipereosinofílicos, disminución de la producción de mucina y estos cambios abarcan tanto el epitelio superficial como la base de la cripta.<sup>2,11,12y13</sup> Las mitosis pueden ser abundantes,



pero no atípicas las cuales son menos comunes que en la displasia de alto grado o en el carcinoma. Los núcleos se limitan generalmente a la mitad basal de la célula o a los 2/3 inferiores del citoplasma, no se sobreponen las glándulas, no tienen arquitectura o patrones complejos como, agrupamiento, morfología cribiforme o espaldita con espaldita.<sup>2,11y12</sup> Otras características de la displasia de bajo grado incluyen metaplasia de células neuroendocrinas y células de Paneth. Con la progresión de la displasia de bajo grado a alto grado, las células adquieren más atipia, caracterizada por núcleos pleomórficos e hipercromáticos, pérdida de polaridad nuclear, un patrón de cromatina más "abierto" con nucleolos, estratificación nuclear de espesor completo.<sup>2,11,12y13</sup> Arquitectalmente las glándulas se disponen espaldita con espaldita o cribiformes, mitosis tanto típicas como atípicas por lo general están presentes en ambas porciones superiores e inferiores de las criptas y en la superficie del epitelio.<sup>2,11y12</sup> Como regla general debemos tomar más de un criterio o dos para designar una biopsia con displasia de alto grado.

El carcinoma intramucoso se define por la presencia de células o glándulas que han invadido, pero no llegan más allá de la lámina propia o muscular de la mucosa.<sup>1,2,3</sup> Patrones comunes de invasión temprana incluyen, infiltración de una sola célula o glándulas pequeñas con contornos irregulares, patrón cribiforme y bordes empujantes. La desmoplasia está ausente cuando el carcinoma se limita a la mucosa.<sup>2y3</sup>

Algunos pacientes pueden desarrollar algún tipo de lesión serrada con displasia o sin displasia, que van desde pólipos hiperplásicos y convencional hasta adenomas serrados tradicionales (TSA) que son idénticos a los encontrados de manera esporádica en las neoplasias no relacionadas a EII, en un estudio se demostró su prevalencia donde los pólipos hiperplásicos representaron hasta 97%.<sup>1,2,3y11</sup>

### **Historia Natural y Tratamiento de Displasia elevada (ALD y no ALD o DALM)**

Las lesiones polipoides o elevadas se clasifican como endoscópicamente resecable o lesiones endoscópicamente no resecables de la misma la displasia plana, mencionadas anteriormente, la distinción entre ALD-DALM y el adenoma esporádico se consideró importante tiempo atrás porque las No ALD o DALM eran tratadas con colectomía, mientras que los adenomas esporádicos por polipectomía. Sin embargo,

más reciente algunos datos sugieren que los pacientes con CUCI y ALD-AML pueden ser tratados adecuadamente por polipectomía y vigilancia, independientemente de la patogénesis de la lesión. Ya que es poco frecuente que desarrollen displasia de alto grado y aunque la desarrollen no contraindica la polipectomía, en un estudio de seguimiento durante 76.5 meses en pacientes con CUCI no se observó que las ALD-AML desarrollarán CCR.<sup>2,3,15,16,17y23</sup>

Se ha informado que la tasa de desarrollo de displasia de alto grado o CCR a 5 años a partir de displasia de bajo grado es del 55%, por lo tanto, algunas instituciones recomiendan colectomía para pacientes con CUCI con displasia plana de bajo grado, particularmente si se encuentra en la colonoscopia inicial, es multifocal o se desarrolla de una manera metacrónica. Sin embargo, algunos prefieren vigilancia, algunos estudios demuestran que el 27% de los pacientes con CUCI con colectomía dentro de los 6 meses después de una biopsia diagnóstico de displasia plana de bajo grado tuvo un gran porcentaje de lesiones con displasia de alto grado o CCR en su espécimen de resección.<sup>2,3,22,23y24</sup> En contraste, la displasia plana de alto grado se asocia con una probabilidad de detectar cáncer en colectomía (40% a 67%) y de progresión al carcinoma (40% a 90% a 5 años de vigilancia), por estas razones, pacientes con displasia de grado alto, incluso si es unifocal, se refieren para colectomía.<sup>2,3,11y15</sup>

Pacientes con muestras de biopsia consideradas indefinidas para displasia debe tratarse o minimizar la actividad inflamatoria mediante el tratamiento médico, repetir la endoscopia dentro de los siguientes 6 meses ya con disminución de la actividad inflamatoria, la presencia o ausencia de displasia ser confirmado por al menos un patólogo experto en patología gastrointestinal o que tenga amplia experiencia con lesiones displásicas.<sup>5,15y16</sup> Pacientes con displasia tienen un 45% de riesgo de tener cáncer sincrónico.<sup>18,19y21</sup>

## **Vigilancia de la displasia**

La mejor forma de vigilancia o estrategias para pacientes con EII sigue siendo controvertida, depende de la sensibilidad del sistema/protocolo de detección, el riesgo de cáncer colorrectal y control de la enfermedad subyacente. Existen datos que respaldan la eficacia de la vigilancia de los pacientes con CUCI no son uniformes, pero reducen la mortalidad por carcinoma en aquellos que se someten a colectomía profiláctica, dependiendo de los hallazgos endoscópicos e histológicos que se encuentren.<sup>5,22,23y24</sup> La Asociación Americana de Gastroenterología recomienda comenzar la vigilancia después de 8 años de inicio de los síntomas ya que muchas veces no se diagnostica a tiempo y puede corresponder a un sesgo en la temporalidad de la enfermedad, este intervalo de seguimiento se precisa en pacientes con pancolitis y después de 15 años en pacientes con colitis que involucra el colon izquierdo solamente, la colonoscopia debe repetirse cada 1 a 2 años.<sup>5,y22</sup>

El muestreo de las biopsias se debe tomar por cuadrantes obteniendo tejido de cada 10 cm de mucosa entre el ciego al colon sigmoides y de cada 5 cm más distal, además de que cualquier lesión o masa sospechosa debe ser biopsiada.<sup>23,24y25</sup> En un estudio se demostró que la toma de 33 biopsias es lo ideal para detectar displasia con 90% de probabilidad y al menos se necesitan 64 muestras para detectar hasta un 95% de las lesiones displásicas, así mismo se demostró que un número mayor de biopsias no incrementa el rendimiento diagnóstico.<sup>25</sup> En todo caso si existe duda debe de confirmarse el diagnóstico con un segundo patólogo experto.<sup>17y18</sup>

En pacientes en quienes no es factible la colectomía o no la aceptan por cualquier motivo, la vigilancia se realiza cada 3 a 6 meses y se considera una buena alternativa y en los pacientes con EC se detecta displasia o CCR en el 2% al 16% durante el curso de la enfermedad durante su seguimiento.<sup>24y25</sup>

## **Enfermedad de Crohn**

Enfermedad crónica idiopática, caracterizada por recaídas y remisiones con afección desde la boca al ano, inflamación crónica, afección transmural con granulomas, fisuras, hipertrofia neuromuscular, estenosis y fístulas.<sup>2y3</sup>

Como factores etiológicos tenemos desencadenantes ambientales en individuos genéticamente predispuestos, desequilibrio en la tolerancia a microorganismos por parte del microbiota normal del intestino que actúa como un regulador del sistema inmune, existe un déficit en la respuesta de las células T CD4 y TH1. Entre otros factores de riesgo encontramos alteraciones en la permeabilidad de la barrera intestinal, tabaquismo y riesgo familiar.<sup>2y3</sup>

La incidencia es entre la segunda y tercera década de la vida (25% < 18 años), la tríada de diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, es muy ambigua, pero se presenta constantemente, clínicamente se puede presentar como inflamatoria/fibrostenótica y perforante/fistulizante con afección del 30-50% en el segmento ileocolónico, 25-40% en intestino delgado, 10-30% sólo en colon. Puede presentarse de forma extraintestinal hasta en un 50% en esófago, estómago, duodeno y ano, 25% en articulaciones, hígado, piel, ojo y aparato genitourinario.<sup>2y3</sup>

Algunos marcadores útiles son ASCA (+), ANCA (-) y alteraciones como anemia por deficiencia de hierro. El tratamiento consiste en esteroides, salicilatos, inmunomoduladores, biológicos y cirugía en casos de absceso, perforación, obstrucción y detección de lesiones neoplásicas.<sup>2,3y5</sup>

Macroscópicamente se observan úlceras aftosas, fisuras, aspecto mucoso de empedrado, pseudopólipos y microscópicamente con granulomas, abscesos crípticos, criptitis, linfoplasmocitosis basal y en lámina propia, metaplasia de células de Paneth, fibrosis submucosa, hipertrofia neuromuscular de la pared e inflamación crónica transmural.<sup>2y3</sup>

### **Enfermedad de Crohn asociada a adenocarcinoma.**

Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen mayor riesgo de desarrollo de neoplasia en colon e intestino delgado, la incidencia de carcinoma es de 40 a 86 veces mayor en la población general, este riesgo se correlaciona con el tiempo de enfermedad y la extensión. Los factores de riesgo de carcinoma de intestino delgado incluyen enfermedad fistulosa crónica y sexo masculino y el riesgo disminuye en aquellos sometidos a resección del intestino delgado o uso de salicilatos por más de 2 años.<sup>2y3</sup> La tasa de mortalidad asociada a carcinoma es de 80%. A diferencia de los

carcinomas esporádicos del intestino delgado que normalmente involucran el duodeno, en enfermedad de Crohn surgen en áreas involucradas por enfermedad (30% yeyuno y 70% íleon).<sup>2y3</sup>

**Displasia:** El diagnóstico displasia es complicado en ocasiones debido a los cambios inflamatorios persistentes asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal. Macroscópicamente la displasia puede ser plana o elevada (polipoide) y muchas veces la pérdida del patrón de los pliegues mucosos puede ser la única manifestación y en ocasiones aún se observa granular. Se pueden observar placas, nódulos y lesiones polipoides irregulares. Microscópicamente se observan cambios en las características arquitectónicas y citológicas, que pueden semejar al adenoma, hay pleomorfismo, hiper cromasia, pérdida de la polaridad y pseudoestratificación nuclear. La displasia se clasifica en bajo o alto grado (incluido el carcinoma in situ).<sup>2,3y5</sup>

### **Adenocarcinoma:**

Macroscópicamente: son idénticos carcinomas esporádicos.

Microscópicamente: semejan a los carcinomas esporádicos con cualquier grado de diferenciación, pero con una mayor proporción de tumores bien diferenciados y mucinosos comparados con los esporádicos.<sup>2y3</sup>

### **Adenomas y lesiones displásicas con morfología de adenoma o masas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal.**

No es rara o aislada la presencia de lesiones aisladas, circunscritas, sésiles o lesiones polipoides pedunculadas con morfología de adenoma en pacientes con CUCI o Crohn y existe un dilema sobre como diagnosticar un adenoma esporádico (una lesión que se desarrolla casualmente en un paciente con EII) de una lesión displásica polipoide (que se desarrolla como consecuencia patógena de la EII subyacente). Esta última lesión se considera un tipo de displasia asociada lesión o masa (DALM), la distinción entre estos dos tipos se consideró clínicamente importante, porque los adenomas esporádicos generalmente se tratan con polipectomía y vigilancia continua, mientras que la DALM se consideró como una indicación de colectomía, en estudios recientes han demostrado el uso de polipectomía y vigilan-

cia en las dos entidades mencionadas si no hay evidencia de displasia plana (bajo o alto grado).<sup>2,3,11,15y16</sup>

Macroscópicamente los adenomas asociados a EII son endoscópica e histológicamente idénticos a los esporádicos. Las lesiones que ocurren en áreas proximales a la colitis e histológicamente confirmadas (lesiones del colon derecho en CUCI del izquierdo) se pueden diagnosticar con cierta certeza como adenomas esporádicos ya que la displasia relacionada con EII se desarrolla en áreas relacionadas con inflamación crónica.<sup>2,3y15</sup> Los pacientes con adenomas esporádicos a diferencia de las ALM ocurren en mayores de 60 años, menor actividad de enfermedad y duración de esta (menos de 10 años).<sup>18</sup>

Las ALM muestran un mayor grado de inflamación crónica en la lámina propia, criptitis y abscesos crípticos que involucran las criptas displásticas, con una mezcla de criptas benignas y displásticas en la superficie del pólipo (que no se observan en los adenomas esporádicos).<sup>15y16</sup> La displasia plana puede detectarse en la base del tallo o en torno a la mucosa subyacente al tallo, esta debe alertar al patólogo que puede ser displasia asociada a EII en lugar de un adenoma esporádico. Características como el tamaño del pólipo, arquitectura (tubular, tubulovellosa o vellosa) y grado de displasia, no son útiles para distinguir estos dos grupos de lesiones.<sup>15y16</sup> Por inmunohistoquímica, las DALM tienen inmunoreacción más marcada para TP53 y una menor intensidad a  $\beta$ -catenina a diferencia de los adenomas esporádicos.<sup>2,311,15y16</sup> Las lesiones asociadas a EII tienen mayor porcentaje de mutaciones en el cromosoma 3p y en CDKN2A, en comparación con los adenomas esporádicos.<sup>16</sup>

### **Factores de riesgo para el desarrollo de displasia y Cáncer**

Existe una amplia variabilidad en el riesgo reportado de displasia y cáncer colorrectal en EC, principalmente debido a inconsistencias en la documentación de la duración y la ubicación de la EC. Historia clínica de larga evolución, antecedentes heredofamiliares de CCR esporádico y grado o intensidad de la inflamación son factores bien estudiados que contribuyen al desarrollo de lesiones neoplásicas, entre otros factores se encuentran la localización (localizada, diseminada, tipo de segmento afectado) y edad de inicio temprano de la enfermedad.<sup>23y24</sup>

### **Colitis ulcerosa crónica idiopática:**

Se caracteriza por inflamación crónica de predominio linfoplasmocítico en la lámina propia, plasmocitosis basal, criptitis y abscesos crípticos, se observan úlceras, pólipos inflamatorios y pseudopólipos. Distorsión de la arquitectura glandular (irregulares, tortuosas, dilatadas y ramificadas), metaplasia de células de Paneth (normales en el colon ascendente y transversal hasta el ángulo esplénico). Un tratamiento eficaz puede revertir casi todos los cambios mencionados anteriormente y pueden delimitar hasta donde se encontraba la enfermedad en su etapa activa.<sup>2,3y5</sup>

La displasia se divide en:

-Bajo grado: hiper cromasia nuclear con alargamiento y pseudoestratificación, polaridad relativamente conservada, criptas con producción de mucina.

-Alto grado: arquitectura glandular compleja con criptas espaldas con espaldas o cribiformes, núcleos pleomórficos redondos con pérdida de la polaridad.

La incidencia general de cáncer colorrectal después de 25 a 35 años de UC oscila entre 3% y 43%.<sup>2,3,5,23y24</sup>

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuál es el porcentaje de pacientes con EII (CUCI y Crohn) con un mínimo de 8 años de diagnóstico que desarrollara neoplasia (displasia de bajo o alto grado) en un periodo de vigilancia de 5 años mediante el uso de mapeo colónico endoscópico en la UMAE HE CMN SXXI IMSS en un periodo de 5 años, 2010 a 2015?

## JUSTIFICACIÓN

El sistema gastrointestinal es considerado uno de los mayores órganos inmunitarios, en especial el colon, que es responsable de la producción del 80% de anticuerpos debido a su gran proporción de células plasmáticas en su lamina propia y agregados linfoides, es un sitio con constante estímulo antigénico debido a las bacterias de la flora intestinal normal que contribuyen a la homeostasis tanto local como sistémica. Debido a su basta complejidad una de las formas de estudiar este órgano es mediante la división en colon derecho e izquierdo que tienen características fisiológicas, genéticas, variaciones de microambiente, predisposición para ciertas enfermedades y lesiones neoplásicas distintas. En cuanto a las lesiones inflamatorias tenemos a la enfermedad inflamatoria intestinal que se subdivide en colitis ulcerativa crónica idiopática, enfermedad de Crohn y en los casos inclasificables como colitis indeterminada, definición que está un poco en desuso ya que representa un espectro de alguna de las dos enfermedades que aún no muestra una evolución florida.

Cada una tiene variaciones en presentación, características histológicas y localización. Así como pronósticos diferentes, la calidad de vida y el tratamiento son distintos, pero de comparten una constante, que es el desarrollo de neoplasia por el constante estímulo inflamatorio que conlleva a acumulación de cambios por diversos mecanismos, a partir de cierto tiempo aumenta considerablemente el riesgo de neoplasia por ello la importancia de establecer programas de vigilancia endoscópica oportuna, mediante diversos estudios se ha propuesto un periodo de ventana donde es más factible encontrar lesiones neoplásicas (8 a 10 años del inicio de los síntomas) independientemente del tipo de EII, aunque dependiendo de si se trata de CUCI o de enfermedad de Crohn la neoplasia puede presentarse con mayor frecuencia y en un menor tiempo. Teniendo en cuenta estas variaciones, inicio de la enfermedad, localización, tipo de EII, tipo de tratamiento, vigilancia endoscópica y reporte histopatológico se puede determinar con mayor precisión el desarrollo de lesión neoplásica, el propósito de este estudio es poder determinar qué porcentaje de pacientes derechohabientes de esta UMAE desarrollara neoplasia (displasia de



alto o de bajo grado) disminuyendo los tiempos quirúrgicos o de vigilancia adecuándolos a nuestra población, los tratamientos que ofrece la UMAE y su capacidad e atención para dar prioridad a aquellos pacientes con un riesgo mayor y seguir innovando en los métodos de detección temprana.

## **PREGUNTA INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el tipo de lesión neoplásica más frecuente en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática y enfermedad de Crohn en población derechohabiente del UMAE HE CMN SXXI, IMSS con un periodo de latencia de enfermedad de por lo menos 8 años, mediante seguimiento por toma de biopsias colorrectales obtenidas mediante mapeo colónico en un periodo de 5 años, 2010 a 2015?

## **OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar la prevalencia de lesión neoplásica en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa crónica idiopática y enfermedad de Crohn mediante el uso de biopsias colorrectales obtenidas por mapeo colónico endoscópico en población mexicana derechohabiente del Hospital de Especialidades.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar el tipo de lesión neoplásica más frecuente en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa crónica idiopática y enfermedad de Crohn
- Demostrar en cuál de los dos grupos estudiados es más frecuente la lesión neoplásica
- Analizar la concordancia entre los observadores del material de estudio y los reportes histopatológicos.
- Comparar la concordancia entre muestreo de las zonas sospechosas por endoscopia y la biopsia.

## **MATERIALES Y MÉTODO.**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO.**

Los resultados de los estudios histopatológicos y sus respectivas laminillas de población derechohabiente del Hospital de Especialidades de CMN SXXI, IMSS, diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal, ya sea colitis ulcerativa crónica idiopática o enfermedad de Crohn, con un periodo de vigilancia de la enfermedad de por lo menos 8 años, tiempo en el que según los estudios se espera el desarrollo de lesión neoplásica, en el periodo de 01 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2015, casuística de 5 años.

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

Criterios de inclusión:

1. Sin distinción de género.
2. Ser población derechohabiente del Hospital de Especialidades de CMN SXXI, IMSS.
3. Haber sido diagnosticados con colitis ulcerativa crónica idiopática o enfermedad de Crohn.
4. Contar mapeo por endoscopia inferior y toma de biopsias.

Criterios de exclusión o no inclusión:

- Pacientes con otros diagnósticos agregados que puedan obscurecer la correcta evaluación de los cambios en la mucosa como infecciones intestinales bacterianas, fúngicas o por virus, colitis pseudomembranosa e isquemia.

#### Criterios de eliminación

- Laminillas con escaso tejido
- Productos de colectomía

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Se elaborará un censo con los resultados de los pacientes diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal, que cuenten con mapeo colónico endoscópico con toma de biopsias y se tenga la sospecha de lesión neoplásica obtenidos del servicio de anatomía patológica de la UMAE HE CMN SXXI IMSS durante el periodo de 5 años, comprendido del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre de 2015.

#### **TENICAS DE RECOLECCION DE DATOS:**

Se hará muestreo no probabilístico, se revisarán los registros de los reportes de las biopsias colónicas tomadas mediante endoscopia de los pacientes con las características ya mencionadas en el periodo ya establecido y se elegirán aquellas con diagnóstico de lesión preneoplásica y neoplásica para determinar la prevalencia en cada grupo de estudio y el tipo de lesión. Se recolectarán los datos de acuerdo con el anexo B.

**VARIABLES:**

VARIABLES			
VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN / FORMA DE REPORTAR	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Folio del servicio de Anatomía Patológica	Cuantitativa discreta		Letra y número asignado a la solicitud de patología al ser entregado al servicio de patología
Clasificación de la displasia	Cualitativa ordinal	Displasia de bajo grado  Displasia de alto grado	Casos encontrados en el archivo del servicio de Anatomía Patológica de la UMAE HE CMNXXI IMSS diagnosticados como displasia de bajo o de alto grado según las características histológicas encontradas.
Sitio de toma de biopsia	Cualitativa nominal	1. Colon  2. Íleon  3. Recto	Se obtuvieron mediante la realización de la colonoscopia y examen histológico.

Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Mujer Hombre	Grupo al que pertenecen los seres humanos dependiendo de sus órganos de reproducción
Edad	Cuantitativa discreta	Años en números arábigos	Tiempo que ha vivido una persona. Edad en años en el reporte de patología
Tamaño de las biopsias	Cuantitativa continua	Milímetros en números arábigos	Medida en Milímetros de la biopsia endoscópica
Número de le- siones	Cuantitativa discreta	Número arábigo	Presencia de una o más lesiones

## **PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:**

Análisis estadístico:

Se usarán medidas de tendencia central como la moda, mediana, promedio, rangos, y proporciones. Las frecuencias relativas y absolutas serán usadas para variables categóricas. Los datos se reunirán y analizarán usando Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation ®, Redmond, WA, USA).

## **ASPECTOS ÉTICOS:**

Este protocolo de estudio de investigación cumple con el **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud** en el título segundo, De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo 1 artículo 13, 16, y 17-I; así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

No se incluirán nombres ni ningún otro dato que pueda identificar a los pacientes estudiados, sólo se utilizarán biopsias de bases de datos ya existentes en el servicio de Patología, identificadas con números de folio para preservar la privacidad del paciente.

**ARTÍCULO 13.-** En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

**ARTÍCULO 16.-** En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

**ARTÍCULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

**I.- Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## **DECLARACION DE HELSINKI**

El progreso de la medicina se basa en la investigación, en último término debe incluir estudios en humanos. Las personas que están sobre presentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación. En la práctica de la medicina y la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algún riesgo y costo. Todo protocolo de investigación debe ser sometido a la aprobación de un comité de ética de investigación antes de iniciar el estudio. Se deben considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país. No se puede realizar ningún cambio en el protocolo sin antes ser aprobado por el comité de ética.

Para la investigación médica que involucre material o datos humanos identificables, el médico debe pedir el consentimiento para la recolección de datos, análisis, almacenamiento realización.



### **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:**

Se revisarán los reportes de diagnóstico histopatológico para lo que se utilizará un médico anatomopatólogo adscrito al servicio de anatomía patológica y un residente de tercer año de anatomía patológica, para la revisión de los mismos.

El personal participante, está ampliamente calificado ya que es factor decisivo para la correcta interpretación y evaluación del material de revisión, entre otros factores se tendrá en cuenta que solo son dos, el número de material a analizar, sus funciones y el tiempo que dedicaran al proyecto, para la mejor organización posible.

Equipo Investigador:

- **Dra. Arreola Rosales Rocío Lorena anatomopatólogo jefe adscrita al servicio de anatomía patológica UMAE HE CMN SXXI IMSS.**
- **Dr. Medina Cervantes José Manuel residente de tercer año de la especialidad en anatomía patológica.**

Número de horas por semana: 100 horas

### **RECURSOS MATERIALES:**

Los reportes de diagnóstico histopatológico y laminillas que se encuentran en el archivo del laboratorio de anatomía patológica. Ya se cuenta con otros recursos necesarios para la realización como lo son impresora, computadora y los programas a utilizar, se financiará los gastos de papelería a utilizar directamente del titular del proyecto.

Los datos serán procesados mediante computadora en Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation ®, Redmond, WA, USA) se dispondrán de recursos de papelería como hojas para impresión, pluma para el llenado de instrumento e impresora para la documentación necesaria.

Por el análisis anterior, se cuenta con los recursos económicos y humanos necesarios para la realización de las actividades necesarias para finalizar el proyecto, por lo que se considera factible dicha investigación

RECURSO MATERIAL	DESCRIPCIÓN
Laminillas de biopsias	Correspondientes a intestino delgado, grueso y recto mapeo colónico por sospecha de neoplasia.
Reportes de histopatología	Revisión de los reportes de los pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática y enfermedad de Crohn en seguimiento por al menos 8 años y sospecha de lesión neoplásica
Microscopio	Se utilizará para el análisis de casos
Software estadístico	Microsoft Excel® software (Microsoft Corporation ®, Redmond,WA, USA)

**FINANCIAMIENTO:**

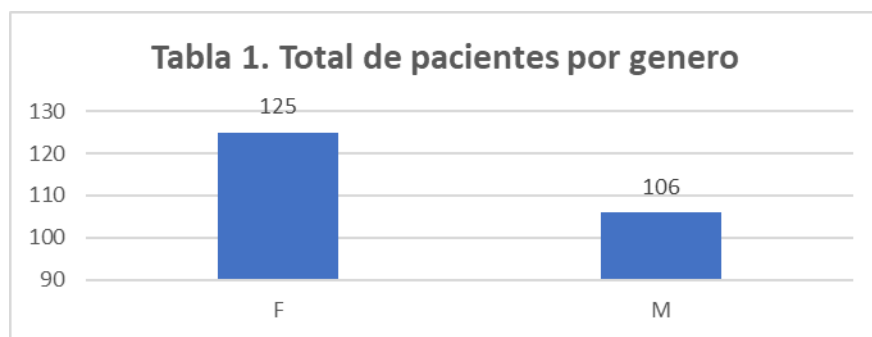
El estudio se realizará con recursos propios del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

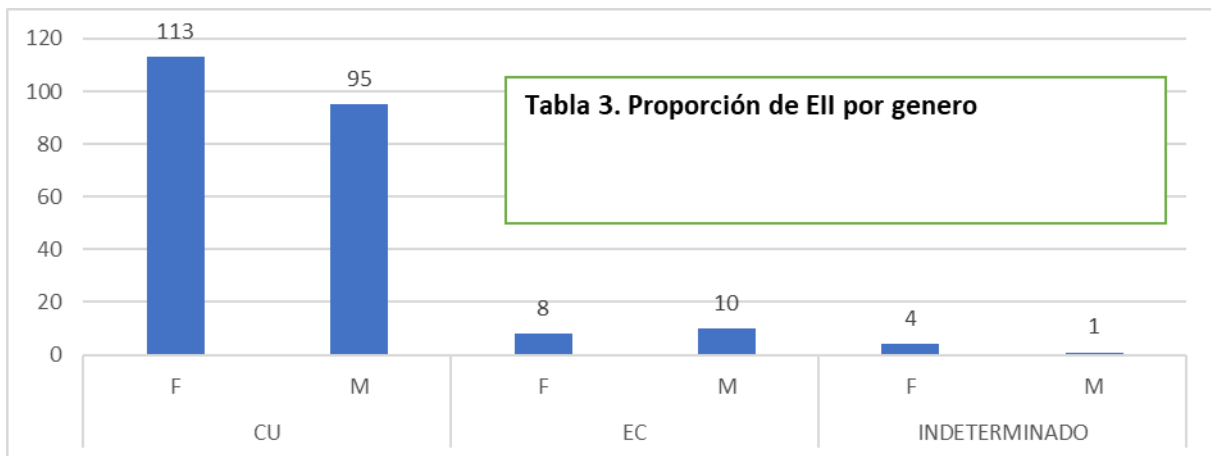
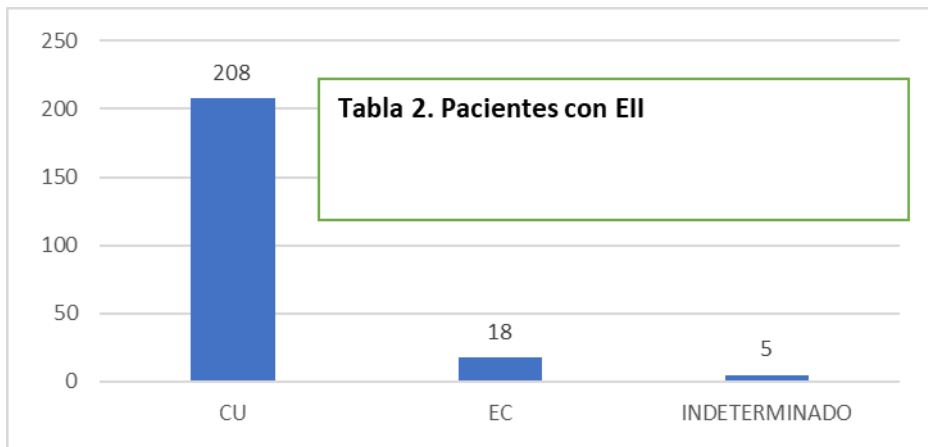
## CRONOGRAMA:

<b>Cronograma de actividades</b>	
Mayo 2021	Envío de protocolo para revisión
01 de Junio al 15 de julio del 2021	Recolección de datos: -Búsqueda de laminillas -Búsqueda de reportes histopatológicos -Interpretación del material obtenido
16 de Julio al 31 de agosto del 2021	Análisis de datos. Elaboración y entrega de tesis.

**RESULTADOS:**

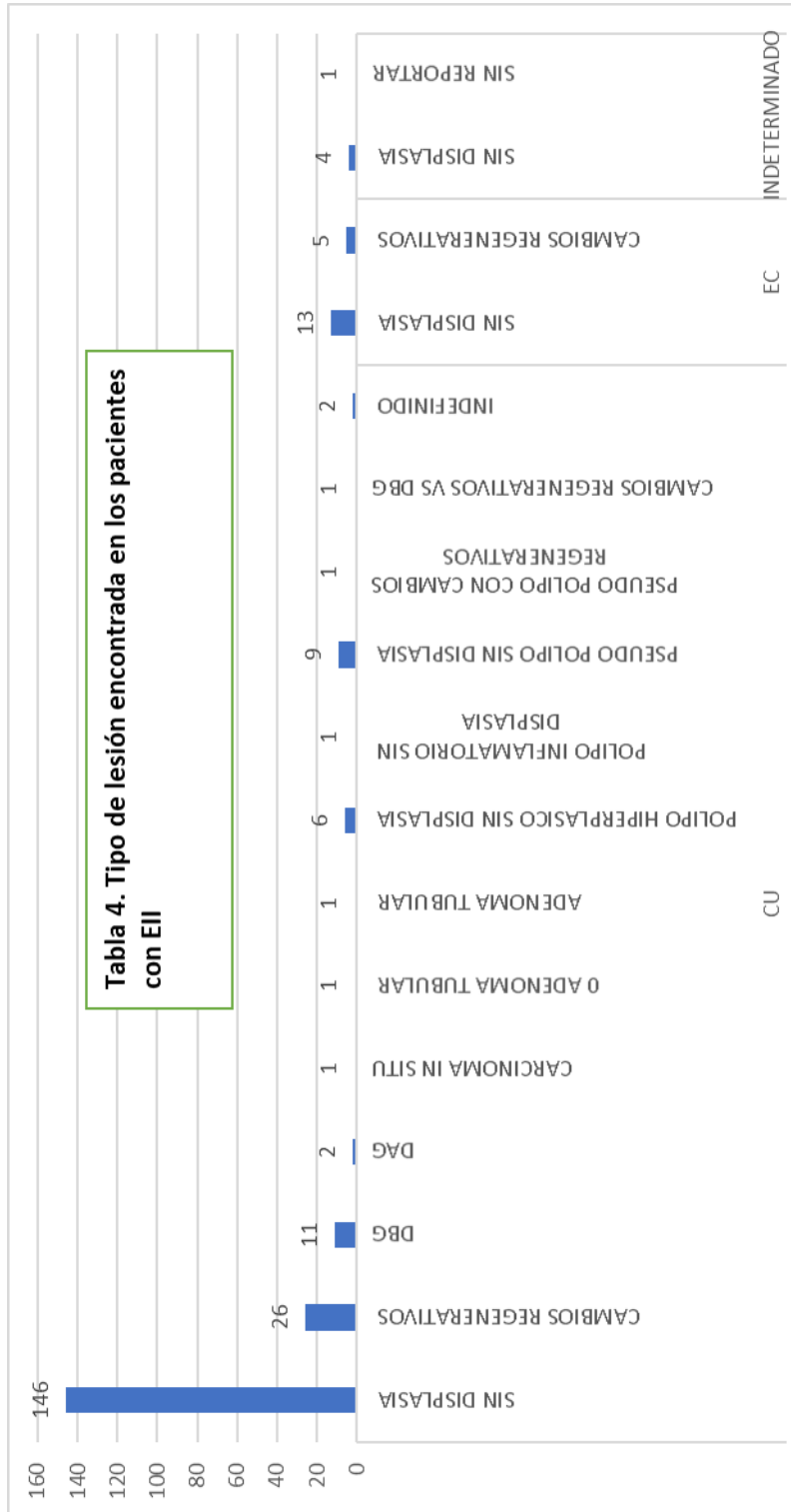
Se revisaron los registros, reportes y laminillas de los pacientes de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda", que contaban con el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa crónica idiopática, enfermedad de Crohn y colitis indeterminada), tanto clínica, endoscópica y morfológicamente por medio de biopsias endoscópicas evaluadas en el servicio de anatomía patológica, durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2015. Se incluyeron las biopsias endoscópicas realizadas en íleon, colon y recto, también se tomaron en cuenta los reportes con el diagnóstico de colitis indeterminada (5 reportes con mapeo endoscópico) con cambios sugerentes pero no concluyentes mediante clínica y vía endoscópica, o que los síntomas clínicos apoyaran a un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal pero por endoscopia o patología mostraban cambios sugerentes mas no concluyentes, se excluyeron las piezas quirúrgicas, como las colectomías de todo tipo o resecciones intestinales y las biopsias endoscópicas con hallazgos inespecíficos de enfermedad inflamatoria intestinal en cualquiera de sus variantes, que de igual modo contaran con reportes endoscópicos casi normales y síntomas vagos sospechosos, ya que podría tratarse de etapas tempranas de algún tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, se revisó en total el material de 231 pacientes (125 de género femenino y 106 de género masculino) **Tabla 1.** De ellos 208 pacientes con diagnóstico de CUCI (90.04%), 18 con Enfermedad de Crohn (7.79%) y 5 con colitis indeterminada (2.16%). **Tablas 2 y 3.**



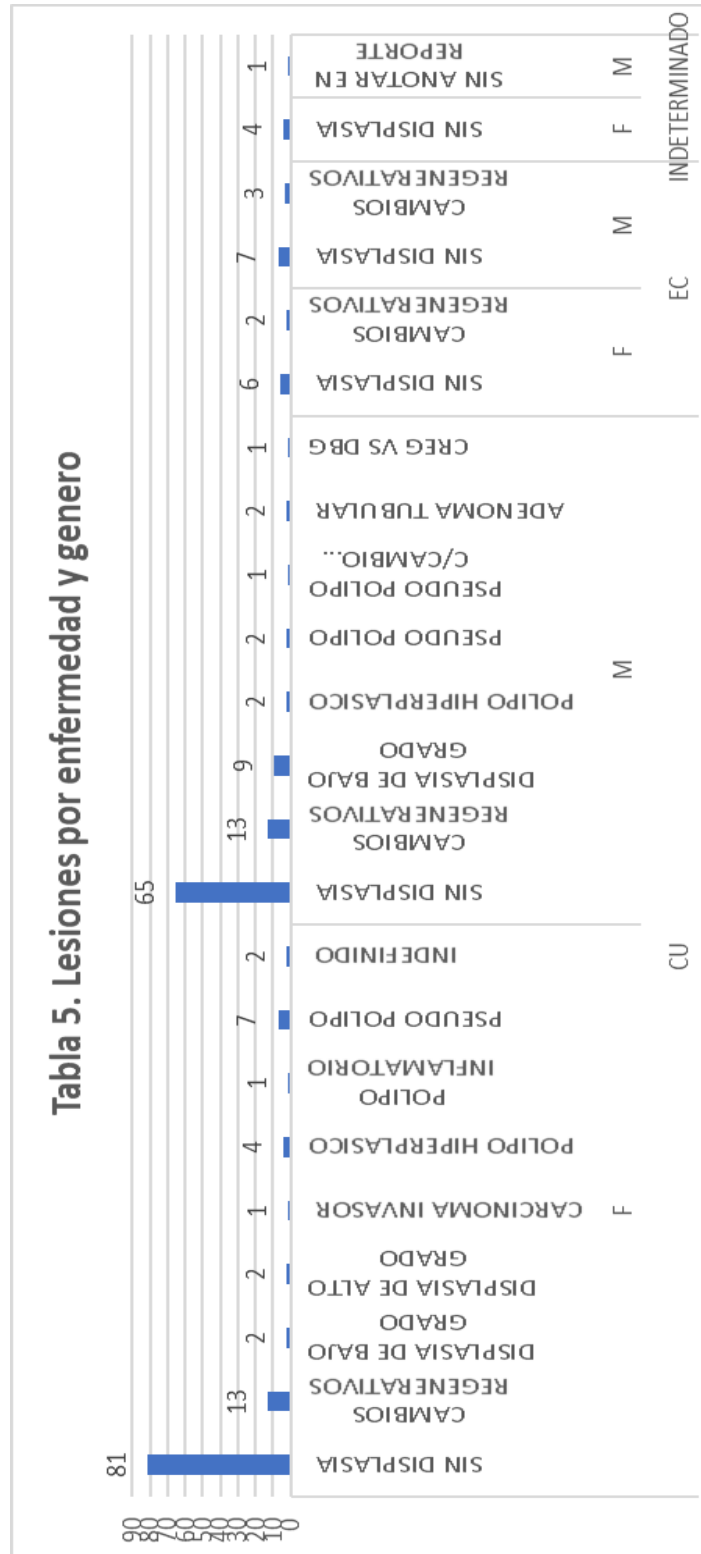


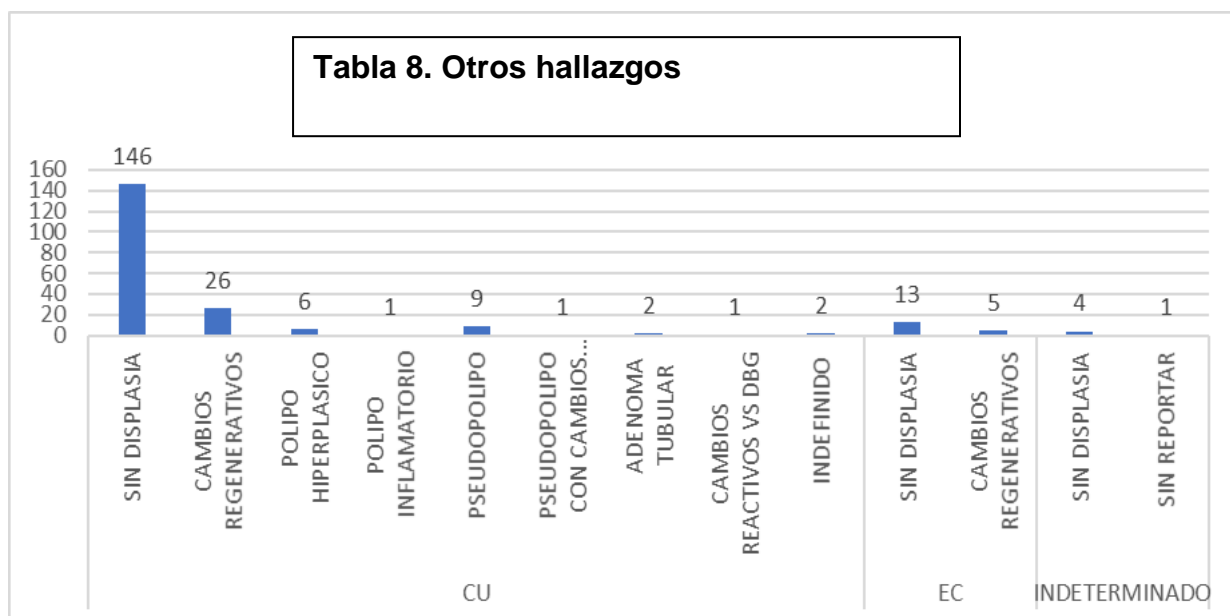
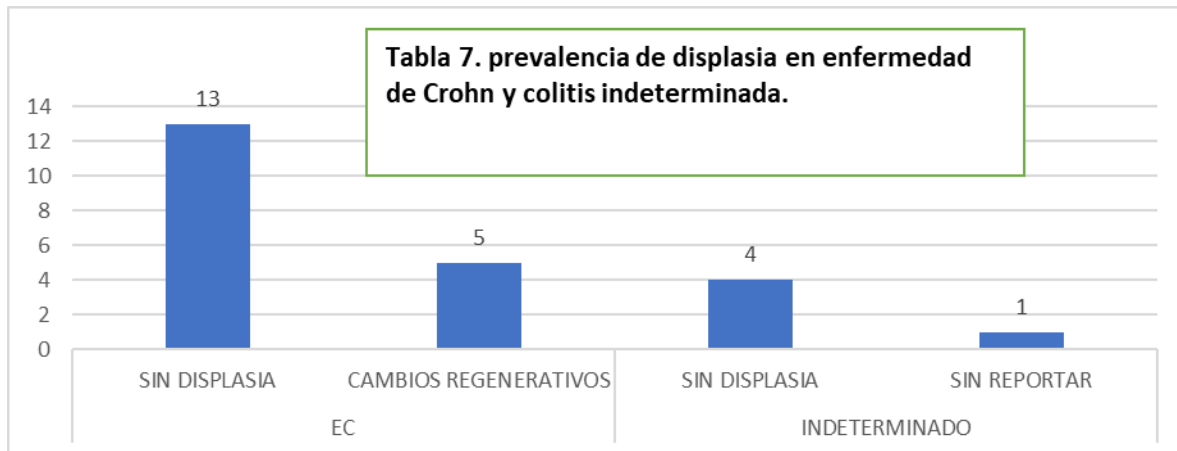
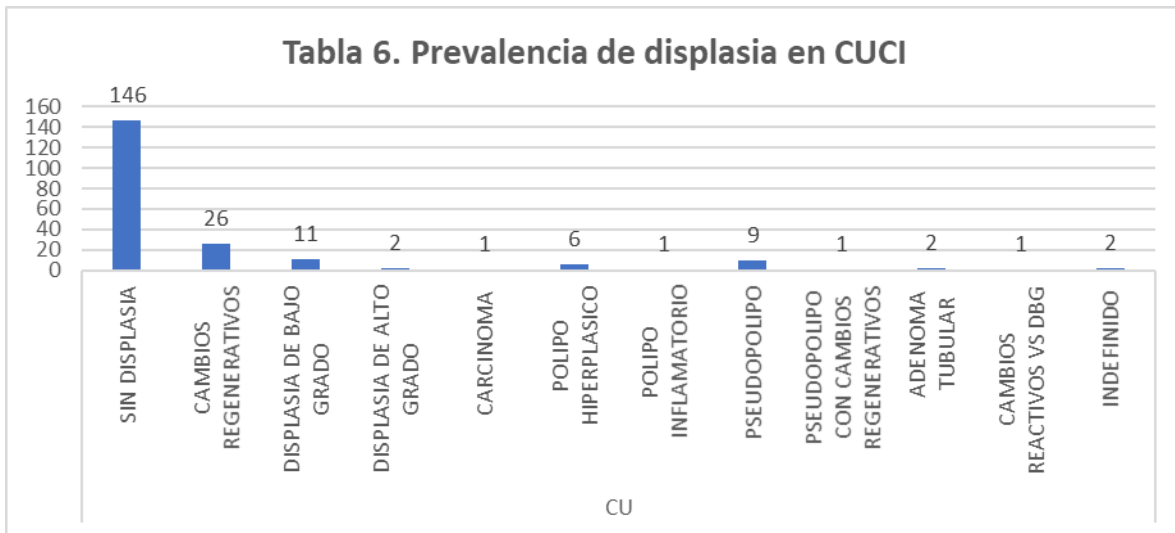
Durante la revisión de los reportes de patología se encontró un total de 179 pacientes diagnosticados como negativos para displasia (6 pacientes con pólipos hiperplásicos, 1 como pólipo inflamatorio, 9 diagnosticados como pseudopólipos), 33 con cambios regenerativos (un pseudopólipo con cambios regenerativos), 14 con displasia (11 con displasia de bajo grado, 2 con displasia de alto grado o carcinoma in situ y uno con carcinoma invasor), un paciente sin reportar como positivo o negativo para displasia, 6 pacientes con pólipos hiperplásicos, 1 como pólipo inflamatorio, 10 diagnosticados como pseudopólipos (uno de ellos con cambios regenerativos), 2 con adenoma tubular (que si bien adenoma por definición entra en la categoría de displasia de bajo grado, es un cambio no exclusivo en pacientes con EII, y lo que se busca es la prevalencia de neoplasia con base en la clasificación de Viena), 1 con

reporte ambiguo entre cambios reactivos que no descarta displasia de bajo grado (el cual para fines de este estudio sería el equivalente a indefinido para displasia) y 2 reportes como indefinido para neoplasia. **Tabla 4.**



Se encontró una mayor proporción de lesiones neoplásicas en los pacientes diagnosticados con colitis ulcerosa crónica idiopática, de predominio en pacientes masculinos, las lesiones reactivas con un ligero predominio en la enfermedad de Crohn, sin predilección por género, otras lesiones benignas como los pólipos, pseudopólipos y úlceras se observaron con mayor frecuencia en CUCI que en Crohn. **Tabla 5, 6, 7 y 8.**

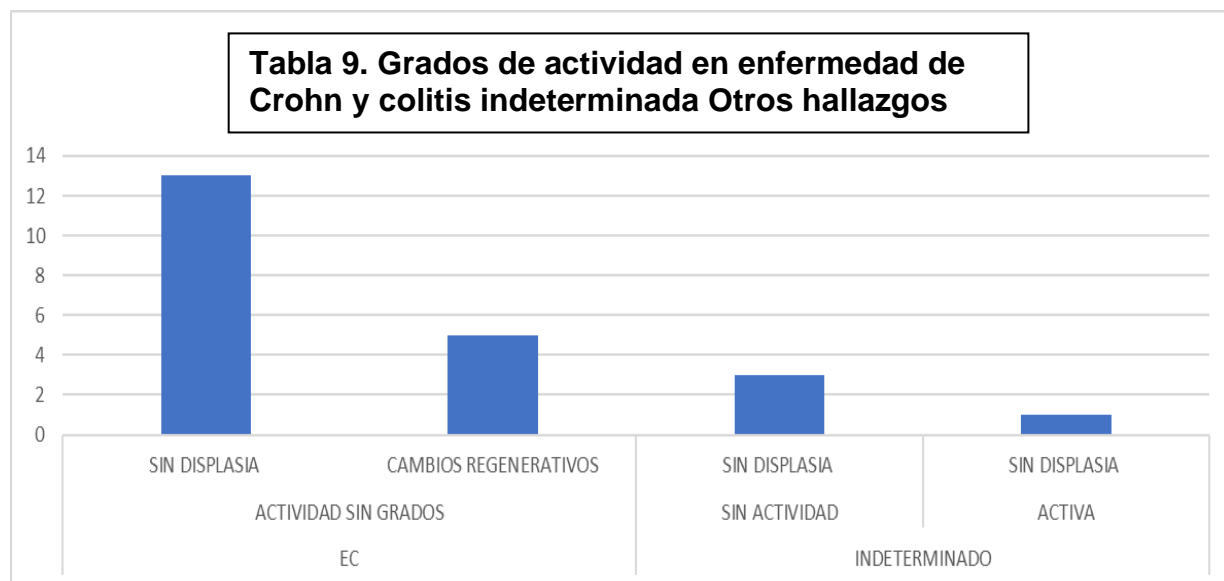




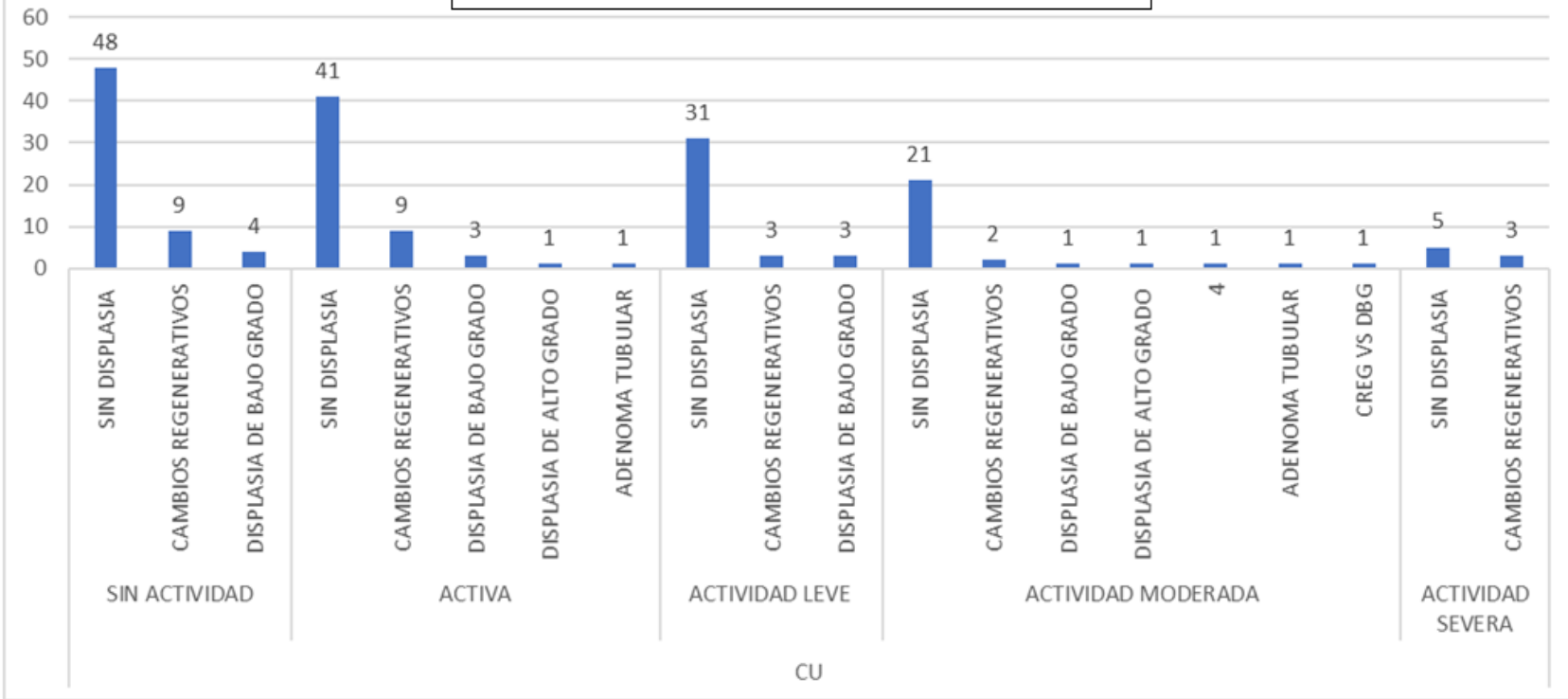


Durante el periodo comprendido el 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre de 2015, únicamente a diez pacientes se les realizaron dos mapeos endoscópicos durante el mismo año o con un intervalo de un año de diferencia, los cuales de manera homogénea presentaron variaciones en la actividad de la enfermedad de leve a moderada o viceversa de moderada a leve, un paciente mostro cambios regenerativos, los cuales se correlacionaban con el grado de actividad de la enfermedad y solamente un paciente en el año de 2015 tuvo cambios indefinidos para displasia, entre cambios reactivos y displasia de bajo grado, reportes siguientes al año 2015 mostraron correlación con la pieza quirúrgica mediante la detección de focos francos de displasia de bajo y alto grado sobre un fondo con actividad moderada pero con cambios crónicos e isquémicos que condujeron a la perforación del intestino culminando en resección intestinal.

Aunque no es el objetivo primario de este trabajo podemos observar que el grado de actividad o solo su presencia, es un componente importante durante el curso de la enfermedad para el desarrollo de neoplasia. **Tabla 9 Y 10.** Una vez analizados los reportes de patología se procedió a la búsqueda y evaluación de laminillas de dichos pacientes, así como a la realización de recortes y tinciones especiales de inmunohistoquímica como técnica auxiliar en los casos dudosos.



**Tabla 10. Grados de actividad en CUCI**



Con base al sistema de clasificación de Viena para displasia, se clasificaron las biopsias como:

- Negativo para neoplasia/displasia.
- Indefinido para displasia/neoplasia.
- Neoplasia no invasiva de bajo grado.
- Neoplasia no invasiva de alto grado / carcinoma in situ
- Neoplasia invasiva / carcinoma

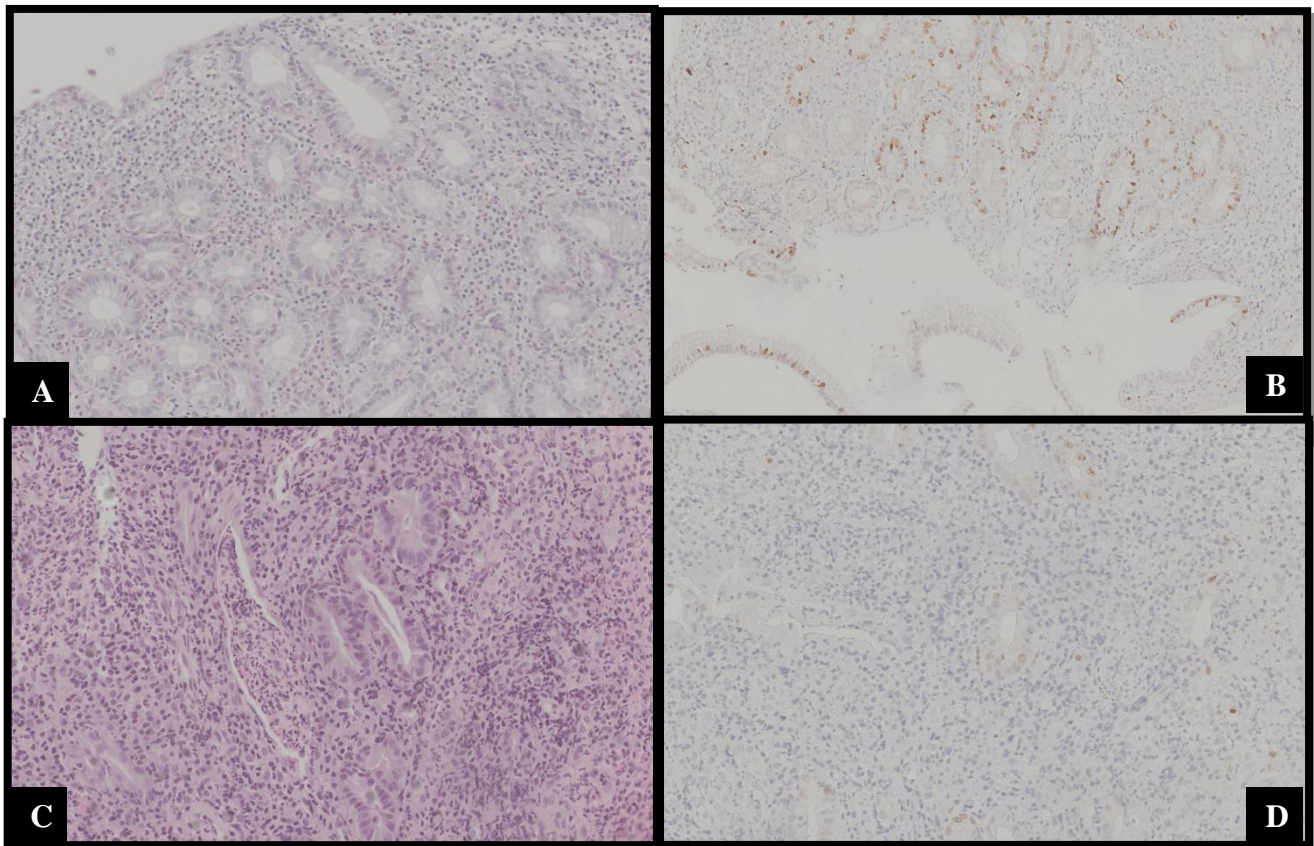
De igual manera se utilizaron como consenso algunas características, definiciones y rubros para clasificar a las lesiones en cambios regenerativos, cambios reactivos, displasia (de bajo y de alto grado) y carcinoma

Tipo de lesión	Criterios de clasificación
Cambios regenerativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citoplasma azul/ basófilo</li> <li>• Aumento del tamaño nuclear</li> <li>• Hiperchromasia</li> <li>• Maduración del epitelio superficial</li> <li>• Atipia mínima</li> <li>• Cambios proporcionales a la inflamación</li> </ul>
Cambios reactivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudoestratificación y agrupamiento leve (con mayor frecuencia en zonas de ulcera)</li> <li>• Aumento del tamaño nuclear</li> <li>• Nucleolos</li> <li>• Núcleo hiperchromático</li> <li>• Mantiene la polaridad</li> <li>• Maduración del epitelio superficial</li> <li>• Inflamación puede o no estar presente</li> <li>• Pleomorfismo mínimo (irregularidad de la membrana, hiperchromasia y aumento del tamaño nuclear)</li> <li>• Aumento N:C</li> <li>• Mitosis escasas</li> </ul>

Displasia	<p>Bajo grado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agrupamiento de las criptas</li> <li>• Aumento y alargamiento nuclear</li> <li>• Agrupamiento nuclear</li> <li>• Estratificación nuclear (hasta 1/2 o 2/3 del tamaño celular, sobrepasando la capa basal)</li> <li>• Citoplasma: hipereosinófilo, microvesicular o con depleción de mucina</li> <li>• Metaplasia de células de Paneth o neuroendocrina</li> <li>• Cambios observados tanto en la base de las criptas como en el epitelio superficial (cambios tempranos solo observables en ocasiones en la base)</li> </ul> <p>Alto grado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Núcleo grande, alargado, hipercromático, vesicular, irregular.</li> <li>• Pérdida de la polaridad</li> <li>• Estratificación nuclear de todo el espesor del citoplasma o sobrepasa el 1/2 o los 2/3 sobre la capa basal</li> <li>• Mitosis tanto en el epitelio de superficie como en las criptas</li> <li>• Ramificaciones, estructuras complejas, espalda con espalda o cribiformes.</li> </ul>
Carcinoma	Invasión de la lámina propia por la neoplasia con o sin reacción desmoplásica

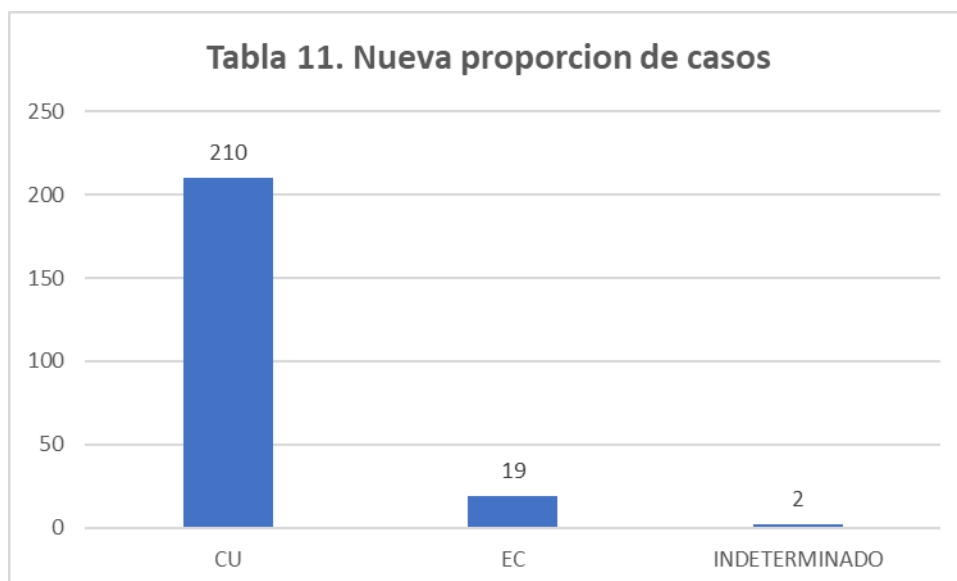
Otro punto importante a considerar en nuestro estudio fue el uso de Ki67 o P53 como marcadores auxiliares en el diagnóstico de lesiones de difícil clasificación o distinción entre cambios regenerativos, reactivos o realmente neoplásicos, actualmente no existe un consenso, guía o corte, pero de manera general en la mayoría de los estudios, se observó que la inmunoreacción para Ki67, ya sea débil o fuerte, en el

epitelio de superficie favorece o sugiere cambios con características de comportamiento displásico, ya que a diferencia de los cambios reactivos, la tinción se muestra en la base de las criptas, en conclusión si bien puede ser un auxiliar, estos hallazgos carecen de especificidad, así que se debe usar con cuidado, en un adecuado contexto. En este estudio se utilizó el Ki67 como parte de la evaluación de 4 casos con cambios altamente sugerentes de displasia de bajo grado, a uno de ellos se le adiciono el marcador endotelial CD34, por alta sospecha de alguna neoplasia vascular o tejido de granulación prominente. Dos de ellos mostraron positividad para Ki67 tanto en el epitelio de superficie como en la base de las criptas, lo cual apoyo el diagnostico emitido de displasia de bajo grado en uno de ellos y en otro el cambio de cambios reactivos a displasia de bajo grado. **Figura 1.**



**Figura 1.** En el recuadro A observamos una lesión clasificada como displasia de bajo grado y en el recuadro B su inmunoreactividad tanto en la base de las criptas como en el epitelio de superficie. En el recuadro C observamos otra lesión sospechosa de displasia de bajo grado vs cambios reactivos y en el recuadro D notamos la escasa tinción tanto en las bases de las criptas como el epitelio superficial, descartando displasia.

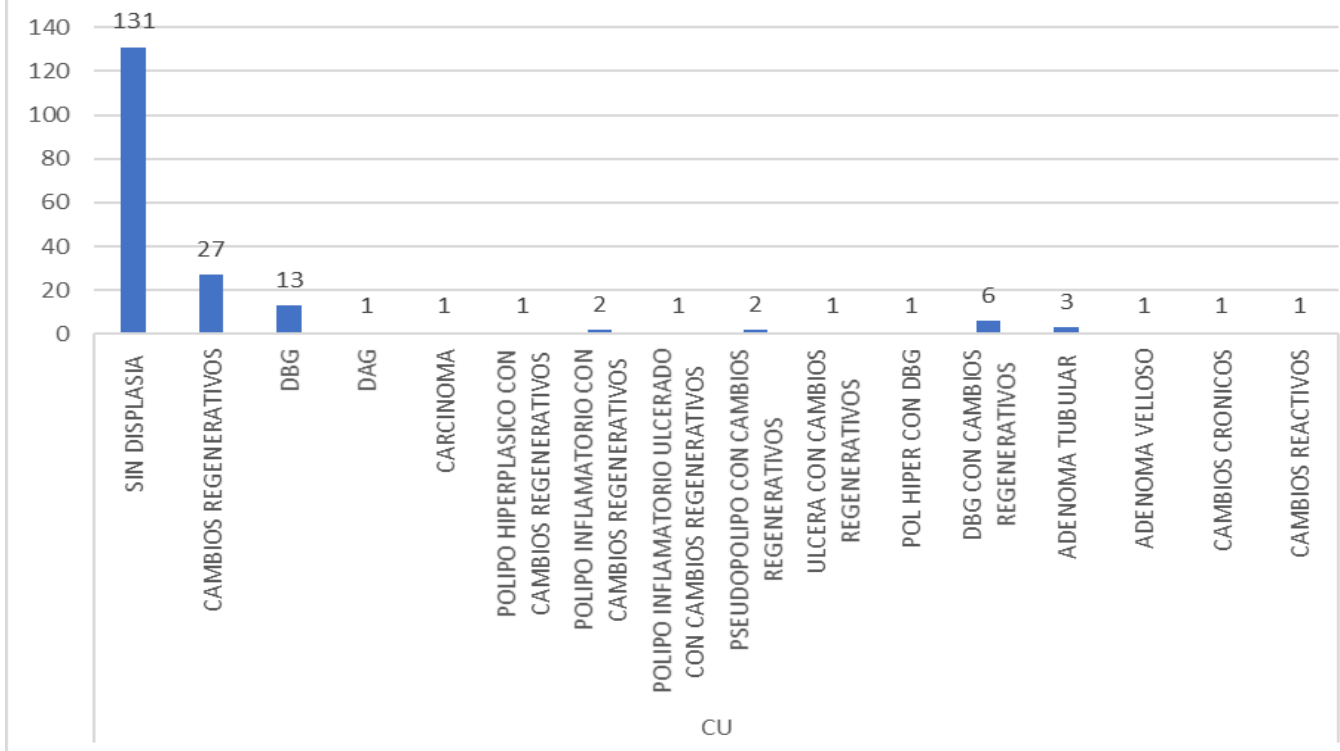
Continuando con nuestro análisis de los casos, reclasificamos por medio de criterios morfológicos y datos clínicos a 3 de los 5 mapeos endoscópicos anteriormente clasificados como colitis indeterminada, asignamos actividad y la presencia o no de displasia, así como cualquier otro hallazgo histopatológico, de este modo fueron en total 210 casos con colitis ulcerativa crónica idiopática, 19 casos con enfermedad de Crohn y 2 con colitis indeterminada (debido a su ambigüedad morfológica y falta de datos clínicos). **Tabla 11.**



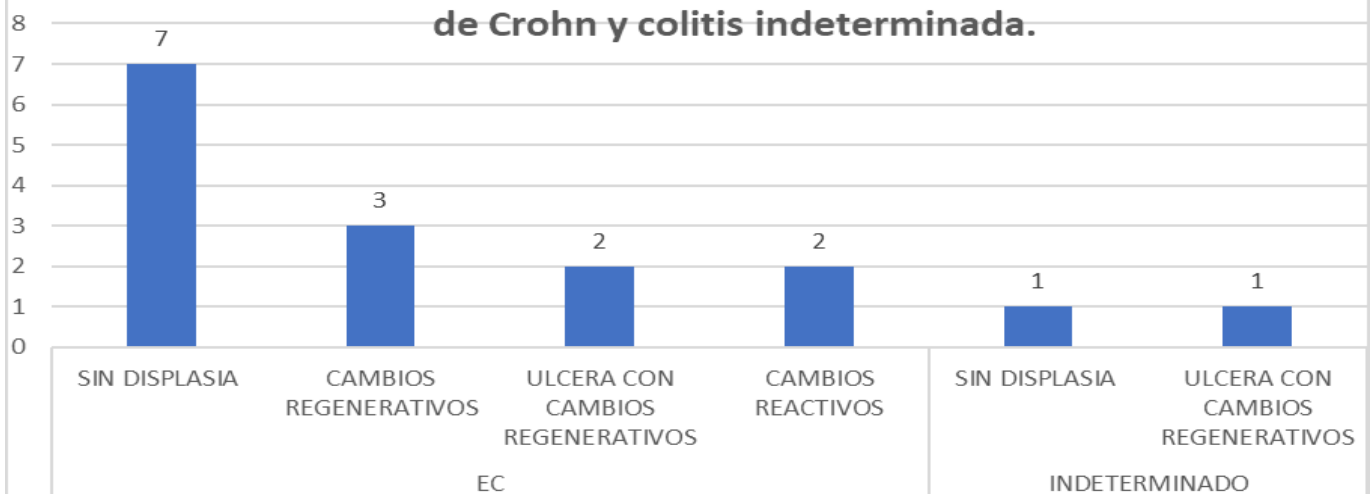
Con base en los criterios de Viena y utilizando las definiciones de cambios reactivos y regenerativos para clasificar los tipos de lesiones, volvimos a evaluar las laminillas de los mapeos endoscópicos, de ellos 162 sin displasia, con datos de inflamación crónica inespecífica, isquemia, ulcera, pólipos hiperplásicos e inflamatorios y pseduopólipos (**Figura 2**), 40 con cambios regenerativos (**Figura 3**), 3 con cambios reactivos (**Figura 4**), 26 pacientes categorizados como neoplasia, de ellos 22 tenían algún tipo de displasia de acuerdo con los criterios de Viena, 20 con datos morfológicos de displasia de bajo grado (**Figura 5**), 1 con displasia de alto grado y uno con carcinoma invasor.

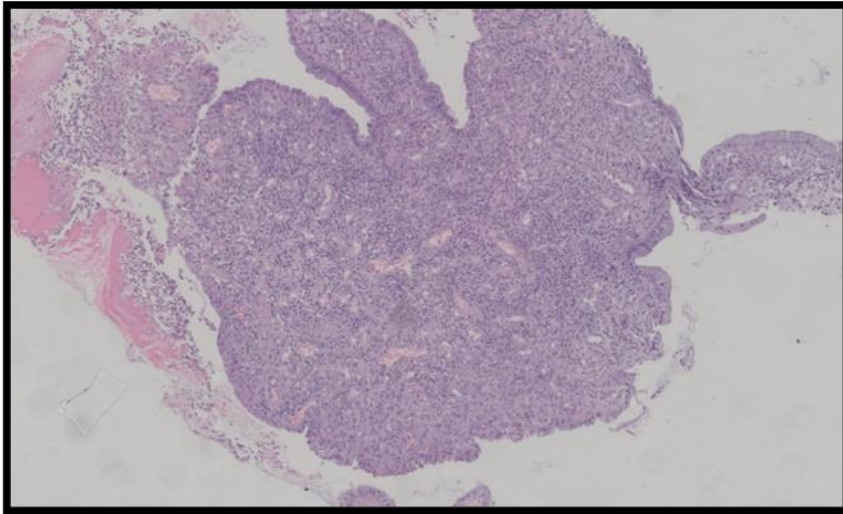
Los otros 4 restantes de la categoría de neoplasia fueron adenomas, 3 tubulares y 1 vellosos (**figura 6**). Podemos observar que la prevalencia de cambios displásicos fue mayor en CUCI que en enfermedad de Crohn y colitis indeterminada, y que a su vez en estas últimas dos predominaron cambios regenerativos y reactivos. **Tabla 12 y 13.**

**Tabla 12. Prevalencia de displasia en CUCI**

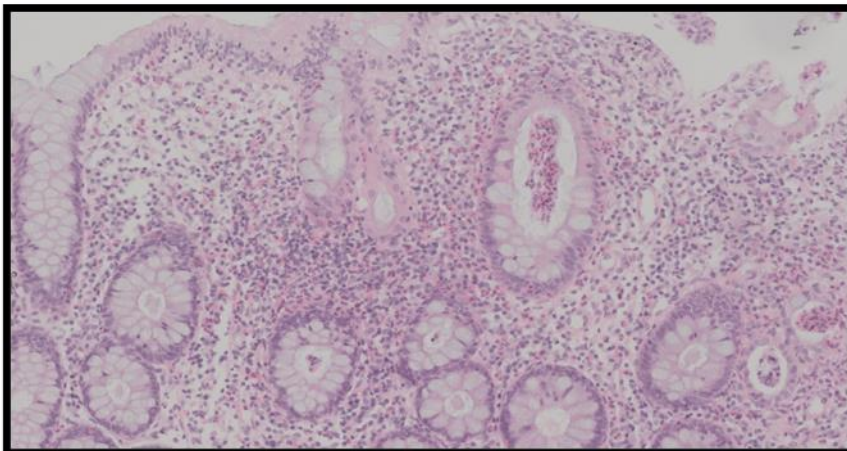


**Tabla 13. Cambios mas frecuentes asociados a enfermedad de Crohn y colitis indeterminada.**





**Figura 2. Pseudopólipo**

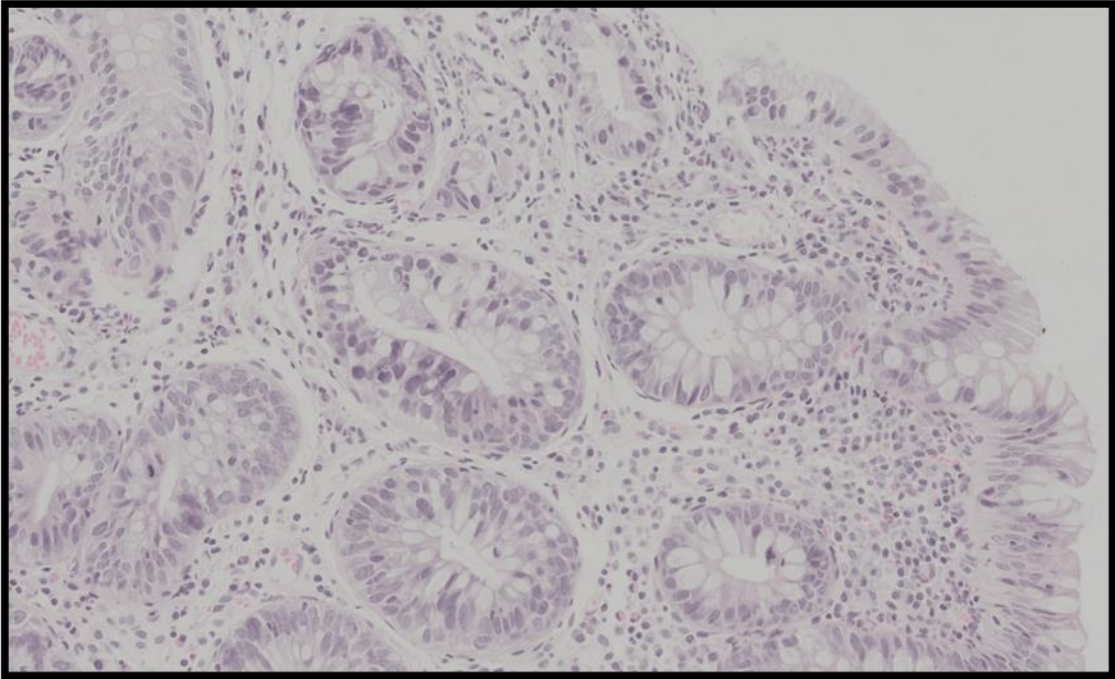


**Figura 3. Cambios regenerativos con actividad moderada**

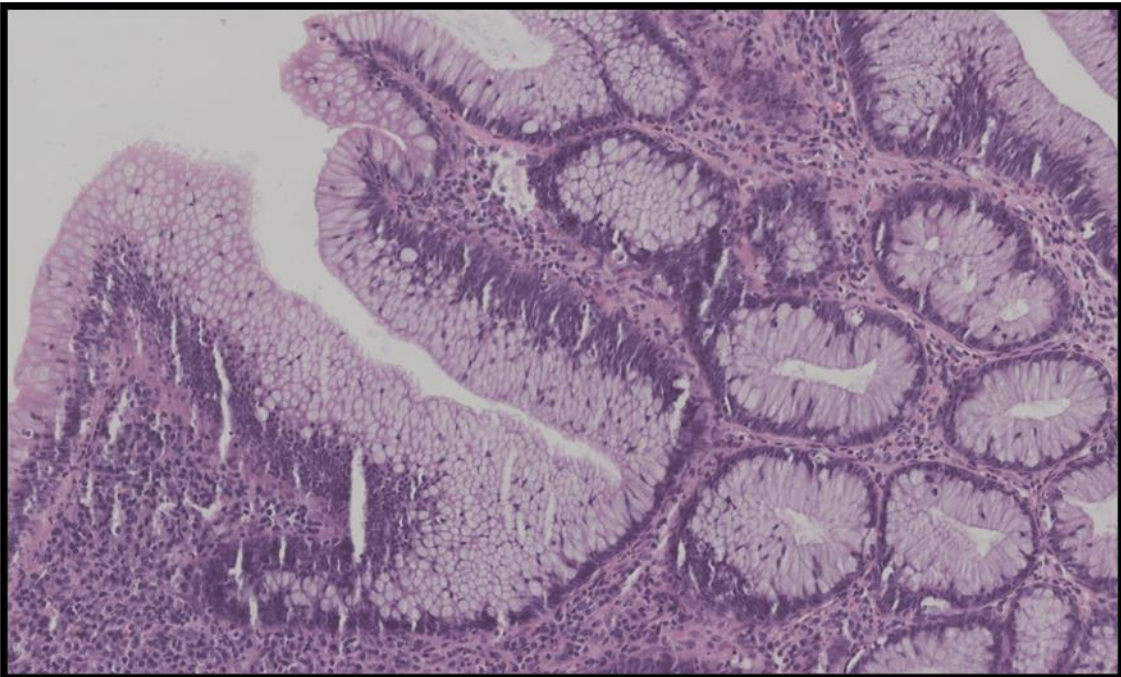


**Figura 4. Cambios reactivos**



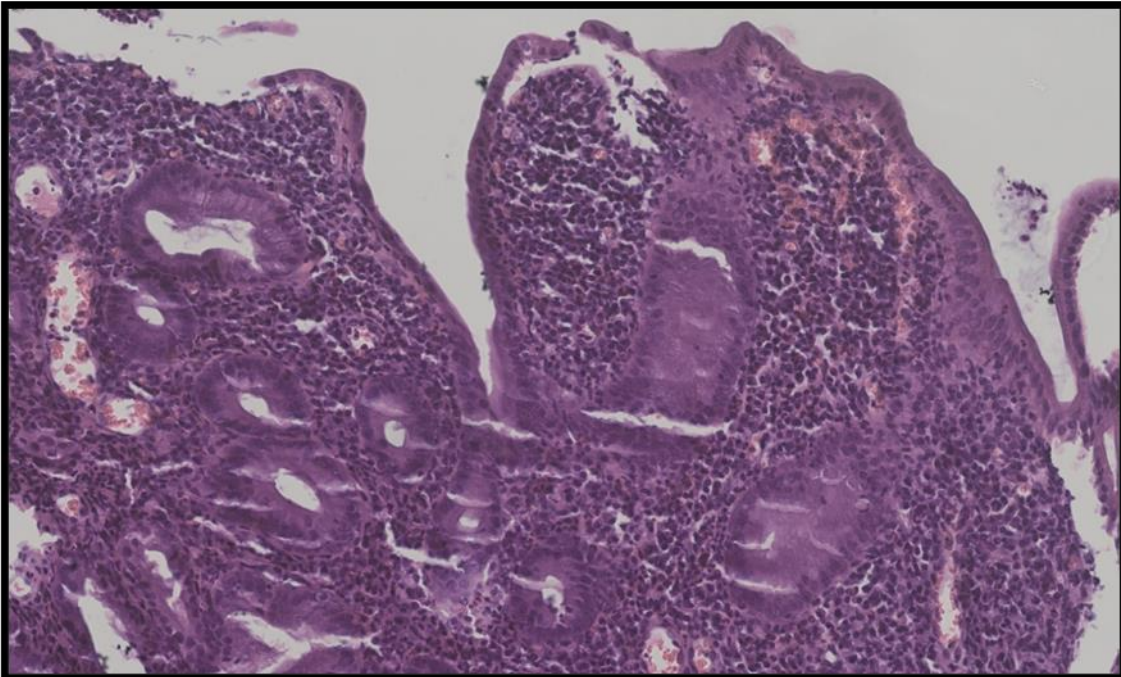


**Figura 5. Displasia de bajo grado**

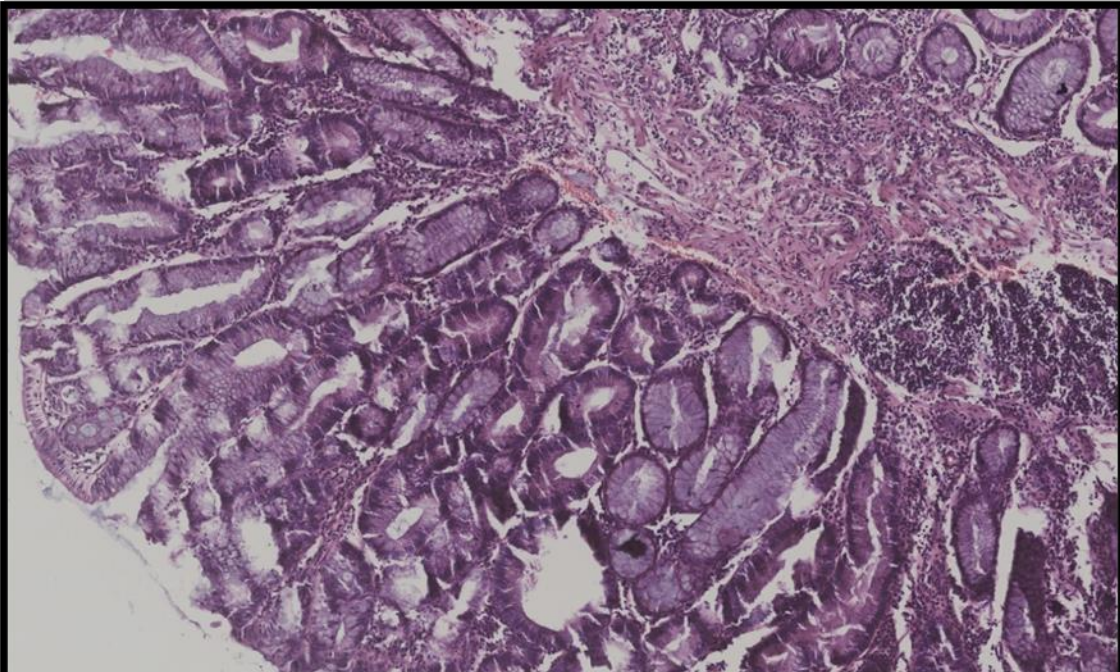


**Figura 6. Adenoma vellosa**

Solo como comentario adicional durante el estudio se realizaron cortes histológicos extra por mala calidad del material, laminillas, rotas, cortes gruesos (**Figura 7**) y mellados (**Figura 8**), de estos detalles técnicos se hablará más adelante, ya que forman parte de los obstáculos al momento de emitir un diagnóstico.



**Figura 7. Corte grueso v con melladuras**



**Figura 8. Corte con melladuras**

## DISCUSIÓN:

Comparando los reportes diagnosticados en el periodo del 01 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2015 y nuestra revisión, se obtuvo:

Reporte original	Revisión del material
179 negativos para displasia	162 negativos a displasia
33 con cambios regenerativos	40 con cambios regenerativos
14 con displasia <ul style="list-style-type: none"><li>• 11 con displasia de bajo grado</li><li>• 2 con displasia de alto grado/carcinoma in situ</li><li>• 1 con carcinoma invasor</li></ul>	22 con displasia <ul style="list-style-type: none"><li>• 20 con displasia de bajo grado</li><li>• 1 con displasia de alto grado</li><li>• 1 con carcinoma invasor</li></ul>
2 adenoma tubular	4 adenomas: <ul style="list-style-type: none"><li>• 3 adenoma tubular</li><li>• 1 adenoma vellosa</li></ul>
1 reporte con reactivos que no descarta displasia de bajo grado.	3 con cambios reactivos
2 reportes como indefinido para neoplasia.	

Se diagnosticó un menor número de casos como negativo para displasia, 162 comparado contra 179 anteriormente incluidos, los hallazgos más frecuentes fueron, la inflamación crónica inespecífica, el grado de actividad de la enfermedad, úlceras, fistulas, pseudopólipos y pólipos (inflamatorios e hiperplásicos, que si bien cuentan como proliferaciones neoplásicas, son benignas y no representan un riesgo de desarrollar carcinoma a diferencia de sus contrapartes malignas los adenomas, y de estos en específico el adenoma vellosa que tiene aún más potencial maligno).

Se diagnosticaron 4 adenomas, 3 tubulares y uno vellosa en comparación con el reporte previo en donde solo se informó de dos adenomas tubulares, si bien este tipo de neoplasia no es rara en los pacientes con EII, lo que busca este estudio es

evaluar la prevalencia de lesión neoplásica enfocada en los criterios de Viena, y así documentar que las lesiones displásicas no adenomatosas son más frecuentes, que su diagnóstico depende de la experiencia y buen mapeo de la mucosa por parte del endoscopista, tanto como del conocimiento de criterios morfológicos específicos en anatomía patológica, ya que pueden ser cambios sutiles casi imperceptibles u oscurecidos por la inflamación cuando la enfermedad esta activa, ya que los cambios regenerativos acentuados en un epitelio muy dañado y cambios reactivos pronunciados son difíciles de distinguir de la displasia de bajo grado.

Los cambios regenerativos son un factor importante al momento de diagnosticar displasia en estos pacientes, ya que son cambios relacionados a la actividad de la enfermedad, de modo general nuestros pacientes mostraron una tendencia mayoritaria hacia la actividad moderada, seguido por la actividad leve y raros casos con actividad severa, observamos un aumento en el número de casos con cambios regenerativos de 33 a 40, estos cambios incluyen disminución en la producción de mucina, cambio de color del citoplasma de eosinófilo a basófilo/azul, ligera atipia nuclear, hiperchromasia, aumento del tamaño nuclear, y lo más importante, que siempre van acompañados de inflamación y son dependientes del grado de esta. Al contrario, los cambios reactivos se pueden o no presentar en zonas de inflamación, su grado de atipia o cambios citológicos no depende tanto del grado o severidad de la inflamación y consisten en pseudoestratificación y agrupamiento nuclear leve (con mayor frecuencia en zonas de ulcera), aumento del tamaño nuclear, presencia de nucleolos, pleomorfismo mínimo (irregularidad de la membrana, hiperchromasia y aumento del tamaño nuclear), pero aún conservan la polaridad nuclear, la maduración del epitelio superficial y pueden observarse mitosis escasas, se diagnosticaron 3 pacientes con cambios reactivos (uno con CUCI y dos con enfermedad de Crohn), siendo mayor la proporción de estos casos en pacientes con Enfermedad de Crohn, tal vez debido a la mayor agresividad y cambios morfológicos encontrados como las fistulas.

En el estudio previo se diagnosticaron con displasia un total de 14 pacientes, que fueron subclasificados como:

- 11 con displasia de bajo grado
- 2 con displasia de alto grado/carcinoma in situ
- 1 con carcinoma invasor

Y en la revisión actual se diagnosticaron con displasia un total de 22 pacientes, los cuales a su vez se reportaron como:

- 20 con displasia de bajo grado
- 1 con displasia de alto grado
- 1 con carcinoma invasor

No hubo discrepancia al emitir el diagnóstico de carcinoma invasor, se diagnosticó uno en esta revisión, mismo que se había diagnosticado anteriormente, nos queda muy claro que la invasión a la lámina propia y al estroma son criterios muy reproducibles con poca variabilidad interobservador, a diferencia de los criterios de displasia de bajo grado o en ocasiones con la displasia de alto grado, se vuelve complejo debido a la experiencia de patólogo, condiciones del corte o la tinción, la severidad de la inflamación, cambios acompañantes (ulcera, isquemia, fistulas etc.) que pueden dificultar aún más la correcta evaluación, ejemplo de ello es que se emitió el diagnóstico de un solo caso con displasia de alto grado en esta revisión, comparado con los dos casos que habían sido documentados en los reportes originales, sin embargo fue solo un caso y se necesitaría una cohorte mayor para demostrar si los factores que intervienen, como el grosor del corte, melladuras y calidad de tinción, realmente influyen. En cuanto a la displasia de bajo grado fueron reportados 11 casos y durante nuestra revisión se diagnosticaron 20, lo que nos deja con 9 casos nuevos diagnosticados con displasia de bajo grado, entre los factores que influyeron se encuentran el grado de actividad, tinción, grosor del corte, artificios de procesamiento, tamaño de la muestra endoscópica, úlceras y en 4 casos el uso de inmunohistoquímica para descartar displasia.

**CONCLUSIONES:**

1. La prevalencia de lesiones neoplásicas de la enfermedad inflamatoria intestinal, CUCI, enfermedad de Crohn y colitis indeterminada en la población derechohabiente de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI, "Dr. Bernardo Sepúlveda", tiene una proporción mayor en los pacientes diagnosticados con colitis ulcerativa crónica idiopática tanto para los adenomas (3 adenomas tubulares y uno veloso) como para las lesiones no adenomatosas que pueden ser clasificadas como displasia plana o elevada, por endoscopia y que histológicamente corresponde a displasia asociada a lesión o masa.

2. De los 231 casos, 210 corresponden a CUCI, con un total de 20 casos clasificados como displasia de bajo grado, un caso con displasia de alto grado y un caso con carcinoma invasor, no se observó ningún caso con evidencia de displasia o neoplasia en esta serie con pacientes diagnosticados como enfermedad de Crohn. La displasia de bajo grado representó el 8.56%, mientras que la displasia de alto grado y carcinoma invasor fue 0.43% para cada uno, los cambios regenerativos 17.31% y sin evidencia o negativos para neoplasia 70.12%.

3. Estos datos son consistentes con la literatura, ya que la mayoría de los pacientes con CUCI, desarrollan algún tipo de neoplasia, y de estas, la mayor proporción está representada por la displasia de bajo grado, en segundo lugar, se diagnostica carcinoma invasor y con resultados variables para la displasia de alto grado.

4. En enfermedad de Crohn, observamos mayor tendencia hacia los cambios reactivos y no encontramos evidencia de displasia.

5.La literatura muestra una tendencia elevada para displasia de bajo grado, pero sin tener un predominio claro entre displasia de alto grado y carcinoma invasor ya que muchas veces se diagnostica en las resecciones intestinales por complicaciones de la enfermedad como fistulas, ulceras, perforaciones que condicionan una urgencia quirúrgica.

6.Por tanto el muestreo endoscópico de estos pacientes se ve limitado en cuanto a tiempo de evolución; no se deja seguir la secuencia de displasia-carcinoma

7.Existen estudios donde se dice que no necesariamente se sigue ese proceso de displasia de bajo grado, displasia de alto grado y carcinoma invasor, pudiendo debutar con focos de displasia de bajo grado y carcinoma invasor sin la necesidad de pasar por displasia de alto grado o carcinoma in situ.

**En este estudio podemos concluir de manera general:**

- Que si existe una proporción considerable de casos con displasia de bajo grado (8.56%), en los pacientes con CUCI.
- Que es un reto diagnostico a pesar de tener criterios bien definidos para su clasificación debido a otros factores como el tamaño de la muestra, fijación, procesamiento, grosor del corte, tinción y cambios asociados como ulcera, abundante tejido de granulación, pseudopólipos, pólipos inflamatorios y ausencia de epitelio de superficie para comparar morfológicamente en teoría la porción sana.
- Otros factores que intervienen en su adecuada estandarización, como los cambios regenerativos y cambios reactivos, deben de ser considerados antes de emitir un diagnóstico de displasia ya que muchas veces esto se ve afectado por la severidad de la inflamación, la cronicidad de la enfermedad y mala preservación o procesamiento del material.

- La variabilidad interobservador, tanto para los endoscopistas como patólogos, se vuelve clave para el mapeo endoscópico más preciso y una evaluación histológica asertiva de las biopsias obtenidas.
- Así mismo la adecuada preparación del tubo digestivo para el procedimiento endoscópico nos ayuda a mejorar el rendimiento diagnóstico ya que la mayoría de estas lesiones, se observan planas o poco elevadas, con ciertas irregularidades o patrones.
- La información clínica también resulta de utilidad cuando se evalúa un mapeo endoscópico, ya que los cambios histológicos debidos al tratamiento en el caso de enfermedad inflamatoria intestinal pueden sugerirnos, que los datos observados corresponden a regeneración, cronicidad, actividad severa y nos ayudan a tomar la mejor decisión al momento de emitir un reporte.

8. Dentro de los auxiliares que tenemos para orientar las características morfológicas, se plantea el uso de inmunohistoquímica con Ki67 o P53, en este estudio resultado de utilidad para determinar a qué tipo de lesión correspondían los cambios observados en H&E, si se trataban de algo reactivo o displasia de bajo grado, se corroboró displasia de bajo grado en dos de ellas, y como negativo para displasia en las otras dos.

9. Los datos clínicos ayudan a tomar mejores decisiones, repetir la biopsia, realizar recortes o rebajes del bloque de parafina como parte de una búsqueda más extensa ya que a veces el sitio de toma de biopsia no es representativo y solo se demuestra actividad moderada o severa pero en ocasiones, como en el caso de un paciente que no mejora, no tiene respuesta a tratamiento y persiste con datos de actividad severa, la presencia de cambios reactivos o regenerativos acentuados podrían corresponder a una displasia de bajo grado que aún no se detecta por error del muestreo y debería de tenerse un control más estrecho de estos pacientes.



10.La enfermedad inflamatoria intestinal es uno de los retos diagnósticos más complejos tanto para los clínicos, endoscopistas y patólogos ya que sus datos no son muy específicos y se requiere una correlación estrecha.

11.Tener un control estricto en aquellos pacientes con actividad severa, sin respuesta al tratamiento, más de 8 años de diagnóstico o que se tengan datos discordantes entre endoscopia y patología para considerar nuevo muestreo, son algunas de las medidas que pueden mejorar la evaluación integral del paciente.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

1. Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019, 5ta edition), Digestive system tumors. Inflammatory bowel disease-associated dysplasia of the colorectum, page 174-176.
2. Robert Odze John Goldblum, Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, 3rd Edition, 2016
3. Joel K. Greenson, Diagnostic Pathology: Gastrointestinal, 2nd Edition, 2015
4. Mills S. Histology for Pathologists. 4ª edición. Wolters Kluwer Health-Lippincott Williams and Wilkins: Filadelfia, 2012.
5. Yamamoto-Furusho, J. K., Bosques-Padilla, F., de-Paula, J., Galiano, M. T., Ibañez, P., Juliao, F., Kotze, P. G., Rocha, J. L., Steinwurz, F., Veitia, G., & Zaltman, C. (2017). Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Revista de gastroenterología de Mexico*, 82(1), 46–84. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.003>
6. Guan Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of immunology research*, 2019, 7247238. <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>
7. Geboes K. (2001). Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 3(1), 2–12. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2001.00187.x>

8. Ko, J. K., & Auyeung, K. K. (2014). Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Current pharmaceutical design*, 20(7), 1082–1096. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990416>
9. Loddenkemper C. (2009). Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 27(4), 576–583. <https://doi.org/10.1159/000233301>
10. Schofield, J. B., & Haboubi, N. (2020). Histopathological Mimics of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 26(7), 994–1009. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz232>
11. Dulai, P. S., Sandborn, W. J., & Gupta, S. (2016). Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 9(12), 887–894. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0124>
12. Colman, R. J., & Rubin, D. T. (2016). Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intestinal research*, 14(3), 202–210. <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.3.202>
13. Flores, B. M., O'Connor, A., & Moss, A. C. (2017). Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*, 86(6), 1006–1011.e8. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.07.028>
14. Gupta, R. B., Harpaz, N., Itzkowitz, S., Hossain, S., Matula, S., Kornbluth, A., Bodian, C., & Ullman, T. (2007). Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*, 133(4), 1099–1341. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.001>
15. Rutter, M., Saunders, B., Wilkinson, K., Rumbles, S., Schofield, G., Kamm, M., Williams, C., Price, A., Talbot, I., & Forbes, A. (2004). Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative coli-

- tis. *Gastroenterology*, 126(2), 451–459.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.010>
16. Kim, E. R., & Chang, D. K. (2014). Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World journal of gastroenterology*, 20(29), 9872–9881.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9872>
  17. Stidham, R. W., & Higgins, P. (2018). Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clinics in colon and rectal surgery*, 31(3), 168–178.  
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1602237>
  18. Hernández, V., & Clofent, J. (2012). Intestinal cancer in inflammatory bowel disease: natural history and surveillance guidelines. *Annals of gastroenterology*, 25(3), 193–200.
  19. **Odze** R. D. (2006). Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 35(3), 533–552.  
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2006.07.007>
  20. Cendan, J. C., & Behrns, K. E. (2007). Associated neoplastic disease in inflammatory bowel disease. *The Surgical clinics of North America*, 87(3), 659–672. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2007.03.010>
  21. Cannon J. (2015). Colorectal Neoplasia and Inflammatory Bowel Disease. *The Surgical clinics of North America*, 95(6), 1261–vii.  
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.08.001>
  22. Bressenot, A., Cahn, V., Danese, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2014). Microscopic features of colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*, 20(12), 3164–3172.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3164>
  23. Wu, X. R., Zheng, X. B., Huang, Y., Cao, Q., Zhang, H. J., Miao, Y. L., Zou, K. F., Chen, M., Zhang, F. M., Mei, Q., Gonzalo, D., Allende, D., Hu, P. J., Shen, B., Liu, X. L., & Lan, P. (2019). Risk factors for colorectal neoplasia in patients with underlying inflammatory bowel disease: a multicenter study. *Gastroenterology report*, 7(1), 67–73.  
<https://doi.org/10.1093/gastro/goy039>

24. Rutter, M., Saunders, B., Wilkinson, K., Rumbles, S., Schofield, G., Kamm, M., Williams, C., Price, A., Talbot, I., & Forbes, A. (2004). Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, *126*(2), 451–459.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.010>
25. Harpaz, N., Ward, S. C., Mescoli, C., Itzkowitz, S. H., & Polydorides, A. D. (2013). Precancerous lesions in inflammatory bowel disease. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, *27*(2), 257–267.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.014>

**ANEXOS:****A. Carta de Consentimiento Informado**

El actual protocolo de investigación “**Prevalencia de neoplasia en la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI, casuística de 5 años**”, se llevará a cabo con reportes histopatológicos y laminillas los cuales son propiedad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Debido a que el estudio no involucra paciente, sino únicamente reportes histológicos y laminillas de los archivos del departamento del Anatomía Patológica, no es necesario realizar una carta de consentimiento informado para este caso y no se hará referencia alguna sobre la identidad de los pacientes analizados.

**B. Instrumento:**

Prevalencia de neoplasia en la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes tratados en la UMAE Hospital de Especialidades siglo XXI, casuística de 5 años.

**Instrumento de recolección de datos:**

Folio del servicio de Anatomía Patológica	
Clasificación de la displasia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia de bajo grado</li> <li>• Displasia de alto grado</li> </ul>
Tipo de neoplasia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benigno (pólipos)</li> <li>• Maligno</li> </ul>
Sitio de toma de biopsia	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colon</li> <li>2. Íleon</li> <li>3. Recto</li> </ol>
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujer</li> <li>• Hombre</li> </ul>
Edad	Años
Tamaño de las biopsias	Milímetros
Número de lesiones	Única a múltiples