

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
SERVICIO DE CIRUGIA DE COLON Y RECTO

TITULO:

**EXPERIENCIA INICIAL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
DE CROHN CON TERAPIA BIOLÓGICA**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. ABRAHAM FERNANDO FLORES ROSALES

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN:

COLOPROCTOLOGIA

ASESORES:

DR. JOSÉ LUIS ROCHA RAMÍREZ

DR. MARCOS SEBASTIAN PINEDA ESPINOSA



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.

DEDICATORIAS

Agradezco a Dios por haberme permitido terminar con mis estudios y continuar en el camino de la vida.

Agradezco enormemente a mi esposa Rosy por su apoyo incondicional, quien siempre estuvo a mi lado, me alentaba y nunca permitió que bajara las manos. Que compartió mis desvelos, mis penas y alegrías durante toda la especialidad.

A mis padres, por darme la vida, enseñarme los principios, fomentarme la educación y contar con su apoyo para ser de mí un hombre de provecho.

A los mis maestros los Drs. Rocha, Parrado y Rojas, que corrigieron mis errores, y aparte de ser tutores son amigos. Gracias por su enseñanza tan valiosa para mi formación.

Al Dr. Pineda quien me brindo su apoyo para la elaboración de esta tesis, estando dispuesto en el momento que se le solicitara, a pesar de sus múltiples ocupaciones.

A mis compañeros que juntos llevamos un ambiente cordial y compartimos conocimientos y amistad.

Sin duda alguna, te agradezco Alba por ponerle ese extra a lo ordinario cuando se trata de brindar ayuda, sin importar condición u horario, siempre con una sonrisa.

INDICE

RESUMEN	1
HOJA DE DATOS	2
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
HIPOTESIS	10
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
CONSIDERACIONES ETICAS	15
RESULTADOS	16
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	24
ANEXO I: HOJA DE CAPTACION	29

RESUMEN.

Introducción. La Enfermedad de Crohn (EC) es un proceso inflamatorio no específico del tracto gastrointestinal. Su etiología no está bien determinada. Para medir la severidad, se utiliza el Índice de Actividad de la EC (CAI). El enfoque terapéutico tiene como objetivos: inducir y mantener la remisión, curación de la mucosa, evitar complicaciones, disminuir las manifestaciones extraintestinales y mejorar la calidad de vida de los pacientes

Objetivo General.

Determinar los resultados del tratamiento en EC con terapia biológica.

Material y métodos.

Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo., se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con EC que son manejados con terapia Biológica, en el departamento de Cirugía de Colon y Recto de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, analizando la respuesta de estos al tratamiento, así como la morbi-mortalidad.

Resultados

Se analizaron 14 pacientes, 8 (57%) masculinos y 6 (43%) femeninos. Se observó remisión de la enfermedad en 12 pacientes (85.7%) con disminución en la escala de evaluación del CAI en un promedio de 116 puntos ($p > 0.001$) en la evaluación basal y posterior a la terapia biológica. La respuesta fue mayor cuando se administró dentro del primer año de evolución de la EC. La morbilidad encontrada fue del 25% sin reacciones severas, no hubo mortalidad en el grupo estudiado.

Conclusiones

La terapia biológica como tratamiento en EC es efectiva para lograr la inducción y mantenimiento de la remisión demostrada con la disminución en los índices de actividad de la EC. Con mejores resultados cuando se administra dentro del primer año de evolución.

I. ANTECEDENTES

En 1932 Crohn, Ginzburg y Oppenheimer describieron 52 casos de enfermedad granulomatosa intestinal, asociándola con estenosis intestinal y múltiples fístulas. Truelove demostró el valor de los corticoesteroides en colitis severa [1](#), [2](#), [3](#). Posteriormente se agregaron los inmunomoduladores como la azatioprina, 6-mercaptopurina y desde 1998 se utilizan los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) en el manejo de la Enfermedad de Crohn (EC) [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#). La EC pertenece al grupo de Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII) junto con la colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) y en 10 a 15 % de los casos existe un grupo de pacientes con colitis indeterminada, con características de ambos padecimientos [11](#), [12](#), [13](#). La EC es un proceso inflamatorio no específico del tracto gastrointestinal que afecta desde la boca al ano, se extiende a toda la pared intestinal desde la mucosa hasta la serosa, es segmentaria y recidivante. La resección quirúrgica no es curativa, afecta órganos extraintestinales en 25%. Tiene una incidencia de 1 a 15 personas por 100,000 habitantes. En México no hay datos concluyentes pero se calcula alrededor de 1 por cada 100,000. Presenta una distribución por edad bimodal, teniendo como primer pico de incidencia entre los 15 a los 30 años y el segundo entre los 55 a 80 años. Las mujeres en general presentan un 20 a 30% más de riesgo que los hombres para el desarrollo de la enfermedad [1](#), [13](#), [14](#), [15](#), [16](#).

La etiología de la EC no está bien determinada [3](#), [13](#), [15](#). Se considera multifactorial. diversos factores interactúan desencadenando una respuesta inmunitaria desordenada provocando la inflamación intestinal, entre estos tenemos: Agentes infecciosos (*Mycobacterium paratuberculosis*, paramixovirus, *Listeria monocytogenes* y anaerobios); Factores ambientales (tabaquismo, antígenos intraluminales de la dieta); factores genéticos, como los genes de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II que han sido vinculados como son el haplotipo DR1/DQw5 y DRB3, y en el cromosoma

16 (gen EII 1) la proteína NOD2/CARD15 que está ligada con la inmunidad innata; anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) identificado cerca del 50% [2, 4, 13, 17, 18](#). Dentro de la respuesta inmunitaria en la enfermedad de Crohn los linfocitos T colaboradores se subdividen de acuerdo con el tipo de citocinas que liberen en Th0, Th1 y Th2, los linfocitos Th1 estimulan la producción de IgG fijadoras de complemento mediante la secreción de Interleucina 2 (IL2), interferón gama (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF) provocando citólisis, activación de macrófagos e inducción de fagocitosis [19](#).

Los signos y síntomas mas comunes son diarrea y dolor abdominal en 75%, pérdida de peso y fiebre 40%, hematoquezia 20%, otros síntomas relacionados son anorexia, astenia, adinamia, presencia de úlceras aftosas, palidez, anemia, caquexia, presencia de masa abdominal, fístulas entericas, enfermedad anorectal de difícil manejo. Algunos pacientes acuden por urgencias quirúrgicas como abscesos, oclusión intestinal, hemorragia o por megacolon tóxico. También presentan manifestaciones extraintestinales, en 25% hay afectación músculo-esquelética (espondilitis, artritis), 5% lesiones cutáneas (pioderma gangrenoso, eritema nodoso, psoriasis), 8% oftálmicas (iritis, uveítis, episcleritis), 3% hepatobiliares (colangitis esclerosante) y coagulopatías (trombosis, embolismo). El segmento de mayor afección es la ileocólica en 45%, intestino delgado el 30%, el colon 25% y el resto en las otras partes del tracto digestivo. Se clasifica en: inflamatoria, fistulizante y fibroestenotica, esto de acuerdo a la afección predominante [15, 20, 21, 22](#). Se caracteriza por periodos de remisión y exacerbación de los síntomas, aprox. 10-20% de los pacientes tendrán actividad de la enfermedad en forma constante, y un 10 a 15% mantendrá periodos de remisión prolongados.

Entre los predictores del comportamiento de la enfermedad están: edad de inicio, afectación anorectal, tabaquismo, enfermedad fibroestenótica o fistulizante. El riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes con enfermedad de Crohn es de 4.5% [23](#).

El diagnóstico de la EC está basado en la presentación clínica, radiológica, endoscópica y patológica documentándose afectación focal, segmentaria, transmural o granulomatosa del intestino. La colonoscopia es el estudio diagnóstico de elección en la EC, evalúa su extensión, actividad inflamatoria, permite toma de biopsias, seguimiento y vigilancia de complicaciones (estenosis, fístulas, cáncer) [10](#), [23](#), [24](#), [25](#), [26](#), [27](#), [28](#). Para determinar la severidad se utiliza el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI), desarrollado por Best et al, se calcula el grado de actividad analizando varios parámetros presentados durante la última semana, los cuales son: número de evacuaciones líquidas, dolor abdominal, grado de bienestar general, síntomas extraintestinales, abscesos, fístulas, fiebre, toma de medicamento para diarrea, palpación de masa abdominal, hematocrito y peso actual en relación al ideal. Se considera en remisión clínica con valores menores de 150 puntos, leve de 150 a 250, moderada de 250 a 450 y severa mayor a 450 puntos [22](#), [29](#).

El enfoque terapéutico tiene como objetivos: inducir la remisión clínica y mantenerla en el transcurso de la enfermedad, cicatrización de la mucosa, el restablecimiento del estado nutricional del paciente, prevención de complicaciones y sobre todo mantener la calidad de vida [1](#), [7](#), [30](#). Actualmente existen dos estrategias terapéuticas para el manejo de la enfermedad de Crohn, la primera forma tradicional era la gradual ascendente o "Step Up", en donde se comenzaba empleando medicamentos menos potentes, pero más seguros, como los 5-aminosalicilatos (sulfasalacina, mesalazina) y antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino) y pasar progresivamente a medicamentos más potentes, pero potencialmente más tóxicos conforme empeoraba la enfermedad,

como son los corticoesteroides e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina) y finalmente a la terapia biológica con anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa (infliximab, adalimumab) y por ultimo la intervención quirúrgica, la estrategia "Top Down" se inicia con la terapia biológica y en forma descendente y de acuerdo a la respuesta clínica con inmunomoduladores, corticoesteroides y por ultimo los 5-aminosalicilatos y antibióticos, estrategia que proporciona mayor periodo de remisión de la enfermedad, además que modifica y detiene el curso natural de la enfermedad con una mejor calidad de vida [7, 27, 30, 31, 32, 33, 34, 35](#) . Muchos pacientes con EC leve a moderada son tratados solo con 5-aminosalicilatos a dosis de 3 a 6grs día, sin embargo, la utilidad de estos agentes en la inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad es mínima. Los antibióticos son útiles para controlar la sepsis pero su eficacia es limitada en la enfermedad activa. Los corticoesteroides son efectivos para inducir la remisión de la actividad en estados moderados o graves pero no son útiles para el mantenimiento de la remisión a largo plazo con aumento de complicaciones como: infecciones, alteraciones endocrinas (Sx de Cushing), osteoporosis entre otras. La terapia con inmunomoduladores, azatioprina o 6-mercaptopurina son eficaces para el mantenimiento de la remisión de la EC moderada a severa en aprox. 50% de los pacientes, y los beneficios generalmente son duraderos, pero pueden tardar hasta 16 semanas para comenzar a tener efecto en el paciente, por lo que no funciona para inducir la remisión de la enfermedad. Dentro de sus complicaciones son la propensión a infecciones, agranulocitosis, hepatotoxicidad y formación de neoplasias (linfomas) a largo plazo [1, 3, 7, 14, 23, 30](#).

Los anticuerpos monoclonales anti-TNF alfa, llamados Terapia Biológica tiene eficacia en actividad moderada a severa induciendo remisión de la actividad en aproximadamente el 58% de los pacientes y proporcionan mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica en aproximadamente 79%, disminución del CDAI y

proporciona el retiro de los corticoesteroides de manera satisfactoria [8, 27, 32, 33](#). Antes de proporcionar este tipo de terapia se debe descartar en estos pacientes antecedentes de enfermedad cardíaca, cáncer, listeriosis, oclusión intestinal, enfermedades desmielinizantes, tuberculosis o que sean portadores inactivos, al igual realizarles serología para virus de la hepatitis B y C, VIH, y cualquier otro proceso infeccioso, ya que el bloquear el TNF aumenta la reactivación o exacerbación de las infecciones. Otro factor que se debe evaluar en la terapia biológica son las reacciones adversas inmediatas y tardías posterior a la infusión del medicamento, estas se pueden manejar en forma satisfactoria con antihistamínicos y/o corticoesteroides. El desarrollo de inmunogenicidad a anticuerpos monoclonales anti-TNF en el mantenimiento del tratamiento, es mas frecuente en productos quiméricos (estructura molecular 75% de proteínas humanas y 25% murino como el infliximab) que va de 15 – 18% [4, 5, 6, 7, 32, 33](#). La inmunogenicidad es menor en productos derivados de proteínas 100% humanas como en adalimumab, y se puede tratar a pacientes con intolerancia previa a infliximab mostrando beneficios clínicos [33, 36, 37](#). La dosis de inducción establecida para infliximab es de 5-10mgs/kg intravenoso, en las semanas 0, 2, 6 y dosis de mantenimiento administradas cada 8 semanas, y la del adalimumab es de 160mgs subcutáneo en la semana 0 como dosis de inducción, 80mgs a la semana 2 y posteriormente mantenimiento con 40mgs cada 2 semanas. Hay otros agentes biológicos como certolizumab, natalizumab, fontolizumab entre otros, algunos de ellos continúan en estudio [27, 32, 33, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43](#). En estudios recientes, la unión de la terapia biológica con inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina) a proporcionado mejores resultados en el mantenimiento de la remisión y disminución en la inmunogenicidad a 2.6%, sin efecto agonista a formación de infecciones o neoplasias [44](#).

La terapia quirúrgica solo se indicada cuando hay complicaciones como: oclusión intestinal, perforación libre a cavidad abdominal, fístulas que originen un cuadro séptico

de difícil control o sin respuesta al manejo médico, hemorragia gastrointestinal masiva, abscesos, megacolon tóxico y carcinomas. Cerca del 70 - 80% de los pacientes con enfermedad de Crohn tendrán algún tipo de intervención quirúrgica en la evolución de la enfermedad. El manejo quirúrgico no es curativo, y muestra recidivas en más del 50% de los pacientes intervenidos. El uso de terapias biológicas disminuye notablemente el número de cirugías y hospitalizaciones [45](#), [46](#), [47](#).

El Objetivo de estudiar el tratamiento de la EC con terapia biológica es porque no hay ningún estudio en México a la fecha donde se valore esta terapia, y para verificar el grado de respuesta en nuestros pacientes.

II. JUSTIFICACIÓN

Aunque la EC es un padecimiento poco común en nuestro medio, 1 paciente por 100,000 habitantes, aproximadamente, los pacientes que se presentan, requiere un tratamiento que ofrezca los mejores resultados disminuyendo sus complicaciones, hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas y una mejor calidad de vida del paciente, reflejando un menor costo en la atención de dichos pacientes.

Nuestro hospital cuenta con los recursos necesarios para ofrecer la terapia biológica a los pacientes con enfermedad de Crohn que han presentado refractariedad al manejo convencional o que acuden con actividad clínica de moderada a severa ofreciéndolo como manejo inicial y de mantenimiento.

Actualmente contamos con dos tipos de terapia biológica (anticuerpos monoclonales contra TNF alfa) aprobados para el manejo de la enfermedad de Crohn, como son Infliximab y Adalimumab .

Aun no hay reportes de experiencia con el uso de la terapia biológica en la EC, en ningún centro hospitalario del país, incluyendo nuestro hospital.

IV. HIPÓTESIS

La terapia biológica en la EC presenta mayores índices de inducción y mantenimiento de la remisión clínica en nuestros pacientes.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con enfermedad de Crohn tradicionalmente han sido manejados con 5-aminosalicilatos y corticoesteroides, medicamentos que no ofrecen el adecuado mantenimiento de la remisión con múltiples agudizaciones de la actividad clínica aumentando las complicaciones con el consecuente aumento en los días de estancia hospitalaria y los costos derivados de esta.

El uso de la terapia biológica para el manejo de la enfermedad de Crohn es un método que proporciona buenos resultados y brinda una disminución en la morbilidad y mortalidad, en comparación con las otras terapias.

Por lo que nos hacemos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la evolución clínica, respuesta al tratamiento y morbi-mortalidad de los pacientes con enfermedad de Crohn manejados con Terapia Biológica en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el resultado en nuestro hospital del tratamiento de la enfermedad de Crohn manejada con Terapia Biológica.

OBJETIVO ESPECIFICO

- Establecer la mejoría clínica, inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn manejados con Terapia Biológica.
- Medir la morbi – mortalidad en los pacientes con enfermedad de Crohn manejados con terapia biológica en nuestro servicio.

VI. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo donde se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con enfermedad de Crohn que son manejados con anticuerpos monoclonales contra TNF-alfa (terapia Biológica), dentro del departamento de Cirugía de Colon y Recto de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, en el Centro Medico Nacional Siglo XXI, analizando cuantos de estos tienen una respuesta favorable al tratamiento, así como la morbilidad y mortalidad.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes con diagnostico de enfermedad de Crohn y en tratamiento medico con Terapia Biológica.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable independiente:

Terapia Biológica utilizada en enfermedad de Crohn.

Variable dependiente:

- Respuesta Clínica al tratamiento.
- Morbilidad y Mortalidad del tratamiento.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE RESPUESTA

Variable Independiente

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidades	Tipo de Variable
Terapia Biológica	Anticuerpos monoclonales anti-TNF usados recientemente en la enfermedad de Crohn refractarios a tratamiento convencional o con actividad moderada - severa	Infliximab Adalimumab	5-10mgs/kg intravenoso administrada a la semana 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas. 160mgs subcutáneo como dosis de inducción, 80mgs a la semana 2 y posteriormente 40mgs cada 2 semanas.	Cualitativa nominal

Variables Dependientes

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidades	Tipo de Variable
Evolución clínica	Se evaluara con la aplicación del cuestionario del CDAI antes y después de la terapia biológica.	Mejoría	Si No	Cualitativa nominal
Complicaciones al tratamiento	Reacciones adversa que se presentaron durante la administración del fármaco y efectos tardíos.	Cualquier reacción adversa y efecto tardío	Si No	Cualitativa nominal

SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

- Tamaño de la muestra:

Por ser un estudio retrospectivo no es necesario el cálculo del tamaño de la muestra, se tomaron todos los casos consecutivos de pacientes con EC manejados con Terapia Biológica.

Criterios de selección:

- Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Derivados al servicio de Cirugía de Colon y Recto
- Con Enfermedad de Crohn
- Tratados con Terapia Biológica

- No inclusión

- Pacientes cuyos datos en el expediente se encuentren incompletos.
- Pacientes manejados con otras terapias médicas.

PROCEDIMIENTOS

Previa autorización del comité de ética e investigación del HE CMNSXXI se procederá a revisar de forma exhaustiva los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn que hayan recibido Terapia Biológica tomando en cuenta los criterios de inclusión antes mencionados y se les aplicara el CDAI antes y después de haber recibido la terapia. La dosis de los fármacos utilizados fueron: para infliximab 5mgs/kg intravenoso, en las semanas 0, 2, 6 y dosis de mantenimiento administradas cada 8 semanas, y la del adalimumab fue de 160mgs subcutáneo en la semana 0 como dosis de inducción, 80mgs a la semana 2 y posteriormente mantenimiento con 40mgs cada 2 semanas. Registrando de cada paciente: edad, género, somatometría, antecedentes familiares y personales de importancia para la enfermedad de base. Analizando la evolución clínica, así como la presencia de reacciones o efectos adversos a los fármacos utilizados. Estos se vaciaron en la hoja de recolección de datos del anexo 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Estadística descriptiva. Se realizara la descripción de los datos a base de medios y desviación Estándar para los datos cuantitativos, proporciones y rangos para datos cualitativos. La inferencia estadística se realizara χ^2 para las variables cualitativas. Será significativo cuando el valor de $p > 0.05$. El análisis se realizara con el programa SPSS versión 11.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

A. HUMANOS

- Abraham Fernando Flores Rosales residente del sexto año de Cirugía de Colon y Recto
- Dr. José Luis Rocha Ramírez Jefe de Servicio de Cirugía de Colon y Recto,
- Dr. Marcos Sebastian Pineda Espinosa medico de base del área de anestesiología
- Así como el personal de archivo.

B. MATERIALES

Expedientes clínicos, papel, lápiz, bolígrafo, laptop, memoria USB.

C. FINANCIAMIENTO

Ninguno, debido a que el proyecto será llevado al cabo con los recursos propios al departamento clínico de Cirugía Colon y Recto en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI dado que los procedimientos forman parte del proceso de atención.

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Consideraciones éticas aplicables al estudio

Apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 y en el 2001 donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).

Acorde con la Ley General de Salud de México y el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social. El presente estudio es de riesgo bajo y se pide de manifiesto el respeto a la persona, la vida, la seguridad y todos los derechos de quienes integran la unidad de investigación. Por ser una investigación descriptiva no requiere consentimiento informado por escrito, sin embargo a los pacientes sometidos a Terapia Biológica se les solicita este de manera normada por el proceso asistencial del departamento clínico.

Los resultados conservaran la confidencialidad de los datos y en ningún momento se revelaran en los mismos nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente en específico.

Consideraciones de la norma de instituciones e instrucciones en materia de investigación científica.

Se realizará por el personal calificado adscrito al Centro Medico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades IMSS. Se solicitará autorización al Comité Local de Investigación en Salud de dicha Unidad.

El protocolo pudiese ser sujeto a revisión por el comité de Ética del Hospital, sin embargo, los autores consideran que de acuerdo a la Ley general de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, este se puede clasificar como un estudio tipo I, con un riesgo mínimo por lo que no necesita consentimiento informado por escrito de los pacientes.

VIII. RESULTADOS

En un periodo de 5 años (2004-2009) se estudiaron un total de 14 pacientes con diagnóstico de EC, 8 (57%) del género masculino y 6 (43%) femenino. Se muestran las características demográficas de los pacientes (Tabla 1).

Tabla 1.
Características demográficas de la población.

VARIABLE	VALOR
EDAD	49.5 ± 10
PESO	67 ± 19
TALLA	1.62 ± 0.1
EVOLUCION	121.4 ± 82

El tiempo de evolución de los 14 pacientes analizados fue de 121.4 +- 82 meses. La puntuación del CDAI basal previo a la terapia biológica y la posterior, junto con la región afectada y las manifestaciones extraintestinales se muestran en la tabla 2.

Tabla 2.

Ptes.	Tiempo de Evolución *	CDAI I	CDAI P **	Afectación	Manifestaciones extraintestinales
1	8	217	140	Oral, estomago, ileon, colon, anorrecto	espondiloartropatia, artralguas, angioedema, urticaria.
2	1	432	103	Oral, estomago, ileon, colon, anorrecto	no
3	203	332	137	Pancolonico y perianal	Eritema nodoso palmas.
4	2	190	26	Oral, colon izquierdo, perianal y fístula recto-vaginal	artralguas.
5	169	305	43	Colon izquierdo	pioderma gangrenoso.
6	70	167	101	Cecal, rectal, perianal y fístula recto-vaginal	espondiloartropatia, fibromialgia.
7	78	270	129	Recto-sigmoidea y perianal	artritis, sacroilitis, eritema nodoso
8	116	268	142	Ileitis terminal, pancolonica y perianal	espondiloartropatia, pioderma gangrenoso.
9	215	226	312	Ileitis terminal, rectosigmoides y perianal	artritis
10	257	306	179	Ileitis terminal, colonica, perianal.	artritis
11	41	123	79	Perianal	no
12	118	40	39	Ileitis terminal	no
13	21	162	43	Ileitis terminal	espondilitis anquilosante, artritis
14	13	191	136	Ileocecal y perianal.	no

* Expresado en meses, cuando se inicio la terapia biológica. Inicial (I). Posterior (P). **Evaluación del CDAI a los 6 meses de iniciada la terapia biológica.

En relación a la evolución de la EC, en base a la calificación de CDAI basal y después de la terapia biológica su evolución clínica fue la siguiente:

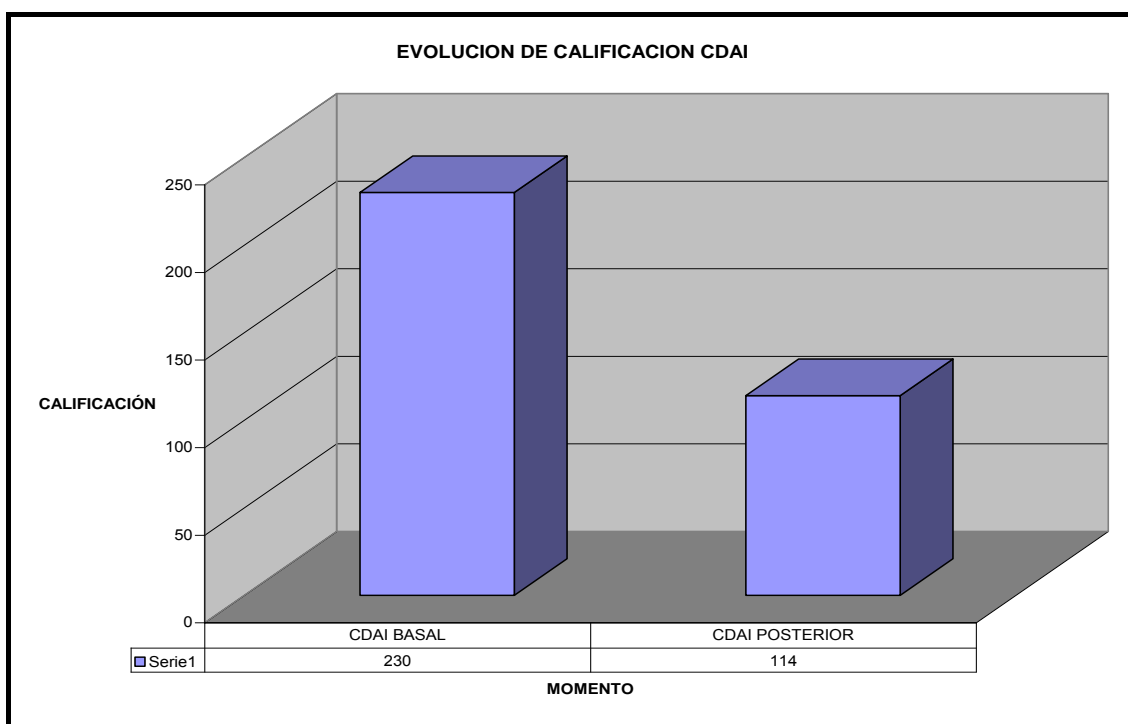
Tabla 3.
Calificaciones CDAI basal y posterior de la terapia biológica.

TIEMPO	CDAI
CDAI BASAL	230.6 ± 98
CDAI POSTERIOR	114.9 ± 73
VALOR P	0.001

T de Student muestras independiente. P < 0.05 sign.

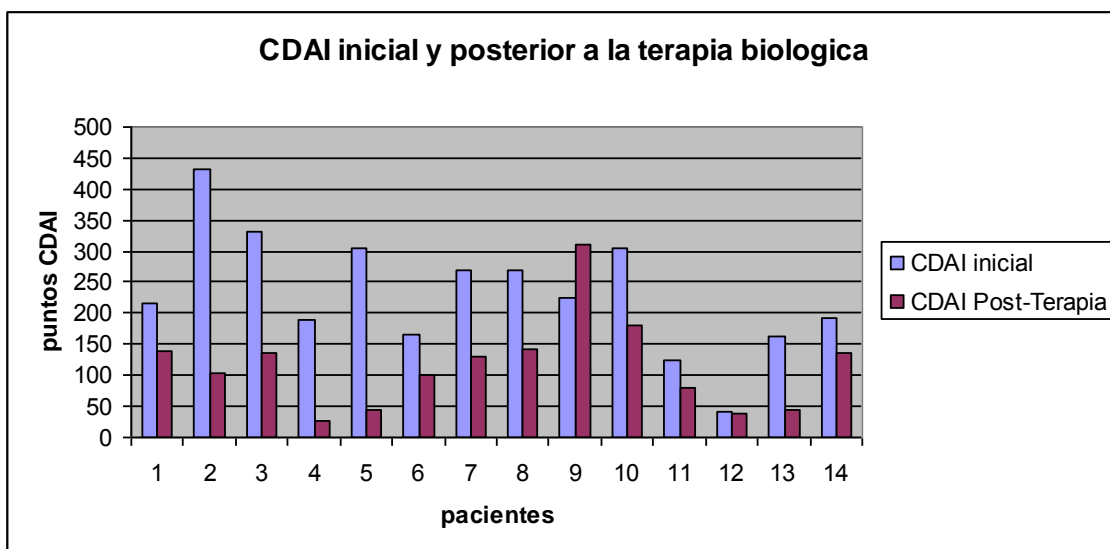
De acuerdo a la tabla anterior, se aprecia que hubo una disminución estadísticamente significativa en la calificación CDAI en la evolución hacia la mejoría clínica y remisión de la EC. En el grafico 1 se aprecia esta diferencia a simple vista.

Gráfico 1.



Observamos que la respuesta a la terapia biológica fue mayor (disminución de la puntuación del CDAI) cuando se instalo dentro de los primeros 12 meses del diagnostico de la EC, mostrando descenso de 190 puntos en promedio, en comparación con los pacientes que se les inicio el manejo después de los 12 meses con una disminución en promedio de 95.4 puntos, de ellos 9 (64%) pacientes tenían antecedentes de cirugía anorrectal de difícil manejo. El desglose de la puntuación CDAI en cada paciente fue la siguiente:

Gráfico 2.



Analizando el anterior gráfico tenemos que 13 (93%) de los 14 pacientes mostraron mejoría en su cuadro clínico, siendo 5 (35%) pacientes con actividad moderada en el CDAI inicial, posterior a la terapia estuvieron en remisión; 1 (7%) paciente con actividad moderada a leve; 5 (35%) con actividad leve a remisión, 2 (14%) pacientes que no mostraban actividad en el CDAI en forma basal, presentaba uno de ellos actividad endoscópica y el otro fístulas perianales, posterior a la terapia continuaban en remisión pero con mejoría en la actividad endoscópica y cierre de fístulas anales. Solo un paciente no mostró mejoría (7%), teniendo actividad clínica posterior a la terapia biológica.

Dentro de las terapias, el infliximab con 3 dosis de inducción y mantenimiento cada 8 semanas fue administrada a 12 pacientes, en 3 (25%) de ellos fue necesario el cambio a adalimumab debido al desarrollo de inmunogenicidad manifestado por reacciones adversas de infusión y disminución de la respuesta clínica y en 5 pacientes (incluyendo los que presentaron reacciones adversas al infliximab) se utilizó adalimumab con esquema completo de inducción y mantenimiento, de estos solo 1 (20%) presentó dolor en el sitio de la aplicación. Todas las reacciones adversas demostradas fueron leves y no presentaron secuelas.

En cuanto a la localización de la EC se encontró: colonica 5 (36%) pacientes, ileocolica 4(29%), ileal 2 (14%), múltiple 2 (14%) (Afectación oral, estomago, ileon, colon, anorrecto), solo 1 (7%) anorrectal. La enfermedad anorrectal fue la localización mas frecuente encontrada en 11 (78%) pacientes, acompañado de otros sitios de afectación: 4 casos en la localización colonica, 4 en íleo cólica, 2 en la múltiple y 1 solo anorrectal. De estos 11 casos la variante de lesión fue: 7 (63%) con fístulas anales, 2 (18%) úlceras anales y 2 (18%) fístulas rectovaginales. En los pacientes con fístula rectovaginal hubo cierre total de las mismas con la terapia.

En 10 pacientes (71%) presentaron manifestaciones extraintestinales: afectación osteoarticular en 8 (57%), 4 con espondiloartropatia y 4 con artritis; dermatológica en 5 (35.7%) 2 con eritema nodoso, 2 con pioderma gangrenoso y 1 con angioedema. No hubo defunciones en el grupo estudiado.

IX. DISCUSIÓN

El enfoque terapéutico en la EC tiene como objetivos: inducir la remisión clínica y mantenerla en el transcurso de la enfermedad, el restablecimiento del estado nutricional del paciente, cicatrización de la mucosa, prevención de complicaciones y sobre todo mantener la calidad de vida [1, 3, 6, 7, 30](#). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) es una citocina proinflamatoria que induce la proliferación y diferenciación celular promoviendo la respuesta inflamatoria en la EC, es aquí donde la terapia biológica o anti-TNF actúa y bloquea la cascada inflamatoria [12, 19, 27](#).

En los estudios ACCENT I [8](#) y ACCENT II [48](#) se demostró que la terapia con infliximab fue superior al placebo y más aun cuando se administraban dosis de mantenimiento. Los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron igualmente eficaces, con una $P=0.001$ estadísticamente significativa, mostrando mejoría clínica en los pacientes. Se logró con la terapia biológica disminuir la actividad clínica de la EC con descenso del CDAI en promedio de 116 puntos y mantuvo la remisión en 12 pacientes (85%), en el corte inicial de los 6 meses y hasta 5 años después, Hanauer et al, reporto respuesta al infliximab en el ACCENT I del 39% de los pacientes evaluados a las 30 semanas de la aplicación [8](#).

El mayor beneficio se observó en los pacientes en que se inició la terapia biológica dentro de los primeros 12 meses de evolución de la EC mostrando un descenso en la puntuación del CDAI en promedio de 190 puntos en comparación a los pacientes que se inició posterior a un año de evolución, con una disminución de 95 puntos, cabe señalar que el paciente con mejor respuesta fue el que recibió la terapia biológica como primer línea de fármaco empleando el sistema "Top Down" [31](#). Las pacientes con fístulas recto-vaginales presentaron cierre total, demostrando una excelente terapia

para estos problemas, como lo demostrado por Osterman et al, donde la variedad fistulizante es la que obtienen la mejor respuesta, inclusive cierre de fístulas [21, 48](#).

En relación a la localización de la EC obtuvimos resultados un poco diferentes a los referidos en la literatura, donde el segmento de mayor afección es la ileocólica en 45%, intestino delgado el 30%, el colon 25% y el resto en las otras partes del tracto digestivo [1,2, 3, 15, 20, 21, 22](#), cabe señalar que estos cambios pudieron deberse a que nuestro servicio que es de cirugía de colon y recto, solo valoramos pacientes con EC con afección a estos órganos, y del total de pacientes analizados, todos presentaban afectación colonica o perianal, por lo que no tratamos afección digestiva alta y nuestra serie es muy pequeña. Misma situación se observo en las manifestaciones extraintestinales que solo están descritas en el 25% de los pacientes con EC [20](#), nosotros las observamos en el 71% de los pacientes.

Rutgeerts et al, en una revisión en abril de 2009 [27](#), presentan las indicaciones para el uso de la terapia biológica cuando este presente cualquiera de las siguientes circunstancias dentro de la EC: actividad endoscópica, dependiente de esteroides, fístulas de difícil manejo, manifestaciones extraintestinales, primera línea de terapia, profilaxis postoperatoria, y colitis indeterminada independientemente del grado de actividad clínica. 2 (14%) de los pacientes no presentaban actividad clínica reflejada en la escala CDAI cuando se inicio la terapia biológica, la indicación fue por actividad endoscópica de EC y por fístulas anales de difícil manejo respectivamente, aun así ambas posterior al tratamiento presentaron respuesta favorable, disminuyendo la inflamación y cierre de las fístulas anales en la segunda paciente.

Del paciente que no se observó mejoría clínica denota una variante de la EC de difícil manejo, actualmente este paciente está en protocolo de estudio para asociar al manejo de la terapia biológica un medicamento inmunomodulador con el fin de mejorar la respuesta clínica, demostrado en estudios recientes donde hay mejor respuesta con la asociación de inmunomodulador y terapia biológica como el reportado en el estudio SONIC [27, 44](#).

Otro dato importante a resaltar son los antecedentes de cirugías anorectales del grupo, siendo 9 (63%) los pacientes que las presentaban, con mala respuesta después de los eventos quirúrgicos, los cuales mejoraron con la terapia, requiriendo cirugía solo 2 (14%) de los pacientes. Lo que muestra los beneficios de la terapia biológica en la disminución del número de cirugías.

La terapia biológica mostró seguridad y eficacia en nuestros pacientes, no se presentaron complicaciones importantes durante su infusión – aplicación y en general fue bien tolerada. No se presentó ninguna defunción en el grupo estudiado.

Nuestra serie reportada es pequeña, pero nos alienta para continuar usando la terapia biológica e inclusive utilizarla como primera línea, y continuar la vigilancia de los pacientes a largo plazo, así como reproducir el análisis en series con un mayor número de casos.

X. CONCLUSIONES

- La terapia biológica en el tratamiento de la EC es efectiva para lograr la inducción y mantenimiento de la remisión.
- La administración de la terapia biológica en la EC es segura.
- La administración de la terapia biológica en las etapas tempranas durante la fase inflamatoria o en el primer año de evolución de la EC es más efectiva en la inducción y mantenimiento de la remisión.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. – Nivatvongs S, Gordon PH. Crohn's Disease, 27 in Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus. Informa Healthcare, Third Edition 2007:819-899.
2. – Farrell JJ, Sands BE. Etiology and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease, 3 in Cohen RD. Inflammatory Bowel Disease, Diagnosis and Therapeutics. Humana Press, First Edition 2003: 33-64.
3. – Koltun WA, Inflammatory Bowel Disease: Diagnosis and Evaluation, 39 and Hanauer SB, Lim WC, Sparrow, Medical Management of Inflammatory Bowel Disease, 40 in Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, et al. The ASCRS textbook of Colon and Rectal Surgery. Springer, First Edition 2007:543-566.
4. – Nayar M, Rhodes JM. Management of inflammatory bowel disease. Postgrad Med J 2004;80:206-213.
5. – Reddy JG, Loftus EV. Safety of Infliximab and Other Biologic Agents in the inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterol Clin N Am 2006;35:837-855.
6. – Summers RW. Novel and Future Medical Management of Inflammatory Bowel Disease. Surg Clin N Am 2007;87:727-741.
7. – Katz JA. Manejo de la enfermedad inflamatoria del intestino en adultos. Journal of Digestive Diseases 2007;8:65-71.
8. – Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. The Lancet 2002;359:1541-1549.
9. – Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease evidence for and against current therapies. Aliment Pharmacol Ther 2006;25:3-12.
10. – Scheubel R, Colitis-Inflammatory Bowel Diseases and Other Forms of Colitis, 12 in Messmann H, Barnert J, Bittinger M, et al. Atlas of Colonoscopy. Georg Thieme Verlag, First Edition 2006;101-106.

11. – Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007;133:1670-1689.
12. – Nedim IM, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:681-696.
13. – Malé VR, Enfermedad de Crohn I: generalidades y diagnóstico, 60 en Takeshi Takahashi Monroy. *Colon, Recto y Ano*. Ed Textos Mexicanos, 1ra Edición 2003:432-441.
14. – Hanauer SB, Sandborn W. Practice Guidelines: Management of Crohn's Disease in Adults. *AJG* 2001;96:635-643.
15. – Salmo E, Absar S, Haboubi N, Inflammatory Bowel Disease: the Pathologists Approach to the Clinical Problem, in Delaini GG. *Inflammatory Bowel Disease and Familiar Adenomatous Polyposis*. Springer, First Edition 2006:23-34.
16. – Rodríguez-Leal GA. Enfermedad inflamatoria intestinal: Epidemiología y patogénesis. *Medica Sur, México* 2001;8:84-89.
17. – Mizoguchi A, Mizoguchi E. Inflammatory bowel disease, past, present and future: lessons from animal models. *J Gastroenterol* 2008;43:1-17.
18. – Blumberg RS, Neurath MF. Immune Mechanisms in Inflammatory Bowel Disease. Springer 2006:23-54.
19. – Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Surg Clin N Am* 2007;87:575-585.
20. – Ephgrave K. Extra-Intestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:673-680.
21. – Osterman MT, Lichtenstein GR. Infliximab in Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35:795-820.
22. – Rentsch M, Beham A, Schlitt HJ, et al. Crohn's Disease Activity Index and Vienne Classification – Is It Worthwhile to Calculate before Surgery?. *Dig Surg* 2006;23:241-249.

23. – Cendan JC, Behrns KE. Associated Neoplastic Disease in Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clin North Am* 2007;87:659–672.
24. – Waye JD, Rex DK, Williams CB. *Colonoscopy Principles and Practice*. Blackwell Publishing 2005:573-581.
25. – Shen B. Endoscopic, Imaging, and Histologic Evaluation of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:S41-S45.
26. – Ahmadi AA, Polyak S. Endoscopy/Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:743-762.
27. – Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2009;136:1182-1197.
28. – McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The Diagnostic Value of Endoscopic Terminal Ileum Biopsies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1084-1089.
29. – Best WR. Development of a Crohn's disease activity index." *Gastroenterology* 1976;70:439-444.
30. – Tamboli CP. Current Medical Therapy for Chronic Inflammatory Bowel Diseases. *Surg Clin N Am* 2007;87:697-725.
31. – Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Prac & Res Clin Gastroenterology* 2003;17:131-137.
32. – Sandborn WJ, Faubion WA. Biologics in Inflammatory Bowel Disease: How much Progress have We Made?. *Gut* 2004;53:1366–1373.
33. – Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Remission in Patients with Crohn's Disease is Associated with Improvement in Employment and Quality of Life and a Decrease in Hospitalizations and Surgeries. *Am J gastroenterol* 2003:91-96.
34. – Feagan BG, Yan S, Bala M, et al. The Effects of Infliximab Maintenance Therapy on Health-Related Quality of Life. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2232-2238.

35. – Hanauer SB, Sanborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006;130:323–333.
36. – Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, et al. An Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Prior Loss of Response or Intolerance to Infliximab for Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1984-1989.
37. – Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgerst P, et al. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *GUT* 2007;56:1232-1239.
38. – Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab (D2E7) in Crohn's Disease Patients with an attenuated Response to Infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005;100:75-79.
39. – Kodama S, Davis M, Faustman DL. The therapeutic potential of tumor necrosis factor for autoimmune disease: a mechanistically based hypothesis. *CMLS* 2005;62:1850-1862.
40. – Ljung T, Karlén P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *GUT* 2004;53:849-853.
41. – Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance Infliximab Treatments Is Associated with Improved Bone Mineral Density In Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2031-2035.
42. – Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:451-463.
43. – Martinez MP, Muñoz MT. Biologic therapies for chronic inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:265-276.

44. – D'Haens G, Baert F, Van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet* 2008;371:660-667.
45. – Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF, et al. Long-Term Surgical Recurrence, Morbidity, Quality of Life, and Body Image of Laparoscopic-Assisted vs. Open Ileocolic Resection for Crohn's Disease: A Comparative Study. *Disease of the Colon & Rectum* 2008;51:858-867.
46. – Steele SR. Operative Management of Crohn's Disease of the Colon Including Anorectal Disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:611-631.
47. – Gardiner KR, Dasari BVM. Operative Management of Small Bowel Crohn's Disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:587-610.
48. – Sands BE, Anderson FH, Bemstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.

Anexos

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DR. BERNARDO SEPULVEDA GONZALEZ**

FECHA: _____ HORA: _____ hrs.

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ FECHA DE NACIMIENTO: ____/____/____

DIRECCION: _____

TELEFONO: _____

No. _____ AFILIACION: _____

PESO (Kg.)	TALLA (cm.)	T/A	FC	FR	TEM.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

ANTECEDENTES PATOLOGICOS:

SINTOMAS PRE-TERAPIA BIOLOGICA

Diagnostico:

Afectación:

Colonoscopia:

Manifestaciones
Extraintestinales:

Terapia Utilizada:

Fecha de Inducción:

Fecha de ultima
aplicación:

Total de aplicaciones:

CDAI
Antes de terapia:

Después de terapia:

Cirugías pre y pos
terapia:

Tratamiento previos:

Efectos adversos de la
infusión:

Efectos tardíos:

Complicaciones:

Recaídas y
Hospitalizaciones:

Laboratorios pre terapia.

Laboratorios post
terapia

Respuesta al tratamiento.