



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

TÍTULO

EMPLEO DE AGENTES ANTI TNF ALFA EN NIÑOS CON COLITIS
ULCEROSA

AUTOR

ANA CRISTINA VICTORIA ROCHA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

TUTOR PRINCIPAL

DRA MIRIAM SOSA ARCE

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL

R-2022-3502-094

CIUDAD DE MÉXICO, 2023





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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**,
 HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 802 001**
 Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Miércoles, 12 de octubre de 2022**

Dra. Miriam Sosa Arce

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Empleo de agentes anti TNF alfa en niños con colitis ulcerosa** 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-2022-3502-094

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. Guillermo Carreaga Reyna
 Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
 SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

20221094



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3502** con número de registro **18 CI 09 002 001** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Miércoles, 08 de febrero de 2023.**

Dra. Miriam Sosa Arce
PRESENTE

Le notifico que su **INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO**, el cual tiene un estado actual de **Terminado**, correspondiente al protocolo de investigación con título:

Empleo de agentes anti TNF alfa en niños con colitis ulcerosa

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, recibió el dictamen de **A P R O B A D O**.

ATENTAMENTE

Dr. Guillermo Carroaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

EMPLEO DE AGENTES ANTI TNF ALFA EN NIÑOS CON COLITIS ULCEROSA



DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
IMSS CMN "LA RAZA", HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA".

DR. JOSÉ ANTONIO CHÁVEZ BARRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA. IMSS CMN "LA RAZA", HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA".

DRA. MIRIAM SOSA ARCE
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA, IMSS CMN
"LA RAZA" HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA".
ASESORA DE TESIS

DRA. VICTORIA ROCHA ANA CRISTINA
MÉDICO RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE LA SUBESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA
PEDIÁTRICA, ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA, IMSS
CMN "LA RAZA" HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA".

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

AUTOR INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. Miriam Sosa Arce

Médico especialista en Gastroenterología y nutrición pediátrica. Adscrito de la UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro médico Nacional La Raza.

Matrícula: 99312737

Domicilio: Calzada Vallejo y Jacarandas S/N. Colonia La Raza, delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P.02990

Télefono:57245900 ext. 23520

Correo: miriamsa22@yahoo.com

ALUMNO:

Dra. Victoria Rocha Ana Cristina

Médico residente de segundo año de la subespecialidad de Gastroenterología y nutrición pediátrica, adscrito al servicio de Gastroenterología pediátrica de la UMAE Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro médico Nacional La Raza.

Matrícula: 97372603

Domicilio: Calzada Vallejo y Jacarandas S/N. Colonia La Raza, delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P.02990

Télefono:57245900 ext. 23520

Correo: annechris9@gmail.com

Tabla de contenido	
1. ABREVIATURAS:	8
2. RESUMEN	9
3. ANTECEDENTES	11
3.1 TERAPIA BIOLÓGICA EN COLITIS ULCEROSA	24
3.2 ANTECEDENTES GENERALES DEL EMPLEO DE AGENTES ANTI TNF EN NIÑOS:	27
4. JUSTIFICACIÓN	30
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	34
7. HIPÓTESIS:	34
8. OBJETIVOS	34
8.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	34
9. MATERIAL Y MÉTODOS	34
9.1 UNIVERSO DE ESTUDIO	34
9.4 CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA:	35
9.5 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	35
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN	36
10.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	36
10.2 CRITERIOS NO INCLUSIÓN	36
10.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	36
11. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	37
12. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	49
13. PLAN DE ANÁLISIS DE ESTADÍSTICO	50
14. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	51
14.1 RECURSOS HUMANOS	51
14.2 RECURSOS FINANCIEROS	51
14.3 RECURSOS MATERIALES	51
14.5 FACTIBILIDAD	52
15. ASPECTOS ÉTICOS	52
16. CONFIDENCIALIDAD	53

17. LEY GENERAL DE SALUD	54
18. RESULTADOS:	55
19. DISCUSIÓN:	62
20. CONCLUSIONES:	68
21. CONFLICTO DE INTERÉS:	68
22. BIBLIOGRAFÍA:	69
23. ANEXOS	73
23.1 GRÁFICAS DE CRECIMIENTO	73
	74
23.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	75

1. ABREVIATURAS:

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

CU: Colitis ulcerosa.

EC: Enfermedad de Crohn.

PUCAI: índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrico (por sus siglas en inglés: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index).

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

PCR: Proteína C reactiva.

MAYO ES: sub puntuación endoscópica de Mayo.

UCEIS: Índice de severidad endoscópico de colitis ulcerosa (por sus siglas en inglés: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity).

5-ASA: 5-aminosalicilatos.

TNF: Factor de necrosis tumoral alfa (por sus siglas en inglés: Tumor Necrosis Factor).

MD-IBD: EII asociada con trastornos monogénico o mendeliano (por sus siglas en inglés: Monogenic or Mendelian Disorder-Associated Inflammatory Bowel Disease).

VEO-IBD: Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano (por siglas en inglés: Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease).

LES: Lupus eritematoso sistémico.

2. RESUMEN

Título: Empleo de agentes anti TNF alfa en niños con colitis ulcerosa.

Victoria Rocha Ana Cristina, Miriam Sosa Arce.

Marco teórico: La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la mucosa colónica con tendencia a comprometer la parte distal del colon, se presenta a cualquier edad con diarrea sanguinolenta y dolor abdominal, así como un curso de recaídas y remisiones. Sus hallazgos endoscópicos son edema mucoso, eritema, granulosidad, friabilidad y úlceras. Su actividad se puede clasificar como leve, moderada, grave o fulminante según las evaluaciones clínicas y endoscópicas. El tratamiento incluye glucocorticoides, preparaciones de 5-ASA, inmunomoduladores, antibióticos y tratamiento quirúrgico. El objetivo del tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica y endoscópica para prevenir complicaciones como hemorragia no controlada, cáncer colorrectal y colectomía.

Objetivo: Conocer la respuesta al empleo de agentes anti TNF alfa en niños con colitis ulcerosa.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo. Se revisaron expedientes clínicos físicos y electrónicos de niños menores de 18 años, ambos sexos, con diagnóstico de colitis ulcerosa atendidos en el servicio de gastroenterología pediátrica, en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", desde el año 2011 a junio de 2022, tratados con agentes anti TNF alfa. Se calculó dependiendo del tipo de distribución de las variables, medidas de resumen (media, mediana o frecuencia), medidas de dispersión (desviación estándar y rango Inter cuartil). La diferencia estadística de las variables estudiadas entre los grupos previo y posterior al inicio del tratamiento con agentes anti TNF alfa, se calculó dependiendo de la distribución de las mismas, mediante la prueba t Student para muestras relacionadas o prueba de Wilcoxon. Para variables cualitativas dicotómicas, la diferencia se calculó mediante la prueba de McNemar. El estudio se considera sin riesgo y fue aprobado por el comité local de investigación.

Resultados: La prevalencia de niños con colitis ulcerosa en nuestra unidad que recibieron agentes anti TNF alfa, fue de 33.3% (14 niños), de los cuales se presentaron 2 defunciones previo a cumplir los doce meses de tratamiento (14.2%), solo 12 niños cumplieron con los criterios de inclusión (85.71%). Predominó el sexo femenino (66.7%), con una media de edad al diagnóstico de 107.9 meses (± 58.443). Previo al inicio de tratamiento con agentes anti TNF alfa, el 66.7% presentó desnutrición, la media de puntaje de PUCAI fue de 60.83 (± 11.645). Las medias de hemoglobina fueron de 9.45 g/dL (± 1.487), plaquetas 509583.44 (± 234982.57), albúmina 3.447 g/dL ($\pm .954$), velocidad de sedimentación globular de 25.42 mm/h (± 14.86) y la mediana de proteína C reactiva fue de 4.655 mg/L (1.572-13.5).

El 66.7% debutó con pancolitis. La media de edad de inicio de tratamiento con infliximab fue de 125.25 meses (± 56.435), la indicación para inicio de terapia anti TNF fue la dependencia a esteroide (83%). Los agentes empleados fueron infliximab y adalimumab.

El 83.3% de los niños recibieron el esquema convencional de inducción a la remisión con infliximab, el 91.7% ameritó optimización de la frecuencia de administración de infliximab y el 58.3% optimización en la dosis de mantenimiento de infliximab. La media de dosis fue de 7.3 mg/kg/dosis (± 2.25 mg/kg/dosis). Tres niños (25%), ameritaron cambio a adalimumab, por falta de respuesta o efecto adversos a infliximab. Al comparar las características de los niños con CU doce meses posteriores al inicio de terapia con agentes anti TNF alfa, se alcanzó la remisión clínica, endoscópica mediante UCEIS e histológica en el 75%; además, se encontró diferencia estadísticamente significativa, con mejoría en el puntaje de PUCAI ($p=.003$) los niveles de hemoglobina ($p=.001$) y la proteína C reactiva ($p=.034$). En cuanto a los puntajes endoscópicos en colonoscopia, se encontró mejoría en el puntaje Mayo ES ($p=.038$); en las características evaluadas por el puntaje UCEIS, se encontró mejoría, en la presencia de sangrado ($p=.016$) y en la presencia de úlceras ($p=.024$), sin encontrar diferencia en el patrón vascular ($p=.102$). En cuanto a la actividad histológica, hubo mejoría posterior al empleo de agentes anti TNF alfa ($p=.031$). Un niño ameritó colectomía (8.3%).

Conclusiones: Posterior a doce meses de tratamiento con agentes anti TNF alfa en niños con CU, se encontró mejoría en el puntaje de PUCAI, niveles de hemoglobina, proteínas C reactiva, puntaje Mayo Es y en la presencia de sangrado y úlceras mediante el puntaje UCEIS. La mayoría de los niños, ameritaron optimización de infliximab en frecuencia de administración y más de la mitad de ellos en dosis. El 75% de los niños alcanzaron la remisión clínica, histológica y endoscópica por UCEIS.

Palabras clave: niños, colitis ulcerosa, agente anti TNF.

3. ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable; siendo crónicas e incurables, con periodos de recaída y remisión.

La EII de inicio muy temprano es la diagnosticada antes de los 6 años de edad, así como la EII causada por mutaciones genéticas conocida como EII asociada con trastornos monogénico o mendeliano (MD-IBD) con aproximadamente 60 genes causantes informados hasta la fecha. Los pacientes con EII se pueden clasificar por edad al momento del diagnóstico, en la clasificación de Montreal, los casos diagnosticados antes de los 17 años de edad se distinguieron como EII de inicio pediátrico; en la clasificación de París, la clasificación pediátrica se divide en A1a (diagnosticada antes de los 10 años de edad) y A1b (diagnosticada entre los 10 y 17 años de edad), entre los casos A1a, los diagnosticados antes de los 6 años de edad se clasificaron como EII de inicio muy temprano (VEO-IBD). Los casos de EII con un inicio con edad menor de 2 años y menor de 28 días de edad se clasifican como EII de inicio infantil y neonatal respectivamente.(1)

En la EII asociada con trastornos monogénicos los genes identificados se clasifican: 1) defectos de función de barrera epitelial; 2) desregulación inmune; 3) defectos de función de células T, células B y complejos; 4) fagocitos y defectos del complejo NADPH oxidasa; 5) defectos hiperinflamatorios y autoinflamatorios; 6) otros. (1) Las causas son multifactoriales como factores genéticos, inmunes y ambientales.

Epidemiología:

Existen varios países con altas tasas de incidencia de EII, como Canadá, Islandia, Reino Unido y Australia. En Norteamérica con incidencia media de 7.1/100 000 habitantes al año. (2)

En México, en un estudio realizado entre enero y octubre de 2000-2015, se encontró que la mayoría de los casos de EII pediátrica aparecen en los años de la adolescencia, un 20% antes de los 10 años y 4% antes de los 5 años.(2)

Se reportó anualmente 18 nuevos casos en el 2004, con aumento del 50% hasta el 2007. Se reportó 0.30 casos por 100 000 personas en el año 2000 a 1.83 casos por 100 000 personas/año en 2015. (3) Se ha descrito un incremento significativo de la incidencia de la EII, siendo de 5.9 veces entre el año 2000 y 2016, respecto a la CU ha habido aumento de 5.3 veces y de EC de 9.5 veces en el mismo período de tiempo. La CU es 4 veces más frecuente que la EC en la población mexicana.(3)

Etiología:

Se cree que existe una respuesta inflamatoria anómala frente a gérmenes del microbiota intestinal en personas con predisposición genética.

- Genética: se han descrito raras formas monogénicas, como mutación del gen de la interleucina 10 o de su receptor (IL-10), en realidad son formas genéticas complejas, poligénicas y de penetración variable. El riesgo de presentar EII cuando un padre está afectado por EC es del 9.2% y del 6.2% cuando lo está por CU.

Los mecanismos genéticos alterados en la respuesta inmunitaria innata frente al microbiota son:

- 1.- Reconocimiento de antígenos bacterianos: Gen *NOD2- CARD15* y otros; el *NOD2- CARD15* codifica unas proteínas que actúa como receptor intracelular de reconocimiento de antígenos bacterianos.
- 2.- Autofagia: reciclado de organelos o bacterias intracelulares, como el Gen *ATG16L1* y otros.
- 3.-Estrés endoplásmico: formación excesiva de proteínas con plegamiento erróneo y la apoptosis celular.

También se han descrito mecanismos protectores como la apendicetomía para la colitis ulcerosa, especialmente si se efectúa antes de los 20 años, y de riesgo para la enfermedad de Crohn. (2)

Clínica:

Los síntomas dependen de la localización de la inflamación (proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda o pancolitis) y de su severidad. La CU se presenta con diarrea, rectorragia, dolor abdominal, urgencia defecatoria o tenesmo. Cursan con manifestación extradigestiva el 30% de los paciente con CU, siendo las más frecuentes musculoesqueléticas, cutáneas, orales u oculares.(2)

En muchos casos la presencia de síntomas inespecíficos o extradigestivos provoca un retraso considerable en el diagnóstico.

La pancolitis es la extensión más frecuente de CU en niños, adultos y ancianos, estando presente en el 64.4%, 62.2% y 57.7% de los pacientes respectivamente.(3) Para valorar el grado de actividad se utiliza en pediatría el PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index). (Tabla 1)

Tabla 1. Índice de actividad (PUCAI)

Variable	Puntuación
1.Dolor abdominal	
No.	0
Puede ignorarse.	5
No puede ignorarse.	10
2.Sangrado rectal	
No.	0
Sangre escasa en <50% deposiciones.	10
Sangre escasa en la mayoría de las deposiciones.	20
Sangre abundante (>50 % de las deposiciones).	30
3. Consistencia en la mayoría de las heces	
Formadas.	0
Parcialmente formadas.	5
Líquidas.	10
4. Número de heces al día	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
5. Heces nocturnas	
No.	0
Sí.	10
6. Nivel de actividad	
No limitada.	0
Parcialmente limitada.	5
Severamente limitada.	10
Suma.	0 – 85
Abreviaturas: PUCAI; Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index. Interpretación:	

PUCAI <10: Remisión. PUCAI 10-34: Brote leve. PUCAI 35-64: Brote moderado. PUCAI >65: Brote severo. (2)

Existen otros índices para evaluar la actividad de la CU en adultos, como el índice de Truelove y Witts y la puntuación de la Clínica Mayo.

Diagnóstico:

El diagnóstico debe basarse en aspectos clínicos, bioquímico, endoscópico e histológico. Se deberá solicitar como parte del diagnóstico biometría hemática, velocidad de sedimentación globular (VSG), albúmina, hierro, ferritina, proteína C reactiva (PCR), examen coprológico, calprotectina fecal, así como descartar virus de la inmunodeficiencia humana o tuberculosis.

La calprotectina es una proteína ligada al calcio, principalmente derivada de neutrófilos, resultado de la migración de leucocitos de la mucosa inflamada y de la pérdida de leucocitos en la luz intestinal. No es específica de EII, ya que puede estar elevado con uso de antiinflamatorios no esteroides y por infección entérica. Es útil para predecir recaídas. Valores mayores de 50 mcg/g de heces, se consideran niveles altos, mientras que niveles entre 200 y 20 000 mcg/g de heces indican la presencia de inflamación.(4)

La PCR y VSG son útiles en la monitorización de actividad inflamatoria en pacientes con EII. En cuanto a los estudios de imagen, se pueden solicitar ultrasonido abdominal, enterografía por resonancia magnética, tránsito intestinal y colon por enema si no está disponible la RM. En cuanto a la cápsula endoscópica, se requiere solo en caso de no establecer el diagnóstico, aun después de las pruebas anteriores y de la realización de la íleo-colonoscopia. (4)

Endoscopia:

La íleo-colonoscopia es el procedimiento de elección para establecer el diagnóstico y determinar la extensión de la enfermedad, la cual se deberá realizar antes de cualquier tratamiento médico, tomando al menos dos biopsias de los 6 segmentos (íleon terminal, ascendente, transversa y colon descendente, colon sigmoide y recto); incluso de la mucosa con apariencia normal. En la fase aguda se observa pérdida del patrón vascular,

eritema, fragilidad, erosiones y ulceraciones de la mucosa. En fase crónica pseudopólipos y aspectos tubular del colon.(4)

En la CU los cambios endoscópicos son proximales al borde anal y se extiende en sentido proximal, de manera continua, concéntrica y confluyente. Para evaluar la actividad endoscópica se usan índices endoscópicos los cuales miden la actividad de la enfermedad según lo observado durante el procedimiento endoscópico. La evaluación del colon distal con sospecha de colitis mediante una endoscopia, fue escrita por primera vez por Bargen en 1935, desde entonces se han desarrollado varios índices endoscópicos, clínicos y compuestos para evaluar la actividad de la enfermedad.(5)

Dentro de los índices de puntuación más utilizados, se encuentra la subpuntuación endoscópica de Mayo (MAYO ES) (tabla 2) y el índice de severidad endoscópico de colitis ulcerosa (UCEIS) (tabla 3). Mayo ES, fue descrito en 1987 por Schoroeder y colegas; define cuatro grados de actividad de la enfermedad, y en 2012, Travis y colaboradores, describieron el UCEIS, el cual evalúa los hallazgos endoscópicos más reproducibles (patrón vascular, sangrado, erosiones y úlceras) para una escala de 0 a 8 para valorar la gravedad endoscópica, se usa en ensayos clínicos debido al método de puntuación relativamente complejo, sin embargo, tienen importancia en la predicción de la intensificación del tratamiento y los resultados adversos en la colitis ulcerosa. Mayo ES y UCEIS se enfocan en la apariencia de la mucosa, sin considerar extensión. UCEIS refleja los resultados clínicos y el pronóstico con mayor precisión que Mayo ES, como la predicción de la respuesta de los pacientes a los inmunomoduladores o la terapia biológica y la necesidad de colectomía.(6)

Tabla 2. Subescala endoscópica de Mayo (7)

Mayo 0	Normal o inactivo
1	Disminución del patrón vascular, leve friabilidad, eritema de la mucosa.
2	Ausencia de patrón vascular, friabilidad marcada, erosiones.
3	Úlceras, sangrado espontáneo.

Tabla 3.

Índice de severidad endoscópico en colitis ulcerosa (UCEIS) (7)

UCEIS		
	Puntaje	Definición
<i>Patrón vascular</i>	Normal (0) Perdida focal (1) Ausencia de patrón vascular (2)	Patrón normal. Patrón vascular parcheada. Ausencia de patrón vascular.
<i>Sangrado</i>	No (0) Mucoso (1) Luminal mínimo (2) Luminal moderado o severo (3)	Sin sangre visible. Puntos con sangre superficial de fácil lavado. Presencia de sangre escasa en la luz intestinal. Sangrado franco o que permanece a pesar del lavado.
<i>Erosiones y úlceras</i>	No (0) Erosiones (1) Úlceras superficiales (2) Úlceras profundas (3)	Sin erosiones o úlceras. Defectos en la mucosa <5 mm. Úlceras >5 mm superficiales. Úlceras profundas con bordes solevantados.

En la CU, la extensión de la inflamación endoscópica puede ser clasificada con la clasificación de Montreal, como proctitis (E1), colitis izquierda (hasta la flexura esplénica) (E2) o colitis extensa (más allá de la flexura esplénica) (E3) (6)

Cuando se presenta extensión de inflamación de ciego a íleo, se define como ileítis por reflujo y se asocia a un curso refractario de la enfermedad. En la EII pediátrica, la frecuencia

en el cambio en el tratamiento después de la evaluación endoscópica es de más del 42% de los casos.(4)

Para evaluar la recurrencia endoscópica se emplea el puntaje de Rutgeerts:

- 0: No hay lesiones evidentes.
- 1: Menos de 5 lesiones aftosas.
- 2: Más de 5 lesiones con mucosa normal entre lesiones.
- 3: Ileítis aftosas difusa con mucosa inflamada.
- 4: Inflamación ileal con nódulos, úlceras y estenosis. (4)

Un grupo de expertos de la Organización Europea de la enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), no recomiendan la evaluación endoscópica de rutina en la CU pediátrica, únicamente para evaluar la actividad de la enfermedad o la respuesta al tratamiento, debido a que existe poca evidencia de que la mejoría endoscópica sea significativamente superior a la evaluación clínica de la remisión, la endoscopia solo se recomienda para el diagnóstico, antes de cambios importantes en el tratamiento, para evaluación clínica y diagnosticar complicaciones y super infecciones.(8)

Histología:

El análisis histológico de las muestras debe realizarse antes de comenzar el tratamiento. Se debe contar con biopsias de íleon terminal para confirmar la sospecha de Enfermedad de Crohn o hacer un diagnóstico diferencial con ileítis por reflujo, la cual se da en pacientes con CU. La íleo-colonoscopia con toma de biopsias es la prueba diagnóstica más importante en la sospecha de CU; la actividad histológica puede correlacionarse pobremente con la actividad clínica. (4)

Se describe la lesión con distorsión de la arquitectura de las criptas, infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia, criptitis, abscesos de cripta y disminución de las células caliciformes. Las muestras deben ser fijadas en formol al 10%. Los rasgos histopatológicos sugestivos de diagnóstico de colitis ulcerosa son:

- Arquitectura: distorsión marcada de la arquitectura criptica, disminución severa generalizada de la densidad de las criptas y superficie irregular o francamente vellosa.
- Injuria epitelial: Según severidad, erosiones, daño epitelial diseminado o ulceraciones.

-Inflamación: Aumento grosero difuso de células de la lámina propia transmucoso y plasmocitosis basal difusa.

-Misceláneas: Aumento de la intensidad de las alteraciones hacia el colon distal, depleción severa de mucina y metaplasia de células de Paneth distal al ángulo hepático.(9)

Las escalas histológicas fueron diseñadas con la intención de evaluar el pronóstico a largo plazo, predecir tasas de remisión, requerimiento de futura cirugía y el riesgo de malignidad. La escala de Geboes muestra una correlación modesta con la actividad endoscópica y categoriza los hallazgos histológicos en 7 grados con sub ítems, sin embargo, la escala de Geboes simplificada (tabla 4), correlaciona con la escala endoscópica de Mayo y la escala previa original de Geboes.(9)

Tabla 4. Escala de GEBOES simplificado. (9)

SCORE DE GEBOES SIMPLIFICADO		
Variables ligadas sólo con la actividad de la inflamación en 3 subcategorías (0-3)		
Grado 0	Sin actividad inflamatoria	
	Sin anomalías	0.1
	Cambios en arquitectura	0.2
	Cambios en la arquitectura e infiltrado mononuclear crónico.	0.3
Grado 1.	Células plasmáticas basales	
	Sin aumento	1
	Aumento leve	1.1
Grado 2 A.	Aumento marcado	1.2
	Eosinófilos de la lámina propia.	
	No incremento	2 A. 0
Grado 2B.	Aumento leve	2 A. 1
	Aumento marcado	2 A. 2
	Neutrófilos en lámina propia.	
Grado 3.	No incremento	2B. 0
	Aumento leve	2B. 1
	Aumento marcado	2B. 2
Grado 4.	Neutrófilos en el epitelio	
	Ninguno	3.0
	<50% de criptas	3.1
Grado 4.	>50% de criptas	3.2
	Lesión epitelial	
	Ninguna	4.0
	Atenuación marcada	4.1
	Erosiones probables	4.2
	Erosión inequívoca.	4.3
	Úlcera o tejido de granulación	4.4

Se sugiere que dos patólogos expertos evalúen las biopsias.

Tratamiento:

Los autores definen el éxito del tratamiento de la colitis ulcerosa como el retorno de la función intestinal antes del brote de la enfermedad. Los dos enfoques principales del tratamiento son la inducción y el mantenimiento de la remisión; por lo que los corticoesteroides son útiles para la remisión y los agentes inmunosupresores como agentes tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina) son útiles en el mantenimiento de la remisión. Para comprender la respuesta o falla al tratamiento es primordial conocer los siguientes términos:

- Remisión: Resolución completa de síntomas y/o cicatrización endoscópica de la mucosa.
- Respuesta: Mejoría clínica y endoscópica, disminución >30% en el índice de actividad.
- Recaída: exacerbación de síntomas en un paciente que había estado en remisión clínica.
- Recaída temprana: síntomas de actividad de la enfermedad en periodo menor de 3 meses después de lograr la remisión clínica.(4)

Actividad Leve: Como parte del tratamiento los 5-aminosalicilatos (5-ASA) son la primera opción para inducción de la remisión de una recaída leve a moderada, y de mantenimiento de la remisión. La respuesta al tratamiento debe evaluar a las 4-8 semanas.

Estudios aleatorizados controlados de tratamiento con 5-ASA en pacientes con CU presentaron remisión de síntomas a las 2 semanas en el 10-30%, del 30-45% a la semana 4 y del 45-50% en la semana 8. Su uso rectal fue superior a la administración rectal de esteroides para lograr inducir la remisión sintomática, sin embargo, la combinación rectal y oral de 5-ASA fue superior a la monoterapia con 5-ASA oral.(4) La CU y EC leves pueden tratarse con aminosalicilatos, el 43% en EC y 34% en CU requerirán esteroides para controlar los síntomas.

Actividad Moderada: En pacientes con CU leve a moderada sin respuesta a 5-ASA se recomienda esteroide oral como tratamiento de segunda línea para inducir la remisión clínica, no para mantener la remisión; no se recomienda uso de esteroide sistémico por más

de 6 meses de manera continua a dosis superiores de 20 mg/día por el riesgo de reacciones adversas. Se debe evaluar la respuesta sintomática a la terapia de inducción con corticoides en 2 semanas.(4)

El esteroide oral a emplear es la prednisona a 1 mg/kg hasta 40 mg/día durante 1-4 semanas, con posterior disminución de 5 mg/semana hasta alcanzar dosis de 20 mg/día, después ajustarse en 2.5-5 mg/semana.

La terapia de aminosalicilatos debe continuarse en pacientes que han respondido a la prednisona para el mantenimiento de la remisión. Si un paciente experimenta un brote durante la reducción, se debe administrar un segundo curso de esteroides y si no hay respuesta no se sugiere un tercer ciclo si no administrar anti TNF alfa a las 0,2 y 6 semanas seguidas de terapia de mantenimiento de anti TNF alfa (cada 8 semanas) y el tratamiento debe evaluarse después de 2 a 4 semanas, si no hay respuesta avanzar al tratamiento para la enfermedad grave.(10)

En pacientes pediátricos en manejo con infliximab, se encontró una exposición al fármaco un 25-40% menor en comparación con los adultos, por lo que es más probable que los pacientes pediátricos con bajo peso corporal reciban una dosis insuficiente.(11)

La carga inflamatoria, los niveles de albúmina sérica, los inmunomoduladores concomitantes y la presencia de anticuerpos contra infliximab afectan la eliminación del fármaco. La terapia combinada (infliximab) con un inmunomodulador se ha utilizado para prevenir la producción de anticuerpos y mantener los niveles de infliximab en suero según los datos del ensayo SONIC de Colombel y colaboradores, quienes informaron que la terapia de combinación, se asoció con una mayor tasa de remisión clínica sin corticoesteroides en la semana 26, un nivel mínimo de infliximab más alto y una menor incidencia de anticuerpos en la semana 30 en comparación con la monoterapia.(12)

Las lesiones cutáneas que se presentan como psoriasis paradójica son una complicación grave de la terapia con infliximab a largo plazo, cuando se puede curar con ungüento, se puede continuar con infliximab, sin embargo, si la psoriasis paradójica a menudo se vuelve resistente al tratamiento tópico y afecta la cara y el cuero cabelludo de los niños que afecta su calidad de vida, se decide cambiar a otro producto biológico.

Actividad severa: En los casos severos, iniciar un ciclo de prednisolona IV de 3 a 7 días.

Los esteroides intravenosos son la piedra angular en el tratamiento de CU grave, pero ante dependencia o refractariedad a esteroide se deberá descartar infecciones como citomegalovirus, *C. difficile* o cáncer.

Respecto a la respuesta o falla de esteroide, así como la falta de respuesta a inmunomoduladores en CU es necesario conocer las siguientes definiciones:

- Colitis ulcerosa refractaria a esteroide: Actividad de la enfermedad a pesar de la dosis de prednisona 0.75 mg/kg/día durante 4 semanas.
- Colitis ulcerosa dependiente de esteroide:
 - *Incapacidad de reducir la dosis de esteroide a menos de 10 mg/día dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.
 - *Recaída en los primeros 3 meses después de haber discontinuado los esteroides.
- Colitis ulcerosa refractaria a inmunomoduladores: Tienen actividad o recaída a pesar de tiopurinas a dosis apropiada al menos 3 meses (azatioprina 2-2.5 mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1-1.5 mg/kg/día en la ausencia de leucopenia).(4)

En la colitis ulcerosa, la ciclosporina IV a dosis de 4 mg/kg se estableció como opción de tratamiento de rescate para evitar la cirugía, la incidencia de efectos secundarios es sustancial e incluye una tasa de mortalidad de 3%. Los datos más recientes sugieren que 2 mg/kg es efectiva, pero se requiere un puente con azatioprina o mercaptopurina durante un período de 3 a 4 meses. La ciclosporina es opción terapéutica tras el fracaso de los corticoides intravenosos en la CU grave, si se decide usar ciclosporina o infliximab se recomienda dentro de los primeros 7 días. No hay datos que respalden el uso de terapia secuencial es decir ciclosporina y luego infliximab o viceversa, si no se logra remisión, le cirugía es la siguiente opción.(10)

Tratamiento biológico:

En cuanto al tratamiento biológico, el infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF (Factor de necrosis tumoral) alfa de tipo IgG, el cual neutraliza la parte soluble y de la porción transmembrana del TNF, así como las células productoras de TNF alfa e induce apoptosis de linfocitos T activados. Ayuda a la activación de macrófagos y neutrófilos, al aumento de la permeabilidad capilar, activación de la vía extrínseca de la coagulación y al reclutamiento de células inmunológicas.

Las situaciones clínicas en las que infliximab podría ser útil en la colitis ulcerosa, serían la enfermedad aguda grave refractaria a esteroide y la colitis ulcerosa crónicamente activa a pesar de inmunosupresores (azatioprina o mercaptopurina).(13)

Si existe respuesta subóptima al tratamiento anti-TNF se recomienda optimizar la dosis mediante la medición de niveles terapéuticos e inmunogenicidad.

Trasplante de células madre hematopoyéticas:

Algunas MD-IBD son curables mediante trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, sin embargo, conlleva a riesgo de infección, enfermedad injerto contra huésped y toxicidad de los medicamentos utilizados, por lo que los riesgos y beneficios de esta terapia sobre los tratamientos convencionales para la EII debe valorarse cuidadosamente entre pacientes, cuidadores y equipo médico. (1)

Tratamiento quirúrgico:

El 15-30% de los pacientes pueden requerir tratamiento quirúrgico durante la evolución de la enfermedad.

- Indicaciones urgentes de cirugía son: CU grave refractaría al tratamiento médico, megacolon tóxico, perforación y hemorragia.
- Indicaciones electivas de cirugía: refractariedad, reacciones adversas a los tratamientos médicos, presencia de displasia o cáncer y falta de desarrollo físico en los niños (en el retraso del desarrollo físico, la colectomía oportuna permite un desarrollo prácticamente normal).(4)

Aproximadamente el 27% de los pacientes con CU hospitalizados de urgencias requerirán colectomía debido a una falta de respuesta en el tratamiento médico. (4) La proctocolectomía restauradora con reservorio ileoanal en J es considerado el procedimiento de elección, ofrece la ventaja de evitar una estoma permanente, preservando la vía natural de las evacuaciones.

Complicaciones de Colitis Ulcerosa:

- Megacolon tóxico: Dilatación mayor de 6 cm del colon transversal, con toxicidad sistémica, la perforación ocurre en el 2% de los pacientes.
- Riesgo de cáncer colorrectal: Ante riesgo de cáncer se sugiere colonoscopia a partir de los 8 años del inicio de síntomas en pancolitis, a partir de los 12 años en colitis izquierda y anual en el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria.(4)

3.1 TERAPIA BIOLÓGICA EN COLITIS ULCEROSA

La introducción de la terapia biológica fue más tardía en CU que en EC secundario a que se creía desde el punto de vista inmunológico CU era una enfermedad tipo Th2 (mayor papel de interleucinas y menor de TNF alfa) contrario a EC definida como Th1 en la que el TNF alfa desempeña un papel predominante.

El tratamiento de la EII en la infancia presenta desafíos como las opciones terapéuticas limitadas con un número considerablemente menor de tratamientos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA). El advenimiento de los agentes anti factor de necrosis tumoral alfa ha modificado radicalmente el tratamiento y el curso de la enfermedad. La era de la terapia biológica inicia en 1998 cuando la FDA aprobó el uso del primer agente biológico (infliximab) para enfermedad de Crohn; posteriormente (2006) lo aprobaría para colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI). (14)

Los agentes biológicos se han dividido en cinco categorías según su mecanismo de acción:

- Bloqueo de citocinas proinflamatorias, bloqueo de las vías de señalización, bloqueo de la estimulación de células T e inducción de su apoptosis y apoptosis de citocinas antiinflamatorias.

Las metas de la terapia biológica incluyen la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, cicatrización de la mucosa y el ahorro de esteroides. Actualmente infliximab y adalimumab son los únicos productos biológicos aprobados por la FDA para el tratamiento de EII pediátrica.(15)

El uso de vedolizumab y ustekinumab han demostrado eficacia en CU y EC recientemente obtuvieron la aprobación de la FDA, aunque solo en adultos. La evidencia pediátrica se limita a estudios pequeños, prospectivos, observacionales y retrospectivos. El favorable perfil riesgo-beneficio hace que vedolizumab sea opción terapéutica para EII pediátrica. En una serie de casos multicéntricos de 64 niño, el Grupo de Oporto de EII pediátrica de ESPGHAN no informó eventos adversos graves en una mediana de seguimiento de 24 semanas, por lo que podría considerarse en un futuro como alternativa segura para quienes sería mejor evitar inmunosupresión sistemática, aquellos predispuestos a infecciones o malignidad.(15)

La evidencia del uso de anti TNF alfa proviene de ensayos clínicos en adultos y estudios observacionales y retrospectivos en niños. Se ha sugerido una relación entre el mayor uso de agentes anti TNF alfa y la reducción del riesgo de cirugía para niños con CU. En el monitoreo terapéutico de fármacos que consiste en la medición de concentraciones séricas de fármacos y anticuerpos antifármacos, se ha observado que los niveles más bajos del fármacos se han asociado con la formación de anticuerpos contra el fármacos y así una mayor probabilidad de pérdida de respuesta, por lo que se recomienda realizar monitoreo terapéutico de fármacos para lograr la mayor respuesta posible y aumentar la retención del fármaco.(15)

La evaluación endoscópica e histológica de rutina en pacientes pediátricos con CU que están en remisión no es recomendado por las directrices ECCO y ESPGHAN.

Tabla 5. Terapia biológica en CU(14)(15)

	Medicamento	Aprobación en pediatría	Mecanismo de acción:	Indicación
Infliximab	Anti TNF alfa monoclonal quimérico, de origen humano 75% y 25% murino.	Aprobado por FDA en pediatría en 2011.	Neutraliza TNF alfa e induce de apoptosis. Vida media de 10 días.	Aprobada para CU crónicamente activa o dependiente de corticoesteroides
Adalimumab	Anti TNF alfa monoclonal humanizada.	Aprobada en 2012.	Induce apoptosis, vida media de 12-14 días.	Pérdida de respuesta a infliximab.
Vedolizumab	Integrina anti alfa4beta7.	Aprobado en adultos en 2014.	Integrina anti alfa4beta7.	Terapia biológica de segunda línea tras fallo anti-TNF alfa.
Ustekinumab	Anticuerpo humanizado.	Aprobado en adultos en 2019.	Actúa contra la subunidad p40 de IL-12 e IL23.	No aplica.
Certolizumab	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal 95% humanizado	No aprobado en pediatría.	Es un fragmento Fab.	No aplica.
Natalizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado.	No aprobado en pediatría.	Inhibe la adhesión leucocitaria y migración al tejido inflamatorio.	No aplica.

El uso de anti TNF alfa se ha relacionado con reacciones de hipersensibilidad retardada, mayor riesgo de infecciones graves y oportunistas como reactivación de la infección por virus Epstein Barr, riesgos de malignidad, psoriasis paradójica.

Se enlistan los efectos adversos de agentes biológicos aprobados en pediatría:

Adalimumab: alergia al principio activo o excipiente, infecciones graves, Tuberculosis activa e insuficiencia moderada a grave.(16)

Infliximab: Reacción infusional, herpes, cefalea, infección respiratoria, diarrea, citopenia, tuberculosis activa, sepsis, insuficiencia cardíaca congestiva, esclerosis múltiple y linfoma.(16)

3.2 ANTECEDENTES GENERALES DEL EMPLEO DE AGENTES ANTI TNF EN NIÑOS:

En un estudio publicado en el 2015, el cual incluye a 42 niños de 4-18 años (23 niñas, 19 niños) tratados en 7 departamentos de gastroenterología pediátrica en Polonia durante 4 años, en los cuales la enfermedad osciló entre 2 y 100 meses, con actividad moderada a severa. De los cuales 21 niños (50%) fueron diagnosticados con pancolitis, 10 niños (23.8%) tuvieron lesión extensa del colon, mientras que 11 niños (26.29%) de localización derecha. En este estudio, después de la inducción con infliximab, los autores obtuvieron respuesta clínica y remisión clínica de la enfermedad en 25 niños (59.52%), dos niños requirieron tratamiento quirúrgico y shock anafiláctico en 2 niños después de la administración de la segunda dosis. Sin embargo, el tratamiento de mantenimiento se llevó a cabo en 21 niños con remisión clínica inducida en 12 (57.14%), con requerimiento de tratamiento quirúrgico en tres pacientes. La respuesta al tratamiento y la remisión clínica de la enfermedad se informaron en más del 50% de los niños que no habían respondido a tratamiento estándar de moderado a severo y CU severa, concluyendo en este estudio que en casos severos de CU, la terapia con infliximab puede ser un intento importante en el tratamiento antes del tratamiento quirúrgico, así como el infliximab reduce el número de niños hospitalizados y el número de colectomías tempranas, el infliximab fue seguro y tolerado en la mayoría de los pacientes.(17)

En otro estudio retrospectivo, de pacientes pediátricos con CU con infliximab del Children's Memorial Health Institute en Varsovia, Polonia durante 10 años. Se incluyeron

a 16 niños (7 niños y 9 niñas) con CU moderada a grave, refractaria o intolerante a la terapia convencional. Estos pacientes recibieron tres infusiones de infliximab y se les realizó una colonoscopia con muestras recolectadas antes y después de la inducción con infliximab. Cada muestra fue evaluada por dos patólogos de acuerdo con el protocolo de la sociedad Británica de Gastroenterología y el índice de Geboes. Se administró infliximab a 5 mg/kg intravenoso, con respuesta clínica en 14 de 16 (87.5%) y remisión clínica 11/16 (68.75%) con un aumento significativo en el peso corporal y la concentración de hemoglobina. Se observó cicatrización de la mucosa en 11/16 (68.75%) y remisión endoscópica en dos pacientes (12.5%). La remisión histológica se observó en tres (18.75%). Se observó mejoría clínica, endoscópica e histológica simultánea en seis pacientes (37.5%). En este estudio se observó que la evaluación histológica no reveló cambios estadísticamente significativos en respuesta al tratamiento de inducción. En dos pacientes se produjo una reacción adversa después de la segunda infusión. Concluyeron que la terapia de inducción a la remisión con infliximab, influyó positivamente en cambios histológicos en el 37.5% de los pacientes con CU, siendo el tratamiento eficaz para reducir la inflamación intestinal (62.5%) y mejorar el estado clínico de los niños (87.5%), sin correlación endoscópica, bioquímica o clínica.(8)

En adultos, Brahmania y colaboradores, examinaron la relación entre la evaluación global del médico, los análisis de sangre de laboratorio y los hallazgos endoscópicos en CU para determinar si podrían ser sustitutos adecuados para la endoscopia, y concluyeron que ni los análisis de sangre ni la evaluación global del médico podrán reemplazar la endoscopia para evaluar la cicatrización de la mucosa. (18)

Se realizó un estudio retrospectivo en el centro Nacional para la Salud y el Desarrollo Infantil, Tokio, Japón. Que incluyó 20 pacientes menores de 17 años con infliximab para tratar CU con mediana de duración del tratamiento de 31 semanas; entre abril de 2008 y marzo de 2018 seguidos durante >1 año. Cinco pacientes fueron diagnosticados antes de los 6 años de edad y clasificados como CU de inicio muy temprano, y en tres de estos se realizó secuencia del exoma completo y no se identificó EII monogénica conocida. Se administró azatioprina concomitante a 14 (70%) pacientes durante más de 6 meses y cinco suspendieron la azatioprina dentro de los 6 meses. En la semana 30, seis (30%) pacientes alcanzaron la remisión clínica sin corticoesteroides. A la semana 54 se produjo en el 25% de los casos (5/20) remisión clínica libre de corticoesteroides, después de excluir a ocho que no tenían respuesta primaria en la semana 30, la remisión clínica sin corticoesteroides se produjo en el 41.7% (5/12). El resultado a corto plazo, es decir, remisión clínica sin

esteroides se logró en el 30% de los pacientes en la semana 30, y dos tercios de estos pacientes mantuvieron la remisión sin corticoesteroides durante >4 años y dos a muy largo plazo >7 años. Se concluyó en este estudio que el infliximab es relativamente seguro y eficaz en niños con CU, ya que los pacientes que lograron remisión clínica con infliximab en la semana 30 mantuvieron el tratamiento con infliximab sin colectomía a largo plazo.(12)

4. JUSTIFICACIÓN

El abordaje inicial de la colitis ulcerosa, se basa en la combinación de la sospecha clínica, pruebas de laboratorio y datos endoscópicos, radiológicos e histológicos; estas pruebas van dirigidas para confirmar el diagnóstico. El conocimiento correcto de la clínica y el empleo de los medios diagnósticos adecuados permite detectar estas patologías y tratarlas rápidamente mejorando con ello el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo de la terapéutica empleada, es reducir la inflamación y subsecuentemente inducir y mantener la remisión clínica de las manifestaciones. La medicación empleada incluye antiinflamatorios del tipo 5-aminosalicilatos, antibióticos, corticosteroides, inmunomoduladores y de manera más reciente terapias biológicas a base de anticuerpos monoclonales, todas orientadas hacia el mismo fin. Como fármacos, no están exentos de contar con indicaciones específicas, contraindicaciones y efectos secundarios los cuales deben conocerse para su correcto uso y aplicación. No obstante, existen casos en donde a pesar de todas las medidas adoptadas, no se consigue un buen control de la actividad inflamatoria y por esa razón en determinado tipo de pacientes se opta por la cirugía.

Al ser enfermedades con tendencia a la cronicidad y sin una cura hasta el día de hoy, es de vital importancia conocer los pros y contras que conllevan los tratamientos empleados, la individualización y enfoque integral.

Ya que se trata de entidades con alto impacto en múltiples ámbitos de la vida, que en muchos casos, el médico de primer contacto es el médico general, quien puede encontrarse poco familiarizado en la identificación o sospecha de los individuos con EII, es prioritario contar con un texto actualizado que englobe de manera concreta las alternativas disponibles hasta el momento para su diagnóstico, manejo, control y vigilancia de este particular tipo de alteraciones.

Elegimos este hospital para nuestra investigación por ser de alta especialidad y con una afluencia de pacientes de diferentes estados de México con este diagnóstico. Los resultados obtenidos fueron difundidos para que sea de fácil acceso a médicos, estudiantes e interesados sobre el tema, aportando datos que nos informen sobre la evolución y respuesta a tratamiento de paciente con esta patología en nuestro medio y nos ayuden a estar alertas y lograr un diagnóstico y tratamiento oportunos con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos niños y sus familias.

Estos antecedentes nos motivaron a plantearnos el tema de investigación propuesto, ya que existe poca experiencia en nuestro país con el empleo de agentes anti TNF alfa en niños con CU, conocer la evolución con el tratamiento con estos agentes permitirá una mejor visión sobre la enfermedad que aqueja no solo a la población mexicana sino a millones de personas alrededor del mundo, el ser una enfermedad sin cura, únicamente de control es trascendental para una mejor calidad de vida de los pacientes.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colitis ulcerosa es una enfermedad incapacitante que afecta dimensiones psicológicas, familiares y sociales de la vida, lo que hace necesaria la evaluación de las discapacidades que trae consigo. Las diferentes estrategias buscan mantener una buena calidad de vida desde el primer brote de la enfermedad y prevenir cualquier consecuencia irreversible. La actividad y capacidad laboral generalmente son normales, pese a los períodos de actividad de la enfermedad y la necesidad de hospitalización en algunos casos. Los pacientes se preocupan por el impacto que una cirugía y sobre todo lo que una estoma pueda tener en su vida social, familiar, aunque la literatura sugiere que presentan una mejoría en su calidad de vida tras la cirugía.

El análisis económico del padecimiento en los primeros años de la enfermedad son los más caros y que puede llegar a superar el costo de enfermedades crónicas. Esta investigación contribuyó a determinar la situación actual de la colitis ulcerosa en nuestro país, pese a que se considera una patología de baja incidencia y prevalencia de poblaciones hispanoamericanas.

La presentación de la enfermedad inflamatoria intestinal es heterogénea y siendo los trastornos funcionales los más prevalentes en nuestra población pediátrica, el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal puede convertirse en un verdadero reto. El retraso en el diagnóstico describe el intervalo de tiempo desde el primer síntoma atribuido a la enfermedad hasta el diagnóstico establecido, un retardo en el diagnóstico no sólo disminuye la calidad de vida de los pacientes afectados, también tienen un gran impacto clínico y endoscópico ya que el éxito del tratamiento es mayor, si las terapias se inician de forma oportuna.

La colitis ulcerosa se trata de una condición de tipo crónico, con periodos de actividad y remisión, la cual se pueden tratar pero no curar, puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente por múltiples circunstancias que abarcan desde las manifestaciones clínicas severas que pueden llegar a presentarse, el impacto que ejercen a nivel personal, familiar, psicológico, emocional, laboral, entre otros; y por otro lado por la carga financiera que representan estas patologías, desde la sospecha diagnóstica, las múltiples pruebas y procedimientos a los que se somete el paciente para su abordaje, diagnóstico definitivo,

clasificación y para posteriormente ofrecerle los pertinentes manejos a corto y largo plazo. Es de suma importancia no sólo conocer el algoritmo diagnóstico a desarrollar cuando el médico se enfrenta a un paciente que clínicamente presenta un cuadro que incluye entre sus diagnósticos diferenciales a este grupo de patologías, sino que además un pilar fundamental en el pronóstico de éstos pacientes radica en el adecuado manejo terapéutico; el conocer las alternativas con que se cuenta así como las diferencias y similitudes de tratamiento de cada una de las entidades que conforman a la colitis ulcerosa para poder brindar la mejor terapéutica disponible para control y seguimiento del paciente. Recordando que siempre debe darse un tratamiento integral y que cuando se selecciona una terapia médica, es importante conocer de primera instancia las alternativas disponibles, el mecanismo de acción, los efectos secundarios y contraindicaciones que pueda tener cada fármaco.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta al empleo de agentes anti TNF alfa en niños con colitis ulcerosa?

7. HIPÓTESIS:

Este es un estudio observacional por lo que no requiere una hipótesis.

8. OBJETIVOS

Conocer la respuesta al empleo de agentes anti TNF alfa en niños con colitis ulcerosa.

8.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características demográficas de los niños con colitis ulcerosa.
2. Determinar si existe diferencia en las características de los niños doce meses después del empleo de agentes anti TNF alfa en niños.
3. Establecer la respuesta clínica (mediante PUCAI), endoscópica (mediante escalas de Mayo ES y UCEIS) e histológico posterior al inicio de agentes anti TNF alfa en niños con CU.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 UNIVERSO DE ESTUDIO

Se incluyeron expedientes de pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de CU valorados en la consulta externa y hospitalización del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la UMAE Hospital de General, “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional, “La Raza”, tratados con agentes anti TNF.

9.2 DISEÑO DE ESTUDIO: Observacional, retrospectivo, analítico y transversal.

9.3 SUJETOS DE ESTUDIO: Se identificaron los expedientes de niños con diagnóstico de colitis ulcerosa en la base de datos de la consulta externa y hospitalización de

Gastroenterología Pediátrica, durante el periodo del 2011 junio de 2022, tratados con agentes anti TNF alfa.

9.4 CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA:

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron todos los expedientes de niños con diagnóstico de colitis ulcerosa, identificados en la base de datos de la consulta externa y hospitalización de Gastroenterología Pediátrica, durante el periodo del 2011 a junio de 2022, tratados con agentes anti TNF alfa.

9.5 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Una vez autorizado el protocolo por el comité local de investigación 3502, comité local de ética 35028 de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, se identificaron los expedientes físicos y electrónicos de niños menores de 18 años, con diagnóstico de colitis ulcerosa en la base de datos de la consulta externa y hospitalización del servicio de gastroenterología pediátrica, durante el periodo del 2011 a junio de 2022, tratados con agentes anti TNF alfa. Se revisaron los expedientes, se asignó un folio a cada caso para salvaguardar los datos personales de los participantes, se recabaron los datos de interés incluidos en la hoja de recolección de acuerdo a los criterios tanto de inclusión como exclusión.

10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

10.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de niños con diagnóstico de colitis ulcerosa atendidos por consulta externa u hospitalización por el servicio de gastroenterología pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
- Ambos sexos.
- Edad: menores de 18 años.
- Hayan recibido tratamiento con agentes anti TNF alfa por un período de 12 meses o más.

10.2 CRITERIOS NO INCLUSIÓN

Expediente incompleto.

Expedientes de niños con enfermedad de Crohn.

10.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No contar con expediente en archivo clínico ni electrónico.

11. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Unidad de medición
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.(19)	La que se describe en el expediente como masculino o femenino.	Cualitativa Nominal	Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Estado nutricional	Resultado del balance entre necesidades y gasto de energía alimentaria. (20)	El descrito en el expediente por medio de tablas de peso y talla al diagnóstico y doce meses posterior a inicio de agente anti TNF alfa.	Cualitativa	Ordinal	1. Desnutrido 2.Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad
Edad al diagnóstico	Edad: cada uno de los periodos en que se considera dividida la vida.(21) Diagnóstico: determinación de una enfermedad mediante el examen de sus síntomas.(21)	Número de días o meses registrados en el momento del establecimiento de una patología.	Cuantitativa	Continua	Meses.
Colitis ulcerosa	Proceso inflamatorio crónico confinado al colon, que se	Lo diagnosticado y descrito en el expediente.	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1= Sí

	caracteriza clínicamente por diarrea con moco y sangre, dolor abdominal y pérdida de peso.(22)				
Dosis	Toma de medicina que se da al enfermo cada vez.(21)	Lo reportado en el expediente en el apartado de indicaciones médicas.	Cuantitativa	Continua	mg/kg
PUCAI*	Índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica. (2)	Escala con síntomas que definen la actividad de la enfermedad, reportada en el expediente, se tomará puntaje al diagnóstico y a los 12 meses de tratamiento con terapia anti TNF alfa.	Cuantitativa	Razón	Puntaje obtenido al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.
Hemoglobina	Estado patológico por disminución del contenido de hemoglobina en sangre.(21)	Niveles en hemoglobina expresada en gr/dl reportados en el expediente.	Cuantitativa	Discontinua	g/dl al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.

Plaquetas	Célula oval de la sangre de los vertebrados, desprovista de núcleo, interviene en la coagulación.(21)	Niveles de plaquetas expresada en K/uL reportado en apartado de paraclínicos del expediente.	Cuantitativa	Discontinua	k/ uL al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.
Velocidad de sedimentación globular.	Velocidad con la que sedimentan los hematíes o glóbulos rojos de la sangre anticoagulada en un periodo.(23)	Los valores reportados en el expediente.	Cuantitativa	Discontinua	mm/ h al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.
Proteína C reactiva	Es una proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como una medida de inflamación. (24)	Los valores reportados en el expediente.	Cuantitativa	Discontinua	mg/dl al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.
Albúmina	Producto derivado de la sangre para expandir el plasma. (21)	Rango de albúmina expresados en g/dL reportados en el expediente.	Cuantitativa	Discontinua	g/dL. al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.
Colitis ulcerosa refractaria a esteroide	Actividad de la enfermedad a pesar de la dosis de prednisona 0.75 mg/kg/día durante 4 semanas. (4)	Lo reportado en el expediente.	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí

Colitis ulcerosas dependiente de esteroide	<p>*Incapacidad de reducir la dosis de esteroide a menos de 10 mg/día dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.</p> <p>*Recaída en los primeros 3 meses después de haber descontinuado los esteroides.(4)</p>	Lo reportado en el expediente	Cualitativa	Dicotómica	0=No 1=Sí
Actividad por Endoscopia	Exploración del aparato digestivo con una lente y una cámara. Permite detectar enfermedades, tomar muestras y aplicar tratamientos. (25)	Lo reportado en el expediente por medio de la descripción macroscópica orientada por escalas.	Cualitativa	Ordinal	1.lleve 2.Moderado 3.Severo
Mayo Es*	Describe cuatro grados de actividad de la enfermedad como inactivo, disminución del patrón vascular, ausencia del patrón vascular y úlcera. (7)	Lo descrito en el expediente, en el reporte endoscópico. El puntaje se otorga conforme a hallazgo endoscópico: 1. Inactivo 2. Disminución del patrón vascular, leve friabilidad.	Cuantitativa	Razón	Puntaje obtenido al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.

		<p>3. Ausencia del patrón vascular, friabilidad marcada.</p> <p>4. Úlceras, sangrado espontáneo.</p>			
UCEIS*	<p>Evalúa hallazgos endoscópicos (patrón vascular, sangrado, erosiones y úlceras). (7)</p>	<p>Lo descrito en el expediente en el reporte endoscópico. El puntaje se otorga conforme a hallazgo endoscópico en tres rubros:</p> <p>Patrón Vascular: Normal (0) / Perdida focal (1)/ Ausencia de patrón vascular (2)</p> <p>Sangrado: No (0) / Mucoso (1) /Luminal mínimo (2) / Luminal moderado o severo (3)</p> <p>Úlcera:</p>	Cuantitativa	Razón	<p>Puntaje obtenido al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.</p>

		No (0) / Erosiones (1) / Ulceras superficiales (2) /Ulceras profundas (3)			
Actividad histológica	Lesión con distorsión de la arquitectura de las criptas, infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia, criptitis, abscesos de cripta y disminución de las células caliciformes. (9)	Lo descrito en el expediente, en el reporte histológico. Leve, moderada, severa	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1= sí Al diagnóstico y 12 meses después de tratamiento con terapia anti TNF alfa.
Edad al inicio de anti-TNF alfa*	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana. (21)	Edad registrada en notas médicas de inicio de tratamiento con anti TNF alfa.	Cuantitativa	Continua	Meses.
Administración de 5-ASA: *	Uso de fármaco que sirva para la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, inhibición de movilización de leucocitos a la mucosa intestinal y acción antioxidante. (26)	Administración en pacientes con Colitis ulcerosa, reportada en el expediente.	Cualitativa	Dicotómica	0 = no 1= sí

Administración de tiopurinas:	Uso de análogo de las purinas, que induce la apoptosis de linfocito T y disminución de la inflamación. (27)	Administración en pacientes con Colitis ulcerosa, reportada en el expediente.	Cualitativa	Dicotómica	0 = no 1= sí
Administración de corticoesteroides.	Uso de fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal.(28)	Administración en pacientes con Colitis ulcerosa, reportada en el expediente.	Cualitativa	Dicotómica	0 = no 1= sí
Administración de Ciclosporina	Uso de fármaco del grupo de los inhibidores de la calcineurina usado en enfermedades autoinmunes y en profilaxis de rechazo de trasplantes. (29)	Administración en pacientes con Colitis ulcerosa, reportada en el expediente.	Cualitativa	Dicotómica	0 = no 1= sí
Administración de metotrexato	Uso de fármaco desarrollado como un análogo estructural del ácido fólico. (29)	Administración en pacientes con Colitis ulcerosa, reportada en el expediente.	Cualitativa	Dicotómica	0 = no 1 = sí
Infliximab	Fármaco, Anti TNF alfa monoclonal	Lo indicado en notas médicas.	Cualitativa	Dicotómica	0 = no 1= sí

	quimérico, de origen humano 75% y 25% murino. (14)				
Dosis de Mantenimiento de infliximab	Cantidad del medicamento para mantener el efecto farmacológico una vez obtenida una concentración plasmática o una respuesta clínica determinada. (30)	La dosis de mantenimiento o reportada en el expediente, así como la periodicidad de su administración.	Cuantitativa	Discontinua	mg/ kg
Infliximab Dosis	Toma de medicina que se da al enfermo cada vez.(21)	La dosis administrada a cada paciente y reportada en notas médicas.	Cuantitativa	Discontinua	mg/kg
Inducción a remisión semana 0, 2 y 6	Puntaje menor de 10 puntas de PUCAI.(2)	PUCAI <10 puntos reportado en el expediente, con evaluación a la semana 0,2 y 6 semanas.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1= sí
Optimización de dosis de infliximab en frecuencia	Número de dosis que se repite un proceso periódico por unidad de tiempo.(21).	Número de veces de administración de infliximab	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1 = sí

	Optimizar dosis: Cantidad de fármaco eficaz en cada paciente, que resuelve el problema para el que ha estado indicado.(31)	reportado en el expediente.			
Dosis máxima de infliximab	Cantidad de fármaco que no debe excederse, puesto que aparecerían los efectos de la toxicidad del principio activo. (31)	Dosis administrada y reportada en el expediente clínico de cada paciente.	Cuantitativa	Continua	mg/ kg
Efecto adverso Infiximab	Efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales.(32)	Lo reportado en el expediente durante la administración del medicamento.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1=sí
Adalimumab	Fármaco Anti TNF alfa monoclonal humanizado.(14)	Lo indicado en notas médicas.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1=sí
Indicación de inicio de adalimumab	Pérdida de respuesta a infliximab. (14)	Registro de falta de respuesta a infliximab y administración de adalimumab.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1= sí

Tiempo de administración adalimumab.	Época durante la cual vive alguien o sucede algo. (21)	Tiempo reportado de administración de adalimumab en notas médicas.	Cuantitativa.	Continua	Meses.
Edad de inicio de adalimumab	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana.(21)	Edad registrada en notas médicas de inicio de tratamiento con anti TNF alfa.	Cuantitativa	Continua	Meses.
Dosis de inducción Semana 0, 2	Cantidad de medicamento que contiene la medida exacta de principio activo para que éste sea eficaz, efectivo y seguro para el paciente y le resuelva el problema de salud para el que ha estado indicado.(31)	Dosis administrada y reportada en notas médicas a la semana 0 y semana 2.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1= sí
Dosis de Mantenimiento de Adalimumab cada 15 días	Cantidad del medicamento que se administra para mantener el efecto farmacológico una vez obtenida	La dosis de mantenimiento o reportada en el expediente, así como la periodicidad de su	Cualitativa	Dicotómica	0 = no 1 = sí

	una concentración plasmática o una respuesta clínica determinada. (30)	administración.			
Dosis adalimumab	Cantidad de medicamento que contiene la medida exacta de principio activo. (31)	La dosis reportada en las indicaciones médicas.	Cuantitativa	Discontinua.	mg/ kg.
Comorbilidad	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas. (21)	Las patologías presentes y reportadas en el expediente de un solo paciente.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1=sí
Colectomía	Extirpación quirúrgica, parcial o total, del colon.(21)	Lo reportado en el expediente en apartado de procedimientos quirúrgicos si se cuenta con dicha cirugía.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1=sí
Defunción	Muerte de una persona.(21)	Reporte en expediente de la defunción.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1=sí
Respuesta clínica	Respuesta: Mejoría clínica y endoscópica, disminución >30% en el índice de actividad. (4)	Cuanto hay descenso de PUCAI sin alcanzar la remisión. Dato obtenido	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Sí 2 = Incremento de actividad.

		del expediente.			
Remisión clínica	Remisión: Resolución completa de síntomas y/o cicatrización endoscópica de la mucosa.(4)	Remisión clínica cuando PUCAI es menor de 10. Dato obtenido del expediente.	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1= Sí
Remisión Endoscópica	Cicatrización endoscópica de la mucosa. (33)	Dato obtenido de expediente, mediante puntaje Mayo ES y UCEIS, al comparar doce meses post tratamiento con anti TNF a. Remisión: cicatrización de mucosa puntaje Mayo 0, UCEIS 0-1.	Cualitativa	Dicotómica	0= No 1 = Sí
Remisión histológica	Ausencia de evidencia histológica de inflamación activa.(33)	Sin actividad histológica doce meses posteriores a tratamiento con agentes anti TNF.	Cualitativa	Dicotómica	0= no 1= sí

* **PUCAI:** (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index). ***MAYO ES:** sub puntuación endoscópica de Mayo. ***UCEIS:** Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. ***5-ASA:** 5-aminosalicilatos. * **TNF:** Factor de necrosis tumoral alfa.

12. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- 1) El estudio se sometió a evaluación y previa autorización por parte del comité de investigación 3502 y comité local de ética 35028, se obtuvo el listado de niños menores de 18 años de edad, con diagnóstico de colitis ulcerosa del formato 430-6, así como del archivo de notas de alta hospitalaria del servicio de gastroenterología pediátrica de la UMAE Hospital General, “Dr. Gaudencio González Garza”, del Centro Médico “La Raza”, tratados con agentes anti TNF alfa.
- 2) Se revisaron los expedientes clínicos físicos y/o electrónicos en el sistema ECE.
- 3) Se obtuvo información del expediente clínico. Los datos recolectados se concentraron en hoja diseñada por investigadores, se asignó un número de folio a cada niño, sin tomar datos como nombre o número de afiliación, se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos.
- 4) La obtención de datos personales para este protocolo de estudio se apega a los principios establecidos en la Ley Federal de Protección de datos personales en posesión de los particulares, se establece en el capítulo II los principios de protección de datos personales, ya que dichos datos serán tratados de manera lícita, se mantendrá la privacidad de los datos obtenidos del expediente del paciente. No se crearon bases de datos que contengan nombre o número de afiliación, para ello fueron identificados con un número de folio consecutivo en la base de datos, donde no podrá ser identificada su identidad.
- 5) El concentrado de datos de los participantes se realizó y resguardo por investigador principal.
- 6) Se capturó los datos en hoja electrónica diseñada por el investigador y el análisis se realizó con el programa SPSS 23.

13. PLAN DE ANÁLISIS DE ESTADÍSTICO

Se calculó dependiendo del tipo de distribución de las variables medidas de resumen (media, mediana o frecuencia), medidas de dispersión (desviación estándar y rango Inter cuartil). La diferencia estadística de las variables estudiadas entre los grupos previo y posterior al inicio del tratamiento con agentes anti TNF alfa, dependiendo la distribución de las variables, se calculó la diferencia para variables cuantitativas de distribución normal mediante la prueba de t Student para muestras relacionadas; para variables cuantitativas de libre distribución o cualitativa ordinal, la diferencia se calculó mediante la prueba de Wilcoxon. Para variables cualitativas dicotómicas, la diferencia se calculó mediante la prueba de McNemar.

14. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

14.1 RECURSOS HUMANOS

Médico residente Ana Cristina Victoria Rocha, se encargó de la revisión de la literatura, captura de bibliografía, ejecución del protocolo, captura de datos, análisis de resultados y conclusiones.

Profesor responsable: Dra. Miriam Sosa Arce. Especialista en gastroenterología pediátrica, se encargó de la supervisión del proceso de revisión de la literatura y realización del estudio.

14.2 RECURSOS FINANCIEROS

Los gastos fueron cubiertos por el investigador responsable y los recursos disponibles del Instituto Mexicano del Seguro Social, ya que no requirió de financiamiento por parte de otras instituciones.

14.3 RECURSOS MATERIALES

Papel, lápiz, pluma, y computadora con programa SPSS Statistics versión 23 (estos fueron solventados por el tesista), además de contar en la unidad médica con un archivo clínico que nos proporcionó los expedientes clínicos físicos de pacientes y en el sistema ECE se revisaron los expedientes clínicos eléctrico con diagnóstico de colitis ulcerosa, hospitalizados y no hospitalizados en la UMAE del Hospital General, “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”

14.4 RECURSOS FINANCIEROS.

No se requiere financiamiento externo.

14.5 FACTIBILIDAD

Se consideró que el estudio es factible, ya que se cuenta con una base de datos que incluye expedientes de niños con colitis ulcerosa, tanto físicos como electrónicos accesibles para la realización de este protocolo en la UMAE del Hospital General, “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, además de contar con experiencia en el diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa, además no se generó ningún costo adicional para el desarrollo del presente estudio.

Experiencia del grupo: El grupo de médicos de gastroenterología pediátrica cuenta con la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de niños con colitis ulcerosa. La doctora Miriam Sosa Arce, investigadora principal, es médico adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, cuenta con experiencia en el manejo y tratamiento de los pacientes pediátricos con colitis ulcerosa, además, ha fungido como asesora de tesis de pediatría y gastroenterología y nutrición pediátrica. La doctora Ana Cristina Victoria Rocha, residente de segundo año de Gastroenterología Pediátrica, adscrita a la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, realizó la investigación de campo bajo supervisión y consejo de la investigadora principal.

Tiempo de desarrollo: septiembre de 2022 a noviembre 2022.

15. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud; en relación a los aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose a los artículos 13, 14, 16, 17, 18 y 23. Dicha investigación y de acuerdo al artículo 17, Capítulo I Disposiciones comunes, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, esta investigación se considera **investigación sin riesgo**; éstos 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. Al tratarse de un estudio retrospectivo, sin riesgo no se requirió carta de consentimiento informado, se anexó solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado.

El estudio se apegó a los principios generales de investigación establecidos en la reunión de Helsinki. Este protocolo de investigación se sometió a evaluación por el comité local de investigación 3502 comité local de ética 35028. Esta investigación ayudó a obtener información sobre el comportamiento y respuesta al tratamiento con anti TNF alfa de colitis ulcerosa en la población infantil mexicana, esto es importante para predecir evolución y pronóstico a largo plazo de la enfermedad en los pacientes pediátricos.

16. CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos de cada uno de los participantes fueron utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio, y que los datos respecto a su privacidad serán tratados de forma confidencial. Todos los datos fueron utilizados con el fin de conocer datos al momento del diagnóstico de la enfermedad. Se otorgó un número de folio consecutivo a cada paciente en la hoja de registro de datos, de este modo no se mencionaron nombres ni números de expedientes correspondientes. La obtención de datos personales para este protocolo de estudio se apega a los principios establecidos en la Ley Federal de Protección de datos personales en posesión de los particulares, se establece en el capítulo II los principios de protección de datos personales, todos los datos son tratados de manera lícita, se mantiene la privacidad de los datos obtenidos del expediente físico y electrónico del paciente. No se crearon bases de datos que contengan nombre o número de afiliación, para ello fueron identificados con un número de folio consecutivo en la base de datos, donde no podrá ser identificada su identidad.

17. LEY GENERAL DE SALUD

Artículo 97. La Secretaría de Educación Pública, en coordinación con la Secretaría de Salud y con la participación que corresponda al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, orientará al desarrollo de la investigación científica y tecnológica destinada a la salud. La Secretaría de Salud y los gobiernos de las entidades federativas, en el ámbito de sus respectivas competencias, apoyarán y estimularán el funcionamiento de establecimientos públicos destinados a la investigación para la salud.

Artículo 98.- En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: una comisión de investigación; una comisión de ética, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, y una comisión de bioseguridad, encargada de regular el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética. El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario.

El presente estudio respeta las normas internacionales, nacionales y locales en materia de investigación en seres humanos.

18. RESULTADOS:

Durante el periodo de mayo de 2021 a junio de 2022, se revisó el registro de datos del servicio de Gastroenterología pediátrica desde el año 2011 al 2021, identificando 48 niños que cursaron con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 42 (87.5%), fueron diagnosticados con CU.

La prevalencia de niños con colitis ulcerosa en nuestra unidad que recibieron agentes anti TNF alfa, fue de 33.3% (14 niños), de los cuales se presentaron 2 defunciones previo a cumplir 12 meses de tratamiento con agentes anti TNF alfa (14.2%), solo 12 niños que recibieron agentes anti TNF alfa cumplieron con los criterios de inclusión (85.71%).

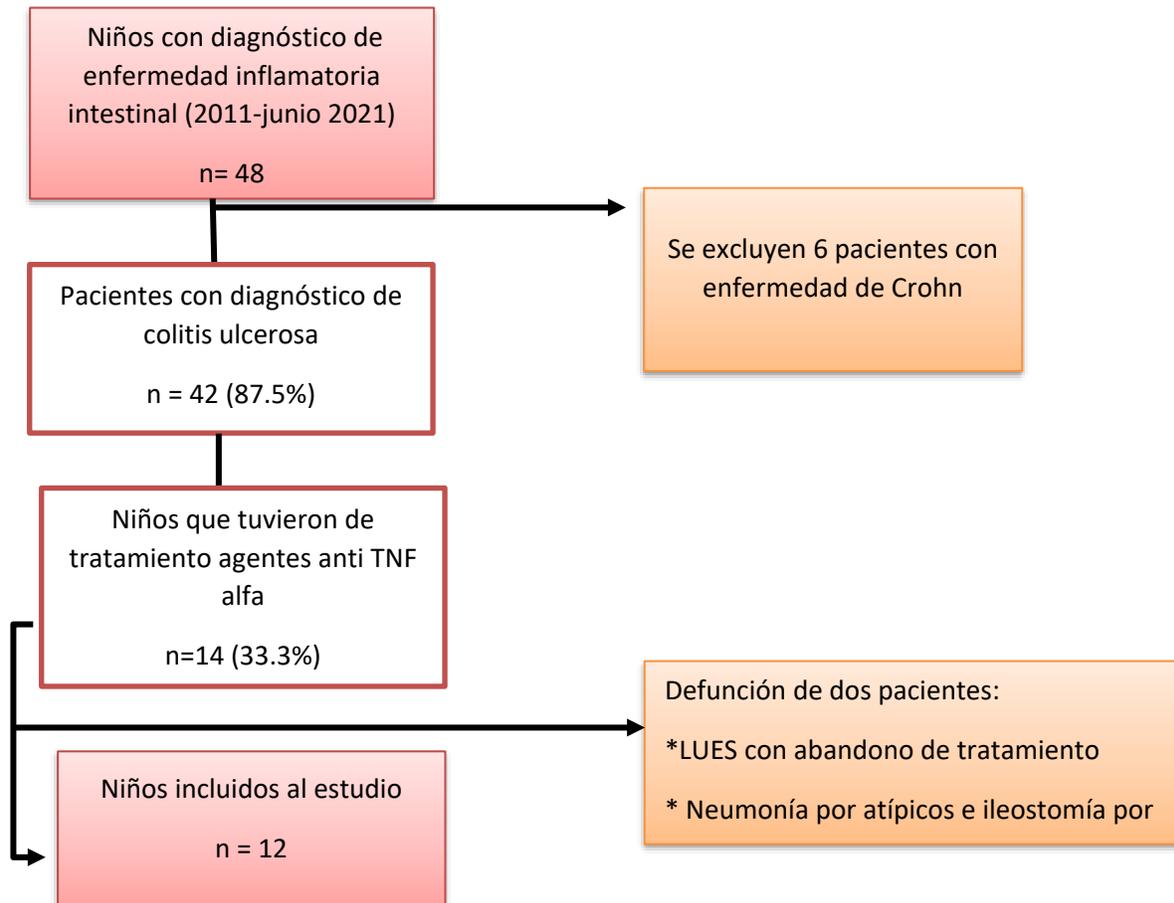


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

Dentro de las características observadas, se encontró que la mayoría de los pacientes correspondían al sexo femenino (66.7%), con una media de edad al diagnóstico de 107.9 meses (± 58.443). En su mayoría cursaron con desnutrición en 66.7%. El 33.3% de los niños con CU que recibieron anti TNF alfa cursaron con comorbilidades. Previo al inicio de tratamiento con agentes anti TNF alfa, la media de puntaje de PUCAI fue de 60.83 (± 11.645).

Las medias de hemoglobina fueron de 9.45 g/dL (± 1.487), plaquetas 509583.44 (± 234982.57), albúmina 3.447 g/dL ($\pm .954$), velocidad de sedimentación globular de 25.42 mm/h (± 14.86) y la mediana de proteína C reactiva fue de 4.655 mg/L (1.572-13.5).

El 66.7% de los niños con CU con anti TNF cursaron con pancolitis. La media de edad de inicio de tratamiento con infliximab fue de 125.25 meses (± 56.435), como lo muestra la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los niños con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento con agentes anti TNF alfa, al momento del diagnóstico. (n=12)

Variable	
Género femenino ^a	8 (66.7)
Edad al diagnóstico (meses) ^b	107.9 ±58.443
Estado nutricional ^a	
• Eutrófico	4 (33.3)
• Desnutrición	8 (66.7)
• Sobrepeso	0
• Obesidad	0
PUCAI al diagnóstico ^b	60.83 ±11.645
Exámenes de laboratorio	
Hb (g/dL) ^b	9.45 ±1.487
Plaquetas (K/μL) ^b	509583.44 ±234982.57
Albúmina (g/dL) ^b	3.447 ±.954
Velocidad de sedimentación globular (mm/h) ^b	25.42 ± 14.86
Proteína C reactiva (mg/L) ^c	4.665 (1.725-12)
Colonoscopia	
Pancolitis	8 (66.7)
Mayo ES ^a	
1. Inactivo	1 (8.3)
2. Disminución del patrón vascular, leve friabilidad.	2 (16.7)
3. Ausencia del patrón vascular, friabilidad marcada.	8 (66.7)
1. 4. Úlceras, sangrado espontáneo.	1 (8.3)
UCEIS ^a	
Patrón vascular:	
• Normal (0)	0
• Pérdida focal (1)	5 (41.7)
• Ausencia de patrón vascular (2)	7 (58.3)
Sangrado:	
• No (0)	1 (8.3)
• Mucoso (1)	3 (25)
• Luminal mínimo (2)	7 (58.3)
• Luminal moderado o severo (3)	1 (8.3)
Úlcera:	
• No (0)	
• Erosiones (1)	2 (16.7)
• Úlceras superficiales (2)	3 (25)
• Úlceras profundas (3)	5 (41.7)
	2 (16.7)

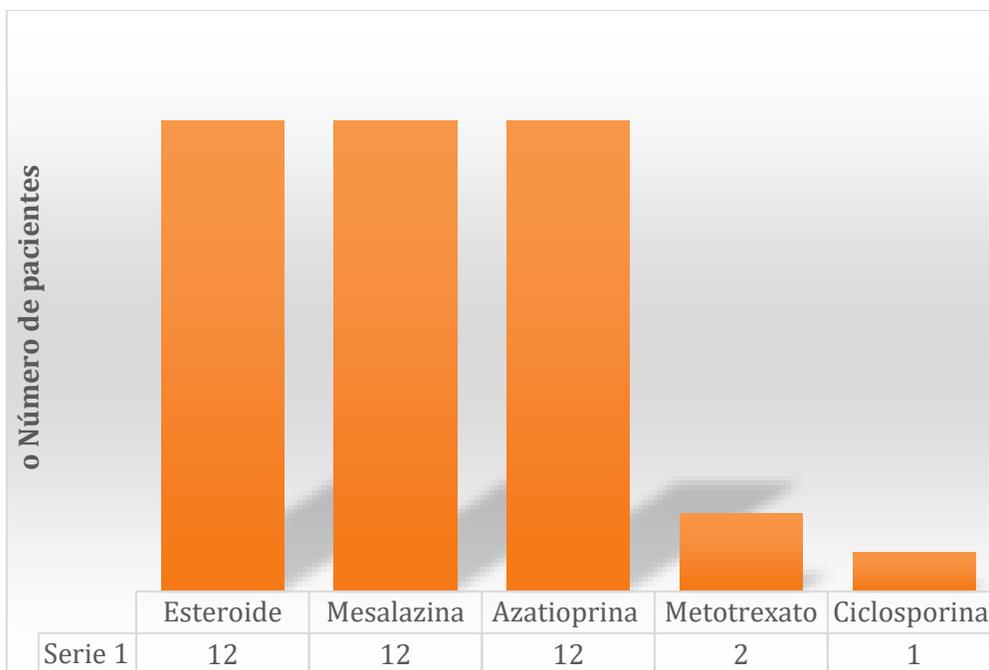
ABREVIATURAS: Hb, hemoglobina; PUCAI: Pediatric ulcerative Colitis Activity Index ; VSG: Velocidad de sedimentación globular, PCR: Proteína C reactiva, Mayo Es: Subpuntación endoscópica de Mayo, UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity.

^a Los valores son presentados como frecuencias y porcentajes.

^b Los valores son presentados como media y desviación estándar.

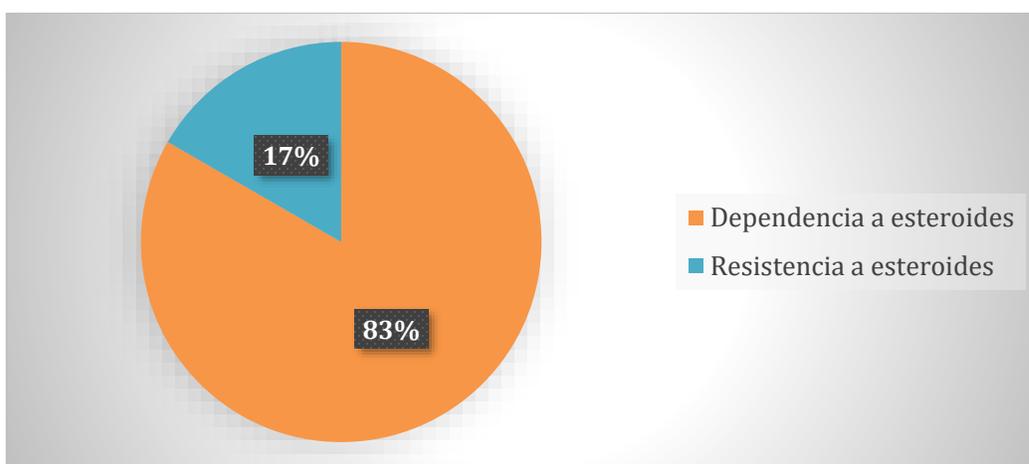
^c Los valores son presentados como mediana y rango intercuartil.

Todos los niños con CU incluidos en el estudio (n=12), habían recibido tratamientos con esteroide combinado con 5-ASA y azatioprina; en dos de ellos, se administró posterior a estos medicamentos, metotrexato, y en uno ciclosporina, como se observa en la gráfica 2.



Gráfica 2. Terapéutica en niños con colitis ulcerosa previo al inicio de tratamiento con agentes anti TNF alfa. (n=12)

La principal indicación para inicio de terapia anti TNF alfa fue la dependencia de esteroide en un 83%. (gráfico 3).



Gráfica 3. Indicación de inicio de terapia con agentes anti TNF alfa (n=12)

El 83.3% de los niños recibieron el esquema convencional de inducción a la remisión con infliximab, administrado en las semanas 0, 2 y 6. El 91.7% de los niños con CU ameritaron

optimización de la frecuencia de administración de infliximab y el 58.3% optimización en la dosis de mantenimiento de infliximab. La media de dosis fue de 7.3 mg/kg/dosis (± 2.25 mg/kg/dosis). Tres niños (25%), ameritaron cambio de agente anti TNF alfa, por falta de respuesta o efectos adversos a infliximab. El segundo agente utilizado fue adalimumab, con media de edad de inicio de 112.66 meses (± 59.542). En los tres niños que recibieron adalimumab, se empleó esquema de inducción a remisión y mantenimiento convencional, sólo en uno se optimizó la frecuencia de administración dosis de mantenimiento a semanal (33.3%). (Tabla 2).

Tabla 2. Esquema de administración de anti TNF alfa en niños con CU.

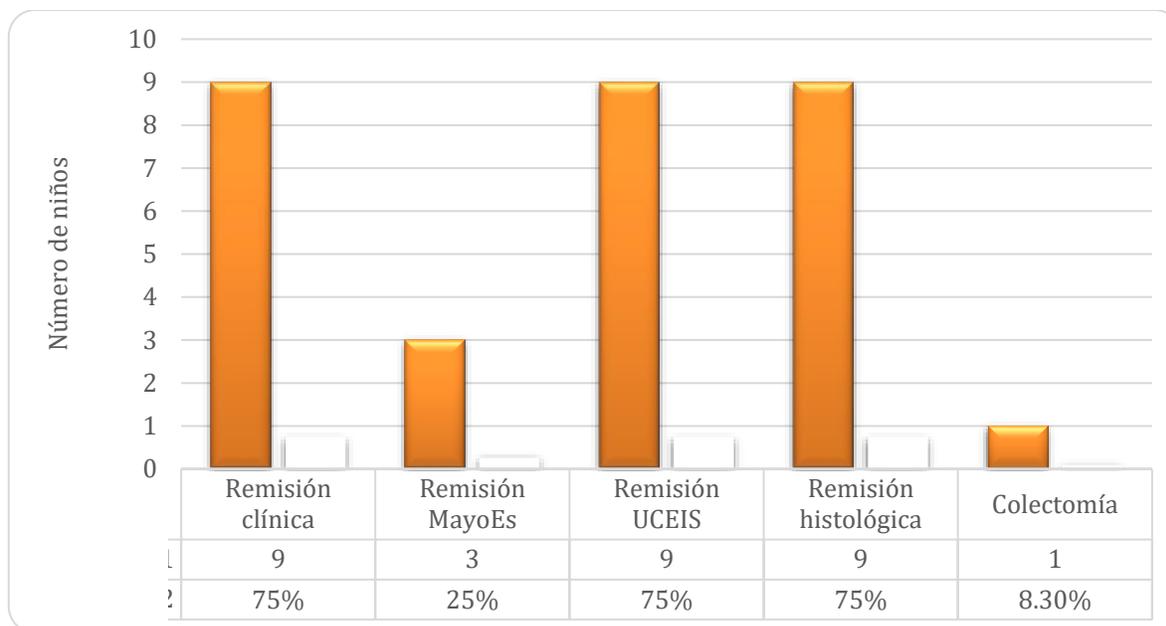
INFLIXIMAB	
Esquema inducción a remisión ^a	
• Semana 0, 2, 6	10 (83.3)
• Otro	2 (17.6)
Optimización de dosis ^a	
• Frecuencia	11 (91.7)
• Dosis	7 (58.3)
Dosis máxima de infliximab (mg/kg/dosis) ^b	7.3 \pm 2.25
Efectos adversos a infliximab ^a	1 (8.3)
Cambio a adalimumab por falta de respuesta o efecto adverso ^a	3 (25)
Edad de inicio de adalimumab (meses) ^b	112.66 \pm 59.542
ADALIMUMAB ^a	
1. Esquema de inducción a remisión Semana 0 y 2	3 (100)
2. Dosis de mantenimiento 40 mg cada 15 días	3 (100)
3. Optimización de dosis 40 mg semanal	1 (33.33)

^a Los valores son presentados como frecuencias y porcentajes.

^b Los valores son presentados como media y desviación estándar.

Al evaluar la respuesta al tratamiento, doce meses posteriores a inicio de terapia con agentes anti TNF alfa, 75% presentaba remisión clínica (PUCAI menor a 10 puntos). Al evaluar la respuesta endoscópica empleando el puntaje de MayoES, se encontró remisión endoscópica en el 25% y con el puntaje UCEIS, remisión en 75% de los niños.

La remisión histológica se alcanzó en 75% de los niños y únicamente un paciente ameritó colectomía (8.3%) (gráfico 4).



Gráfica 4. Remisión clínica, endoscópica, histológica en niños con CU después de 12 meses de tratamiento con agentes anti TNF alfa (n=12).

Al comparar las características de los niños con CU doce meses posteriores al inicio de terapia con agentes anti TNF alfa, se encontró diferencia estadísticamente significativa, con mejoría en el puntaje de PUCAI ($p=.003$) los niveles de hemoglobina ($p=.001$) y la proteína C reactiva ($p=.034$). No se encontró diferencia en el estado nutricional ($p=.083$), recuento de plaquetas ($p=.108$), niveles séricos de albúmina ($p=.058$) o velocidad de sedimentación globular ($p=.492$).

En cuanto a los puntajes endoscópicos en colonoscopia, doce meses posteriores al empleo de agentes anti TNF alfa, se encontró mejoría en el puntaje Mayo ES ($p=.038$). En las características evaluadas por el puntaje UCEIS, se encontró mejoría, estadísticamente significativa en la presencia de sangrado ($p=.016$) y en la presencia de úlceras ($p=.024$), sin encontrar diferencia en el patrón vascular ($p=.102$). En cuanto a la actividad histológica, hubo mejoría estadísticamente significativa, posterior al empleo de agentes anti TNF alfa ($p=.031$) (Tabla 3).

Tabla 3. Características generales de los niños con colitis ulcerosa, doce meses posteriores al inicio de agentes anti TNF alfa. (n=12)

Variable	Terapia con agentes anti TNF alfa		Valor de p
	Previo al inicio de agentes anti TNF alfa n= 12	Doce meses posteriores al inicio de agentes anti TNF alfa n= 12	
Estado nutricional ^a			
• Eutrófico	4 (33.3)	5 (41.7)	.083
• Desnutrido	8 (66.7)	6 (50)	
• Sobrepeso	0	1 (8.3)	
• Obesidad	0	0	
PUCAI ^b	51 (51.25-65)	0 (0-8.75)	.003
Exámenes de laboratorio			
Hb (g/dL) ^c	9.450 ± 1.487	13.025 ± 2.215	.001
Plaquetas (K/μL) ^b	489000 (316000-655000)	301500 (420500)	.108
Albúmina (g/dL) ^c	3.447 ± .954	4.150 ± .405	.058
Velocidad de sedimentación globular (mm/h) ^c	25.42 ± 14.860	20.92 ± 13.534	.492
Proteína C reactiva (mg/L) ^b	4.655 (1.572-13.5)	.710 (.080-3.485)	.034
Colonoscopia			
Puntaje Mayo ES ^b	3 (2.25-3)	2 (1.25-2)	.038
UCEIS ^b			
• Patrón vascular	2 (1-2)	1.5 (.25-2)	.102
• Sangrado	2 (1-2)	0 (0-1)	.016
• Úlcera	2 (1-2)	0 (0-1)	.024
Actividad histológica ^d	12 (100)	6 (50)	.031

ABREVIATURAS: Hb, hemoglobina; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index.

*MAYO ES: sub puntuación endoscópica de Mayo. *UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity.

^a Los valores son presentados como frecuencias y porcentajes, prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

^b Los valores son presentados como mediana y rango intercuartil, prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

^c Los valores son presentados como media y desviación estándar, prueba t de Student para muestras relacionadas.

^d Los valores son presentados como frecuencias y porcentajes; prueba de McNemar

19. DISCUSIÓN:

La CU es una enfermedad crónica de causa desconocida, se sugiere que la respuesta inmunitaria desregulada juega un papel importante, que afecta colon y recto, con alternancia de brotes y remisión. Se define EII de inicio temprano cuando ocurre en menores de 10 años de edad y de inicio muy temprano en menores de 6 años.

La presentación pediátrica es más severa que en adultos, con falta de crecimiento, detención de la pubertad, reduce el índice de masa ósea y desnutrición (34), concordante con lo encontrado en nuestro estudio, 66.7% de los niños con CU al momento del diagnóstico presentaban desnutrición.

La incidencia en países occidentales de CU ha aumentado de 8-14/100 000 a 120-200/100000 personas en los últimos 50 años, con pico de incidencia de 10-18 años de edad (34) independientemente de la severidad de la enfermedad; sin embargo, en nuestro estudio únicamente se incluyeron aquellos que recibieron agente anti TNF alfa y encontramos una media de edad de 107.9 meses (8.9 años) de edad al momento del diagnóstico, menor a lo reportado en la literatura.

En un artículo publicado en el 2017, el 70-80% de los pacientes pediátricos con CU cursaron con pancolitis (34), en nuestro estudio el 66.7% al momento del diagnóstico cursó con pancolitis, cercano a lo reportado en la literatura.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, se menciona que la hemoglobina suele estar disminuida, recuento de plaquetas elevadas, con disminución de albúmina sérica y elevación de marcados inflamatorios como PCR y VSG. Los registros de EII pediátrica indican que al momento del diagnóstico, el 54% de los niños con CU leve y el 21% de los niños con EC leve tienen resultados normales; en nuestro estudio, la mayoría cursaba con brote moderado por lo que la mayoría contaba con anemia, trombocitosis y elevación de marcadores inflamatorios sin afectación de los niveles de albúmina con una media de 3.44 g/dL; sin embargo, se ha encontrado que la calprotectina fecal al momento del diagnóstico de EII pediátrica es superior a los marcadores sanguíneos como marcador diagnóstico de la inflamación intestinal y discrimina la EII de otras afecciones inflamatorias

extraintestinales, así como de las afecciones intestinales no inflamatorias, teniendo como limitantes en nuestro estudio no contar con calprotectina fecal en la unidad. (35)

La manifestación clínica más frecuentes de CU es la diarrea sanguinolenta y las manifestaciones extraintestinales se presentan en el 6-23% de los niños con mayor frecuencia en niños menores de 6 años de edad. La colitis ulcerosa cuenta con 5 variantes atípicas:

- Preservación rectal macroscópica en pacientes tratados, presente en el 5-30% de los casos.
- Enfermedad de corta duración, enfermedad parcheada en las biopsias, con ausencia de distorsión típica de la arquitectura sobre todo en menores de 10 años de edad.
- Colitis del lado izquierdo con área de inflamación cecal (Parche cecal).
- La afectación del tracto GI superior se pensaba era de EC, una ulceración leve y afectación microscópica del estómago ocurre en CU en el 4-8% de los pacientes.
- Puede cursar con inflamación transmural y úlceras profundas, que refleja la gravedad y no el tipo de enfermedad.

Entre el 5-15% de los niños con CU pueden presentar diarrea sin sangre. La presencia de anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) no excluye el diagnóstico de CU, pero reduce su probabilidad. La presencia de anticuerpos p-ANCA es más común en CU (60-70%) que en EC (20-25%). (35)

Como parte del tratamiento las tiopurinas se usan en niños con intolerancia de 5-ASA, en dependientes de esteroides o recaídas frecuentes. Los cursos de los esteroides deben restringirse a un máximo de 3 meses y se debe considerar la terapia con un agente ahorrador de corticoesteroides para cualquier paciente que requiera más de un solo curso corticoesteroides sistémicos en un año o experimentan un brote al disminuir gradualmente los esteroides. (36)

Las guías ECCO/ESPGHAN del 2017, consideran el uso de infliximab en pacientes pediátricos con CU con persistencia de actividad o dependencia de esteroides, ante falla de 5-ASA o tiopurinas. En pacientes con CU sin tratamiento previo con infliximab se puede usar como puente a las tiopurinas en enfermedad refractaria a esteroides.

El uso previo de Inmunomoduladores se relacionó significativamente con niveles más bajos de anticuerpos anti-infliximab (34), esta variable no se incluyó en nuestro estudio por lo que no es factible realizar una comparación.

También se han notificado incidencia de linfoma de células T hepatoesplénicas en pacientes jóvenes tratados con fármacos inmunosupresores en particular con tiopurinas y anti TNF en combinación.

En cuanto al empleo de infliximab, fue aprobado en pediatría en el 2006, es un anticuerpo monoclonal IgG para inducir y mantener la remisión de EII en pacientes pediátricos, así como en niños con actividad refractaria a esteroides, o bien en niños con enfermedad fistulizante perianal activa en combinación con abordaje quirúrgico. Adalimumab se sugiere en pacientes pediátricos con CU que perdieron respuesta o fueron intolerantes a infliximab. Walters y colaboradores, han demostrado que la tasa de remisión es significativamente mayor con resultados clínicos y crecimiento lineal al año del diagnóstico de CU en pacientes tratados con anti TNF alfa como monoterapia administrada los primeros 3 meses.(37) Si bien, en nuestro estudio analizamos el resultado clínico en niños con CU a los 12 meses de tratamiento con infliximab, obteniendo una remisión clínica del 75%; sin embargo, se observó que lo más temprano de su inicio fue a los 4 meses del diagnóstico únicamente en un paciente, siendo el resto mayor a los 4 meses.

Ni en adultos ni en niños existen datos definitivos que aclaren cuál es más efectivo entre escalar dosis o acortar los intervalos, para lo cual podrían ser útiles los anticuerpos. Los niveles bajos de concentración de infliximab se han asociado a desarrollo de anticuerpos, variable no medida en nuestro estudio, ya que no contamos con niveles de anticuerpos en nuestra institución.

El crecimiento lineal y la disminución de PCR son los dos factores más frecuentemente relacionados con la eficacia de infliximab (34); si bien, no analizamos la variable de crecimiento lineal, se observó en nuestro estudio una mejoría significativa de proteína C reactiva con un valor de p de .034.

En pacientes refractarios a esteroides, el infliximab es una alternativa a la ciclosporina para el tratamiento de colitis aguda grave o fulminante, para reducir el riesgo de cirugía. Según

lo reportado en la literatura, el 20% de los pacientes con CU se vuelven dependientes de esteroides (34), menor a lo encontrado en nuestro estudio el cual se reporta de hasta 83% de dependencia, con una resistencia al esteroide del 17%.

Adalimumab ha sido eficaz en pacientes que pierden respuesta a infliximab, más no que en aquellos que no respondieron a infliximab desde un inicio. El empleo de adalimumab es seguro en pacientes pediátricos, con mejoría de niveles de PCR sin modificación en peso o talla. El efecto secundario ante uso de agentes biológicos ha sido reacciones de hipersensibilidad, mayor riesgo de infecciones graves y oportunistas con riesgo potencial de neoplasias malignas. La pre medicación no pareció prevenir el desarrollo de reacciones adversas.

En cuanto a las dosis de los agentes biológicos, Gibson y colaboradores, analizaron retrospectivamente la eficacia del infliximab en 15 pacientes que recibieron tres infusiones de inducción de infliximab (5 mg/kg) en 24 días, seguidas de mantenimiento cada 8 semanas, en comparación con un grupo de 35 pacientes que recibieron inducción con infliximab estándar (0, 2, 6 semanas), seguidas de mantenimiento cada 8 semanas. A los 3 meses del inicio del tratamiento con infliximab, se encontró que menos pacientes requirieron colectomía en el esquema de infliximab acelerado, 1/15 (6.7%), en comparación con el grupo de dosificación convencional, 14/35 (40%), pero no hubo diferencias en la tasa de colectomía a los 6 y 12 meses. Los mayores niveles de albúmina y el uso de la inducción acelerada se asociaron con la no necesidad de colectomía en un análisis multivariado. Los pacientes que lograron $PCR \leq 5$ mg/L tuvieron una tasa de colectomía del 3.2%, frente a una tasa del 68.4% en los que no alcanzaron este nivel de control de la inflamación; por lo que concluyen que se requiere de un ensayo clínico comparando una optimización personalizada con el régimen convencional de inducción; sin embargo, en nuestro estudio el 83.3% de los pacientes contaron con esquema de inducción convencional y solo el 17.6% (2 pacientes) otro régimen, observándose colectomía en solo un paciente.(9)

Para los pacientes en tratamiento con adalimumab del estudio de Reinisch y col., en 2013, se diseñó una extensión de 52 semanas, en la que los pacientes recibieron mantenimiento con adalimumab 40 mg (cada 2 semanas). Iniciaron adalimumab en forma abierta cada 2 semanas 360 de los 390 pacientes en la población de análisis principal, presentando tasas de remisión a la semana 52 del 29.5%, que lo incrementó al 33.8% cuando se incluyeron.

solo los inducidos con 160 mg/80 mg. Se observó respuesta clínica en el 53.6% y el porcentaje de curación mucosa se alcanzó en el 46.7%. La tasa de pacientes que requirió optimización de la dosis (27.7%) fue menor en la rama de inducción con 160/80 que en las de inducción con 80/40 (30%) y placebo (37.7%). Por lo que, los autores en este estudio concluyen que el adalimumab parece ser eficaz en pacientes con CU médicamente refractaria. En cuanto a nuestro estudio el 100 % (3 pacientes) contó con inducción a la remisión con esquema convencional, así como el 100% contaba con dosis de mantenimiento cada 15 días, observándose optimización solo en un paciente y nuevamente fue el paciente que al no contar mejoría se realizó colectomía, respondiendo entonces el 66.7%. (9)

En una población de estudio de Vahab Nezhad y colaboradores, se produjeron reacciones a la infusión en el 14% y reacciones tardías en el 2% de los pacientes, mientras que se produjeron infecciones recurrentes en el 2% (38). La literatura menciona que aparentemente no existe diferencia entre la presentación de reacciones adversas con monoterapia y terapia combinada. En nuestro estudio, únicamente un paciente presentó reacción adversa con hipotensión a la administración de infusión de infliximab, observándose mejoría con la premedicación.

En un estudio publicado en el 2015, el cual incluye a 42 niños de 4 a 18 años (23 niñas, 19 niños) tratados en 7 departamentos de gastroenterología pediátrica en Polonia durante 4 años, con actividad de la CU moderada a severa. De los cuales 21 niños (50%) fueron diagnosticados con pancolitis, 10 niños (23.8%) tuvieron lesión extensa del colon, mientras que 11 niños (26.29%) de localización derecha, el tratamiento de mantenimiento se llevó a cabo en 21 niños con remisión clínica inducida en 12 (57.14%), con requerimiento de tratamiento quirúrgico en tres pacientes, mayor a lo reportado en nuestro trabajo con solo un paciente. En este mismo estudio la respuesta al tratamiento y la remisión clínica de la enfermedad se informaron en más del 50% de los niños que no habían respondido a tratamiento estándar de moderado a severo y CU severa, concluyendo en este estudio que en casos severos de CU, la terapia con infliximab puede ser un intento importante en el tratamiento antes del tratamiento quirúrgico, así como el infliximab reduce el número de niños hospitalizados y el número de colectomías tempranas, el infliximab fue seguro y tolerado en la mayoría de los pacientes.(17)

En un estudio realizado en Sevilla, con 7 casos de colitis ulcerosa (6 con dependencia de esteroides y 1 con refractariedad a esteroides) tratados con infliximab a dosis de 5 mg/kg de peso. Se evaluó la respuesta clínica mediante un Índice de Actividad Clínica trascurridas las 2, 4 y 8 semanas de la infusión inicial. Así mismo, se estudiaron los cambios analíticos (velocidad de sedimentación y proteína C reactiva), endoscópicos e histológicos, encontrando que la actividad inflamatoria disminuyó significativamente en 6 de los 7 pacientes (85.7%) tanto desde el punto de vista clínico ($p = .01$) como analítico ($p < 0,05$). En 5 de los 6 pacientes con criterios de dependencia a esteroides se consiguió la retirada de los mismos (83.3%). Se obtuvo la mejoría de las lesiones endoscópicas e histológicas en los 5 niños en los que se había realizado endoscopia antes y después del tratamiento; (13) en nuestro estudio, encontramos mejoría en puntaje de Mayo y UCEIS, en este último, principalmente en la evaluación del patrón vascular y la presencia de úlceras, así como en la actividad histológica, doce meses después de recibir terapia con agentes anti TNF alfa. Se alcanzó remisión clínica e histológica en 75% de los niños. Llama la atención que al considerar puntaje de escala UCEIS se alcanzó la remisión endoscópica en 75% de los niños a diferencia de la escala Mayo Es, donde hubo mejoría, pero solo alcanzó la remisión el 25%.

Finalmente, nuestro estudio demostró que el infliximab y adalimumab son seguros y eficaces para la terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes pediátricos con EII. La intensificación de la dosis de infliximab puede optimizar la durabilidad y superar la pérdida de respuesta; es probable que la pérdida de respuesta se vea afectada por la gravedad de la enfermedad subyacente y el desarrollo de la inmunogenicidad. Además de que la terapia con agentes biológicos previene la cirugía.

20. CONCLUSIONES:

En este estudio observamos que en los niños con colitis ulcerosa que recibieron anti TNF alfa:

- Predominó el sexo femenino, siendo la forma de presentación más frecuente la pancolitis.
- Previo al inicio de anti TNF alfa, los niños con CU presentaron brote moderado a severo por PUCAI, anemia, trombocitos, hipoalbuminemia, elevación de VSG y PCR.
- La indicación principal para el empleo de agentes anti TNF alfa fue la dependencia de esteroide.
- La media de edad de inicio de infliximab fue de 125.25 meses.
- La mayoría de los niños con CU ameritaron optimización de infliximab en frecuencia de administración y más de la mitad de ellos en dosis.
- Posterior a doce meses de tratamiento con agentes anti TNF alfa, se encontró mejoría en el puntaje de PUCAI, niveles de hemoglobina, proteínas C reactiva, puntaje MayoEs y en la presencia de sangrado y de úlceras mediante el puntaje UCEIS.
- 75% de los niños alcanzaron la remisión clínica, histológica y endoscópica por UCEIS.
- Un niño ameritó colectomía.

21. CONFLICTO DE INTERÉS:

Los autores no tienen conflictos de interés.

22. BIBLIOGRAFÍA:

1. Arai K. Very early-onset inflammatory bowel disease: A challenging field for pediatric gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(5):411–22.
2. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación , etiología y clínica. 2013;59–67.
3. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16291.
4. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46–84.
5. Mosli M, Bhandari A, Nelson SA, D'Haens G, Feagan BG, Baker KA, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8).
6. Zhang X-F, Li P, Ding X-L, Chen H, Wang S-J, Jin S-B, et al. Comparing the clinical application values of the Degree of Ulcerative Colitis Burden of Luminal Inflammation (DUBLIN) score and Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep*. 2021;9(6):533–42.
7. Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]*. 2019;30(4):273–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.002>
8. Wiernicka A, Szymanska S, Cielecka-Kuszyk J, Dadalski M, Kierkus J. Histological healing after infliximab induction therapy in children with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10654–61.
9. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, et al. Manejo de la enfermedad inamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterológica Latinoam*. 2019;48(4):263–70.

10. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: Treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):674–88.
11. Jongsma MME, Winter DA, Huynh HQ, Norsa L, Hussey S, Kolho KL, et al. Infliximab in young paediatric IBD patients: it is all about the dosing. *Eur J Pediatr.* 2020;179(12):1935–44.
12. Shimizu H, Arai K, Takeuchi I, Minowa K, Hosoi K, Sato M, et al. Long-Term Durability of Infliximab for Pediatric Ulcerative Colitis: A Retrospective Data Review in a Tertiary Children’s Hospital in Japan. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;24(1):7–18.
13. Bermejo F, López-Sanromán A, Hinojosa J, Castro L, Jurado C, Gómez-Belda AB. Infliximab induces clinical, endoscopic and histological responses in refractory ulcerative colitis. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2004;96(2):94–101.
14. Kazuo J, Furusho Y. Terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal. 2010;2(75):52–5.
15. Breton J, Kastl A, Conrad MA, Baldassano RN. Positioning biologic therapies in the management of pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;16(8):400–14.
16. Reino JG, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):284–98.
17. Iwańczak BM, Kierkus J, Ryzko J, Szczepanik M, Więcek S, Czaja-Bulsa G, et al. Induction & maintenance infliximab therapy in children with moderate to severe ulcerative colitis: Retrospective, multicenter study. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(1):57–61.
18. Brahmania M, Bernstein CN. Physician global assessments or blood tests do not predict mucosal disease activity in ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(6):325–9.
19. Marcuello Franco A, Elósegui Itxaso M. Sexo, género, identidad sexual y sus patologías. *Cuad bioética* [Internet]. 1999;10(39):459–77. Available from:

<http://aebioetica.org/revistas/1999/3/39/459.pdf>

20. Pedraza DF. Estado nutricional como factor y resultado de la seguridad alimentaria y nutricional y sus representaciones en Brasil. *Rev Salud Pública*. 2004;6(2):140–55.
21. Real Academia Española. *Diccionario de la Lengua*. Madrid. 2014;
22. Cerna-Cardona J, Peláez-Luna M, Casillas-Guzmán GB, Sánchez-Chávez X, Casanova-Lara AI, Espino-Cortés H, et al. Guía de endoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Endosc*. 2021;33(1):22–44.
23. Acosta-García E, Peñate E, Sánchez A, Uban B, Wisler C. Determinación de la velocidad de sedimentación globular: micrométodo versus Wintrobe en niños y adolescentes. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab [Internet]*. 2018;65(1):39–44. Available from: www.medigraphic.com/patologiaclinicawww.medigraphic.org.mx
24. Amezcua-Guerra LM, Del Villar RS, Parra RB. Proteína C reactiva: Aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(1):58–66.
25. Arribas R. Endoscopia digestiva alta. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2008;100(7):437.
26. Kanenguiser P, Goyheneche B, Filinger E. Aminosalicilatos: Características de las formulaciones orales utilizadas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Farm Bonaer*. 2003;22(3):255–9.
27. Martín-Masot R, Ortiz Pérez MP, Ramos Rueda N, Serrano Nieto J, Blasco-Alonso J, Navas-López VM. Laboratory determination of thiopurine levels in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *An Pediatr [Internet]*. 2020;93(1):34–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.10.005>
28. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(2):158–70.
29. CI USO, Administraci PDE. *Uso clínico*. :1–8.
30. Tomas D. Arias. *Glosario De Medicamentos Es-Es*. Washington, DC OPS. 1999;2:171.
31. Campmany ME. Dosificación y márgenes terapéuticos. 2006;25(tabla 1):1–4.
32. Valsecia M. *Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas a*

Medicamentos. Farmacol Médica [Internet] [Internet]. 2000;145–38. Available from: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacoviigi.pdf

33. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática Parte 1: Definiciones y diagnóstico (versión española). *Rev Gastroenterol México*. 2014;79(4):263–89.
34. Corica D, Romano C. Biological therapy in pediatric inflammatory bowel disease a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):100–10.
35. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806.
36. Ecco-efcca G, Leone S, Samhan-arias A, Ben-shachar I, Derieppe M, Dinc F, et al. Política de difusión.
37. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(2):383–91.
38. Ye H, De S. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *J Int Soc Burn Inj*. 2017;43(5):909–32.

23.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título: Empleo de agentes anti TNF alfa en niños con colitis ulcerosa.		Folio:	
Variable		Fecha de nacimiento:	
Sexo		Resultado: 0. Femenino () 1. Masculino ()	
Estado nutricional al diagnóstico		Estado nutricional 12 meses posterior a agente anti TNF alfa	
1. Desnutrido		1. Desnutrido	
2. Normal		2. Normal	
3. Sobrepeso		3. Sobrepeso	
4. Obesidad		4. Obesidad	
Edad al diagnóstico de Colitis Ulcerosa: (meses)			
PUCAI al diagnóstico:			
PUCAI a los 12 meses de tratamiento con Anti TNF alfa			
*Hemoglobina previo anti TNF alfa:		gr /dl	
*Hemoglobina posterior a anti TNF alfa (12 meses)		gr /dl	
*Plaquetas previo anti TNF alfa		k/ uL	
*Plaquetas posterior a anti TNF alfa (12 meses)		k/ uL	
*Velocidad de sedimentación globular previo anti TNF alfa		mm/ h	
*Velocidad de sedimentación globular posterior a anti TNF alfa		mm/ h	
*Proteína C reactiva previo anti TNF alfa		mg/dl	
* Proteína C reactiva posterior a anti TNF alfa (12 meses)		mg/dl	
*Albúmina previo anti TNF alfa		g/dl.	
*Albúmina posterior a anti TNF alfa (12 meses)		g/dl	
Colitis ulcerosa refractaria a esteroide:		0:No ()	1: Sí ()
Colitis ulcerosas dependiente de esteroide:		0: No ()	1: Sí ()
Mayo Es		Puntaje al diagnóstico:	
1. Inactivo		Puntaje al año de infliximab:	
2. Disminución del patrón vascular, leve friabilidad.			
3. Ausencia del patrón vascular, friabilidad marcada.			
4. Úlceras, sangrado espontáneo			
UCEIS		Puntaje al diagnóstico:	
▪ Patrón Vascular: Normal (0) / Perdida focal (1) / Ausencia de patrón vascular (2)		Puntaje al año de infliximab:	
▪ Sangrado: No (0) / Mucoso (1) /Luminal mínimo (2) / Luminal moderado o severo (3)			
▪ Úlcera: No (0)/ Erosiones (1) / Úlceras superficiales (2) / Úlceras profundas (3)			
Actividad histológica		Al diagnóstico: 0: No	1: Sí
		Al año de infliximab: 0: No	1: Sí

Edad al inicio de anti-TNF alfa (meses)		
Administración de 5-aminosalicilatos:	0:No ()	1:Sí ()
Administración de tiopurinas:	0:No ()	1:Sí ()
Administración de corticoesteroides.	0:No ()	1:Sí ()
Administración de Ciclosporina.	0:No ()	1:Sí ()
Administración de metotrexato	0:No ()	1:Sí ()
Infliximab	0:No ()	1:Sí ()
Dosis de inducción de Infliximab		mg/kg
Dosis de Mantenimiento de Infliximab		mg/ kg
Inducción a remisión (esquema semana 0, 2 y 6)		Sí No
Optimización de dosis en frecuencia de Infliximab (semanas)	0:No ()	1:Sí ()
Dosis máxima de Infliximab		mg/ kg
Efecto adverso a Infliximab	0:No ()	1:Sí ()
Describir cual:		
Adalimumab	0:No ()	1:Sí ()
Indicación de inicio de adalimumab (falta de respuesta a infliximab)	0:No ()	1:Sí ()
Tiempo de administración adalimumab:		
Edad de inicio de adalimumab: (meses)		
Dosis de inducción		mg/ kg.
Dosis de Mantenimiento de Adalimumab cada 15 días	0:No ()	1:Sí ()
Dosis adalimumab		mg/ kg.
Comorbilidad	0:No ()	1:Sí ()
Colectomía	0:No ()	1:Sí ()
Defunción	0:No ()	1:Sí ()
Respuesta clínica	0:No ()	1:Sí ()
Remisión clínica	0:No ()	1:Sí ()
Remisión endoscópica	0:No ()	1:Sí ()
Remisión histológica	0:No ()	1:Sí ()