

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

**FACTORES PREDICTIVOS DEL USO DE AZATIOPRINA EN PACIENTES CON  
COLITIS ULCERATIVA CRONICA IDIOPATICA**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN

**GASTROENTEROLOGIA**

PRESENTA

**CLAUDIA MARIA HERRERA DE GUISE**

ASESOR DE TESIS  
DR. JESUS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO



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.

---

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz  
Coordinador del curso de Gastroenterología del INCMNSZ

---

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez  
Jefe de Enseñanza del INCMNSZ

---

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho  
Asesor de tesis

# ÍNDICE

## PÁGINA

### ANTECEDENTES

---

Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática	4
Características Clínicas	5
Diagnóstico	6
Tratamiento médico	8

JUSTIFICACIÓN	13
---------------	----

OBJETIVOS	14
-----------	----

MATERIAL Y MÉTODOS	15
--------------------	----

RESULTADOS	17
------------	----

DISCUSIÓN	20
-----------	----

CONCLUSIONES	23
--------------	----

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	24
----------------------------	----

ANEXOS	29
--------	----

---

# ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha sido descrita en el mundo desarrollado a mediados del siglo 20. La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) fue inicialmente la forma predominante, pero en los últimos 10 a 20 años en los países desarrollados se ha observado un aumento en la incidencia de la enfermedad de Crohn<sup>1</sup>.

La prevalencia e incidencia de EII es muy variable en la que se involucran múltiples factores entre los que están factores genéticos, ambientales e inmunológicos. La prevalencia de EII es 100 por 100,000 en la población general, con 10,000 nuevos casos diagnosticados anualmente<sup>2,3</sup>. La prevalencia de la CUCI se ha estimado en 37.5 a 238 por 100,000, con una incidencia de 12.8 por cada 100.000 habitantes por año<sup>3,4</sup>.

La CUCI es una enfermedad crónica caracterizada por inflamación de la mucosa, limitada al colon. Afecta el recto en un 95% de los casos y puede extenderse proximalmente en forma circunferencial, simétrica y con un patrón continuo hasta involucrar parte o la totalidad del colon. Aunque la mayoría de los pacientes logran una remisión después de la enfermedad aguda y permanecen con tratamiento de mantenimiento con 5-aminosalicilatos, aproximadamente un 25% presentan actividad de la enfermedad de forma crónica ó dependen de tratamiento con esteroides de forma continua<sup>5</sup>.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La CUCI se presenta principalmente en la adolescencia y en adultos jóvenes, aunque el diagnóstico puede realizarse a cualquier edad. Un pequeño pico en la incidencia se ha demostrado en algunas poblaciones después de la quinta década de la vida<sup>6</sup>. Parece afectar a ambos sexos por igual. La inflamación característica comienza en el recto y se extiende proximalmente en forma continua, confluyente y concéntrica<sup>7</sup>. La clasificación de Montreal puede utilizarse para definir la extensión de la enfermedad; si la afección está limitada al recto ó si la inflamación se extiende de forma proximal<sup>8</sup>. (Anexo 1) La extensión de la inflamación puede progresar o retroceder en el tiempo.

El síntoma principal de la presentación de la CUCI es la presencia de sangre visible en las heces y se ha reportado en más del 90% de los pacientes. Los síntomas asociados generalmente reflejan la extensión endoscópica de la enfermedad<sup>9-13</sup>. Los pacientes con CUCI extensa se presentan con diarrea crónica casi siempre asociada con sangrado rectal, o por lo menos sangre visible en las heces. Estos pacientes también describen urgencia rectal, tenesmo, evacuaciones nocturnas y dolor abdominal tipo cólico, o dolor en la fosa ilíaca izquierda que puede aliviarse con la evacuación. En contraste, los pacientes con proctitis suelen presentar sangrado rectal, urgencia, tenesmo y estreñimiento<sup>11,12</sup>. La presencia de lesiones perianales pueden complicar la diarrea severa, pero a pesar de que ocasionalmente los pacientes con CUCI pueden presentar fístulas perianales recurrentes simples ó complejas, este hallazgo siempre debe plantear la sospecha de EC.

El inicio de la CUCI suele ser insidioso y los síntomas se presentan con frecuencia

durante semanas o incluso meses antes que el paciente busque al médico. En un 15%, la enfermedad puede presentarse en forma de un ataque grave, con síntomas sistémicos, incluyendo pérdida de peso, fiebre y taquicardia, e incluso náuseas y vómitos<sup>14</sup>. La presencia de manifestaciones extra intestinales, en especial artropatía axial ó periférica, episcleritis y eritema nodoso pueden acompañar a la presentación inicial en un 10% de los casos, y rara vez preceden los síntomas intestinales.<sup>15</sup>

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de CUCI se realiza por medio de la combinación de manifestaciones clínicas, endoscópicas e histopatológicas. La enfermedad debe considerarse como diagnóstico diferencial cuando se presentan las manifestaciones clínicas previamente descritas, entre las patologías que se deben de descartar son: procesos infecciosos, isquémicos, radiación, uso de medicamentos, colitis microscópica<sup>16</sup>.

El diagnóstico de la CUCI se sospecha sobre las bases clínicas y el apoyo en los hallazgos de la rectosigmoidoscopia o colonoscopia, biopsia, y exámenes de heces negativo para infección<sup>12,16</sup>.

Debe interrogarse al paciente respecto a factores que potencialmente pueden exacerbar los síntomas de CUCI, por ejemplo, dejar de fumar, la toma antiinflamatorios no esteroideos, uso de isotretinoína. Se debe tomar en cuenta que algunas infecciones también pueden producir hallazgos clínicos indistinguibles de la CUCI, por lo que debe realizarse estudios microbiológicos

para descartar esta posibilidad según el caso, y además debe considerarse en pacientes en remisión o con síntomas leves que inesperadamente desarrolla una exacerbación grave<sup>17-19</sup>.

La rectosigmoidoscopia o colonoscopia revelan los cambios característicos de la mucosa de la CUCI, que consiste en la pérdida del patrón vascular típico, granularidad, friabilidad y ulceración. Estos cambios típicamente incluyen al recto distal y pueden extenderse proximalmente como se describió previamente<sup>5,7</sup>. En pacientes con CUCI que ya han recibido tratamiento pueden presentarse de forma atípica, en estos pacientes pueden observarse áreas de alternantes de mucosa sana<sup>9</sup>. La biopsia de la mucosa puede ayudar a distinguir la CUCI de colitis infecciosas. En la CUCI los hallazgos de la mucosa muestran separación, distorsión, y atrofia de las criptas; cambios inflamatorios crónicos de las células en la lámina propia; neutrófilos, aumento del número de linfocitos y células plasmáticas en la base de la cripta, y agregados linfoides basales<sup>20-22</sup>. La arquitectura de las vellosidades mucosa y metaplasia de células de Paneth en la biopsia rectal son otras características que favorecen el diagnóstico de la CUCI. La presencia de abscesos de cripta, por el contrario, son hallazgos no específicos de inflamación no señalan a un diagnóstico en particular<sup>22</sup>. El hallazgo de granulomas, aunque más frecuente en EC, puede presentarse en respuesta a la ruptura de las criptas y por tanto no excluye el diagnóstico de la CUCI<sup>23</sup>. Afección del íleon distal por la "Ileítis por reflujo" puede ocurrir en la CUCI, con hallazgos histológicos de atrofia leve de las vellosidades y abscesos de cripta dispersos<sup>24</sup>.

Los anticuerpos anti citoplasmáticos perinucleares (p-ANCA) se han identificado en el 60-70% de los pacientes con CUCI, pero también se encuentran en hasta un 40% de los pacientes con EC, por lo que la detección de p-ANCA por sí sola es de poco valor para distinguir entre la CUCI y la EC. Un meta-análisis de 60 estudios que analizó el rendimiento de los p-ANCA y anti-

Saccharomyces cerevisiae en 3,841 pacientes con CUCI y 4,019 pacientes con EC encontró una especificidad del 89% para los p-ANCA para la CUCI, pero una sensibilidad de sólo el 59%<sup>25</sup>.

## TRATAMIENTO MEDICO

Una vez se ha confirmado el diagnóstico de la CUCI, debe evaluarse la extensión anatómica por endoscopia. La pregunta clave que se abordará en este momento es si la inflamación es "distal" (es decir, limitada a menos del colon descendente) o se extiende proximal al colon descendente. Desde un punto de vista práctico, la presentación clínica, la extensión endoscópica y la gravedad de un ataque agudo determinará el enfoque de la terapia.

La actividad de la enfermedad puede evaluarse utilizando distintos índices de actividad clínica (Truelove y Witts<sup>26</sup>, o el puntaje de la Clínica Mayo<sup>27</sup>, Anexo 2). Los pacientes con enfermedad grave requieren hospitalización, mientras que aquellos con enfermedad leve a moderada pueden, en general, ser tratados de forma ambulatoria. Los pacientes con proctitis pueden utilizar tratamiento tópico y probablemente en aquellos con extensión a sigmoides. Para aquellos con enfermedad más extensa, la terapia oral o parenteral es el pilar del tratamiento, aunque los pacientes pueden obtener beneficios adicionales de la terapia tópica.

El mantenimiento de la remisión es un objetivo fundamental en el tratamiento de la CUCI. El mantenimiento de la remisión mejora la calidad de vida y la productividad en el trabajo, y reduce el riesgo de cáncer de colon. Actualmente se dispone de diferentes terapias eficaces para el tratamiento de la CUCI. Estas incluyen los medicamentos 5-ASA, corticoesteroides, las

tiopurinas, y el infliximab, entre otros<sup>5,16,28</sup>.

## **5-Aminosalicilatos**

El ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) o mesalazina ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de pacientes con la CUCI. Actúan sobre las células epiteliales, moderando la liberación de mediadores lipídicos, células inflamatorias, citosinas y especies reactivas de oxígeno. La función principal de 5-ASA es el mantenimiento de la remisión de la CUCI<sup>29</sup>.

Para la CUCI, la mejoría clínica se asocia a dosis >3g/día. En un meta-análisis de 5-ASA oral para la CUCI activa, de 19 ensayos que incluían a 2,032 pacientes, 9 ensayos fueron controlados con placebo. La mesalazina fue dos veces más eficaz que el placebo en la remisión de la enfermedad, pero no significativamente mejor que la sulfasalazina<sup>30</sup>. En un meta-análisis más reciente se encontró que los 5-ASA son altamente efectivos para inducir la remisión y prevenir las recaídas en la CUCI. También se encontró que la dosis de  $\geq 2$  g/día tienen la mayor eficacia, aunque las dosis mayores de 2.5 g/día no parecen conducir a mayores tasas de remisión<sup>31</sup>. En otros estudios se ha observado que el aumento en la concentración de colon de 5-ASA mediante una combinación de preparaciones orales y tópicas, podría ser más efectiva que el tratamiento oral por sí solo. El número necesario a tratar para inducir la remisión es de 10, y para encontrar respuesta clínica el número es de 4<sup>32</sup>.

## Corticoesteroides

Los corticoesteroides son potentes agentes anti-inflamatorios. Se utilizan en pacientes con recaídas de moderadas a graves de la CUCI. No tienen ningún papel en la terapia de mantenimiento. Actúan mediante la inhibición de varias vías inflamatorias: suprimen la transcripción de interleucina, supresión del metabolismo del ácido araquidónico y estimulación de la apoptosis de los linfocitos en la lámina propia del intestino<sup>33,34</sup>.

La prednisolona oral (dosis de al menos 40 mg al día) indujo la remisión en el 77% de 118 pacientes con CUCI leve a moderado dentro de 2 semanas, comparado con el 48% de los tratados con 8 g/día de sulfasalazina<sup>35</sup>. Lennard-Jones encontraron hallazgos similares con la combinación de esteroides por vía oral y rectal<sup>36</sup>. Un régimen apropiado para la enfermedad moderadamente activa puede ser prednisolona a dosis de 40 mg/día durante 1 semana, 30 mg/día por 1 semana, luego 20 mg/día durante 1 mes antes de disminuir 5 mg/día por semana. Cursos más cortos (de 3 semanas) se asocian con recaída temprana y las dosis menores a 15mg al día no son efectivas para la enfermedad activa<sup>28</sup>.

Los esteroides rectales son efectivos como tratamiento adicional, pero parecen ser menos eficaces que los 5-aminosalicilatos tópicos.

En pacientes con actividad grave de la CUCI, definida por diferentes criterios, especificados en el anexo 2, el tratamiento con esteroides debe ser por la vía intravenosa. Por ejemplo, metilprednisolona a dosis de 40 mg o hidrocortisona 100 mg cuatro veces al día. Dosis más bajas son menos efectivas y las dosis más altas suelen no ser más efectivas. La administración en bolos es tan eficaz como la infusión continua. El tratamiento generalmente se administra durante 5 días, ya que el no hay evidencia de beneficio al extenderlo más allá de 7 a

10 días<sup>28,37</sup>.

En una revisión sistemática de 32 ensayos de terapia con esteroides para la CUCI grave que incluyó a 1991 pacientes entre 1974-2006, la respuesta general a los esteroides (hidrocortisona, metilprednisolona o betametasona) fue del 67%. De los 1991 pacientes, 565 fueron llevados a colectomía. La mortalidad fue del 1% (22/1991, 95% CI 0.7-1.6%). Debido a la heterogeneidad de los estudios, no fue posible discriminar entre respuestas completas y parciales a los esteroides<sup>38</sup>.

### **Inmunomoduladores**

La azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP) son tiopurinas que se utilizan ampliamente como tratamiento adyuvante y ahorrador de corticoesteroides en pacientes con la CUCI. Su inicio de acción lento impide el uso como terapia única para la enfermedad activa<sup>39</sup>. La 6-MP y su pro fármaco AZA, son análogos de purina, que actúan como anti metabolitos, interfieren con el metabolismo de ácidos nucleicos, causando inmunosupresión y reducción de células proliferativas. AZA es metabolizada a 6-MP, por medio de la pérdida de una cadena lateral de nitro-imidazol, que se cree puede explicar algunos efectos secundarios observados con AZA y que son menos frecuentes con 6-MP. 6-MP es subsecuentemente metabolizado a nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN) que también se relaciona con efectos secundarios<sup>40,41</sup>. Ensayos clínicos controlados<sup>42,43</sup>, así como ensayos no controlados<sup>44,45</sup>, la AZA en dosis de hasta 2.5 mg/kg/día han demostrado su eficacia en pacientes que no responden, o son dependientes de los esteroides<sup>46</sup>. La AZA es más eficaz que la mesalazina en la inducción de la remisión clínica y endoscópica en pacientes dependiente de esteroides, y es el tratamiento de

elección en estos pacientes. El mejor estudio hasta la fecha es de Ardizzone y colaboradores, en donde se encontró que el 53% de los pacientes tratados con AZA tuvieron remisión clínica y endoscópica, libre de esteroides en comparación con el 21% de pacientes tratados con 5-ASA<sup>46</sup>.

AZA y 6-MP tienen importantes efectos secundarios. Entre éstos la supresión de la médula ósea es el más preocupante. Generalmente se manifiesta con leucopenia, y es dependiente de la dosis. Suele ocurrir dentro de las primeras semanas de uso<sup>47</sup>.

Otro efecto secundario es el riesgo de infecciones oportunistas, el cual es aproximadamente tres veces mayor en pacientes tratados con tiopurinas, y aún más cuando se utilizan de forma concomitante con esteroides ó infliximab. Entre 2% y 17% de los pacientes tratados con tiopurinas presentan alguna anomalía de pruebas hepáticas, por lo general elevación de transaminasas y suelen ser reversibles<sup>48,49</sup>.

Las reacciones alérgicas ocurren en aproximadamente el 2-5% de los pacientes y generalmente se presentan como una combinación de fiebre, erupción cutánea, mialgias ó artralgias.

Pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad se presenta en menos del 2% de los casos. El uso prolongado de tiopurinas no se ha asociado con un mayor riesgo de tumores sólidos<sup>50,51</sup>.

La 6-mercaptopurina es metabolizada por la tiopurina metiltransferasa (TPMT), una enzima que presenta variaciones como consecuencia de polimorfismos genéticos de sus alelos. Aproximadamente el 0,3% (1 en 300) de la población general tiene actividad baja a ausente de la enzima, el 11% actividad intermedia, y el 89%, actividad normal a alta<sup>52</sup>. Sin embargo, sólo una cuarta parte de los casos de leucopenia en la práctica se asocia con uno de estos polimorfismos genéticos<sup>53</sup>.

## JUSTIFICACION

Debido a que los esteroides son reservados para los pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave y que no han respondido a los 5-aminosalicilatos. La mayoría de las guías recomiendan el uso de azatioprina y 6-mercaptopurina como terapia de mantenimiento para los pacientes dependientes de esteroides, por lo que nos parece importante explorar factores que podrían predecir la necesidad del uso de estos medicamentos en nuestros pacientes, de manera que pudieran identificarse a aquellos que pueden ser candidatos para terapia de inmunosupresores en las primeras etapas de la enfermedad. Estos pacientes deben ser considerados para tratamiento con tiopurinas pronto para minimizar la morbilidad asociada con la enfermedad no controlada y los efectos secundarios acumulativos de los corticoesteroides.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar factores que pudieran predecir el uso futuro de azatioprina en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática

# MATERIALES Y MÉTODOS

## METODOLOGIA

Estudio de casos y controles, retrospectivo, que incluyó los expedientes de pacientes con diagnóstico de CUCI, y que pertenecieran a la Clínica de Enfermedad Intestinal Inflamatoria atendidos en el Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” de enero del 2000 a enero del 2011.

## CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico confirmado de CUCI por datos clínicos, endoscópicos e histológicos.
- Diagnostico realizado o confirmado en INCMNSZ

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de CUCI no confirmado, pacientes con colitis indeterminada ó con datos sugestivos de enfermedad de Crohn.
- Pacientes con diagnóstico de colangitis esclerosante primaria (CEP) ó cáncer colorectal.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos: 1) Grupo AZA; pacientes tratados actual o previamente con azatioprina, y 2) Grupo control; pacientes tratados solamente con 5-aminosalicilatos. Se revisaron los expedientes clínicos para recabar características demográficas y clínicas en donde se incluyeron las siguientes variables, sexo, edad al diagnóstico, uso de tabaco, extensión de la enfermedad, manifestaciones extra intestinales,

determinación de anticuerpos antinucleares (ANAs) y anticuerpos anti-neutrófilo citoplasmáticos (ANCA), uso de esteroides y forma de administración, curso clínico de la enfermedad al diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico. Se evaluaron un total de 320 pacientes con diagnóstico definitivo de CUCI. De estos, 91 pacientes fueron excluidos en base a los criterios de exclusión y 49 por no tener todos los datos completos en el expediente. De los 180 pacientes incluidos 90 estaban en el grupo AZA y 90 en el grupo control.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

La estadística descriptiva fue expresada en medias y desviaciones estándar, medianas con valores máximos y mínimos según el caso. Los datos fueron analizados con prueba t de Student para variables numéricas y Chi cuadrada para variables nominales. Las razones de momios (RM) y el intervalo de confianza (IC 95%) fueron estimados por análisis univariado y de regresión logística. El valor P se midió a dos colas y un resultado menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de datos fue realizado en el programa estadístico SPSS versión 17.0 para MAC.

## RESULTADOS

Un total de 180 pacientes con diagnóstico de CUCI fueron evaluados, 90 en el grupo AZA y 90 en el grupo control. En el grupo AZA, la mediana de tiempo entre el diagnóstico de CUCI y el inicio de AZA fue de 22.5 semanas. La dosis promedio de AZA fue 110 mg/día y por peso fue de 1.74mg/kg/día. Adicionalmente dos pacientes del grupo AZA recibieron tratamiento con infliximab. 51 pacientes del grupo AZA y 44 pacientes del grupo control eran de sexo masculino (p=NS). Se encontró que los pacientes del grupo AZA fueron más jóvenes, con una edad promedio de 34±11 años y el grupo control fue de 39±13 años con una diferencia significativa (RM: 1.97 IC 95% 1.25-8.90, p= 0.01). Treinta y ocho pacientes del grupo AZA habían sido fumadores antes del diagnóstico comparado con 20 pacientes del grupo control (RM: 2.44 IC95% 1.27-4.68, p=0.005). [Tabla 1]

### COMPORTAMIENTO CLINICO, BIOQUIMICO Y EXTENSION DE LA ENFERMEDAD

La manifestación extra intestinal más frecuente en ambos grupos fue la artropatía periférica (p=NS). La presencia de colitis extensa/pancolitis se asoció al uso posterior de AZA, (RM: 2.37 IC95% 1.22-4.60, p=0.007).

El requerimiento de hospitalización al momento del diagnóstico y el uso de esteroides sistémicos dentro de los primeros seis meses del diagnóstico también se asociaron a AZA (RM: 2.53 IC95% 1.29-4.96, p=0.008; RM: 8.93 IC95% 3.28-24.3, p=<0.001)

La presencia de anemia al diagnóstico (RM:2.37 IC95% 1.22-4.60, p=0.014), trombocitosis al diagnóstico (RM: 3.09 IC95% 1.45-6.55, p=0.004), presencia de ANAs (RM: 5.86 IC95% 1.15-19.8, p=0.03), y presencia de ANCAs (RM: 2.66 IC95% 1.42-4.99, p=0.003).

**Tabla 1 Datos demográficos clínicos y bioquímicos de pacientes con CUCI**

	AZA (n=90)	Controles (n=90)	RM	IC 95%	Valor de p
Edad al momento del diagnóstico, (años)	34±11	39±13	1.97	1.25-8.90	0.01
Tiempo entre el diagnóstico y el uso de AZA, (semanas)	22.5 (4-50)	N/A			
Sexo					
Masculino	51 (57%)	44 (49%)	0.85	0.63-1.15	0.18
Tabaquismo al momento del diagnóstico					
Fumador actual	4	3	1.34	0.29-6.20	0.5
Fumador previo	38	20	2.44	1.27-4.68	0.005
Nunca fumador	48	67	0.34	0.18-0.64	0.001
Manifestaciones extraintestinales	35	29	1.33	0.64-1.16	0.21
Extensión de la colitis					
Proctosigmoiditis	3	7	0.38	0.73-2.04	0.44
Colitis izquierda	16	28	2.58	0.25-1.02	0.08
Colitis extensa/pancolitis	71	55	2.37	1.22-4.60	0.007
Hospitalización al momento del diagnóstico	59	43	2.53	1.29-4.96	0.008
Uso de esteroides sistémicos dentro de los primeros 6 meses del diagnóstico	62	10	8.93	3.28-24.31	<0.001
Anemia al diagnóstico (HGB <13.5 g/dL masculino; <12 g/dL femenino)	35	19	2.37	1.22-4.60	0.014
Trombocitosis a diagnóstico (plaquetas >450,000/microL)	29	12	3.09	1.45-6.55	0.004
Anticuerpos antinucleares	57	34	5.86	1.15-19.8	0.03
Anticuerpos antineutrófilo citoplasmático	67	47	2.66	1.42-4.99	0.003

## ANÁLISIS MULTIVARIADO

Utilizando el modelo de regresión logística, se identificaron los factores independientes asociados al uso de AZA; uso de esteroides sistémicos en los primeros seis meses al diagnóstico (RM: 13.43 IC95% 4.03-44.69), presencia de ANCAs positivos (RM: 4.92 IC95% 2.06-11.72), uso de tabaco previo (RM: 3.44 IC95% 1.48-7.98), y la necesidad de hospitalización al diagnóstico (RM: 2.60 IC95% 1.19-5.67), fueron estadísticamente significativos. [Tabla 2]

**Tabla 2****Análisis multivariado de los factores asociados al uso de AZA**

	RM	IC 95%	Valor de p
Uso de esteroides sistémicos dentro de los primeros 6 meses del diagnóstico	13.43	4.03-44.69	<0.001
Anticuerpos anti-neutrófilo citoplásmico	4.92	2.06-11.72	<0.001
Fumador previo	3.44	1.48-7.98	0.002
Hospitalización al momento del diagnóstico	2.60	1.19-5.67	0.03

## DISCUSION

Existen algunos estudios que evalúan factores predictivos asociados al fracaso del tratamiento médico en pacientes con CUCI. Sin embargo pocos estudios evalúan factores asociados al uso de azatioprina, nosotros buscamos estos factores, examinando variables de comportamiento clínico, bioquímico y endoscópico en los primeros meses de establecer el diagnóstico de CUCI. Al predecir qué pacientes podrían requerir tratamiento con AZA pueden identificarse candidatos para tratamiento inmunosupresor en las primeras etapas de la enfermedad, para disminuir la morbilidad asociada con la enfermedad no controlada y los efectos secundarios asociados al tratamiento con corticoesteroides.

En nuestro estudio encontramos que el sexo masculino, el antecedente familiar de enfermedades autoinmunes y el tabaquismo actual no se relacionaron con el uso de AZA. La edad más joven al diagnóstico y el antecedente de tabaquismo y haberlo suspendido al menos 6 meses antes del diagnóstico estuvieron relacionados con el uso de AZA. Sin embargo en el análisis de regresión el antecedente de tabaquismo permaneció significativo. Se ha observado que el riesgo de desarrollo de CUCI aumenta en comparación con los no fumadores, con un riesgo de 1.64 (1.36-1.98) y este riesgo persiste durante los dos a tres años siguientes a dejar de fumar<sup>54</sup>. Los pacientes con diagnóstico de CUCI que han dejado de fumar presentan aumento en la actividad de la enfermedad e ingresos hospitalarios en los primeros años tras el cese del tabaquismo.

También se encontró que la hospitalización al momento del diagnóstico y el uso de corticoesteroides sistémicos en los primeros 6 meses al diagnóstico estuvieron asociados

significativamente con el uso de AZA, lo que refleja una mayor gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Además la presencia de anemia y trombocitosis, que también son indicadores indirectos de gravedad, se asociaron con el uso posterior de AZA, en el análisis univariado.

La CUCI más extensa (pancolitis) también se asoció a uso de AZA, así como la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs) y anticuerpos anti-neutrófilo citoplasmáticos (ANCA), pero solamente la presencia de ANCA permaneció significativa en el análisis de regresión.

Con respecto a este hallazgo, no existe una explicación clara. Se han realizado varios estudios en donde no se ha encontrado relación entre la presencia de ANCA y la gravedad de la enfermedad o desenlaces adversos. En un estudio de Ferrante y colaboradores en donde se evaluó a 100 pacientes con CUCI que recibieron tratamiento con infliximab, se encontró que la presencia de p-ANCA+/ASCA- se asoció con una menor respuesta clínica inicial al tratamiento<sup>55</sup>. Estos resultados se confirmaron en otro estudio reciente de Jürgens y colaboradores, en donde se evaluaron a 90 pacientes con CUCI tratados con infliximab, quienes encontraron que la seronegatividad para ANCA fue un factor predictor de buena respuesta al IFX<sup>56</sup>. Podría ser que la presencia de ANCA sea un marcador de una respuesta disminuida al tratamiento con medicamentos biológicos, pero no existen suficientes estudios para confirmar este hallazgo y no se ha realizado ninguna asociación con el uso de AZA, como lo encontrado en este estudio.

Este estudio presenta varias limitaciones, por su naturaleza retrospectiva. No se pudo determinar si los hallazgos en la histología inicial tenían relación con el uso de AZA, debido a que no se contaba con dicha información en todos los pacientes, además no fue posible

determinar la dosis de 5-aminosalicilato en todos los pacientes, lo que podría comprometer la respuesta a dicho medicamento. Además no se determinó la cantidad de cigarrillos y duración del tabaquismo en los pacientes fumadores y fumadores previos, dato que nos parece de utilidad.

## CONCLUSIONES

- Se identificaron cuatro factores asociados al uso de AZA en pacientes con la CUCI; uso de esteroides sistémicos en los primeros seis meses al diagnóstico; ANCA's positivos; uso de tabaco previo y la necesidad de hospitalización al diagnóstico
- Esto podría permitir identificar a los pacientes que al momento del diagnóstico presentan un mayor riesgo de desarrollar exacerbaciones graves y esteroide-dependencia, y que probablemente se beneficiarían de terapia inmunosupresora temprana para la estabilización de la enfermedad y, posiblemente su modificación, así como la minimización de los efectos secundarios asociados al uso de corticoesteroides

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K et al.** *The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States.* Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1424–9.
2. **Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al.** *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000.* Inflamm Bowel Dis 2007;13:254–61.
3. **Yamamoto-Furusho JK.** *Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico* J Clin Gastroenterology 2008 Dec 3
4. **Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.** *Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases* Gastroenterology 2011;140:1785–1794
5. **Kornbluth A, Sachar DB,** *Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology* Am J Gastroenterol 2010; 1-23
6. **Kelsen J, Baldassano RN.** *Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults.* Inflamm Bowel Dis 2008; 14(Suppl 2):S9–S11.
7. **Robert ME, Skacel M, Ullman T et al.** *Patterns of colonic involvement at initial presentation in ulcerative colitis: a retrospective study of 46 newly diagnosed cases.* Am J Clin Pathol 2004;122:94–9.
8. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al.** *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.* Can J Gastroenterol 2005;19(Suppl A):5–36.
9. **D'Haens G, Geboes K, Peeters M et al.** *Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study.* Am J Gastroenterol 1997;92:1275–9.
10. **Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE.** *Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis.* Dig Dis Sci 1982;27:533–7.
11. **Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K.** *Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis.* Am J Gastroenterol 1998;93:2124–9.
12. **Sands BE.** *From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation.* Gastroenterology 2004;126:1518–32.

13. **Collins P, Rhodes J.** *Ulcerative colitis: diagnosis and management.* BMJ 2006;333(7563):340–3.
14. **Baumgart DC, Sandborn WJ.** *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies.* Lancet 2007;369:1641–57.
15. **Danese S, Semeraro S, Papa A, et al.** *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease.* World J Gastroenterol 2005;11:7227–36.
16. **Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al.** *European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis.* J Crohns Colitis 2008;2:1e23.
17. **Rahier JF, Yazdanpanah Y, Colombel JF et al.** *The European (ECCO) consensus on infection in IBD: what does it change for the clinician?* Gut 2009;58:1313–5. 18.
18. **Thielman NM, Guerrant RL.** *Clinical practice. Acute infectious diarrhea.* N Engl J Med 2004;350:38–47.
19. **Irving PM, Gibson PR.** *Infections and IBD.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:18–27.
20. **Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al.** *Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative.* J Clin Pathol 1997;50:93e105.
21. **Surawicz CM, Belic L.** *Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease.* Gastroenterology 1984;86:104–13.
22. **Surawicz CM.** *Differential diagnosis of colitis. In: Targan SR, Shanahan F. Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside.* Williams and Wilkins: Baltimore, MD, 1994, pp. 409–28.
23. **Dundas SA, Dutton J, Skipworth P.** *Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis.* Histopathology 1997;31:60–6.
24. **Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI et al.** *Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis.* Am J Surg Pathol 2005;29:1472–81.
25. **Anand V, Russell AS, Tsuyuki R et al.** *Perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-saccharomyces cerevisiae antibodies as serological markers are not specification the identification of Crohn’s disease and ulcerative colitis.* Can J Gastroenterol 2008;22:33–6.

26. **Truelove SC, Witts LJ.** *Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial.* Br Med J 1955;ii:1041–8.
27. **D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.** *A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis.* Gastroenterology 2007;132:763–86.
28. **Craig M, Cole A, Windsor A, et al.** *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.* Gut 2011;60:571e607
29. **Sandborn WJ, Hanauer SB.** *Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis.* Aliment Pharmacol Ther 2003;17:29e42.
30. **Bergman R, Parkes M.** *Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease.* Aliment Pharmacol Ther 2006;23:841e55.
31. **Ford AC, Achkar JP, Khan K, Kane S, et al.** *Efficacy of 5-Aminosalicylates in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis.* Am J Gastroenterol 2011; 106:601–616
32. **Bebb JR, Scott BB.** *How effective are the usual treatments for ulcerative colitis?* Aliment Pharmacol Ther 2004;20:143—9.
33. **Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al.** *Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease.* Cochrane Database Syst Rev 2008;(2)
34. **Truelove SC, Watkinson G, Draper G.** *Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis.* Br Med J 1962;2:1708e11.
35. **Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al.** *Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone.* Br Med J 1962;2:441e3.
36. **Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, et al.** *An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis.* Gut 1960;1:217e22.
37. **Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Øresland T, Bemelman WA, et al.** *European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management.* J Crohns Colitis 2008;2: 24–62.
38. **Turner D, Walsh C, Steinhart AH, Griffiths AM.** *Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression.* Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:103—10.

39. **Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al.** *American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease.* *Gastroenterology* 2006;130:935e
40. **Tiede I, Fritz G, Strand S, et al.** *CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes.* *J Clin Invest* 2003;111:1133e45.
41. **Sandborn WJ.** *Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine.* *Gut* 2001;48:591–2.
42. **Kirk AP, Lennard-Jones JE.** *Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis.* *BMJ (Clin Res Ed)* 1982;284:1291–2.
43. **Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B et al.** *A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis.* *Gastroenterology* 1975;69:96–9.
44. **Adler DJ, Korelitz BI.** *The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis.* *Am J Gastroenterol* 1990;85:717–22.
45. **Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C et al.** *Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients.* *Dig Dis Sci* 2006;51:1516–24.
46. **Ardizzone S, Maconi G, Russo A et al.** *Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis.* *Gut* 2006;55:47–53.
47. **Gisbert JP, Gomollón F,** *Thiopurine-Induced Myelotoxicity in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Review* *Am J Gastroenterol* 2008;103:1783–1800.
48. **Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR.** *Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease.* *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4).
49. **Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al.** *Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease.* *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1).
50. **Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP.** *The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review.* *Gut* 2002;50:485–9.
51. **Connell WR, Kamm MA, Dickson M et al.** *Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease.* *Lancet* 1994;343:1249–52.
52. **Lennard L, Gibson BE, Nicole T, et al.** *Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia.* *Arch Dis Child* 1993;69:577e9.

53. **Gearry RB, Barclay ML, Burt MJ, et al.** *Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) genotype does not predict adverse drug reactions to thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease.* *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:395e400.
54. **Cosnes J,** *Smoking, Physical Activity, Nutrition and Lifestyle: Environmental Factors and Their Impact on IBD.* *Dig Dis* 2010;28:411–417
55. **Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, et al.** *Predictors of Early Response to Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis Inflamm Bowel Dis* 2007;13:123–128
56. **Jürgens M, Laubender R, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, et al,** *Disease Activity, ANCA, and IL23R Genotype Status Determine Early Response to Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis* *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1811–1819.

# ANEXOS

## Anexo 1

<b>CLASIFICACIÓN DE MONTREAL</b>	
<b>Extensión de Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática</b>	<b>Anatomía</b>
<b>E1</b> Proctitis ulcerativa	Limitado a recto, distal a unión rectosigmoide
<b>E2</b> Colitis izquierda	Compromiso distal al ángulo esplénico
<b>E3</b> Colitis extensa	Se extiende proximal al ángulo esplénico

## Anexo 2

<b>TRUELOVE Y WITTS</b>			
	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
Evacuaciones c/sangre	< 4	4 ó más	> 6
Pulso	< 90 lpm	≤ 90 lpm	> 90 lpm
Temperatura	< 37.5 °C	≤ 37.5 °C	> 37.5 °C
Hemoglobina	> 11.5 g/dL	≥ 10.5 g/dL	< 10.5 g/dL
VSG	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h
PCR	Normal	≤ 30 mg/L	> 30 mg/L

### Anexo 3

Puntaje Mayo para CUCI				
	0	1	2	3
<i>Frecuencia de evacuaciones</i>	Normal	1-2/día > nl	3-4/día > nl	5/día > nl
<i>Hemorragia rectal</i>	Ninguno	Estrías	Evidente	> Sangre
<i>Valoración médica global</i>	Normal	Leve	Moderada	Grave
<i>Aspecto mucosa</i>	Normal	Friabilidad leve	Friabilidad moderada	Hemorragia espontánea

### Anexo 4

#### FACTORES PREDICTIVOS DEL USO DE AZA EN PACIENTES CON CUCI

Nombre: \_\_\_\_\_ No. Expediente: \_\_\_\_\_

Sexo: M  F  Edad Dx: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Hx Familiar EII: SI  No

Historia:

Fumador: SI  NO  T: \_\_\_\_\_ Ex Fumador: SI  NO  T: \_\_\_\_\_

Combe: SI  NO  Alcoholismo: SI  NO  T: \_\_\_\_\_

Signos y síntomas:

Extra Intestinales:

Fatiga: SI  NO

Debilidad: SI  NO

Fiebre: SI  NO

Pérdida de peso: SI  NO  Kg: \_\_\_\_\_

Uveítis: SI  NO

Eritema nodoso: SI  NO

Artralgias: SI  NO  Loc: \_\_\_\_\_

Pioderma: SI  NO

Osteopenia: SI  NO

Osteoporosis: SI  NO

Intestinales:

Náusea: SI  NO

Vómitos: SI  NO

Úlceras orales: SI  NO

Disfagia: SI  NO

Dolor abdominal: SI  NO

Masa palpable: SI  NO

Lesiones anorrectales: SI  NO

Diarrea: SI  NO

Enterorragia: SI  NO

Esteatorrea: SI  NO

Lientería: SI  NO

Pujo: SI  NO

Tenesmo: SI  NO

Laboratorios al Dx

GB: \_\_\_\_\_ HB: \_\_\_\_\_ VCM: \_\_\_\_\_ Plt: \_\_\_\_\_ Falc: \_\_\_\_\_ Alb: \_\_\_\_\_  
Calcio: \_\_\_\_\_ Ancas: \_\_\_\_\_ Ascas: \_\_\_\_\_ Anas: \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_  
VSG: \_\_\_\_\_ β2micro: \_\_\_\_\_

Coproparasitoscópico: SI  NO

Resultado: \_\_\_\_\_

Estudios de imagen:

Panendoscopia: SI  NO

Dx: \_\_\_\_\_

Colonoscopia: SI  NO  Dx: Extensa  Izquierda  Proctitis

Descripción: \_\_\_\_\_

Histología:

Biopsia: Granu: SI  NO  Alt Criptas: SI  NO  Infiltrado: SI  NO

#: \_\_\_\_\_

Descripción: \_\_\_\_\_

Actividad de la enfermedad: Leve:  Moderado:  Severo:

Tratamiento médico (al diagnóstico y hasta 6 meses):

Azatioprina: SI  NO  Dosis: \_\_\_\_\_ T: \_\_\_\_\_ PDN: SI  NO  Dosis: \_\_\_\_\_

T: \_\_\_\_\_

Infliximab: SI  NO  Dosis: \_\_\_\_\_ T: \_\_\_\_\_ 5ASA: SI  NO  Dosis: \_\_\_\_\_

T: \_\_\_\_\_

Ingresos a hospital al diagnóstico: SI  NO  #: \_\_\_\_\_

Motivo: \_\_\_\_\_

Curso de la enfermedad:

1. Inicialmente activo y después inactivo
2. Recaídas  $\leq 2$  por año
3. Recaídas  $> 2$  por año
4. Actividad continua