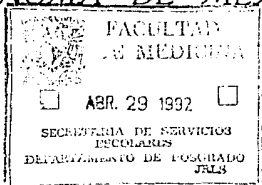


11227



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

72
2^a j.



DETERMINACION DE COMPONENTES 3 Y 4 DEL
COMPLEMENTO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Que para obtener la Especialidad en
MEDICINA INTERNA
presenta el Dr.

MARCO ANTONIO OLIVERA MARTINEZ

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

Titular del Curso:
DR. EZEQUIEL LOPEZ AMOR

Tutor de la Tesis: Dr. Luis Uscanga

México, D. F.

1992





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 está 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.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION.....	2
OBJETIVOS.....	3
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	3
RESULTADOS.....	4
DISCUSION.....	8
CONCLUSIONES.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	14
APENDICE.....	16
AGRADECIMIENTOS.....	17

INTRODUCCION:

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) son padecimientos crónicos de etiología desconocida y distribución universal.

Para entender más acerca de las entidades de las que vamos a tratar a lo largo del presente trabajo, será conveniente definir cada una de ellas; así, la CUCI es un padecimiento inflamatorio del colon y del recto, de comportamiento recurrente(1). La EC es así mismo una enfermedad inflamatoria subaguda y crónica que puede presentarse en cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano; sin embargo, en su descripción original en 1932, se pensó que se encontraba limitada únicamente al intestino delgado(2). Cabe señalar que los hallazgos de una reacción tisular difusa en la CUCI pueden ser imitados por otras varias condiciones(3) y también es pertinente el mencionar que ninguna de las 2 entidades posee características propias y que incluso se ha documentado la presencia de ambas en un solo individuo(4).

En cuanto a la frecuencia de presentación de la EII, se sabe que a nivel mundial su incidencia es de 3 a 20 casos por cada 100,000 habitantes y también sabemos que la CUCI se presenta con mayor frecuencia que la EC(5).

Otra situación que hace de importancia capital a estas enfermedades es su presentación primariamente durante la adolescencia o la edad adulta temprana, con un incremento posterior hacia los 55 a 60 años pero menor que el previamente mencionado(6).

Es también interesante, el mencionar que la EII no solamente afecta al tubo digestivo sino que además se pueden acompañar de manifestaciones extraintestinales (MEIEII) que representan también factores que incrementan la morbimortalidad de la EII. Se han llegado a describir aproximadamente 100 MEIEII que involucran casi todos los órganos del cuerpo (7); lo que nos lleva a la conclusión de que, si bien no conocemos los eventos iniciales de la enfermedad ni podemos atribuir una etiología precisa a ninguna de las 2 entidades (8); debe existir un mecanismo patogénico común a todas las manifestaciones anteriormente descritas(7).

Con respecto a este último punto cabe señalar que en trabajos recientes se ha tratado de dar explicación de todo el cuadro clínico y sus complicaciones a través de teorías que involucran las influencias genéticas (5), deficiencia de enzimas lisosómicas(9) y otras, pero una de las explicaciones más plausibles, es la posible presencia de reacciones inmunológicas quizá mediadas por complejos inmunes, lo que explicaría todos los fenómenos en una forma más o menos completa(7).

A este respecto, Siade, propone que algunos "componentes mayores" del complemento, como lo son C2 y C3 se encuentran disminuidos en pacientes portadores de CUCI(10), en tanto que observaciones hechas por Ward y Eastwood señalan que no hay deficiencia de dichos "componentes mayores"; Ellos en cambio observan elevaciones en C1q, C3 y C4 que consideran de poca importancia aunque también mencionan que estas elevaciones no correlacionan con el grado de actividad de la EII (11).

Otro de los eventos que nos hace suponer un papel importante del complemento en la fisiopatología de la EII es la presencia de complejos inmunes circulantes observados en estudios hechos por Hodgson y Fiasse en 1977 y 1978 respectivamente(12). Sin embargo es importante señalar que no todos los pacientes muestran complejos inmunes circulantes durante los períodos de actividad de la EII o durante la presentación de algunas de las manifestaciones extraintestinales que suelen presentarse en estas entidades. Por otro lado, hay pacientes que a pesar de permanecer en períodos de remisión clínica total de la EII o sus manifestaciones extraintestinales, presentan estos complejos inmunes circulantes(7).

Estas observaciones han llevado a otros investigadores a incursionar en nuevas opciones terapéuticas como la plasmaféresis para depuración de complejos inmunes llevada a cabo por Ganchkin y Kvasha en la Unión Soviética(13).

En resumen; estas observaciones contradictorias(7,10,11,12,13) nos obligan a investigar más a fondo cual es el comportamiento de estos componentes del complemento y en caso de encontrar alteraciones, si éstas tienen una relación constante y reproducible con la EII.

Un aspecto no menos importante en la EII es la calidad de vida de quienes la padecen; sabemos que hasta un 25 a 36% de los pacientes afectados, cursarán con algún tipo de manifestación extraintestinal que complicará el curso de su enfermedad; ello redundará en disminución de la calidad de vida(14).

Sabemos que estas manifestaciones son básicamente de 2 tipos; asociadas a la actividad de la EII y las no relacionadas a actividad o inespecíficas.

Otra situación que además de afectar la calidad de vida repercute en la sobrevida de estos pacientes es la potencialidad de desarrollo de lesiones malignas como es bien sabido y que algunos autores como Zenilman, han llegado a cuantificar entre 5 y 10% por cada 10 años de padecimiento de la EII(15).

JUSTIFICACION:

La justificación para llevar a cabo este trabajo es que en nuestra experiencia, en México, la presentación de ambos tipos de EII es menos frecuente que en los países sajones y europeos. También se ha señalado por autores como De Esarte que las complicaciones y las manifestaciones extraintestinales son más benignas en nuestro medio(1). Sabemos que en las series norteamericanas la frecuencia de manifestaciones extraintestinales es entre 25 a 36% de los casos(14). Será de interés primordial el conocer el estado actual de estas entidades y sus complicaciones en nuestra población de pacientes afectados.

Es también interesante el señalar que hasta el momento, no contamos con informes acerca del comportamiento de los principales componentes del complemento en nuestros pacientes y dado la observación anterior, acerca de la diferente presentación de la intensidad de las complicaciones en los pacientes mexicanos, desde el punto de vista clínico; serían esperables también, diferencias en algunos parámetros laboratoriales. Es por ello que una de las finalidades de esta tesis es observar la presencia o no de anomalías cuantitativas en C3 y C4.

OBJETIVOS:

(1) Tratar de confirmar las observaciones hechas por otros autores con respecto a las alteraciones presentes en los niveles de algunos componentes del complemento en pacientes con EII.

(2) Evaluar el estado de salud y calidad de vida de pacientes con el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal y que hayan tenido un seguimiento en este hospital de por lo menos 6 meses.

(3) Saber que proporción de manifestaciones extraintestinales se presentan en nuestra población de pacientes con EII.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

Se incluirán todos los pacientes de ambos sexos en quienes se haya documentado el diagnóstico de EII entre el 1º de Enero de 1986 y el 31 de Diciembre de 1990 y quienes tengan un seguimiento de por lo menos 6 meses.

Estos pacientes deberán contar con confirmación histopatológica, ello implica que se haya llevado a cabo por lo menos un procedimiento endoscópico.

Se incluirán también los pacientes en quienes el diagnóstico se haya establecido en fechas anteriores a las estipuladas pero que hayan requerido de estancia intrahospitalaria en este lapso por actividad de la enfermedad o complicaciones de la misma.

Se deberán excluir los pacientes en quienes no se haya hecho el seguimiento de por lo menos 6 meses, aquellos que sean portadores de enfermedades del tejido conectivo tales como Lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR), artritis reumatoide juvenil (ARJ), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), síndrome de Sjögren y síndromes vasculíticos dado que estos padecimientos cursan con alteraciones cuantitativas de algunos componentes del complemento (hipocomplementemia). También serán excluidos los pacientes en quienes se haya documentado etiología infecciosa como causante de la sintomatología.

Los pacientes que hayan fallecido durante el seguimiento, por causas no atribuibles a la EII podrán ser incluidos en el análisis inicial de este trabajo.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisarán los expedientes de los ingresos a la consulta externa y áreas de hospitalización del Instituto Nacional de la Nutrición entre las fechas anteriormente mencionadas y se incluirán los pacientes con diagnóstico de EII y se recabarán los siguientes datos del expediente clínico: nombre, edad, sexo, registro, teléfono para comunicación personal o dirección, ocupación habitual, diagnóstico, tiempo para llegar a éste (tomando como parámetro para ello, desde el día de ingreso al hospital hasta el día en que se haya confirmado histopatológicamente el diagnóstico), presencia de manifestaciones extraintestinales, tratamientos inicial y de

mantenimiento, número de exámenes de laboratorio hasta la fecha del diagnóstico histológico y en caso de haberse determinado componentes 3 y 4 del complemento en alguna ocasión, se mencionará si sus niveles se encontraban normales, elevados o disminuidos, y en caso de haber resultado anormales, sus cifras.

Se hará contacto telefónico con los pacientes incluidos y se les citará para que sean evaluados desde el punto de vista clínico con un cuestionario para evaluar su calidad de vida; éste, será un cuestionario de autoadministración, que consta de 11 reactivos de opción múltiple.

Durante la aplicación de dicho cuestionario, deberá estar presente el médico que evaluará clínicamente a cada paciente para resolver las dudas que pudieran surgir durante su aplicación; las preguntas son con respecto a presencia de evacuaciones diarreicas, interrogadas éstas como la presencia de evacuaciones líquidas, dolor abdominal o anal, y su intensidad en caso de estar presente, apetito y capacidad de desarrollar actividades físicas. Este cuestionario es una simplificación de otros que ya se habían venido aplicando en los Estados Unidos(16,17). La calificación se llevará a cabo de la siguiente manera: (ver apéndice 1) cada reactivo cuenta con un número determinado de posibles respuestas; cada una de ellas con un valor determinado; así, cada respuesta a) vale cero puntos, b)=1 punto, c)=2 puntos, d)= 3 puntos, e)= 4 puntos, f)= 5 puntos. Cada pregunta solo deberá tener una respuesta. Se sumarán los puntos de todas las preguntas y el resultado podrá ir de cero a 25 puntos; siendo esta escala inversamente proporcional a la calidad de vida del paciente; es decir, a mayor calificación, ello habla de mayores molestias o menor capacidad física para desarrollar actividades cotidianas.

En cuanto a las determinaciones de C3 y C4, se harán por reflectometría con un Berhing (Hoechst) laser automatic nephlectometer que utiliza 100 microlitros de suero, previamente incubado 1 hora a temperatura ambiente y habiéndose adicionado anticuerpo monoclonal específico antiC3 y anti C4 humanos.

El análisis estadístico se hará por medio de desviaciones estandar(SD), promedios y medias. En cuanto a las determinaciones de C-3 y C-4, se llevará a cabo además la búsqueda de un coeficiente de correlación entre ambos así como la realización de término constante y coeficiente de regresión lineal; estas últimas operaciones se llevarán a cabo en una computadora Casio FX-795P(Casio computer Co. LTD) .

RESULTADOS:

Se revisaron 9640 expedientes que ingresaron a este Instituto en las fechas anteriormente señaladas y se encontraron 74 pacientes con el diagnóstico presuncional de EII. 70 de ellos tenían sospecha de CUCI y solo 4, de EC.

De esta serie inicial, fueron excluidos 19 pacientes; 2 de ellos por carecer de confirmación histopatológica dentro de este Instituto, de un diagnóstico llevado a cabo previo a su ingreso al mismo; 1 paciente, debido a que el cuadro fué causado por shigellosis. Los 14 restantes no cumplieron con el tiempo mínimo de seguimiento; 2

de ellos se siguieron por espacio menor a 1 mes, 5 por 1 mes, 3 por 2 meses, 1 por 3 meses y 3 por 5 meses. De ellos, 7 eran mujeres y 12 hombres. 2 pacientes más se excluyeron debido a que fallecieron dentro de los 6 primeros meses de seguimiento.

A pesar de ser excluidos del análisis final, se incluirán en la parte inicial del trabajo.

De los 74 pacientes iniciales 37 fueron hombres y 37 mujeres (Fig. 1), para una razón masculino:femenino de 1:1. La edad promedio fué de 43.22 años (DS 16.39)

De este grupo, 35 pacientes presentaron alguna MEI, es decir, el 47.29% de la población incluída inicialmente presentó alguna MEI (Fig. 2). De los 35; 17 fueron hombres y nuevamente obtenemos una razón masculino:femenino de 1:1. En 5 pacientes, 3 hombres y 2 mujeres, las MEI afectaron más de 1 aparato o sistema, así, 2 mujeres presentaron asociación de colangitis esclerosante (CEP) y artritis en diferentes articulaciones. 1 hombre presentó en diferentes intervalos, pioderma gangrenoso, sacro-ileítis y múltiples artritis. 2 hombres presentaron como principal MEI litiasis renal; uno de ellos presentó además eritema nodoso y CEP y el otro tuvo sacro-ileítis (tabla 1).

Si tomamos cada MEI en forma aislada, las articulares son en nuestro grupo las más frecuentes con 13 casos; 9 mujeres y 4 hombres; además 3 pacientes quienes presentaban afección multisistémica presentaban síntomas articulares.

El 2º lugar en frecuencia lo ocupan las manifestaciones hepáticas con 9 casos como cuadro extraintestinal aislado y 2 más en asociación a otros aparatos. Lo más frecuentemente encontrado, son las alteraciones inespecíficas de las pruebas de función hepática (PFH) y la CEP, ambas, las vemos en 3 pacientes.

Se presentaron 2 casos de hepatitis crónica activa (HCA), ambos en pacientes del sexo masculino. Uno de ellos desarrolló en forma secundaria un hepatocarcinoma que condicionó la muerte del paciente.

Una mujer presentó un cuadro compatible con pericolangitis que se diagnosticó con base en la toma de biopsia hepática, cuya indicación fué la persistencia de alteraciones en las PFH.

Las manifestaciones dermatológicas ocuparon el 3er lugar con un total de 8 casos; 4 en hombres y 4 en mujeres. Las úlceras orales se presentaron exclusivamente en hombres, solamente 1 de ellos sufría EC, el pioderma gangrenoso, lo vimos en una mujer. El eritema nodoso se presentó en 3 mujeres y 2 hombres como manifestación aislada, en todos ellos, el padecimiento de base era la CUCI.

En cuanto a los 2 casos anteriormente mencionados de litiasis renal, ambos se presentaron en pacientes con enfermedad de Crohn y posterior a resecciones intestinales por lo que no podemos considerarlas MEI de la entidad de base sino más bien a efectos secundarios de la cirugía.

El resto de las MEI; tromboflebitis, retinitis y pericarditis se presentaron en forma aislada. La única de éstas que requirió de manejo agresivo con dosis altas de esteroides fué la retinitis (Fig. 3 y Tablas 2).

En la segunda parte del trabajo, se trató de hacer contacto telefónico con todos los pacientes. De los 55 pacientes restantes, 4 pacientes cambiaron su domicilio y teléfono por lo que no pudieron ser evaluados. 16 pacientes son foráneos y sus

ciudades de origen se encuentran alejadas de la ciudad de México por lo que no pudieron ser citados. 2 pacientes fallecieron, uno de ellos a causa de complicaciones "no especificadas" de la propia EII y uno más por síndrome de inmunodeficiencia adquirida. 1 paciente solicitó su alta voluntaria del INNSZ en mayo de 1987 en pésimas condiciones generales y se perdió del seguimiento. 21 pacientes no pudieron ser incluidos en el análisis final debido a que no dieron su consentimiento para el estudio o por no haber acudido a sus citas habiendo sido previamente incluidos. Así, finalmente, solo se pudo hacer un seguimiento completo de 12 pacientes.

De esta población final : 5 fueron hombres y 7 mujeres para una razón masculino:femenino 1:1.4. La edad promedio de éstos fué de 51 años(DS 14.12).

9 pacientes padecen CUCI (5 hombres y 4 mujeres), de ellos, 8 recibieron tratamiento inicial con salicilazosulfapiridina (azulfidina M.R.) (AZD) y 1 con prednisona y colchicina; 4 han requerido posteriormente la realización de cirugía y 5 han permanecido bajo tratamiento médico, fundamentado éste en la AZD, solo 1 de ellos ha requerido la asociación de prednisona. Respecto a los tratamientos quirúrgicos, 3 han sido proctocolectomías y en un caso, resección anterior de colon y segmentaria de ileon ; éste último presentó como primer evento de su EII la aparición de un adenocarcinoma de colon.

En cuanto a los 3 pacientes con EC 1 está bajo régimen dietético, uno con AZD, 6-mercaptopurina y prednisona; el último caso se sometió a resección de ileon terminal y colon ascendente.

Del grupo final , 7 pacientes, es decir el 58.3%, presentó alguna MEI. Podemos ver que este porcentaje es superior al obtenido en nuestra población al principio del estudio que fué de 47.29%.

5 de nuestros pacientes,3 hombres y 2 mujeres, todos ellos portadores de CUCI, nunca han presentado datos de afección extraintestinal mientras que nuestros 3 pacientes con EC tiene algún tipo de MEI. Cabe señalar que en todos ellos, el tiempo de seguimiento ha sido de más de 200 semanas(3 años, 8 meses), excepción hecha de una mujer, en la que el seguimiento ha sido de 72 semanas(1 año, 6 meses). De los 7 pacientes restantes,(2 hombres y 5 mujeres), 3 de ellos han presentado manifestaciones articulares como cuadro extraintestinal predominante(2 pacientes con CUCI y 1 con EC) y en 2 de estos casos, se presentó asociación con hepatopatía, en uno de ellos, el paciente cursa con esteatosis, aunque ésta no puede ser atribuida únicamente a la EII(1 caso de EC), el otro caso cursa con CEP, aunque ésta, no domina el cuadro. El otro paciente cursó con varios episodios de pioderma gangrenoso que respondió al tratamiento con proctocolectomía e ileostomía terminal y dosis de mantenimiento de AZD. En segundo lugar tenemos a las manifestaciones hepáticas con 3 casos, de ellos, solamente 1 presenta CEP y los otros 2 presentan elevaciones inespecíficas de las PFH todos ellos padecen CUCI.

En cuanto al tiempo requerido para llegar a un diagnóstico de certeza en éste grupo de pacientes, fué muy variable y no se analizó ya que en 2 casos, no se cuenta con el dato específico y en otros 2 más el diagnóstico fué llevado a cabo fuera del Instituto. Sin embargo, podemos mencionar que los rangos fueron desde 1 mes hasta 5 años en los otros 8 pacientes.

En cuanto a la cantidad de exámenes de laboratorio requeridos para emitir un diagnóstico definitivo, se llevaron a cabo un promedio de 36.5(DS 29.7) determinaciones diferentes en estos pacientes. Los estudios fueron desde biometrías hemáticas hasta pruebas específicas de absorción intestinal.

En cuanto al tiempo de seguimiento de éste grupo, tiene un promedio de 332 semanas, o sea 6 años 3 meses(DS 178.3 semanas) con rangos que van desde las 72 semanas hasta las 584(1.4 años hasta 11.2 años).

La calidad de vida se evaluó con un cuestionario (apéndice 1) ya anteriormente descrito, de su aplicación, encontramos que solo 3 pacientes, tienen una calificación de cero, es decir, no tienen ninguna molestia, todos ellos son portadores de CUCI ; cabe señalar que en este caso se encuentra un paciente cuya primera manifestación de EII fué un carcinoma de colon que en el momento actual se encuentra resuelto y ya anteriormente habíamos comentado. La calificación promedio de los cuestionarios es de 4.83(DS 3.95, rangos de 0 a 12 puntos); los 3 pacientes portadores de EC obtuvieron una calificación promedio de 6.3(DS 2.05) en tanto que los portadores de CUCI sumaron 4.3(DS 4.29).

De los 9 pacientes que presentan alguna molestia, 4 son hombres y 5 mujeres. Entre estos 9, el síntoma más frecuente es la diarrea (evaluada en el cuestionario como presencia de evacuaciones líquidas); 3 pacientes con CUCI (2 hombres y 1 mujer) presentan entre 20 a 49 evacuaciones líquidas por semana, 3 pacientes (todas mujeres) presentan entre 5 y 9 evacuaciones y 2 de ellas padecen EC y solamente 2 hombres entre 1 y 4(CUCI). Una de las pacientes, requirió de nutrición parenteral total(NPT) dada la desnutrición tan importante que se presentó, en ella, la diarrea era el síntoma predominante y su padecimiento es la CUCI .

La presencia de dolor abdominal, solamente dominó el cuadro en 1 paciente del sexo masculino con CUCI y su intensidad es moderada sin requerir de la administración de analgésicos para su remisión. En los otros 2 casos en los que se presentó dolor abdominal, éste fué de intensidad leve y tampoco requirió de tratamiento alguno, estos 2 casos corresponden a EC.

De los pacientes que presentaron alteraciones en los hábitos alimentarios, solo 1 mujer presenta anorexia(EC) y los otros 2 casos(1 hombre y 1 mujer)presentan hiporexia esporádica que remite espontáneamente. En el caso de la anorexia, ésta, se acompaña de dolor abdominal moderado.

En cuanto a los 4 casos de presencia de evacuaciones nocturnas y los 5 casos de incontinencia fecal, cabe señalar que, ninguna de estas dos manifestaciones domina el cuadro por su gravedad o por su tiempo de presentación. En todos los casos, estos síntomas se presentan en forma eventual y remiten de forma espontanea o con tratamiento médico.

En cuanto a las determinaciones de componentes 3 y 4 del complemento, se llevaron a cabo ambas en los 12 pacientes. Los niveles que se consideran normales para C-3 son de 50 a 130 mg/dl en tanto que para C-4 son de 18.5 a 41.4 mg/dl.

El promedio de las mediciones de C-3 fué de 149.43(DS 23.006), encontrándolo elevado en 11 de 12 pacientes (91.6% del grupo). Las elevaciones fluctuaron entre 7 y 57.8 mg/dl por arriba de lo normal en estos pacientes(figura 5 y tabla 3).

De las mediciones de C-4, obtuvimos que el 30% del grupo, es decir 4 pacientes, presentaban alteración del mismo, 3 de ellos mostraban elevación en tanto que 1 paciente presentó descenso de 0.4 mg/dl, este último con EC; sin embargo, esta cifra no se considera significativa.

Se analizaron C-3 y C-4 y se encontró un término constante de regresión lineal de 0.69, un coeficiente de regresión lineal de 0.22 y un coeficiente de correlación positivo de 0.54.

Cabe mencionar que en la paciente que se encontró normalidad de ambos componentes del complemento, se obtuvo la mayor calificación en el cuestionario(12 puntos), fué aplicado durante su internamiento hospitalario necesario por datos evidentes de actividad como lo fueron diarrea importante, hematoquezia, dolor abdominal e incontinencia fecal. También es pertinente aclarar que el paciente con mayor elevación de C-3 tuvo C-4 normal y su calificación fué de 6 puntos.

DISCUSION:

En el presente trabajo, la población de pacientes mostró una razón masculino:femenino de 1:1. Ello concuerda con los informes de los grupos norteamericanos(5,7,14) tocante a que la EII no tiene un predominio franco por algún sexo. La edad media del grupo inicial de 74 pacientes fué de 43 años y la del grupo final de 12 pacientes fué de 51. Ello contrasta con lo descrito por Whelan (5) quien informa que es más frecuente entre los 15 y 25 años con un segundo pico entre los 55 y los 60. La distribución de edades de los 74 pacientes iniciales la podemos ver en la figura #4.

En cuanto a la frecuencia de MEI EII, tenemos que el 47.29% del grupo inicial y el 58% del grupo final presenta por lo menos 1 MEI en el curso de su enfermedad. Ambos porcentajes se encuentran por arriba de lo mencionado por De Esesarte(2) en el propio Instituto hasta el año de 1972, en donde se mencionan complicaciones extraintestinales entre 10 y 15% que se encuentran por debajo de las informadas para grupos norteamericanos y europeos. También son superiores a las cifras de 25 a 36% informadas por Danzi(14) en 1988 y Rankin (21). Sin embargo, tomadas cada una de las manifestaciones en forma individual, son similares a las obtenidas en la Cleveland Clinic Foundation; principalmente en lo que toca a manifestaciones oculares(7). Ello también es válido para las artritis diferentes de la espondiloartropatía. No podemos hablar de una predominancia de las MEI en alguno de los 2 tipos de EII dado que el número de pacientes es pequeño y lo es aún más el de los portadores de EC lo que hace que las MEI en la EC parezcan ser menos frecuentes.

En lo que corresponde a las manifestaciones hepáticas, nuestro porcentaje es de 25.7% en el grupo inicial y el 30% en el grupo final.

Con respecto a los casos de CEP que fueron seguidos con biopsias hepáticas, coincidimos con las observaciones de Rankin (7) y Wee(18), tocante a que la pericolangitis es un estadio previo a la CEP dado que ambos pacientes tuvieron esta evolución histológica.

Como mencionamos previamente, uno de los casos de HCA del grupo inicial, presentó posteriormente un hepatocarcinoma que resulta más frecuente que el carcinoma de conductos biliares (ambos muy raros) descrito por Kirsner (19).

En ninguno de los pacientes con alteraciones hepáticas se pudo demostrar la presencia de bacteremias de repetición propuestas por Cohen y cols. como etiología de las mismas (20).

En cuanto a las manifestaciones orales, consistieron exclusivamente en lesiones ulceradas y se presentaron exclusivamente en pacientes del sexo masculino que no están incluidos en el análisis final. En ninguno de estos casos se tomó biopsia; sin embargo coincidimos con lo informado en la literatura: son MEI raras ya que solo encontramos 79 casos informados desde 1969 hasta 1991(22) .

De las manifestaciones dermatológicas, la que encontramos en nuestro grupo final es el pioderma gangrenoso que es una MEI poco común (23) y que remitió después de haber tratado al paciente quirúrgicamente , ello también coincide con lo informado por Cave y Rankin(7,23).

En cuanto a la pericarditis y la tromboflebitis, ambas se presentaron en un paciente , cada una y en ambos casos se trató de pacientes con afección colónica(CUCI). Ninguna de ellas se presentó en pacientes del grupo final.

Al revisar la literatura correspondiente, la pericarditis se ha identificado como MEI de la EII desde 1967 y se encontraron informes de 17 casos (24,25). La tromboflebitis es una complicación poco frecuente de la EII, más aún si se toma en cuenta que en nuestro paciente no tuvo repercusión sistémica(26).

Otras complicaciones como la pancreatitis, alveolitis fibrosante, endocarditis, tiroiditis, glaucoma o escleromalacia perforante, no se encontraron en nuestro grupo(19,27), ni tampoco encontramos pacientes con la asociación de ambos tipos de EII. Cabe señalar que esto último es extremadamente raro y solo se ha informado en 1paciente(4).

En cuanto a la calidad de vida, se calificó sobre un máximo posible de 25 puntos en un cuestionario de 11 reactivos de opción múltiple que se basa en los cuestionarios elaborados por el National Cooperative Crohn's Disease Study(16).

La mecánica del presente cuestionario, es la misma, es decir, la calidad de vida es inversamente proporcional a la calificación obtenida.

El cuestionario original consta de 18 preguntas, de las cuales se excluyeron aquellas tocante a: fiebre, náusea, vómito y tipo de EII. Esto último, dado que tanto en estudios extranjeros(3,5,7,14) como en éste, la enfermedad de Crohn es menos frecuente que la CUCI.

Las calificaciones de los cuestionarios promediaron 4.83 puntos (DS 3.95); ello implica que, en general, son pocas o mínimas las molestias que aquejan los pacientes. De hecho, el 50% calificaron su estado de salud como "generalmente bueno"; de éstos 6 pacientes, 3 obtuvieron una calificación de cero, es decir SIN molestias y del 50% restante, solo 1 paciente presentó una calificación de 6.

A pesar de la consideración anterior, es importante hacer resaltar que los pacientes con EC obtuvieron un promedio mayor que los pacientes con CUCI, sin embargo debemos recordar también que la calidad de vida más inferior se vió en una paciente con CUCI, nuevamente señalamos que para evaluar este parámetro, se requiere un grupo más grande de pacientes con EC.

4 pacientes calificaron su estado de salud "con molestias ocasionales" que en ningún momento afectan el desarrollo de una vida normal, 3 con CUCI y 1 con EC.

En 1 caso las molestias impiden el desarrollo de actividades habituales(EC) y en 1 caso más las molestias son habituales; desde luego, éste es el caso de la paciente que requirió tratamiento con NPT.

Dado los presentes resultados podemos decir que de nuestros 12 pacientes evaluados en el análisis final, solo 1 ha mostrado deterioro importante de su calidad de vida, los otros 11 pueden llevar una vida que ellos mismos catalogan como normal. De los pacientes que se refieren "sin molestias", todos padecen CUCI y todos los portadores de EC tuvieron "molestias" vertidas en el cuestionario.

En cuanto a la determinación de componentes 3 y 4 del complemento (C-3,C-4), podemos decir: La justificación parte de los estudios de Slade (10) que mencionana alteraciones del componente 2 del complemento así como alteraciones genéticas, relacionadas al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Kirsner y Ward(6,28) observaron alteraciones de la inmunidad humoral sin deficiencia de los componentes mayores del complemento y elevaciones mínimas de C-3,C-4, durante episodios de actividad de la EII.

En nuestra muestra pudimos observar un comportamiento similar al descrito previamente de C-3 que estuvo elevado en 11 de 12 pacientes. Sin embargo éstas elevaciones no fueron mínimas ya que llegaron a alcanzar niveles-hasta 57.8 mg/dl por arriba de lo normal.

En cuanto a la relación entre C-3 y C-4, llama la atención la presencia de un coeficiente de correlación positivo (+0.5); ello indica que es esperable encontrar elevaciones concomitantes de C-4 que obtuvimos en un 25% de la muestra.

En lo que no coincide nuestro trabajo con los de Kirsner y Ward es que las elevaciones de éstos componentes del complemento no se dan únicamente durante episodios de actividad de la EII. En este trabajo encontramos los niveles más altos de C-3 en pacientes sin molestias o datos de actividad(3 casos) o con actividad mínima (2 casos). Esto indica que no hay una correlación directa entre los niveles de C-3,C-4 y la actividad de la EII. Más aún llama la atención, el que el único caso con componentes 3 y 4 del complemento normales fué la paciente con mayor calificación en el cuestionario durante un episodio de actividad de su CUCI.

La proposición de Rankin (7) respecto a que las alteraciones del complemento se deben a la presencia de complejos inmunes circulantes se opaca ya que al existir éstos, evidentemente C-3 y C-4 deberían disminuir ;pero debemos tomar en cuenta que la variación en estos componentes del complemento habla de que existe activación de la cascada que controla dicho sistema; de uno u otro modo ello nos traduce participación del sistema inmunológico en la génesis de éstos padecimientos.

En cuanto a la explicación de Danzi(14) sobre la posible correlación de CEP y las alteraciones en la cascada del complemento; nos parece coherente a la luz del hecho de que uno de nuestros pacientes con CEP fué uno de los que mayor elevación en C-3 presentó.

CONCLUSIONES:

En el presente trabajo corroboramos el hecho de que la EII no tiene una preferencia franca por algún sexo, dado que hombres y mujeres son afectados en igual proporción.

La edad a la que se presenta la EII en nuestro medio es mayor a la informada en trabajos norteamericanos y europeos con la mayor frecuencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida a diferencia de esos informes en donde la mayor frecuencia es bimodal con picos entre 15 a 25 años y posteriormente entre 55 y 60 años.

También las manifestaciones extraintestinales se presentaron con la misma frecuencia en hombres y mujeres. Nuestra frecuencia de MEI es de aproximadamente 50% lo que sitúa a este trabajo por encima de los mencionados anteriormente y habla de que el comportamiento de nuestros pacientes no es del todo diferente a lo que sucede en otros países. Tampoco podemos sustentar la afirmación de que las complicaciones o las MEI de la EII sean más benignas que en los estudios antes mencionados.

Coincidimos con los trabajos de Rankin, Danzi y Cleveland Clinic Foundation en lo que respecta a la frecuencia relativa de cada tipo de complicación: así en primer lugar encontramos a las manifestaciones articulares, en segundo a las hepáticas y en tercero a las dermatológicas.

A este último respecto, cabe señalar que agrupamos a las manifestaciones orales dentro de las dermatológicas.

Coincidimos también respecto a que ciertas MEI remiten al proporcionar al paciente tratamiento quirúrgico lo que habla de que efectivamente pudieran tratarse de ejemplos de enfermedades que involucran inmunidad cruzada.

Encontramos elevaciones en las determinaciones de C-3 en 96% de los pacientes en quienes fué medido y en el 25% de ellos, también se presentaron elevaciones concomitantes de C-4 que corroboramos estadísticamente con un coeficiente de correlación positiva de 0.5.

La explicación de estas alteraciones puede ser multifactorial. El razonamiento que habla de que C-3 y C-4 actúan como reactantes de fase aguda (similar a la velocidad de sedimentación globular y el factor reumatoide) parece perder fuerza si tomamos en cuenta que los pacientes a quienes se evaluó, no existió una correlación franca entre los niveles de éstos y la intensidad de la actividad de la EII.

A este respecto cabe aclarar, por otro lado que, la paciente con más datos de actividad y con peor calidad de vida, presentó los niveles de C-3 y C-4 dentro de límites normales; situación que debilita aún más dicha teoría.

Tampoco encontramos una correlación franca entre niveles de componentes 3 y 4 del complemento con la calidad de vida.

En cuanto a la calidad de vida de nuestro grupo, es aceptable en 11 de 12 pacientes dado que no impide el desarrollo normal de sus actividades y es mala en 1 ya que ha requerido de internamiento y NPT para inducir remisión de sus manifestaciones intestinales.

Consideramos que es necesario un estudio con un grupo mayor de pacientes con determinaciones de C-3 y C-4 en diferentes momentos de su evolución para poder correlacionar el comportamiento de ambos. Parece ser que efectivamente existe una relación estrecha entre la EII, sus MEI y comportamiento anormal en la cascada del complemento aún cuando no hay una explicación satisfactoria de dicha relación.

Lo que si podemos concluir es que es evidente que el sistema inmune juega un papel importante en la EII.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) De Esesarte, G. "Colitis ulcerosa crónica inespecífica" en *Introducción a la gastroenterología de J.J. Villalobos*, 1a. ed. pag. 374-81, Ed. Méndez Oteo México D.F. 1988.
- 2) Villalobos J.J. "Enfermedad de Crohn" en *Introducción a la Gastroenterología de J.J. Villalobos*, 1a ed. pag 305-09, Ed. Méndez Oteo ,México D.F. 1988.
- 3) Kirsner, J.B.; Shorter, R.G. "Recent developments in "nonspecific" Inflammatory Bowel disease" *New. Eng. J. Med.* (306),13; 775-85. 1982.
- 4) Eyer S.; Spadaccini, C.; et al " Simultaneous Ulcerative colitis and Crohn's disease" *Am. J. Gastroenterol.* (73); 4:345-49, 1980.
- 5) Whelan, G; "Epidemiology of inflammatory Bowel disease" *Med. Clin North Am.* (74); 1: 1-12. 1990.
- 6) Kirsner, J.B.; Shorter, R.G."Recent developments in nonspecific inflammatory bowel disease" 2nd part; (306);14: 837-48. 1982.
- 7) Rankin, G.B." Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Med. Clin North Am.* (74) ;1: 39-50. 1990
- 8) Hanauer, S.B. "Inflammatory bowel disease Revisited:newer drugs" *Scand. J. Gastroenterol* 1990,25(suppl 175),97-106.
- 9) O'Morian,C.; Smethurst,P.;Levi, AJ; et al. "Organelle pathology in ulcerative colitis and Crohn's colitis with special reference to the lysosomal alterations". *Gut* 25:455-459, 1984
- 10) Slade JD.; Luskin AT.; Gewurz H.; Kraft SC.; Kirsner JB.;Zeitj HJ."Inherited deficiency of second component of complement and HLA haplotype A10B18 associated with inflammatory Bowel disease " *Ann Intern Med.* 1978;88: 796-8
- 11) Ward, M; Eastwood, MA." Serum C3 and C4 complement components in ulcerative colitis and crohn's disease" *Digestion* 1975; 13: 100-3
- 12) Rankin GB; Watts HD;Meinyk CS et al "National cooperative Crohn's disease study: (NCCDS)Extra-intestinal manifestations and perianal complications." *Gastroenterology* 77: 914. 1979.
- 13) Ganichkin AM; Iaitskii NA; KvashaVI;Gelazoniia RV;Aivazian IA."Plasmapheresis in the complex treatment of nonspecific ulcerative colitis" *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova*, 1988 Feb, 140(2): 106-8
- 14) Danzi, JT."Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med.* (48), Feb 1988, 297-302
- 15) Zenilman, ME; Becker JM. "Emergencies in inflammatory bowel disease" *Gastroenterol. Clin North Am.* (17):2; 387-405. 1988
- 16) Gordon G. et al. " A new measure of health status for clinical trial in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96:804-10.
- 17) Best WR; Beckett JM; Singleton JW; Kern F. "Development of a Crohn's disease activity Index. *Gastroenterology* 70: 439-444. 1976.
- 18) Aileen, Wee; Jurgen Ludwig. " Pericholangitis in chronic Ulcerative colitis: Primary sclerosing cholangitis of the small bile ducts?" *Ann. Intern. Med.* 1985; 102: 581-87.
- 19) Kirsner, J.B. " The local and systemic complications of Inflammatory bowel disease" *JAMA* Sept. 14, 1979, Vol. 242, #11.
- 20) Cohen. S; Marshall, K; Leonard, G;Patterson, J. " Liver disease and gallstones in regional enteritis" *Gastroenterology* (60); 2:237-245.

- 21) Rankin, G;Watts, D; Clifford, M; Kelley, M."National cooperative Crohn's disease study: Extraintestinal manifestations and perianal complications" *Gastroenterology* (77);914-920, 1979.
- 22) Plauth, M; Jenss, H; Meyllie ,J." Oral manifestations of Crohn's disease" *J. Clin. gastroenteerol.* 1991;13(1): 29-37.
- 23) Cave, D; Burakoff, R."Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: treatment with disodium cromoglycate." *Am. J. Gastroenterol.* Vol 82, #8, 802-804, 1987.
- 24) Patwardhan, R; Heilpern, J; Brewster, A." Pleuropericarditis: an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease" *Arch. Intern. Med.* Vol 143, #1. Jan 94-96, 1983
- 25) Becker, S; Wishnitzer, R; et al. " Myopericarditis associated with inflammatory bopwel disease" *J. Clin. Gastroenterol.* 3: 267-270, 1981.
- 26) Graef, V; Baggenstoss, A; Sauer, W; Spittel, J." Venous thrombosis occurring in nonspecific ulcerative colitis." *Arch. Intern. Med.* vol 117, #3 377-382, 1966.
- 27) Tesar, J; Burgess, J; Goy, E."Scleromalacia perforans in ulcerative colitis" *Gastroenterology* 1981; 81: 153-155.

APENDICE

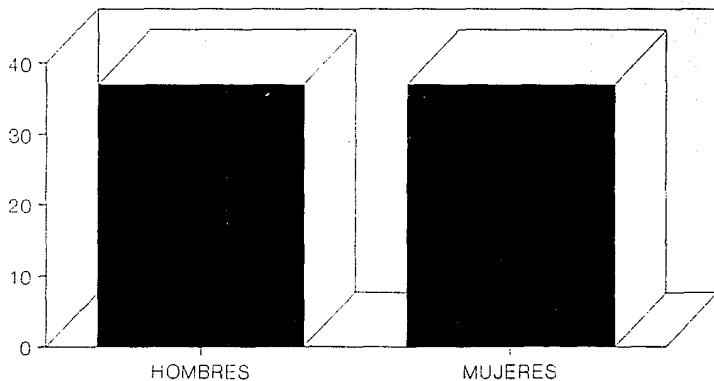
**CUESTIONARIO PARA EVALUAR CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL
(APENDICE #1)**

- 1) ¿Cuántas evacuaciones de consistencia líquida presenta Ud. en 1 semana ?
- a) ninguna
 - b) 1 a 4
 - c) 5 a 9
 - d) 10 a 19
 - e) 20 a 49
 - f) 50 ó más...
- 2) En caso de presentar dolor abdominal, este es de la siguiente intensidad :
- a) No presento dolor
 - b) leve
 - c) moderado
 - d) Intenso
- 3) Puedo decir que mi estado general es....
- a) generalmente bueno
 - b) ocasionalmente tengo molestias
 - c) tengo molestias habitualmente pero desarrollo mi vida normal
 - d) tengo molestias habitualmente que impiden algunas actividades
 - e) Habitualmente muchas molestias que impiden mi vida normal
 - f) Casi siempre estoy recluido en mi casa a causa de las molestias
- 4) ¿ Requiere Ud. de la administración de medicamento para calmar la diarrea?
- a) No
 - b) Si
- 5) Cuando llego a presentar dolor, este se presenta en el siguiente horario:
- a) menos de 1 hora al día
 - b) entre 1 y 4 horas
 - c) 5 horas ó más al día

- 6) ¿Cuántas veces por semana presenta Ud. sangre en evacuaciones?
- a) ninguna
 - b) 1 a 2
 - c) 2 a 5
 - d) diariamente
- 7) Ud. podría decir que su apetito es.....
- a) bueno
 - b) regular
 - c) malo
- 8) ¿Tiene Ud. evacuaciones por la noche?
- a) NO
 - b) SI
- 9) ¿Ha llegado o despertarlo la sensación de dolor abdominal?
- a) NO
 - b) SI
- 10) ¿Ha presentado Ud. la pérdida INVOLUNTARIA de materia fecal?
- a) NO
 - b) SI
- 11) ¿Al estar evacuando tiene Ud. la sensación de cuerpo extraño en la zona rectal o perianal?
- a) NO
 - b) SI

ANOTE POR FAVOR SU NOMBRE

MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES

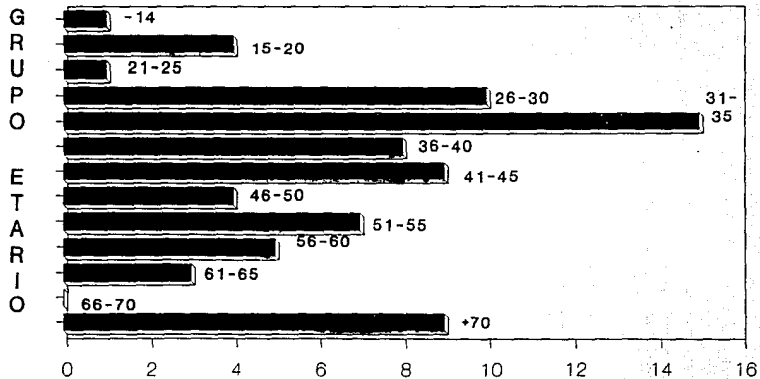


N=74

FIGURA 1

FIG. 1 que muestra el porcentaje de manifestaciones extraintestinales agrupándolos por sexo.

DISTRIBUCION POR EDADES



NUMERO DE PACIENTES

FIG. 4

FIG 4. Muestra la distribución de los 74 pacientes del grupo inicial en cuanto a grupo etario se refiere.

MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES

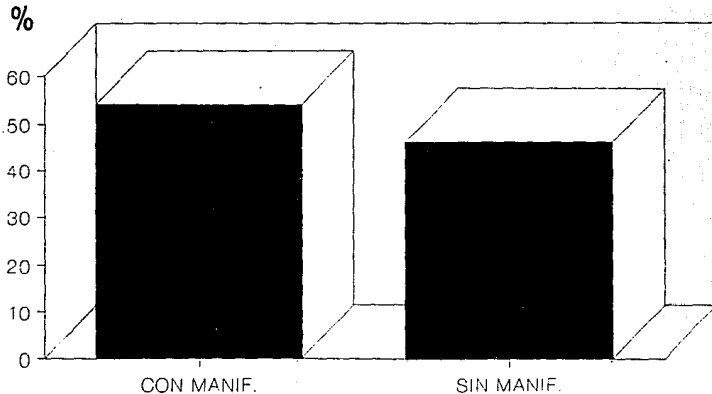


FIGURA 2

FIG. 2 Muestra el porcentaje de pacientes que presentaron manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal con respecto a los que no presentaron estas manifestaciones.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA.

MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES

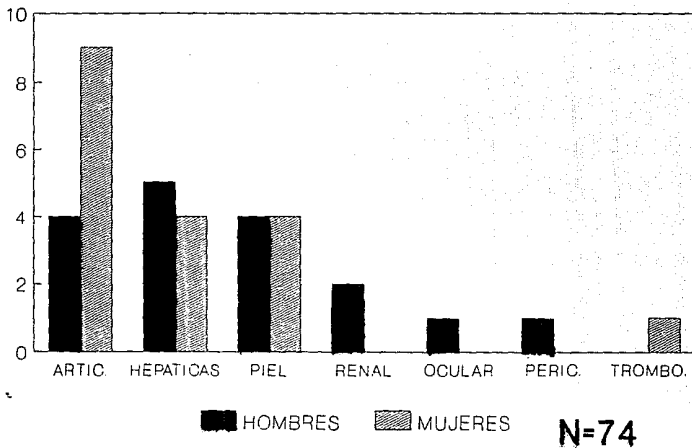
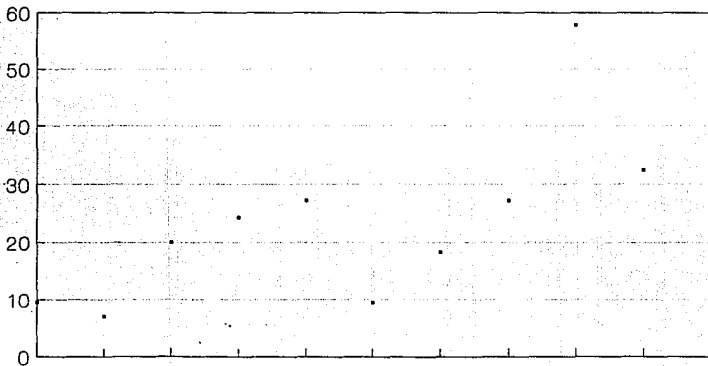


FIGURA 3

FIG. 3 Muestra los diferentes tipos de MEIEII agrupándolos por sexo.

ELEVACION DE C-3*



Total 11 pacientes con elevacion de C-3

FIG. 5

*mg/dl arriba de nl.

FIG. 5: Muestra en forma de puntos a los 11 pacientes que presentan elevación de C-3.

MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES

<u>MANIFESTACION</u>	<u>HOMBRES</u>	<u>MUJERES</u>
ARTICULAR	4	9
HEPATICA	5	4
DERMICA	4	4
RENAL	2	0
OCULAR	1	0
PERICARDICA	1	0
TROMBOTICA	0	1

N=35

TABLA 1

TABLA 1: 35 pacientes con MEIEII. Se agrupan en números totales por órgano afectado y por sexo.

MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES

- ARTICULARES
sacroileitis
artritis varias
- HEPATICAS
pericolangitis
HCA
CEP
alteracion en PFH

TABLA 2: Muestra las diferentes MEI encontradas en nuestro trabajo.
(continúa en la tabla 2 bis.)

MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES

- **DERMATOLOGICAS**
eritema nodoso
ulceras orales
pioderma gangrenoso
- **RENALES**
litiasis
- **OCULARES**
retinitis
- **OTRAS**

TABLA 2bis(continuación).

ELEVACION DE COMPLEMENTO*

<u>PACIENTE</u>	<u>C3</u>	<u>C4</u>	
1	9.5	6.6	
2	nl	nl	
3	7	nl	
4	20	nl	
5	24.4	0.6	
6	27.2	nl	
7	9.4	nl	
8	18.2	-0.4	
9	27.2	2.6	
10	57.8	nl	
11	32.4	nl	
**mg/dl arriba de nl	12	40	nl

TABLA 3: muestra el comportamiento de los componentes 3 y 4 del complemento en los 12 pacientes en quienes fué medido.

AGRADECIMIENTOS:

Deseo agradecer en primer lugar a los Doctores Donato Alarcón Segovia y José de Jesús Villalobos Pérez, Jefes de los Departamentos de Inmunología y Gastroenterología respectivamente, por creer en mi trabajo y el impulso económico para llevarlo a cabo. Sin Ustedes, el trabajo no habría sido posible.

En especial, nuevamente gracias al Dr. José de Jesús Villalobos por ser en mi preparación médica un ejemplo a seguir y por esa infinita Fé en el trabajo de los demás.

Gracias también al Dr. Luis Uscanga, quien generosamente aceptó dirigir esta tesis y quien también es un incansable buscador de la verdad. Espero que en el futuro volvamos a trabajar juntos.

Gracias a la Dra. Florencia Vargas, quien, en forma acertada y amable revisó el planteamiento del trabajo y me auxilió en el procesamiento estadístico. Gracias por su crítica constructiva.

A las Químicas Ma. Kathur Palomeras y Susana Bahena, agradezco la oportuna y acertada labor que realizaron en el procesamiento de las muestras de C-3, C-4 que fué una parte muy importante del trabajo.

A los ayudantes anónimos, los mejores libros en la vida del investigador, a esos pacientes que colaboraron para desarrollar este trabajo, GRACIAS.

A todos Ustedes mis mas respetuosas y cumplidas gracias. Reitero, sin el trabajo coordinado de todos Ustedes, ésto seguiría siendo una buena idea, nada más.