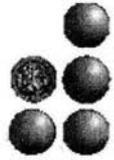


11215



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**SUBVALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA COLITIS
ULCERATIVA CRÓNICA INESPECÍFICA POR MÉTODOS
TRADICIONALES DE MONITOREO. ¿EN QUÉ DEBEMOS BASAR
LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS?**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGÍA
P R E S E N T A
DR. ANDRÉS LUPIAN SÁNCHEZ

TUTORA: DRA. FLORENCIA VARGAS VORACKOVÁ

MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Dra. Florencia Vargas Vorackova

TUTORA

**ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN "**

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz

**DIRECTOR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN "**

Dr. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

**DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN "**

**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

**INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.**

INDICE:

1.0	Introducción.....	4
1.1	Generalidades de la CUCI y aspectos epidemiológicos.....	4
1.2	Etiología y fisiopatogenia.....	6
1.3	Evolución de la colitis ulcerativa crónica inespecífica.....	8
1.4	Efecto del tratamiento en la actividad clínica, endoscópica e histológica.....	9
1.5	Calificación de los estados de actividad.....	10
1.6	Los índices clínicos de actividad del CUCI.....	11
1.7	La colonoscopia como método de estadificación de CUCI.....	12
1.8	La calificación histológica como método de evaluación de la actividad en CUCI.....	14
2.0	Justificación.....	16
3.0	Hipótesis.....	16
4.0	Objetivos.....	17
4.0	Materiales y métodos.....	17
4.1	Variables.....	18
4.2	Análisis estadístico.....	20
5.0	Resultados.....	20
7.0	Discusión.....	23
8.0	Conclusiones.....	25
9.0	Referencias.....	26

1.0 INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades de la colitis ulcerativa crónica inespecífica y aspectos epidemiológicos

La colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) es una enfermedad compleja debido a su gran variación desde el punto de vista clínico, ya que tienen un comportamiento errático y poco predecible. La CUCI es una enfermedad que se caracteriza por periodos intermitentes de inflamación de las capas superficiales de la mucosa colónica. En casi todos los casos involucra el recto y se extiende en forma continua hacia los segmentos proximales del colon. Las manifestaciones que estos episodios de inflamación producen son generalmente diarrea disenteriforme (con moco y sangre), dolor abdominal y rectal, distensión, flatulencia, pérdida de peso, desnutrición y en ocasiones la muerte. Produce además manifestaciones que involucran otros órganos y sistemas (uveítis, artropatías, colangitis esclerosante, pyoderma gangrenoso, etc) que generalmente no tienen relación con el grado de actividad de la enfermedad. Los síntomas que produce y los tratamientos médicos y quirúrgicos requeridos pueden acarrear nuevos problemas médicos y psicológicos, potencialmente puede producir mal estado de salud de por vida. En un típico hospital de primer mundo que atiende a una población de 300,000 personas se pueden llegar a ver de 45-90 casos nuevos al año y tener a 500 en seguimiento. A pesar de lo anterior existe sólo un pequeño incremento de la mortalidad en ambas enfermedades (índice de riesgo (HR) 1.44, IC 95% 1.31-1.58) dependiendo de la edad y extensión de la enfermedad. (1) En el año 2000, la Asociación Americana de Gastroenterología, estudió las 16 enfermedades gastrointestinales más frecuentes y/o graves de los E.U.A. La EII figuró en el 13º lugar en términos de prevalencia (978,000 casos), con una razón de CUCI: Crohn de 1.7:1, y en el 12º en términos de costos totales (\$ 1,269 millones de dólares), con una razón de

CUCI:Crohn de 0.5:1. Los costos médicos directos representaron la inmensa mayoría de los costos, y de éstos, los costos de medicamentos representaron cerca del 50%. (AGA, 2001). Por lo que este tipo de pacientes consumen gran cantidad de recursos para su salud durante un gran periodo de tiempo.

Nuestro país es, al parecer uno de baja prevalencia para esta enfermedad, sin embargo esto no se ha confirmado en estudios epidemiológicos serios. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) donde se tienen 115,000 pacientes activos ingresaron 120 pacientes con diagnóstico de CUCI en los últimos 5 años, aproximadamente 24 por año, de un total de 27,352 ingresos en ese periodo (5,470 ingresos por año), encontrándose una relación de CUCI:Crohn de 4:1 Sin embargo, centros de tercer nivel como el nuestro se enfrentan a los mismos problemas de atención que en los países de primer mundo. Carecemos de personal especializado en centros de atención primaria que puedan atender estos problemas en las etapas de remisión, por lo que se debe concentrar en hospitales de tercer nivel a la mayoría de los pacientes que son diagnosticados por primera vez. Por la naturaleza de los síntomas y la complejidad de la enfermedad se han debido hacer ajustes en la forma de atención que normalmente se presta en los departamentos de atención extrahospitalaria con la finalidad de que 1) los pacientes tengan un rápido acceso a las citas por consulta externa en momentos de recaída, 2) Los pacientes reciban un tiempo adecuado de atención y espaciamiento de las citas para cubrir los patrones impredecibles de enfermedad, y que permita así la oportunidad de explicar, discutir y aconsejar apropiadamente al paciente. Así que se han creado dos diferentes equipos que atienden pacientes con esta enfermedad. En parte, este trabajo expondrá la experiencia de uno de ellos.

1.2 Etiología y fisiopatogenia

La EII se desarrolla en sujetos genéticamente susceptibles, en quienes algunos factores ambientales y cambios en la flora del lumen intestinal alteran el balance del sistema inmune, con la consecuente liberación de mediadores de inflamación que inducen y perpetúan el daño a la mucosa intestinal, así como las manifestaciones clínicas resultantes.

La susceptibilidad para desarrollar EII se incrementa entre 4-20 veces más que en la población general en presencia de ciertas características genéticas. En los últimos 15 años se ha estudiado una gran variedad de genes candidatos, identificándose un área del cromosoma 16 asociada a la ocurrencia de EII, sobre todo de Crohn. Un mapeo detallado de este cromosoma ha permitido identificar un gen responsable, al menos en parte, de la enfermedad. Este gen codifica una proteína citoplásmica designada como NOD2, que detecta productos bacterianos e induce la activación de señales proinflamatorias a través del factor nuclear (NF)- κ B. Específicamente, es un sensor general de peptidoglicanos, capaz de reconocer al muramildipéptido que se encuentra en todas las bacterias. (Girardin, 2003)

En cuanto a los factores ambientales, se ha observado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) favorece una mayor frecuencia de EII, misma que se ha atribuido al aumento en permeabilidad intestinal resultante. La apendicectomía y el tabaquismo se han identificado como factores protectores o preventivos de la aparición de CUCI pero, a su vez, el tabaquismo ha mostrado incrementar el riesgo de aparición de Crohn.

La flora bacteriana luminal es un requisito y, probablemente, un factor central en el desarrollo de EII. Ello fundamentado en la ocurrencia predominante de lesiones en áreas intestinales que cuentan con concentraciones mayores de bacterias. Las concentraciones de bacterias en la mucosa intestinal son bajas en sujetos asintomáticos (<1000 ufc/ μ l),

intermedias en sujetos con colitis autolimitada y colitis indeterminada ($>10,000$ y $<50,000$ ufc/ μ l), y significativamente altas en sujetos con EII. En individuos susceptibles, la EII puede desarrollarse por alteración de los mecanismos reguladores de la inmunidad de la mucosa en presencia de bacterias entéricas.(Shanahan, 2001) Se ha observado que los individuos sanos son tolerantes a su flora intestinal, y que esta tolerancia se altera en pacientes con EII.

El efecto de la genética, medio ambiente y otros factores resulta en la activación sostenida de la respuesta inmune de la mucosa. Se ha hecho un progreso sustancial en la caracterización de poblaciones celulares inmunes y mediadores inflamatorios en pacientes con EII y en modelos animales. Se ha observado que en la mucosa de pacientes con Crohn predominan los linfocitos CD4+ con fenotipo Th1, caracterizado por la producción de IFN- γ e IL-2. Las citocinas Th1 activan a los macrófagos que en respuesta producen IL-12 e IL-18. En estos casos puede haber además un decremento de células T supresoras, productoras de IL-10. En contraste, la mucosa de pacientes con CUCI está dominada por linfocitos CD4+ con fenotipo Th2 atípico, caracterizado por la producción de TGF- β e IL-5, pero no IL-4.(Monteleone, 2002) Los macrófagos activados, por su parte, producen una mezcla de citocinas muy activas incluyendo IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Otras poblaciones celulares producen mediadores inespecíficos de inflamación como quimiocinas, factores de crecimiento, metabolitos de ácido araquidónico y metabolitos reactivos de oxígeno. El reclutamiento de leucocitos adicionales del espacio vascular a los sitios de enfermedad activa contribuye a mantener la inflamación, dependiendo de moléculas de adhesión presentes en la microvasculatura local. Esta cascada de inflamación resulta en lesión tisular, con manifestaciones clínicas propias de la EII.

1.3 Evolución de la colitis ulcerativa crónica inespecífica

El curso clínico de la CUCI es un proceso dinámico con una gran variabilidad de expresiones que van desde un curso crónico con aparición intermitente de actividad clínica hasta un curso fulminante que lleve al paciente a la colectomía o muerte durante el primer episodio. *La evolución está influenciada por el tratamiento brindado durante los ataques y durante la remisión,*⁽²⁾ para fines terapéuticos y pronósticos se ha dividido en leve, moderado y severo. El conocimiento de la evolución de la enfermedad y los efectos del tratamiento pueden ayudar a dar un pronóstico al paciente y a aliviar la ansiedad del paciente en el futuro. Sabemos que en cualquier momento del año en que una cohorte de pacientes sea evaluada, el 50% de los individuos se encontrará en remisión clínica, lo cual ilustra una tendencia hacia una enfermedad con curso más benigno con un incremento en la duración de la enfermedad en los pacientes no colectomizados. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con CUCI tienen recaídas subsecuentes. En la mayoría de las series reportadas con seguimientos de 15 años o más, sólo 4% de los pacientes han escapado de una segunda recaída después del diagnóstico.⁽³⁾ En el 90% de los casos la enfermedad se caracteriza por un curso intermitente de remisiones y recaídas. Existe una probabilidad de requerir colectomía de 30% después de 20 años. Hay una baja probabilidad de tener actividad continua después de unos cuantos años (1% después de 5 años). También se ha observado que a mayor número de años que una enfermedad se caracterice por recaídas intermitentes o remisión continua, mayor es la probabilidad de tener un curso similar en el siguiente año.

(4)

Probablemente la complejidad de estas enfermedades sea debida a que utilizamos métodos de evaluación inadecuados. Generalmente el clínico basa su decisión de ajuste del

tratamiento en los índices clínicos como el de Truelove-Witts, sin embargo muy probablemente deba de basarse en métodos que evalúen el estado a nivel histológico para monitorizar el estado de inflamación, aunque no hay estudios que identifiquen a este como un desenlace deseable.

1.4 Efecto del tratamiento en la actividad clínica, endoscópica e histológica.

Se ha reportado que el mejor efecto sobre la actividad histológica se observa en los pacientes tratados ya sea con 5-ASA o la combinación de 5-ASA con esteroides tópicos o sistémicos, sin embargo el efecto con sulfasalacina es pobre. ⁽¹⁶⁾ En pacientes con una recaída aguda o en el primer episodio, los enemas de 5-ASA (2gr.) inducen un decremento de la calificación histológica de 3.62 ± 0.35 al inicio a 1.48 ± 0.25 después de 4 semanas. Un mejor resultado se ha obtenido con la combinación de dipropionato de beclometasona (3mg) y 5-ASA, induciendo una caída de 4.16 ± 0.41 a 0.32 ± 0.22 . ⁽²⁾ En la CUCI distal activo, los enemas de budesonida (2mg/100ml) fueron superiores a la prednisolona y al placebo. La infusión intravenosa de ciclosporina 4mg/Kg./día puede inducir una mejoría endoscópica e histológica guardando un paralelismo con la mejoría clínica. En general el efecto de los distintos esquemas de tratamiento en las características de la actividad aguda (presencia de neutrófilos) es más pronunciada que su efecto en las alteraciones de la arquitectura de la mucosa y la inflamación crónica, especialmente cuando los datos se evalúan en cortos periodos de tiempo, como en 4 semanas. Es bien sabido que la mejoría clínica y endoscópica después del tratamiento médico ocurre rápido en la CUCI. En contraste, la mejoría histológica usualmente tarda más tiempo.

Se puede notar una evolución similar en la gastritis asociada a *H. pylori*, donde los neutrófilos desaparecen semanas después de un tratamiento de erradicación exitoso. Se ha documentado una regresión incompleta de la infiltración linfoplasmocítica a 6 meses y hasta un año. (2)

1.5 Calificación de los estados de actividad

Los índices clínicos y endoscópicos de actividad de la CUCI son herramientas predictivas utilizadas para medir la gravedad, y ayudan a decidir el esquema de tratamiento. Sin embargo en la práctica clínica la utilidad de estos índices es limitada ya que no parecen ofrecer el suficiente poder de discriminación entre los diferentes grados de actividad comparado con el estudio patológico. (5) Aunque se ha visto que la clasificación clínica no correlaciona con la endoscópica y la patológica y que por tanto el ajuste del tratamiento se basa en los criterios de Trulove-Witts, se ha visto que existen alteraciones del sistema nervioso entérico que aparecen conforme avanza la enfermedad. No se ha demostrado si estas alteraciones interfieren con la percepción que el paciente tiene de su estado de actividad. Se conoce también desde hace tiempo que existe cierto grado de actividad microscópica que no es distinguible por endoscopia, sin embargo tampoco se ha demostrado si esta tiene relevancia clínica o en la morbi-mortalidad a largo plazo. Sabemos que cuando queremos establecer la extensión de la enfermedad, las biopsias pueden doblar la acuciosidad cuando se compara con la simple visualización endoscópica y pueden ser hasta 3 veces más informativas que el colon por enema con bario. (6) Es común que veamos persistencia de inflamación en pacientes que tienen hallazgos de remisión en la exploración endoscópica. Se ha reportado en otros estudios que existe una buena correlación entre la endoscopia y los hallazgos patológicos pero esto no se ha reportado en nuestro medio. La

pregunta fundamental es si la inflamación observable sólo a nivel histológico tiene alguna relevancia en el número de reactivaciones que el paciente tenga o en la aparición de eventos adversos como necesidad de colectomía u hospitalización y en la morbi-mortalidad a largo plazo y de ser así entonces deberíamos considerar la necesidad de cambiar nuestros criterios de actividad a un nivel histológico hasta no encontrar algún estudio subrogado que correlacione bien con la actividad microscópica.

Es bien sabido que se puede lograr rápidamente una mejoría en la actividad clínica después de una recaída con tratamiento médico⁽²⁾, sin embargo lograr disminuir la actividad histológica parece tomar más tiempo.

La evolución de los parámetros histológicos brinda información acerca de la eficacia del tratamiento.

1.6 Los índices clínicos de actividad de la CUCI

Una valoración completa del estado de actividad de la colitis ulcerativa debe incluir una evaluación sintomática, examen físico, exámenes de sangre para pruebas de laboratorio y la valoración endoscópica. Es importante ser capaz de cuantificar la actividad de la enfermedad por tres razones. Primero como guía de manejo clínico del paciente, para clasificar a los pacientes en grupos pronósticamente importantes y finalmente como una herramienta estandarizada de investigación. De Dombal describió una serie de criterios que un índice de actividad ideal debe tener: (a) debe ser fácil de aplicar en todos los pacientes, (b) ser fácil de calcular, (c) tener una variabilidad inter e intraobservador baja, (d) reflejar la opinión clínica y (e) reflejar el pronóstico del paciente.⁽⁸⁾ Hay varios índices de actividad pero no todos han sido completamente evaluados y por tanto tienen una utilidad limitada por su falta de estandarización y validación.^{(9) (10)}. El primero en publicarse y más conocido

de todos es el de Trulove-Witts⁽¹¹⁾ descrito en 1955, utiliza información clínica disponible y es de importancia pronostica pero tiene una baja sensibilidad. Probablemente debido a que no existe un índice de actividad óptimo, los médicos usan su juicio clínico cuando buscan el grado de actividad. Esta es una búsqueda subjetiva realizada con parámetros como síntomas y su impacto funcional, signos clínicos, índices de laboratorio y apariencia de la mucosa. Las decisiones del tratamiento tienden a estar más influenciadas por el “impacto” de la enfermedad causado por la actividad de la colitis, que por el grado de inflamación. ⁽⁸⁾ Dentro del espectro de la enfermedad existe el concepto de recaída y remisión. Sin embargo, el concepto de lo que significa recaída es variable. No existe una definición universalmente aceptada de recaída en CUCI. El investigador clínico tiene la oportunidad de escoger varias herramientas de medición de diferentes aspectos de severidad de la enfermedad en CUCI. La elección final depende del aspecto de la enfermedad que uno desee medir, con qué frecuencia uno decida medir los desenlaces y de cómo se realizará la medición. ⁽⁸⁾

1.7 La colonoscopia como método de estadificación de CUCI

Dado que la actividad inflamatoria se distribuye desde los segmentos distales hacia los proximales del colon en la mayoría de los casos, algunos autores han propuesto que el examen de los últimos centímetros del colon es suficiente para establecer el grado de actividad de la enfermedad.⁽¹²⁾ En nuestra población de pacientes en el INCMNSZ encontramos una distribución de 50% para la afección del colon izquierdo como para la pancolitis, además hemos observado que en nuestra población existe aproximadamente un 20% de pacientes en los que las lesiones más graves se encuentran más allá de los 25 cm. del colon, a pesar de que en el rectosigmoides se observan lesiones que se pueden catalogar

como de actividad leve y encontramos que un 5% de los pacientes con proctosigmoiditis presentaban ileitis concomitantemente sin haberse encontrado más lesiones en el resto del colon. Debido a lo anterior, en nuestra población existe un riesgo de subvalorar la actividad por endoscopia si la evaluación sólo incluye el rectosigmoides,

Otro argumento que presentan los que están a favor de la exploración parcial en pacientes con CUCI es que la sigmoidoscopia es relativamente más segura que la colonoscopia completa, ellos encontraron un rango de perforaciones accidentales de 3.23 por cada 1000 colonoscopias en EII y de 1.18 por cada 1000 sigmoidoscopias.

En nuestro medio el índice de complicaciones por perforación es de menos de 2 por cada 1000 procedimientos. En el último año se realizaron 1680 colonoscopias en el Instituto y sólo se produjeron 2 perforaciones atribuibles al procedimiento, ninguno de estos pacientes tenían EII.

De los pacientes analizados se realizó ileoscopia en sólo el 53.2%, de ellos el 27% se encontraron con ileitis. Las razones para no realizarla fueron dificultad técnica, poco interés del endoscopista para realizarla y mala preparación. De los pacientes en los que se realizó ileoscopia en un caso esta ayudó para cambiar el diagnóstico a enfermedad de Crohn.

En un estudio realizado en Inglaterra y Bélgica se encontró que cuando había sospecha o diagnóstico confirmado de CUCI el endoscopista usualmente enviaba mayor número de biopsias de recto y no de ileon y cuando el diagnóstico era de enfermedad de Crohn se enviaban múltiples biopsias de todo el colon e ileon terminal. Varios estudios han demostrado que la biopsia de ileon terminal puede aportar datos valiosos en aquellos pacientes con enfermedades inflamatorias, en contraste con lo que sucede con las enfermedades neoplásicas donde al parecer la ileoscopia es de poco valor. (12)

La colonoscopia de magnificación incluye un equipo con mecanismo de foco ajustable que permite tener imágenes estándar y agrandarlas de 1.5X a 150X. La habilidad de magnificar las imágenes en tiempo real permite la visualización de detalles de la mucosa que no pueden ser vistos por los métodos convencionales. Las imágenes pueden entonces resaltarse con la aplicación tópica de tintes o pigmentos. El papel de esta técnica en la exploración del colon ha sido importante en la detección de displasia y discriminar entre distintos tipos de pólipos, determinar si una resección ha sido completa. Son pocos los estudios que han utilizando esta técnica como herramienta de estadificación de la CUCI, pero algunos estudios han encontrado una mejor correlación con el aspecto histológico que la colonoscopia convencional. (21)

1.8 La calificación histológica como método de evaluación de la actividad en CUCI

La histología es una herramienta de medición de actividad en EII que fue introducida inicialmente para CUCI y posteriormente se adaptó para la enfermedad e Crohn.

Como ya se mencionó en los párrafos anteriores la actividad de la EII usualmente es evaluada con la ayuda de parámetros clínicos y bioquímicos frecuentemente combinados como en la clasificación de Truelove-Witts. En general la histología no se considera muy útil para estos propósitos. Sin embargo, cuando se siguen reglas estrictas, la histología permite una identificación precisa de inflamación y de daño a tejidos, y esto indica actividad de la enfermedad, al menos a nivel tisular. Se define a la enfermedad activa como un daño inequívoco del epitelio característicamente la acumulación de neutrófilos entre las células epiteliales. El daño puede ser parte de un desorden agudo o crónico. (2)

La selección de los neutrófilos como indicador de enfermedad activa está en concordancia con estudios que buscaron específicamente neutrófilos en pacientes con CUCI con

inflamación activa, demostrando que la infiltración está dominada por estas células. (13) La sobrevida de los neutrófilos en el tejido, fuera de los vasos sanguíneos, está limitada debido a que tienen una vida media corta, así que su presencia en los tejidos indica un reclutamiento reciente y entonces una agresión persistente. Los neutrófilos pueden causar daño a los tejidos a través de sus metabolitos y enzimas. La infiltración por neutrófilos a las criptas de los epitelios (criptitis), a la luz de las criptas (abscesos cripticos) y la superficie epitelial es más común en la EII que en la colitis infecciosa u otras enfermedades inflamatorias. (14)

Todos los sistemas de calificación se basan en el análisis de secciones rutinariamente teñidas con H&E. Así, la actividad de la enfermedad se puede clasificar en leve, moderada y severa. Diferentes variables o lesiones se califican dando un valor numérico subjetivo. La calificación final es el resultado de la suma de las diferentes calificaciones de todas las variables. La calificación de la actividad es usualmente realizada por un patólogo que debe estar cegado a la calificación del endoscopista. La calificación debe basarse en el promedio de las lesiones y no en la lesión más grave. (15)

Hay algunos trabajos que han estudiado la reproducibilidad de los sistemas histológicos de actividad de la enfermedad y se ha encontrado una variación inter observador de 10% y un acuerdo intra observador Kappa de 0.9 (2)

2.0 JUSTIFICACIÓN

Utilizamos a la clínica para determinar el grado de actividad en la CUCI y aunque aceptamos que es un método útil para establecer la calidad de vida hemos observado que no es una forma confiable de establecer el grado de inflamación de la mucosa ya que aquellos pacientes que son calificados en remisión o con actividad leve frecuentemente presentan reactivaciones poco después de la evaluación.

La población mexicana parece tener distribuciones de la actividad diferentes a la de poblaciones sajonas (tenemos más pacientes con colitis izquierda que lo reportado en países de primer mundo donde predomina la pancolitis). Por lo que debemos encontrar los métodos más confiables para determinar la actividad inflamatoria en nuestra población.

3.0 HIPÓTESIS

No existe una buena correlación entre los métodos clínicos, endoscópicos e histológicos de estadificación de actividad de la CUCI.

La correlación endoscópico-histológica puede incrementarse al incluir técnicas de cromoendoscopia y magnificación.

No es suficiente la evaluación clínica de la enfermedad para ajustar el régimen de tratamiento. La calificación histológica puede identificar mejor a aquellos pacientes con inflamación persistente y por tanto mayor número de reactivaciones a lo largo de su evolución.

Los pacientes con CUCI perciben sus síntomas como menos graves conforme mayor es el tiempo de evolución.

4.0 OBJETIVOS

1. Determinar la concordancia entre los diferentes métodos de estadificación de la CUCI tomando como estándar de oro al estudio patológico.
2. De existir alguna discordancia importante, describir si esta se asocia a alteraciones en la percepción del paciente con respecto a su estado clínico con el paso del tiempo.
3. Comparar a la endoscopia de magnificación y convencional en cuanto a su acuciosidad para determinar actividad.

5.0 MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo utilizando datos de 160 pacientes cautivos en la consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del INCMNSZ obtenidos de forma prolectiva y retrolectiva de los expedientes del archivo clínico y al momento mismo de la consulta.

Todos los pacientes tenían al menos una evaluación endoscópica entre 1998 y 2004. Se aplicó la escala de Truelove y Witts al momento del estudio.

Tabla 1. Criterios de Truelove y Witts para Colitis Ulcerosa

Parámetro	Severa	Moderada	Remisión
Frecuencia de evac.	>= 6 por día	<= 4 por día	1-2 por día
Sangre en heces	Macroscópica	Escasa/nula	No
Temperatura	Fiebre (>37.8° C) por 2 días	Normal	Normal
Frec. Cardíaca	>= 90 por minuto	Normal	Normal
Hemoglobina	< 75%	Normal	Normal
VSG	>30 mm/h	<= 30 mm/h	Normal

Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in Ulcerative Colitis; BMJ 1955(2):1042-1048.

Se utilizó colonoscopia tradicional en aquellos procedimientos realizados antes del 2003, los cuales fueron practicados por múltiples médicos residentes y personal de base y posterior a esta fecha se utilizó cromoendoscopia y magnificación en todos los casos por un solo médico con experiencia en EII y calificados con los criterios de Baron.

Tabla 2. Severidad de los Cambios Colonoscópicos en la Colitis Ulcerosa

Normal	Leve	Moderada	Severa
Aspecto normal			Pólipos inflamatorios
Patrón normal	Patrón ausente	Patrón ausente	Patrón ausente
No sangra al contacto	Escaso/nulo sangrado al contacto	Moderado sangrado al contacto	Sangrado profuso al contacto
No sangrado libre	No sangrado libre	Escasa sangre libre en lumen	Sangre libre en lumen
No moco-pus luminal	No moco-pus luminal	Trazas de moco-pus luminal	Moco-pus luminal

Baron JH: Variation Between Observers in describing mucosal appearances in proctocolitis; BMJ 1964(1): 89-92.

Goligher JC: Ulcerative Colitis; Baillere Tindall and Cassell; London 1968.

Watts J: Sigmoidoscopy and Cytology in the Detection of Microscopic Disease of the rectal Mucosa in Ulcerative Colitis; Gut 1966(7):288-294.

Se tomaron biopsias aleatorias cada 10 cm. y biopsias dirigidas. Estas fueron estudiadas por el Departamento de Patología estando cegados al resultado de la endoscopia dando una calificación basada en los criterios histológicos de Watts.

Tabla 3. Grados Histológicos de la Biopsia Rectal en la Colitis Ulcerosa

Grado	Epitelio	Céls. Inflamatorias	Otros
Normal	Normal.	Escasas.	Edema intersticial mínimo.
1	Sin cambios significativos.	Leucocitos PMN en la lamina propia.	Edema intersticial leve.
2	Céls. de Paneth en criptas. Regeneración.	Inflamación severa crónica con PMN.	Fibrosis.
3	Cambios regenerativos marcados con áreas de ulceración.	Abscesos en criptas. Inflamación crónica.	Células gigantes multinucleadas en la lamina propia.

Watts J: Sigmoidoscopy and Cytology in the Detection of Microscopic Disease of the Rectal Mucosa in Ulcerative Colitis; Gut 1966(7):288-294.

5.1 Variables estudiadas

De los expedientes se recolectaron los siguientes datos:

Datos demográficos: año de diagnóstico, género y edad.

Datos laboratoriales: hemoglobina, albúmina sérica y velocidad de sedimentación globular tomados alrededor de 48 hrs. de realizada la colonoscopia.

Datos clínicos: tratamiento de base al momento de la colonoscopia, estado general, frecuencia de las evacuaciones (las habituales del paciente, 1-2, 3-4 o más de 5 evacuaciones más de lo habitual), calibre de las evacuaciones (normal o anormal), presencia de sangre con las evacuaciones (ausente, estrías, en la mayoría de las evacuaciones o sangrado activo), moco (presente o ausente), consistencia (normal, pastosa, líquida), fiebre, escalofríos, diaforesis, artralgias, pérdida de peso, distensión, dolor abdominal, flatulencia, urgencia para evacuar, pujo o tenesmo, dolor a la evacuación, número de reactivaciones documentadas en el expediente, tipo de desenlace (evolución estable, hospitalización, colectomía), enfermedades asociadas (colangitis esclerosante primaria, pioderma gangrenoso, artropatía), además de la calificación del clínico según los criterios de Truelove-Witts.(tabla 2)

Datos endoscópicos: fecha de la endoscopia (antes o después del 2003), dirección de la enfermedad (distal a proximal o proximal a distal), resultado de la ileoscopia (no se realizó, normal o ileitis), extensión de la enfermedad (proctitis, proctosigmoiditis o pancolitis), aspecto endoscópico (inflamatorio: pólipos, eritema, aspecto tubular, úlceras o Normal), patrón vascular (normal o perdido), sangrado (ausente, al contacto o espontáneo), Sangre libre (ausente, escasa o abundante), moco o pus (ausente, escasa o abundante).

Datos patológicos: la mayor calificación patológica de cualquier segmento descrito en el reporte dada por los criterios de Watts. (tabla 3)

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

5.2 Estrategia de análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron resumidas en términos de frecuencias y analizadas con la prueba χ^2 . Para la ponderación de la concordancia entre los métodos de estadificación se utilizó el índice Kappa y se realizó una ponderación de Cicchetti, posteriormente la comparación de kappas se realizó con χ^2 . Las variables cuantitativas fueron resumidas con medianas y rangos mínimo-máximo y la comparación entre grupos se realizó con U de Mann-Whitney.

6.0 RESULTADOS

De los 160 pacientes a estudiar se lograron recabar 146 expedientes de 75 mujeres y 71 hombres con una edad media de 38.3 ± 11.6 años y una evolución de 7.7 ± 5.8 años desde el diagnóstico. El 3% de los pacientes tenían antecedentes familiares de EII, 0.8% de cáncer de colon, 20% tenían antecedente personal de tabaquismo, 47.6% eran tratados con 5-ASA, 16.6% con Sulfazalacina, 30% tenían tratamiento combinado de 5-ASA y esteroide tópico u oral y 5.5% no tomaban ningún medicamento para su control. Un 7.4% estaban catalogados como proctitis, 42.6% como proctosigmoiditis y 50% como pancolitis (colon izquierdo:pancolitis 1:1) Con una media de 2.8 ± 1.8 reactivaciones documentadas durante su evolución en el expediente. Una media de 2 ± 1 endoscopias realizadas en el instituto desde su ingreso. Un 68% de las endoscopias fueron realizadas antes del 2003 y 31% después de esa fecha. Al 47% de los pacientes no se les realizó ileoscopia ya sea por falta de interés del endoscopista, por dificultades técnicas o por mala preparación del colon. Las concordancias entre las clasificaciones clínica con patológica y endoscópica (de magnificación y tradicional) con la patológica se presentan en las siguientes tablas:

Tabla 4. Concordancia entre la calificación clínica y patológica

		Patológica			
		Remisión	Leve	Moderado	Grave
Clínica	Remisión	8	8	14	3
	Leve	1	9	11	7
	Moderado	0	0	5	10
	Grave	0	0	1	5

Kappa 0.15

Observamos que de 82 observaciones sólo 27 (33%) fueron concordantes y el resto discordantes, de estas últimas el 96% corresponden a subestimaciones por parte de la calificación clínica.

Tabla 5. Concordancia entre la calificación endoscópica tradicional y patológica

		Patológica			
		Remisión	Leve	Moderado	Grave
Endoscópica antes del 2003	Remisión	3	3	1	0
	Leve	0	3	7	5
	Moderado	0	2	11	14
	Grave	0	0	1	1

Kappa 0.13

De 51 observaciones 18 (35%) fueron concordantes y el resto discordantes, de las cuales 58% fueron subvaloraciones por parte de la calificación con endoscopia convencional.

Tabla 6. Concordancia entre la calificación con endoscopia de magnificación y patológica
Patológica

	Remisión	Leve	Moderado	Grave
Remisión	3	2	0	0
Leve	3	7	4	1
Moderado	0	2	10	2
Grave	0	0	2	4

Kappa 0.43

En esta última tabla observamos que de 40 observaciones 24 (60%) fueron concordantes y el resto discordantes, de estas últimas sólo 22.5% fueron subvaloraciones por parte de la endoscopia de magnificación.

Como se observa en las tablas las discordancias principalmente son de una categoría y son pocas las que involucran a dos categorías, por lo que se decidió hacer una ponderación de Cicchetti y con las reservas que esto implica encontramos una kappa de 0.25 entre la clasificación clínica e histológica, de 0.26 entre endoscopia convencional e histológica y de 0.57 entre la de magnificación e histológica.

No se encontraron diferencias significativas al comparar las kappas que involucran a la clasificación clínica y a la endoscopia convencional, sin embargo si hay diferencias significativas ($p= 0.02$) cuando comparamos a la endoscopia convencional y la de magnificación.

Hay una excelente correlación entre los estados graves de la enfermedad, pero muy grandes entre los estados de remisión.

Se encontró también que mientras mayor fue el tiempo desde el diagnóstico menor fue la calificación clínica. Aquellos pacientes calificados clínicamente como en remisión o con actividad leve tuvieron una mediana de 10.07 y 10.22 años de evolución respectivamente, en cambio aquellos calificados con actividad moderada o grave tenían evoluciones de 5.78 y 3.1 años de evolución con CUCI respectivamente ($p < 0.05$).

7.0 DISCUSIÓN

En el presente estudio observamos que como se ha demostrado en otros estudios, los índices clínicos y endoscópicos de actividad de la CUCI enfermedad no correlacionan con la actividad patológica⁽²²⁾. Este ha sido el argumento que se ha utilizado para utilizar a los índices clínicos como única herramienta para la decisión terapéutica. En este estudio encontramos discrepancias importantes entre la clasificación clínica con la patológica y entre la que se obtuvo con endoscopia tradicional con la patológica, en todas ellas la tendencia fue a la subvaloración del estado histológico de inflamación, pero el acuerdo fue más conveniente entre la endoscopia con magnificación y la patológica que parece tener mejor relación con la inflamación a nivel histológico. Es sabido también que la inflamación puede permanecer en forma subclínica por varios meses o años y en algunos casos tal vez esta nunca desaparezca. La CUCI es una enfermedad caracterizada por episodios intermitentes de recaída y remisión y tal vez esta evolución errática sea debida a que el efecto del tratamiento instituido mantenga a los pacientes en la frontera de la actividad clínicamente perceptible. Más aún, encontramos en este estudio que los pacientes tienden a acostumbrarse a sus síntomas conforme mayor es el tiempo de evolución de su enfermedad esto podría tener un efecto importante en la evolución clínica a lo largo del tiempo que valdría la pena estudiar en forma prospectiva. Si esto se confirmara entonces

sería probable que los pacientes que son evaluados sólo con parámetros clínicos tengan una reducción ficticia de los requerimientos medicamentosos agravando así su evolución y pronóstico. Otros autores han demostrado lesiones estructurales (degeneración, hiperplasia, de células neuronales) del sistema nervioso entérico y central en pacientes con CUCI de larga evolución. Se ha reportado un riesgo incrementado de esclerosis múltiple en pacientes con EII.⁽²⁰⁾ Hasta el momento no se ha demostrado que estas lesiones tengan una relevancia clínica, pero demuestran que los plexos entéricos tienen una tendencia a la degeneración con el tiempo. Tal vez en futuros estudios se pueda evaluar en forma prospectiva la sensibilidad rectal con métodos manométricos rectales como el barostato en pacientes con corta y larga evolución de CUCI para posteriormente correlacionar los hallazgos con la confirmación histológica de degeneración nerviosa.

Por lo anterior, se necesitan estudios que evalúen pruebas de laboratorio como la calprotectina fecal con la finalidad de tener un método surrogado que refleje la actividad histológica sin someter al paciente a algún riesgo por procedimientos endoscópicos múltiples y de encontrarse como una herramienta que otorgue una buena correlación, desarrollar un método de ajuste del tratamiento médico con el objetivo de finalmente estudiar si el ajuste del tratamiento a la actividad histológica y no a los síntomas tiene un impacto en la morbi-mortalidad a largo plazo.

La endoscopia tradicional parece que es ineficaz para valorar el grado de inflamación histológica, incluso es comparable con la valoración clínica, sin embargo en este estudio demostramos que esta acuciosidad puede incrementarse al implementarse endoscopia de magnificación. Aunque en países como el nuestro esta técnica está limitada por su alto costo y falta de disponibilidad en la mayoría de los centros.

8.0 CONCLUSIONES

La escala clínica de Truelove-Witts subvalora el grado de actividad aun en estadios graves, lo que podría retrasar los ajustes de tratamiento y condicionar complicaciones graves. Los pacientes parecen acostumbrarse a sus síntomas después de varios años de evolución con la enfermedad, lo que hace menos validos los índices clínicos con el tiempo. Deben hacerse estudios prospectivos para identificar si esta desensibilización que ocurre con el tiempo es debida a alteraciones en el sistema nervioso entérico. Los métodos endoscópicos subvaloran, aunque en menor grado la actividad histológica. Las técnicas de magnificación y cromoendoscopia pueden mejorar la detección de actividad a nivel histológico, pero se debe desarrollar una herramienta de medición de actividad adecuada para endoscopia de magnificación. Se necesitan nuevos métodos de monitoreo para el seguimiento de pacientes con CUCI que reflejen mejor la actividad microscópica pero que no signifiquen un riesgo o aumenten los costos de la enfermedad.

REFERENCIAS:

- 1- M J Carter, A J Lobo.** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(suppl V):v1-v16. doi:10.1136/Gut2004.043372
- 2- K Geboes, I Dalle.** Influence of threatment on microbiological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002; 50(Supl III):iii37-iii42
- 3- Edwards FC, Truelove SC.** The course and prognosis of ulcerative colitis. Part II. *Gut*. 1963;4:309-315.
- 4- Ebbe Langholz, Pia Munkholm.** Curse of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11
- 5- SA Riley, V Mani,** Why do patients with ulcerative colitis relapse?. *Gut* 1990;31:179-83
- 6- Wayne, J.** Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am* 1990; 74:51-65.
- 7- Walmsley RS, Ayres RC.** A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1988;43:29-32
- 8- Jowett SL, Seal CJ.** Defining relapse of ulcerative colitis using a symptom-based activity index. *Scand J Gastroenterol* 2003 (2)164-171
- 9- Green JR, Gibson JA** Maintenance of remission of ulcerative colitis: a comparison between balsalazide 3 g daily and mesalazine 1.2 g daily over 12 months. ABACUS Investigator group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1207-16
- 10- Lichtiger S., Kornbluth A.** Cyclosporine in Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy. *N Eng J Med* 1994;330:1841-5
- 11. Truelove SC, Witts LJ.** Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955: 1041-8
- 12- K. Geboes, N. Ectors.** Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with syntoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93(2):201-206
- 13- K Geboes, I Dalle.** Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation *Am J Gastroenterol* 1997;92:283-8
- 14- Keren DF, Appelman HD.** Correlation of histopathologic evidence of disease activity with the presence of immunoglobulin-containing cells in the colons of patients with inflammatory bowel disease. *Hum Pathol* 1984;15:757-63

- 15- SA Riley, V Mani.** Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? Gut 1991; 32:174-8
- 16- SA Riley, V Mani.** Comparison of delayed release 5 aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis relapse Gut 1988;29:669-74
- 17- Robert E. Schoen, Theodore R. Levin.** Risk of Perforation After Colonoscopy and Sigmoidoscopy: A Population-Based Study JNatlCancerInst 2003;95:230-6
- 18- Baron JH.** Variation Between Observers in describing mucosal appearances in proctocolitis; BMJ 1964(1): 89-92.
- 19- Watts J.** Sigmoidoscopy and Cytology in the Detection of Microscopic Disease of the Rectal Mucosa in Ulcerative Colitis; Gut 1966(7):288-294.
- 20- K Geboes, S. Collins.** Structural abnormalities of the nervour system in Crohn's disease and ulcerative colitis. Neurogastroenterol Mot. 1998;10:189-202
- 21- Mikihiro Fujiya, MD, Yusuke Saitoh,** Minute findings by magnifying colonoscopy are useful for the evaluation of ulcerative colitis. Gastrointest Endosc 2002;56:535-42.
- 22- SP Travis, JM Farrant.** Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut, Jun 1996; 38: 905 - 910.