



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

FOLIO: 294.2014

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“IMPACTO DEL FNT ALFA EN EL SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
CON TRATAMIENTO A BASE DE BIOLÓGICOS ”**

**PROTOCOLO DE TESIS DE
POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN GASTROENTEROLOGÍA.**

P R E S E N T A:

DR. JUAN MANUEL GOMEZ URRUTIA

MÉXICO, D.F. 31 JULIO 2014



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.

APROBACIÓN DE TESIS

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
ASESOR DE TESIS

DR. JUAN MANUEL GOMEZ URRUTIA
AUTOR DE TESIS

**“IMPACTO DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL
ALFA EN EL SEGUIMIENTO DE ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO A BASE DE BIOLÓGICO”**

ÍNDICE.

ABSTRACT	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	8
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVO GENERAL	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIÓN	44
BIBLIOGRAFÍA	45

ABSTRACT

IMPACT OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN MONITORING INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN PATIENTS WITH TREATMENT WITH BIOLOGICAL

INTRODUCTION: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is characterized by a chronic immune and inflammatory response that activates a cascade of cellular mediators, with the subsequent appearance of tissue damage. One of the most important recognized pro-inflammatory mediators in the development of the disease is the tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha). The uses of monoclonal antibodies that antagonize TNF-alpha, such as Infliximab and Adalimumab, have been used as treatments for these entities. Many studies have demonstrated that the inhibition of TNF-alpha is the mechanism by which these antibodies work. However, there are no sufficient studies that analyze the relationship between the biological treatment and the reduction in the serum levels of TNF-alpha as part of the management protocol for IBD.

OBJECTIVE: assess the impact of TNF-alpha as a follow-up in patients with inflammatory bowel disease who were treated with infliximab or adalimumab.

MATERIAL AND METHODS: Observational and retrospective study which included 37 patients at the Inflammatory Bowel Disease Clinic "CMN 20 de Noviembre" with an Inflammatory Bowel Disease diagnosis, and treated with biological agents (Infliximab or Adalimumab). TNF-alpha serum levels were measured by Enzyme linked adsorbent assay (ELISA) before the initial treatment and 12 weeks later.

CONCLUSIONS: In this study, we observed a statistically significant biochemical decline of the TNF-alpha levels in patients with UC, 12 weeks after the initial treatment. However, patients with Crohn's Disease only showed an improvement of 55% of the cases. Lastly, there is a potential use for the monitoring of the TNF-alpha serum levels in patients with Inflammatory Bowel Disease, showing a better response in patients with UC in relation to the ones with Crohn's Disease.

RESUMEN

Impacto del FNT alfa en el seguimiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pacientes con Tratamiento biológico.

INTRODUCCION: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso inflamatorio crónico en respuesta a un estímulo Inmunológico que desencadena una cascada de activación de mediadores celulares, con la consiguiente aparición de lesión tisular. Uno de los mediadores pro inflamatorios más importantes reconocidos en el desarrollo de la enfermedad es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). El uso de sustancias que antagonizan el TNF- α como los anticuerpos monoclonales (infiximab y adalimumab) se han utilizado como tratamiento de estas entidades. No hay estudios clínicos que avalen la relación entre la terapia biológica y la reducción de los niveles séricos del TNF- α como parte del monitoreo.

OBJETIVO: Valorar si el factor de necrosis tumoral sirve como parte del seguimiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes que han sido tratados con infiximab o adalimumab.

MATERIAL Y METODOS: Estudio observacional y retrospectivo que incluyó a 37 pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerosa Crónica inespecífica (CUCI) y Enfermedad de Crohn (EC) pertenecientes a la Clínica de Enfermedad Inflamatoria del CMN 20 de noviembre, los cuales fueron tratados con terapia biológica, determinando los niveles séricos de TNF- α mediante método de ELISA antes del inicio de manejo y 12 semanas pos tratamiento.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 37 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 25 con CUCI y 12 con EC. En CUCI los niveles séricos de TNF- α previo al inicio de terapia biológica oscilaron de 16 a 1002 pg/ml (nl 0-8 pg/ml), con una media de 422 pg/ dl, en 21 de estos pacientes se observó una disminución de los niveles séricos de TNF- α a las 12 semanas con una media de 76.55 pg/dl ($p=0.03$), solo en 4 pacientes se observó un aumento de TNF- α ($p=0.17$). En los pacientes con EC los niveles séricos de TNF- α antes del inicio de tratamiento oscilaron de 14.3 a 2018 pg/dl, con una media de 872 pg/ dl, se observó a las 12 semanas posterior al tratamiento una disminución de los niveles séricos de TNF- α en 7 pacientes con una media de 364 pg/dl ($p=0.04$), 5 pacientes mostraron incremento en los niveles séricos de TNF- α ($p=0.21$). Mostrándose un porcentaje de mejoría en los pacientes con CUCI del 92% y en los pacientes con y en los pacientes con Crohn solamente del 58%, (M-L chi square $p .01742$). Realizando análisis no paramétrico (prueba del signo y de wicoxon) aplicando la comparación de la respuesta mediana pre vs. Pos tratamiento en ambos grupos en los cuales se observa en las 2 pruebas en los pacientes con CUCI una desviación estándar significativa ($P=0.000063$ y $P=0.01721$) respectivamente y en Crohn se observó que en ambas pruebas no se demostró una desviación estándar significativa ($P= 0.7728$ y $P=0.6948$) respectivamente.

CONCLUSIONES: En este estudio se observó en los pacientes con CUCI una disminución bioquímica de TNF-a estadísticamente significativa a las 12 semanas posterior al inicio de la terapia biológica, aunque en Enfermedad de Crohn se presentó solo en el 55% de los casos y, los niveles séricos de TNF- α pueden ser de utilidad como respuesta bioquímica a la terapia biológica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal mostrando mejor respuesta en los pacientes con CUCI en relación a los pacientes con enfermedad de Crohn.

INTRODUCCION

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), que se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con remisiones y exacerbaciones, de etiología desconocida y un origen multifactorial (influyen factores genéticos, ambientales e inmunológicos). En un estudio se observó que los costos hospitalarios de la atención de los pacientes hospitalizados con EII son muy variables: 8.5 millones de dólares en un año en 300 pacientes con EII, es decir, 28 504 dólares por paciente siendo un porcentaje importante y costoso durante su seguimiento.

Actualmente no se conoce un factor bioquímico específico para un diagnóstico precoz durante el seguimiento por lo que surge la pregunta ¿El Factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) sirve para valorar el seguimiento bioquímico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab y adalimumab? Ya que se ha observado que este factor se encuentra elevado en pacientes con actividad de la enfermedad ya sea CUCI o EC y ya que actualmente solo existe reactantes de fase aguda (VSG y PCR) para la monitorización bioquímica de la enfermedad los cuales son inespecíficos ya que se pueden encontrar alterados por otras patologías. El factor de necrosis tumoral es muy importante en la fisiopatología de la EII por lo que en este estudio se probará si este factor sirve para monitorizar bioquímicamente el impacto en el seguimiento de los pacientes con alguna de estas enfermedades que han sido tratado con biológicos (infliximab y adalimumab) ya que estos medicamentos actúan inhibiendo en la cascada inflamatoria este factor por lo que

se espera este valor bioquímico este modificado cuando hay una buena respuesta a estos tratamientos.

MARCO TEORICO

La respuesta inflamatoria ocupa un lugar fundamental en el conjunto de mecanismos de defensa del organismo contra agentes externos, así como en los procesos de reparación tisular. En determinadas circunstancias, no obstante, se puede producir un trastorno en la regulación de estos mecanismos, causando lesión en los tejidos y disfunción orgánica. Un ejemplo de este hecho lo constituye la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en la que una excesiva activación de estos elementos defensivos acaba produciendo lesiones intestinales por motivos no bien conocidos (1-4).

HISTORIA

La enfermedad fue descrita por primera vez por Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) en 1761. John Berg en 1898 y el cirujano polaco Antoni Leśniowski en 1904 describieron más casos de la dolencia. En 1932 la información fue publicada otra vez por Burrill Bernard Crohn, un médico del hospital Mount Sinai de Nueva York, quien la describió en profundidad junto con sus colegas Ginzburg y Oppenheimer (de los que se habla menos), y de su apellido proviene el nombre más conocido de la enfermedad.

La colitis ulcerosa fue diferenciada por primera vez de la colitis infecciosa por Samuel Wilks, un médico del Guy's Hospital de Londres, en 1859. En este caso, conocemos también el nombre de una de las primeras pacientes cuyo caso se estudió.

En cualquier caso, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada se parecen porque son cuadros intestinales que cursan de manera crónica, no tienen tendencia a la curación y producen una inflamación generalmente recidivante. Sin embargo, entre ellas hay también grandes diferencias que veremos más adelante.

EPIDEMIOLOGIA

La EII, que incluye la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada, son enfermedades relativamente frecuentes. El hecho de que se traten de enfermedades crónicas, que a menudo aparecen en las primeras décadas de la vida, y con una mortalidad prácticamente nula, hace que la prevalencia de la EII en nuestro medio sea superior a los 250 casos/100.000 habitantes (5). Dado su curso crónico y su evolución en brotes, condicionan la calidad de vida de los pacientes jóvenes de manera muy importante (6). Clásicamente, el tratamiento de estas enfermedades se ha basado en el uso de aminosalicilatos, esteroides e inmunosupresores (7,8). No obstante, tan sólo los dos últimos son eficaces en el tratamiento de los brotes de intensidad moderada o grave y su uso se puede asociar a efectos adversos importantes. Además, una proporción considerable de pacientes con brotes graves no responde al tratamiento médico intensivo, requiriendo cirugía para el control de estas enfermedades (9) motivo por el cual el seguimiento es de vital importancia.

FACTORES GENETICOS

La EII parece ser el resultado de una activación continua e inapropiada del sistema inmune de la mucosa, desencadenada por la presencia de la flora intestinal normal. Varias observaciones clínicas sugieren que los factores genéticos contribuyen a la susceptibilidad para sufrir estas enfermedades (10). Existe concordancia respecto a padecer la enfermedad de Crohn hasta en el 45% de las parejas de gemelos idénticos. Además, el mapeo detallado del cromosoma 16 ha permitido identificar un gen con polimorfismos relacionados con la enfermedad de Crohn (11,12) y relacionar otros factores bioquímicos con su seguimiento. Este gen codifica una proteína citoplásmica denominada NOD2 (también llamada CARD15, de caspase activación and recruitment domain), que se expresa en los macrófagos y que podría servir como receptor del proteoglicano bacteriano y actuar, quizá, regulando la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) y la apoptosis de los macrófagos. Se sabe que las personas homocigóticas o heterocigóticas predispuestas para determinadas variantes de NOD2 tienen una susceptibilidad hasta 20 veces superior de padecer la enfermedad de Crohn, con una particular predilección por la afectación ileal (13-15); sin embargo, sólo un 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn son portadores de alguna variante de NOD2. Aunque los factores genéticos contribuyen a la susceptibilidad de padecer esta enfermedad, los estudios en gemelos idénticos dejan claro que el desarrollo de la EII depende también de otros factores adicionales (16).

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores estudiados, los más consistentes son la apendicetomía en edades precoces, que se asocia a una incidencia menor de colitis ulcerosa (17,18), y el hábito tabáquico. Fumar puede modificar el fenotipo; protege frente al riesgo de padecer colitis ulcerosa y, en cambio, incrementa el riesgo de padecer la enfermedad de Crohn (19,20). Otro factor importante, aunque menos estudiado, parece ser el uso de antiinflamatorios no esteroideos, que podrían desencadenar un brote de la enfermedad al alterar la barrera intestinal. La evidencia acumulada sugiere que la flora intestinal es un requisito y, quizá, un factor central en el desarrollo de la EII (21). Además, los antibióticos de amplio espectro y los probióticos han demostrado su eficacia clínica en subgrupos específicos de pacientes con EII.

MECANISMO FISIOPATOLOGICOS

Se ha observado un incremento en el número de bacterias adheridas a la superficie epitelial o intracelular en el colon de estos enfermos (22-24). El efecto conjunto de los factores genéticos y ambientales provoca una activación sostenida de la respuesta inmune de la mucosa. Lo que aún no se conoce con exactitud es si esta activación inmune es el resultado de un defecto intrínseco (activación constitutiva o fallo en los mecanismos reguladores) o de una estimulación continua promovida por los cambios en la barrera epitelial de la mucosa

(25,26). En la actualidad se han realizado progresos sustanciales en la caracterización de las poblaciones de células inmunes y de los mediadores inflamatorios implicados en la inflamación de la pared intestinal en pacientes con EII y en modelos murinos(27). Existe un razonable consenso en que la mucosa de los pacientes con enfermedad de Crohn está dominada por linfocitos CD4+ con un fenotipo de célula T helper tipo 1 (Th1), caracterizado por la producción de interferón- γ e IL-2. Por el contrario, en la mucosa del colon de los pacientes con colitis ulcerosa abundan los linfocitos CD4+ con un fenotipo atípico de célula T helper tipo 2 (Th2), caracterizado por la producción de factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) e IL-5, pero no IL-4/8.

Los efectos de la activación de las células Th1 pueden potenciarse con la disminución concomitante de algunos subgrupos de células T supresoras, denominadas Th3 o Tr1, que producen las citosinas antiinflamatorias IL10 y TGF- β . Los estudios en animales sugieren que las citosinas producto de la respuesta Th1 activan a los macrófagos, que producen IL-12, IL-18 y factor inhibidor de la migración de los macrófagos, lo que a su vez estimula la respuesta Th1 en un ciclo auto sostenido. Igualmente, los macrófagos activados producen una amplia mezcla de citosinas inflamatorias que incluye el factor de necrosis tumoral alfa objetivo de estudio del presente trabajo.

PAPEL DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Los tratamientos biológicos como infliximab y adalimumab siendo anticuerpos monoclonales quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa. El Infliximab está

compuesto por las regiones humanas constantes y las variables murinas a diferencia del infliximab que es 100% humano estos fármacos neutralizan la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa pues se fijan a las áreas de alta afinidad y transmembrana del FNT alfa inhibiendo que este pueda unirse a sus receptores. El infliximab se administra por vía intravenosa. Cuando se administran dosis de 1, 5, 10, o 20 mg/kg se obtienen relaciones lineales entre las dosis y concentraciones máximas obtenidas, así como las áreas bajo la curva. La infusión de una dosis única de 5 mg/kg IV. ocasiona una Cmax de 118 µg/ml. El adalimumab se administra por vía subcutánea con una dosis inicial de 160 mg en la semana 0 seguido de una dosis de 80 mg a la semana 2 y posteriormente una dosis mensual de 40 mg, siendo estos 2 fármacos biológicos con los que se cuenta en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para el tratamiento de la EII y que se encuentran aprobados por la FDA para estas enfermedades mostrando una buena respuesta.

La activación de las poblaciones fundamentales de células inmunes en la mucosa del colon se suele acompañar de la producción de una amplia variedad de mediadores no específicos de la inflamación. Entre estos se incluyen muchas otras citosinas, quimiocinas y factores de crecimiento, así como metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) y metabolitos reactivos del oxígeno, como el óxido nítrico (24,27). Estos mediadores potencian los procesos inflamatorios por sí mismos y la destrucción tisular, lo que da lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El reclutamiento de nuevos leucocitos desde el espacio vascular hacia los lugares de actividad de la enfermedad es un proceso crucial en el mantenimiento de la inflamación y depende tanto de la expresión de las moléculas de adhesión celular (MAC) en la microvasculatura local como de la expresión de sus ligandos en las diferentes poblaciones leucocitarias (29,30). Por lo que el presente

estudio tiene por objeto identificar la parte final de esta cascada posterior al tratamiento con inhibidores de TNF α con el objetivo de un buen seguimiento y control.

JUSTIFICACION

La importancia de un seguimiento adecuado de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal radica en la evolución de la propia enfermedad ya que si se lleva un mal seguimiento de estas entidades las complicaciones pueden modificar crucialmente la calidad de vida de los pacientes e incluso en algunos casos aumentar la mortalidad.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso inmunoinflamatorio crónico en respuesta a un estímulo Inmunológico que desencadena una cascada de activación de mediadores celulares, con la consiguiente aparición de lesión tisular. Uno de los mediadores pro inflamatorios más importantes reconocidos en el desarrollo de la enfermedad es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

El uso de sustancias que antagonizan el TNF- α como los anticuerpos monoclonales infliximab y adalimumab se han utilizado como tratamiento de estas entidades. En diversos estudios se ha demostrado que la inhibición de TNF- α es parte del mecanismo de acción de estas enfermedades, sin embargo no existen muchos estudios de la relación existente entre la terapia biológica y la reducción de los niveles de FNT Alfa sérica como parte del monitoreo de estas patologías, llevando el seguimiento de con la clínica el número de evacuaciones por día la presencia de fiebre o no, la presencia de alteraciones

colonoscópicas y bienestar o malestar general; alteraciones bioquímicas siendo importante el PCR y la VSG como parte del seguimiento, sin embargo mediante este estudio se trata de determinar la importancia de TNF- α como parte del seguimiento en pacientes tratados con infliximab y adalimumab y de esta manera poder intervenir oportunamente en las potenciales complicaciones

OBJETIVO GENERAL

Determinar mediante la alteración de TNF α la respuesta al tratamiento con infliximab y adalimumab en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Recolectar Información en expedientes de pacientes con EII a los que se midió TNF α por método de ELISA antes de iniciar manejo con Infliximab y adalimumab y 12 semanas posterior al mismo para valorar la eficacia de este factor inmunológico en el seguimiento de estos pacientes.
2. Valorar una correlación entre la disminución de TNF α y la respuesta clínica y bioquímica en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Diseño:

Descriptivo, observacional retrospectivo.

Universo de estudio:

Muestra de 37 pacientes pues son los pacientes con los que se cuenta en este momento en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con EII y que se encuentran en tratamiento a base de biológicos ya sea con infliximab o adalimumab.

Unidad de observación:

El elemento de estudio serán 37 pacientes tratados y en seguimiento de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre desde enero del año 2000 hasta enero del 2013 los cuales son 25 portadores de CUCI y 12 con EC y que se les realizó medición de los niveles de TNF α en sangre antes del inicio del manejo y 12 semanas después del tratamiento con Infliximab o Adalimumab.

Siendo los normal de TNF α (0-8 pg./ ml), valorando las variaciones según estos parámetros de este factor inmunológico.

Criterios de Inclusión:

1. Personas portadoras de Enfermedad Inflamatoria Intestinal tipo CUCI o EC del CMN 20 de Noviembre
2. Hombres y mujeres
3. Entre 18 y 65 años de edad

Criterios de exclusión:

1. Pacientes portadores de la enfermedad tratados con anti TNF α sin medición del factor inmunológico previo al tratamiento.
2. No ser portadores de la enfermedad y hayan recibido por otras circunstancias tratamiento con antiTNF α

Criterios de eliminación:

Se eliminara del estudio a todo paciente que se midió solo en una ocasión el TNF α y no se haya realizado a las 12 semanas una medición de control.

Variables y unidades de medidas:

Los niveles de TNF α tienen un resultado cuantitativo por el método de ELISA siendo los valores normales de 0-8 pg. /ml en los pacientes con EII que tienen por encima de estos niveles se dice que están elevados, y estos serán parte del seguimiento de estos pacientes en tratamiento con infliximab y adalimumab.

Unidades de medida.

1. Medición por el método de ELISA de TNF α con niveles que van de 0-8 pg. /ml

Agrupación de los datos para su registro

Se recolectaran estos datos por medio del expediente electrónico SIAH del CMN 20 de noviembre basándonos en una base de datos con la que contamos para el correcto seguimiento de estos pacientes que cuenta con la siguiente información:

1.- Nombre del paciente

2.-Numero de afiliación

3.-Edad

4.-Sexo

5.- Tipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Selección de fuentes métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

1.-Se consultaran los expedientes electrónicos del periodo de enero del 2000 a enero del 2013 de los 37 pacientes registrados en la clínica de enfermedad Inflamatoria Tipo CUCI o EC del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que hayan sido tratados con Infliximab y adalimumab durante este periodo.

2.-En caso de que los pacientes hayan sido tratados con infliximab y adalimumab tendrán que haberse realizado 2 mediciones una antes del inicio del manejo y una 12 semanas después (tiempo suficiente para periodo de remisión).

3.-El lugar de revisión de expedientes de los pacientes implicados será en los consultorios del servicio de gastroenterología en el edificio de consulta externa del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en horario de lunes a viernes de 8 a 9 y de 12 a 14 hrs.

Definición del plan de procesamiento y definición de la información

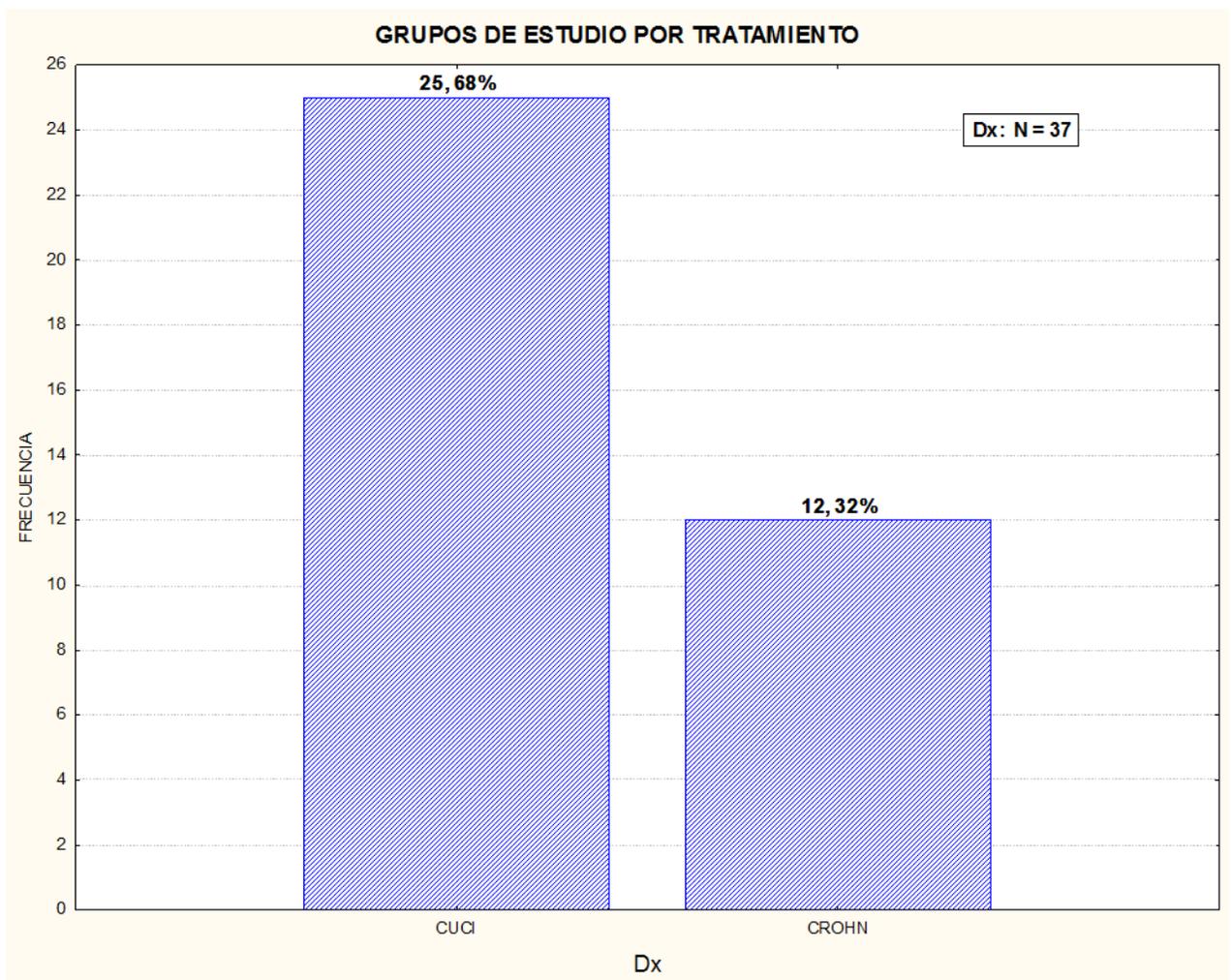
La información de banco de pacientes de EII esta capturada en una copia electrónica (EXCEL) la cual indican el tipo de enfermedad del paciente, si es Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática y con qué medicamentos fueron tratados si con adalimumab o infliximab así como los niveles de Factor de necrosis Tumoral alfa antes y después del inicio del manejo.

Análisis de datos

Se realizó un análisis de tipo descriptivo de los resultados se expresaron en términos de frecuencias absolutas (porcentajes), frecuencias relativas, media, desviación estándar y medianas (valor mínimo y máximo).

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 37 pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 25 con CUCI y 12 con EC (Grafica 1).



Gráfica 1. Distribución de los grupos de estudio de acuerdo al diagnóstico

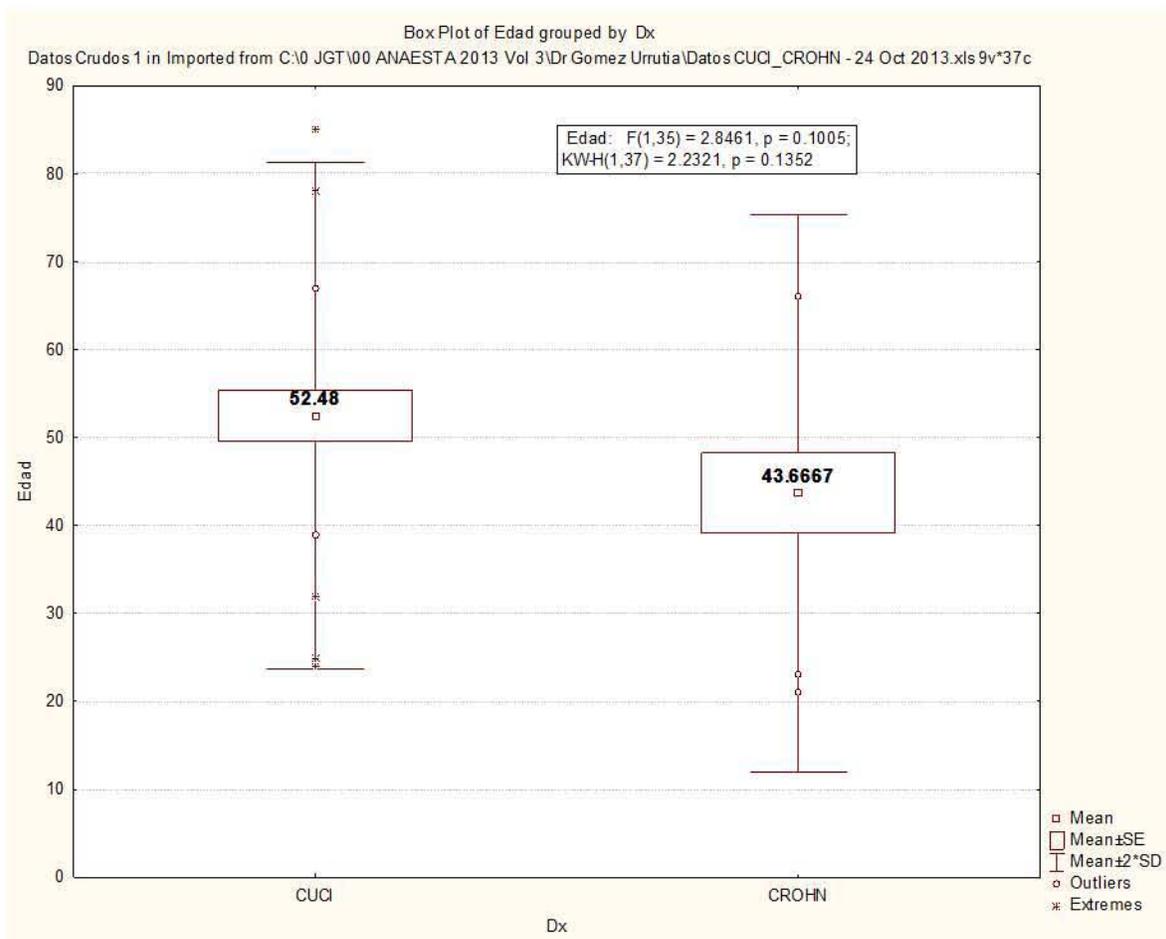
Siendo la siguiente distribución de los pacientes de acuerdo al diagnóstico, tratamiento y sexo (Tabla 1).

Dx	Tratamiento	Sexo		Row Totals
		Femenino	Masculino	
CUCI	Infliximab	8	5	13
		61.54%	38.46%	72.22%
CUCI	Adalimumab	7	5	12
		58.33%	41.67%	63.16%
Total		15	10	25
		60.00%	40.00%	
CROHN	Infliximab	3	2	5
		60.00%	40.00%	27.78%
CROHN	Adalimumab	5	2	7
		71.43%	28.57%	36.84%
Total		8	4	12
		66.67%	33.33%	
Column Total		23	14	37

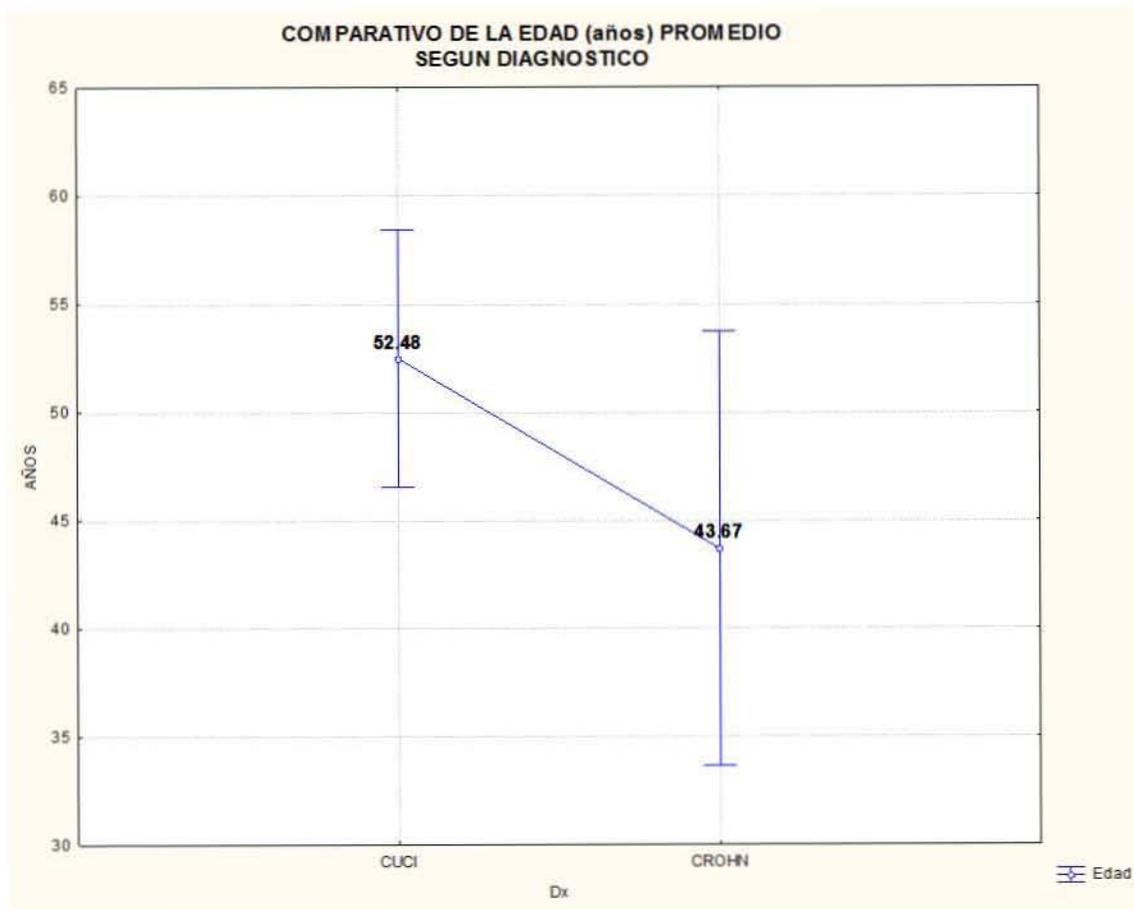
De los 25 pacientes con CUCI 13 fueron tratados con infliximab (dosis 5 mg/kg) en infusión y 12 con adalimumab (40 Mcg sc), en el grupo de Croh con infliximab y 7 con adalimumab (Tabla 2).

Dx	Tratamiento Infiximab	Tratamiento Adalimumab	Row Totals
CUCI	13 52.00%	12 48.00%	25
CROHN	5 41.67%	7 58.33%	12
All Grps	18	19	37
Statistic	Chi-square	df	p
Pearson Chi-square	.3465595	df=1	p=.55607
M-L Chi-square	.3478743	df=1	p=.55532
Yates Chi-square	.0563475	df=1	p=.81237
Fisher exact, one-tailed			p=.40698
two-tailed			p=.72811
McNemar Chi-square (A/D)	1.250000	df=1	p=.26356
(B/C)	2.117647	df=1	p=.14561

La edad de los pacientes con CUCI oscilo entre los 25 y 81 años de edad con una media de 52, en la EC la edad fue de 15 a 75 con una media de 44, existiendo leves diferencias en la comparativa de edad según diagnósticos (Grafica 2 y 3).



Gráfica 2. Comparativo de la edad (años) media de los pacientes de acuerdo al diagnóstico (N.D.E.S., $p > 0.1005$)

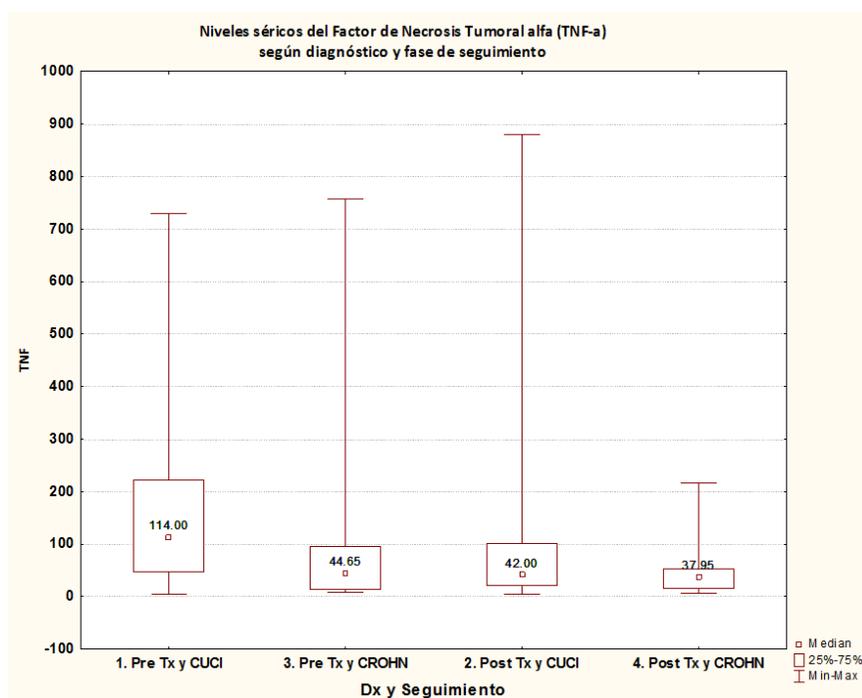


Gráfica 3. Comparativo de la edad (años) media de los pacientes de acuerdo al diagnóstico (N.D.E.S., $p > 0.1005$)

Se midieron los niveles de FNT alfa tanto en CUCI como en EC pre tratamiento y pos tratamiento con adalimumab o infliximab obteniendo los resultados según la Tabla 3, mostrando una disminución de este factor como se muestra en la Gráfica 4.

Diagnóstico y Seguimiento	TNF Means	TNF N	TNF Minimum	TNF Maximum	TNF Std.Dev.	TNF Range	TNF Q25	TNF Median	TNF Q75
CUCI - Pre Tx	175.19	25	5.40	730.00	182.50	724.60	47.70	114.00	222.00
CROHN - Pre Tx	111.93	12	8.81	758.00	210.14	749.19	14.15	44.65	94.90
CUCI - Post Tx	130.97	25	5.00	880.00	232.25	875.00	20.80	42.00	101.00
CROHN - Post Tx	56.61	12	6.70	217.00	65.08	210.30	15.40	37.95	53.10
All Grps	130.76	74	5.00	880.00	193.94	875.00	22.20	50.10	160.00

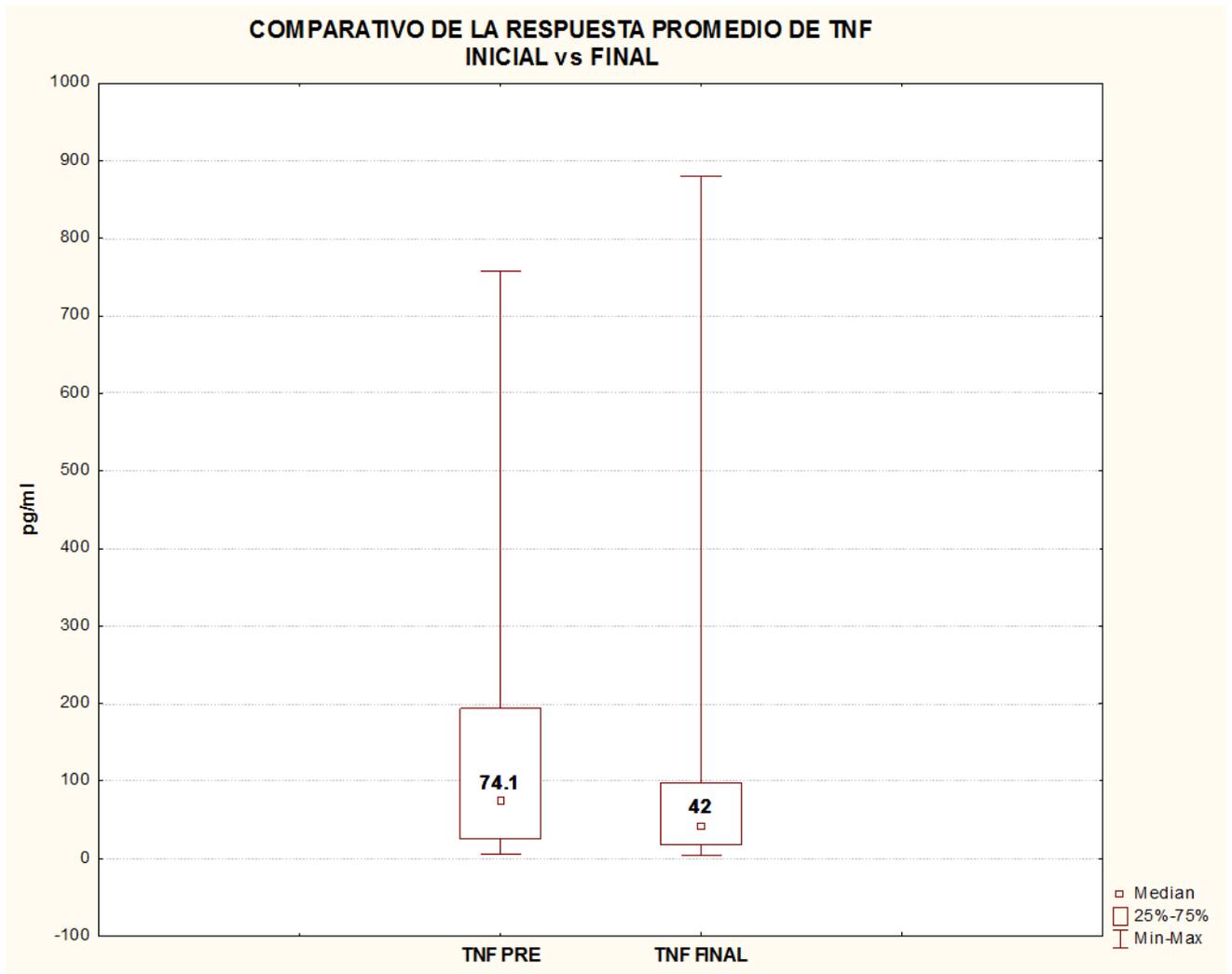
Tabla 3. Resumen de medidas estadísticas del TNF los pacientes de acuerdo a diagnóstico y fase de evaluación.



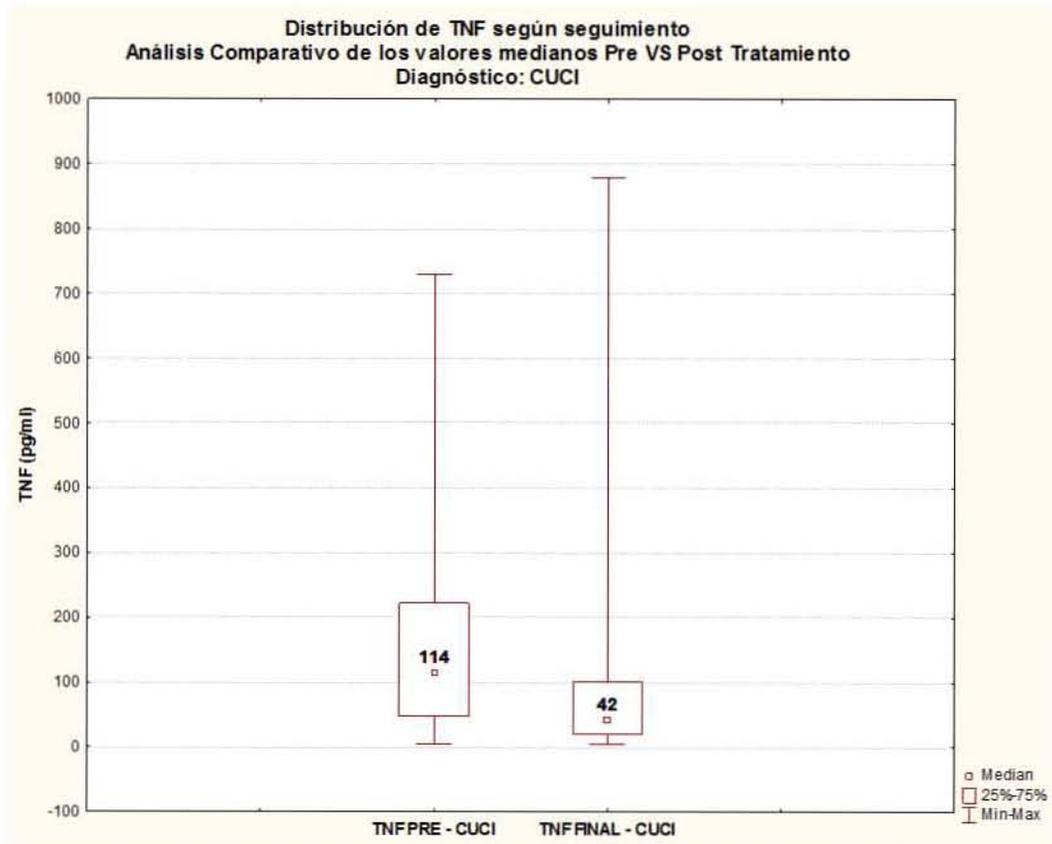
Gráfica 4. Comparativo de los valores medianos del TNF, según diagnóstico y fase de seguimiento

En esta comparativa se obtiene un análisis de los valores medianos tomando en consideración ambos grupos (CUCI y EC) obteniendo una disminución del FNT alfa (Gráfica

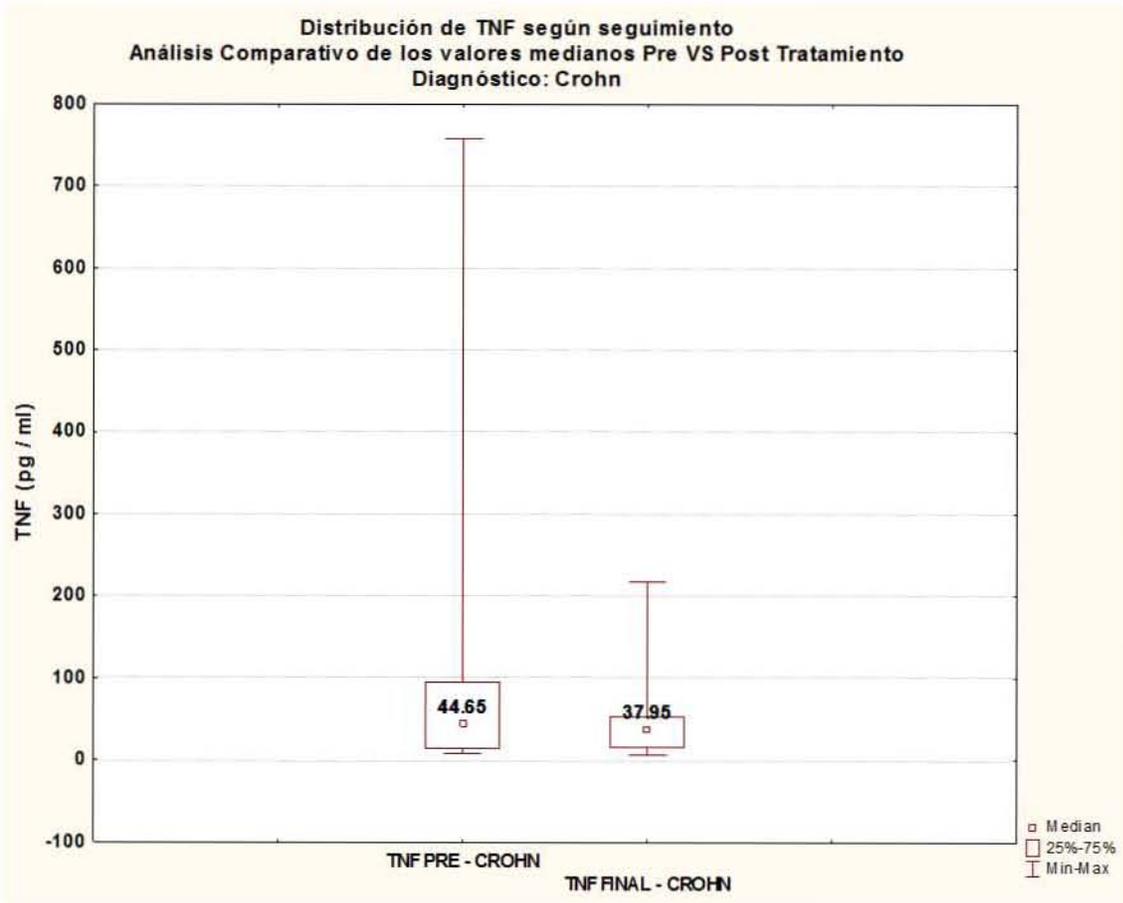
5). En las (Gráfica 6 y 7) observamos este mismo fenómeno pero ya por grupos antes y después del tratamiento observando una disminución del FNT alfa en ambos grupos.



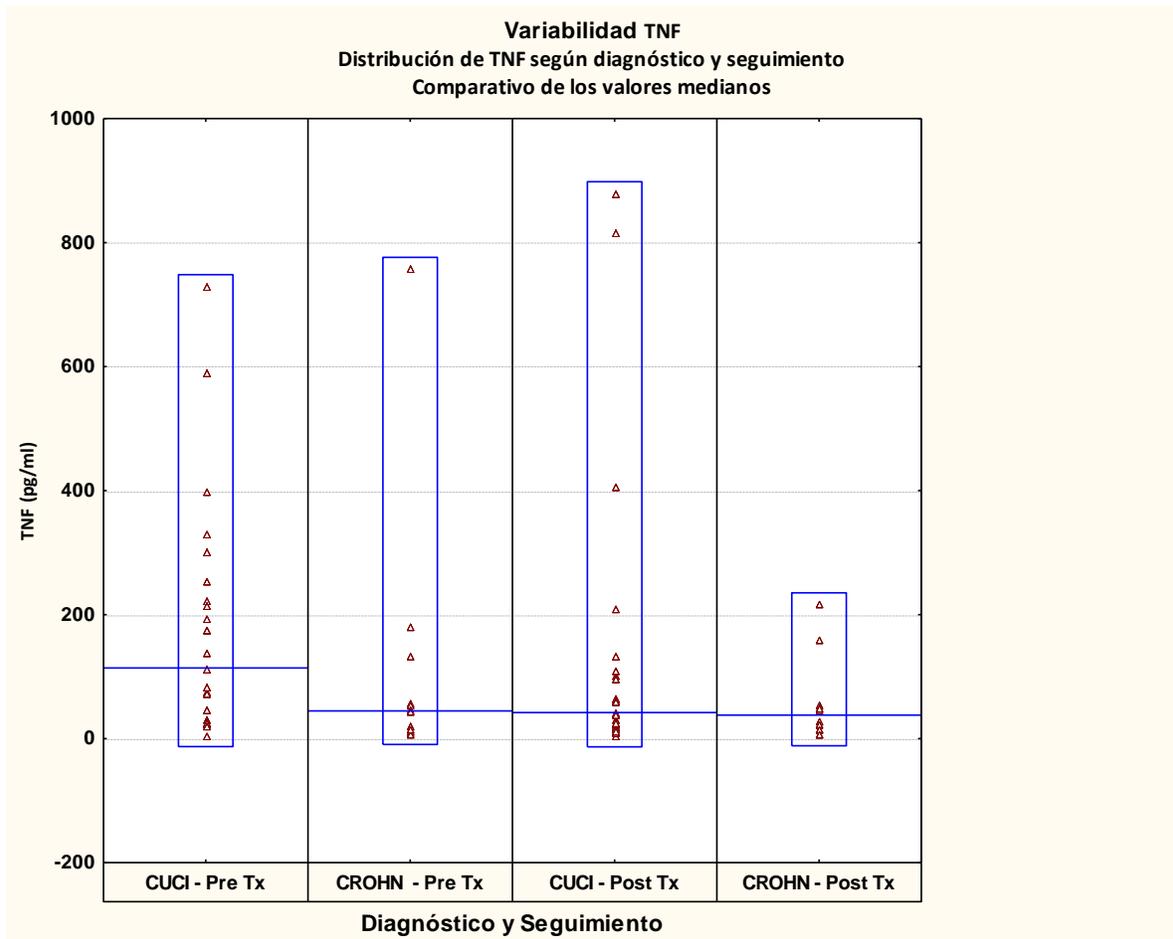
Grafica 5. Muestra la disminución de FNT alfa de ambos grupos.



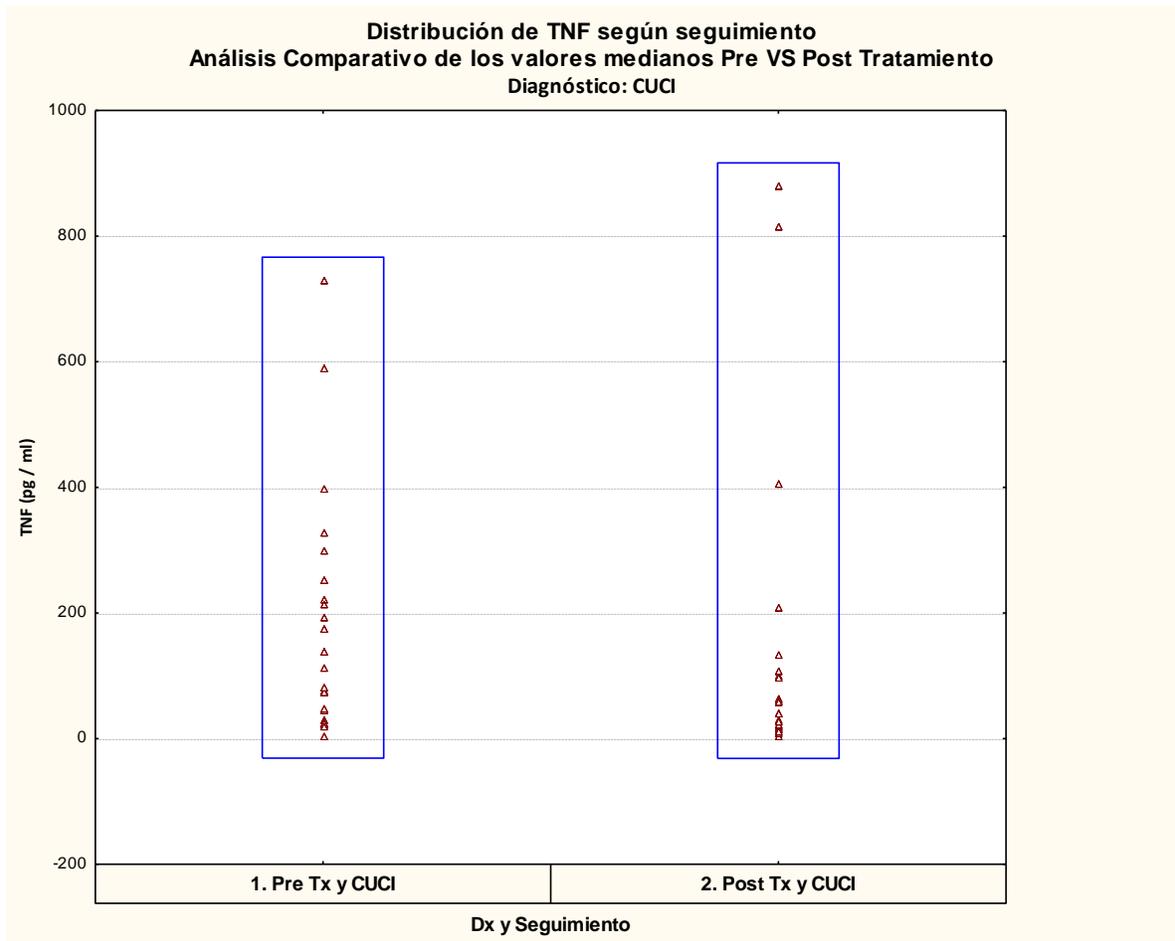
Gráfica 6. Análisis comparativo de los valores medianos del TNF, según fase de seguimiento en los pacientes con diagnóstico de CUCI. Se demuestra D.E.S. ($p < 0.001721$)



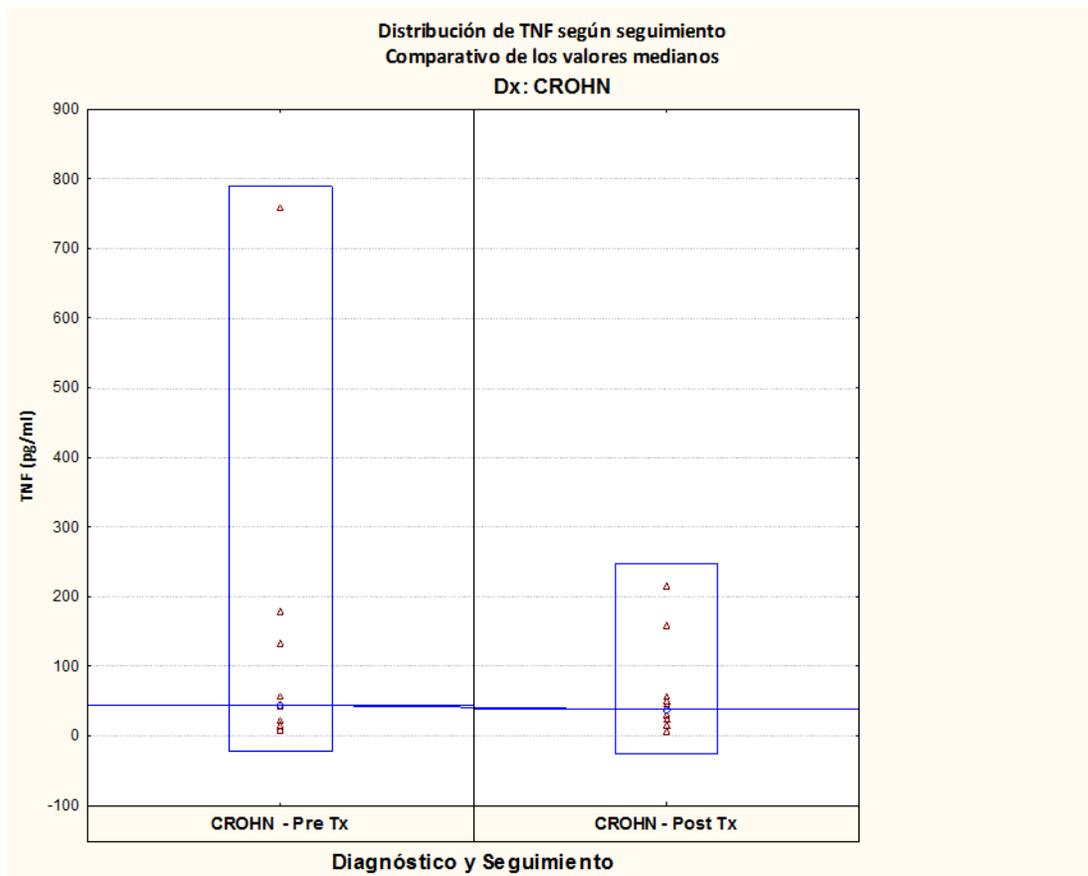
Gráfica 7. Análisis comparativo de los valores medianos del TNF, según fase de seguimiento en los pacientes con diagnóstico de Crohn. No se demostró D.E.S. ($p > 0.694887$)



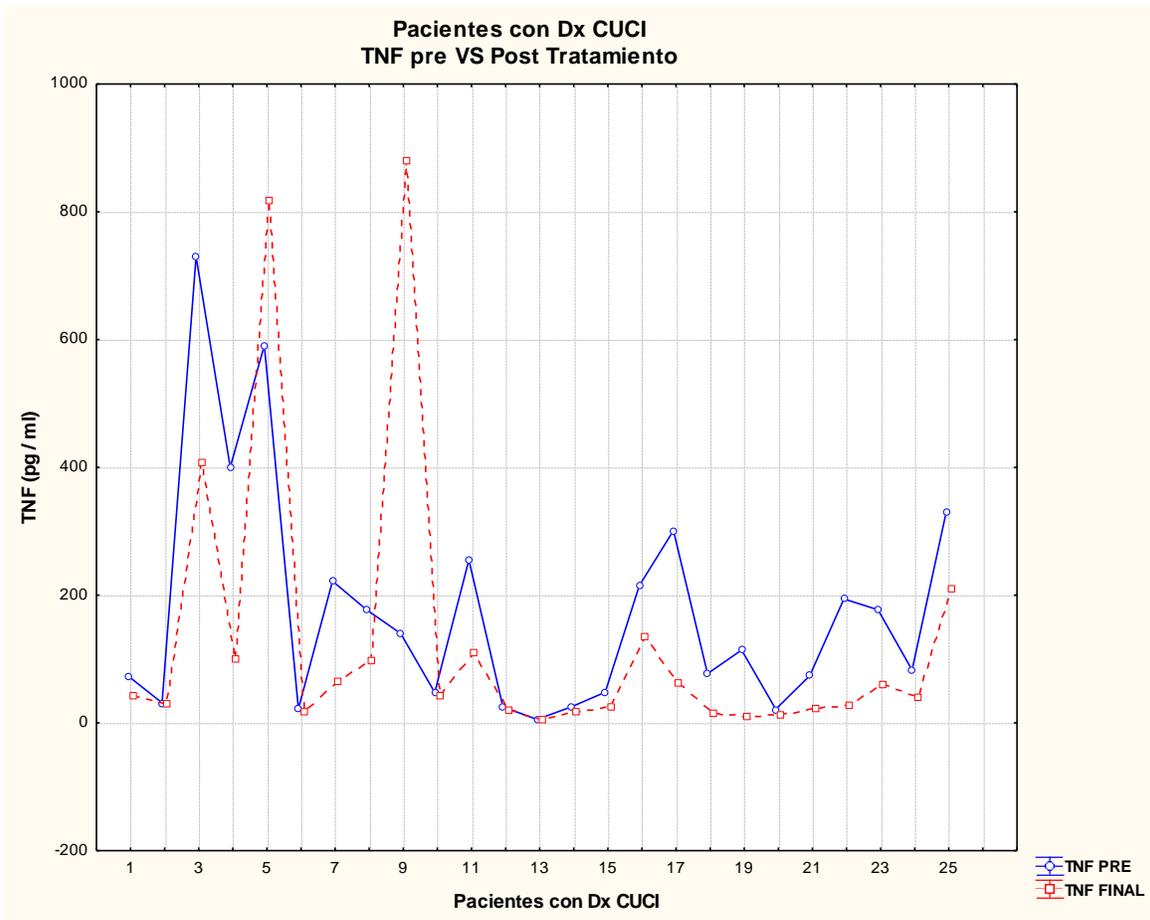
Gráfica 8. Dispersión observada en cada grupo diagnóstico y en cada fase de observación. Los segmentos horizontales muestran el valor mediano alcanzado. Los pacientes con Crohn, redujeron su variación, pero no su respuesta mediana. Los pacientes con CUCI no redujeron su variación pero si su valor mediano.



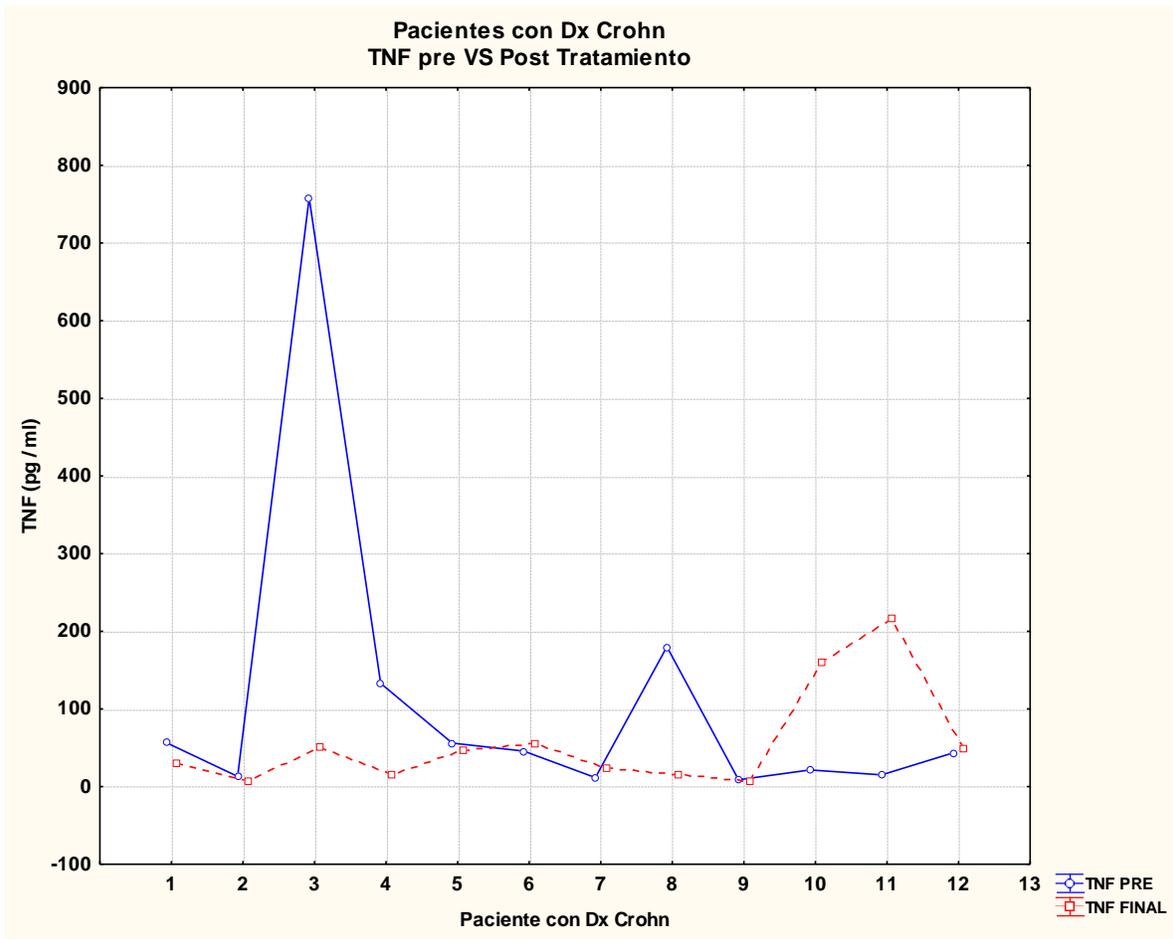
Gráfica 9. Dispersión del TNF observada en cada fase de observación para los pacientes con CUCI. No hubo reducción en su variación.



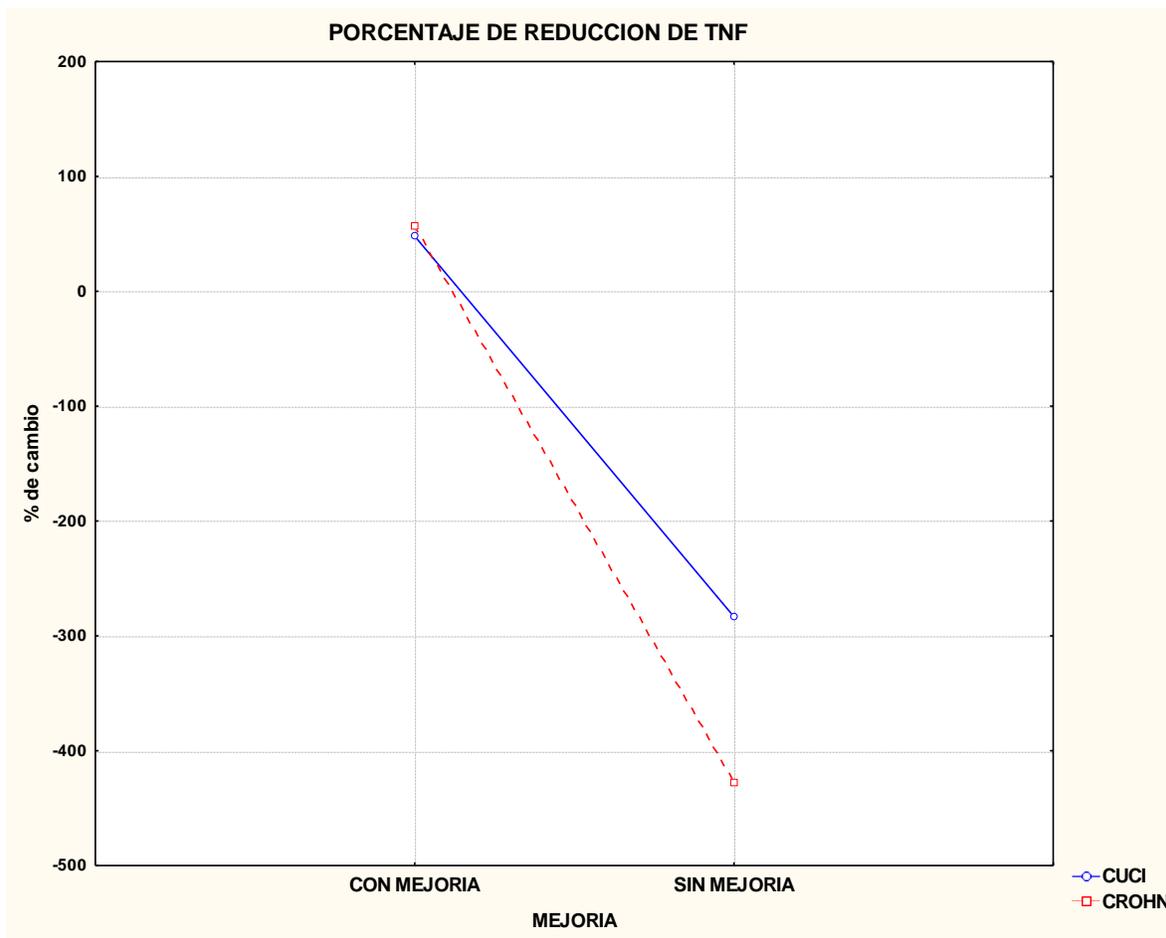
Gráfica 10. Dispersión del TNF observada en cada fase de observación para los pacientes con Crohn. Se aprecia una reducción en su variación.



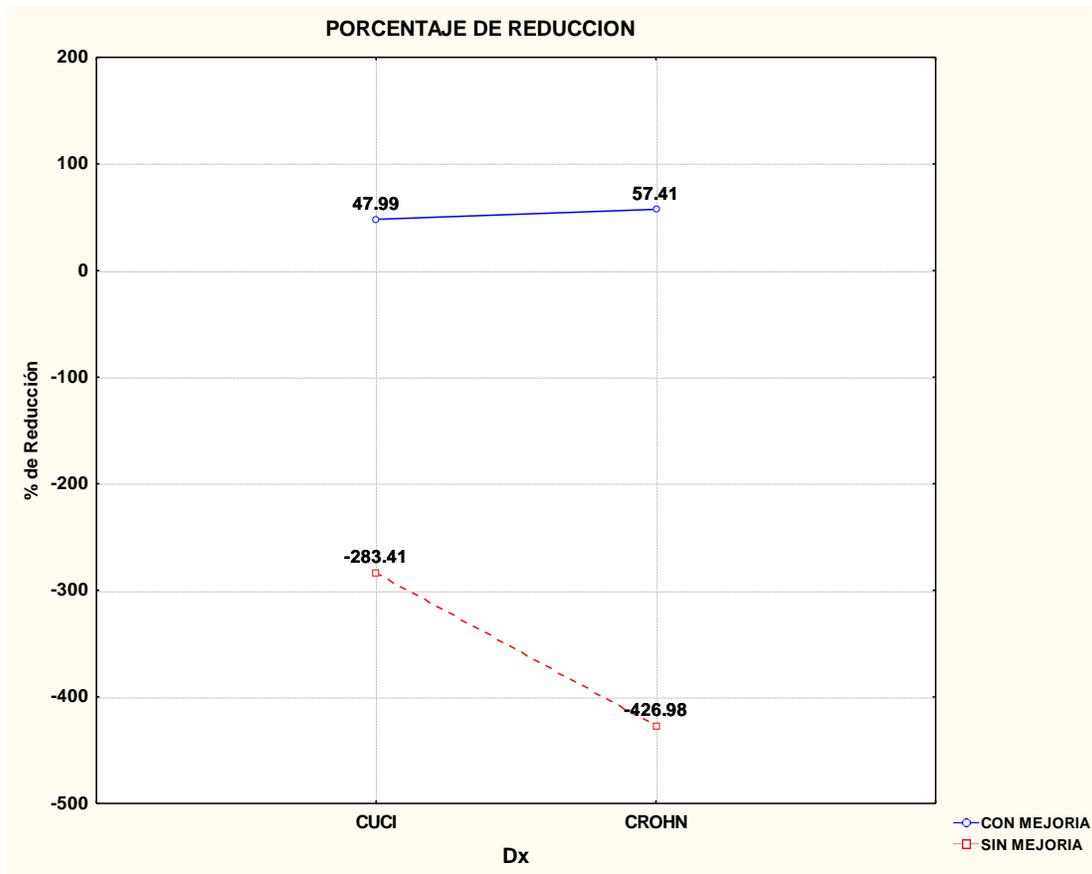
Grafica 11. Comparativo de los valores TNF pre y post tratamiento de los 25 pacientes con CUCI.



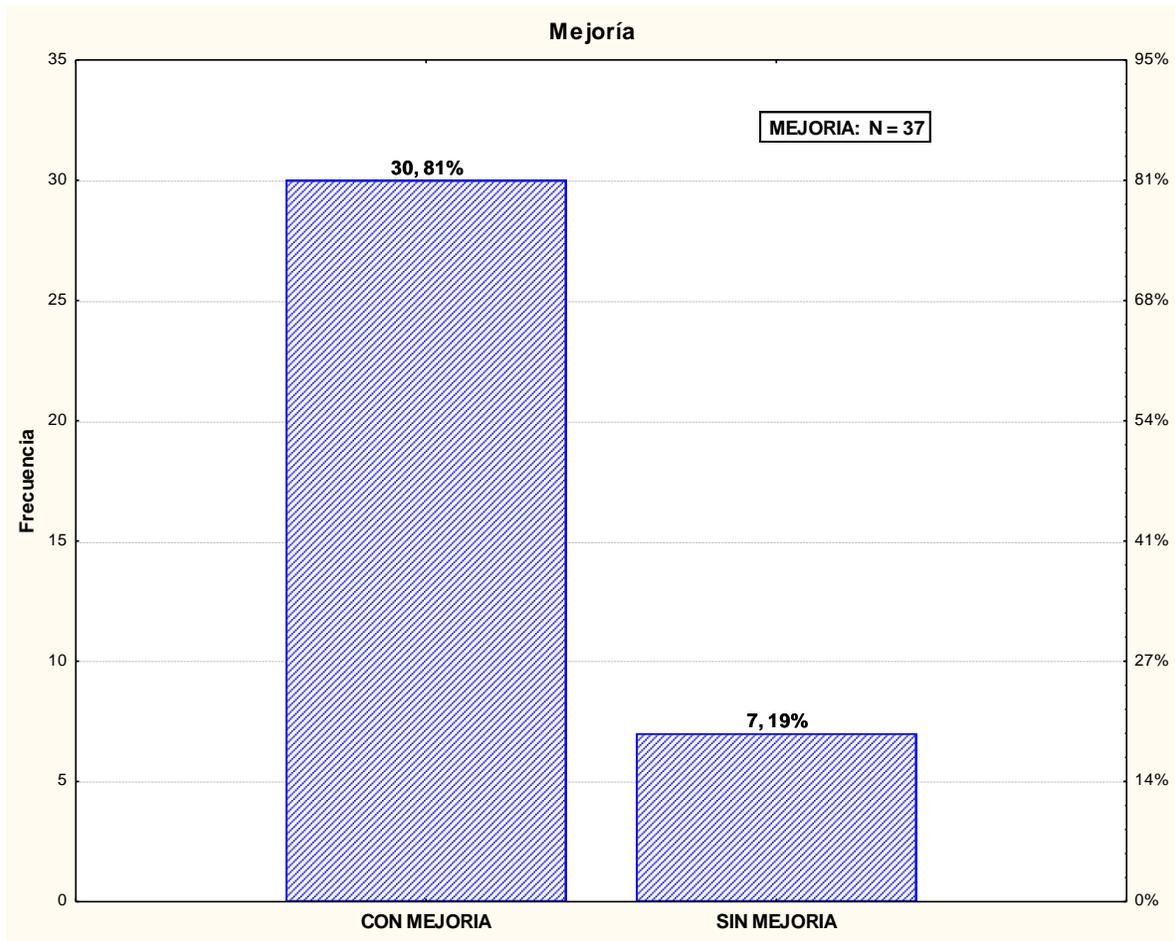
Grafica 12. Comparativo de los valores TNF pre y post tratamiento de los 12 pacientes con Crohn.



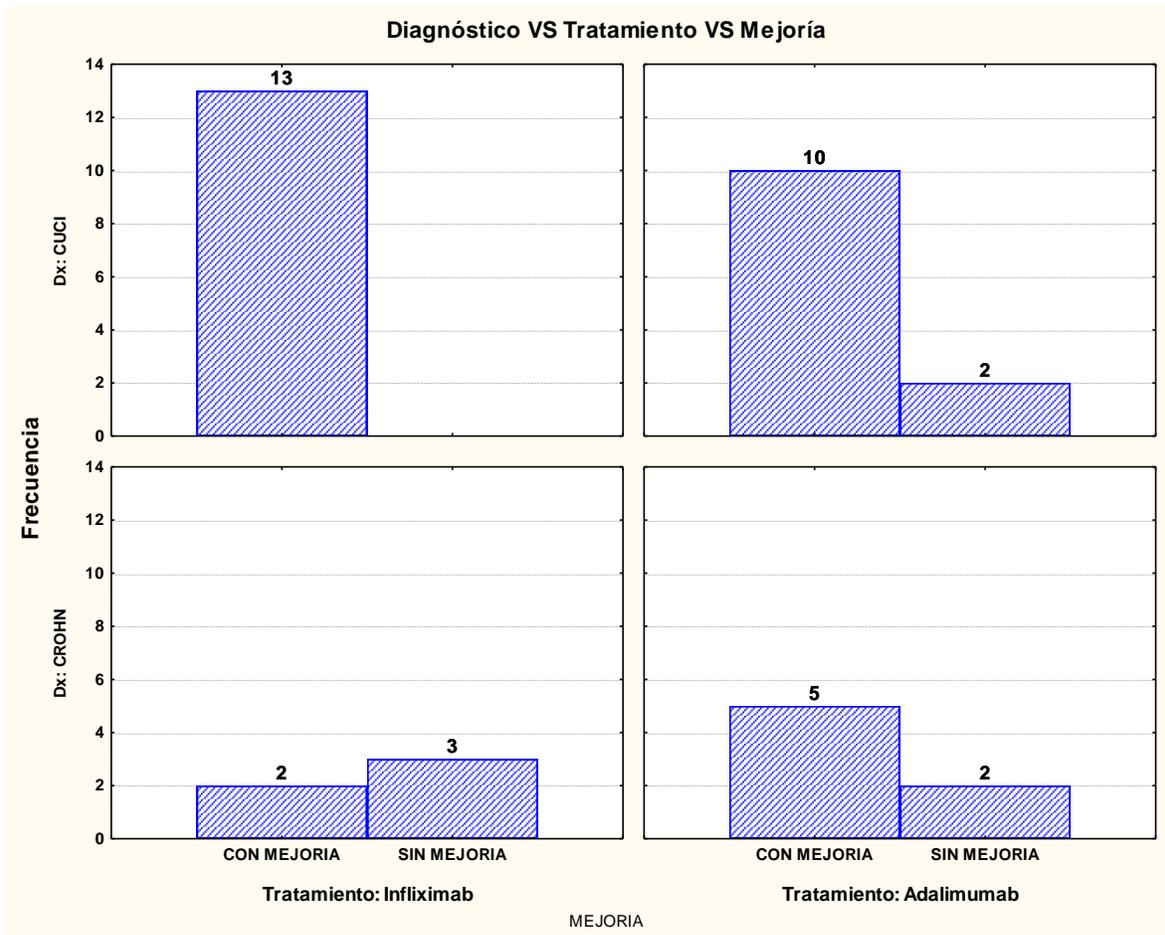
Grafica 13a. Porcentaje de reducción o incremento promedio en cada diagnóstico.



Grafica 13b. Porcentaje de reducción o incremento promedio en cada diagnóstico.



Gráfica 14. Porcentaje de mejoría en los 37 pacientes. D.E.S. , $p < 0.001$). I.C 95% para el porcentaje de mejoría post tratamiento: 65% a 92%



Gráfica 16. Distribución de la reducción y no reducción de FNT alfa en cada grupo diagnóstico de acuerdo a tratamiento recibido

Paciente	Dx	Sexo	Edad	Tratamiento	TNF PRE	TNF FINAL	PORCENTAJE DE REDUCCION	MEJORIA
5	CUCI	Femenino	78	Adalimumab	591	817	-38.24	SIN MEJORIA
9	CUCI	Masculino	64	Adalimumab	140	880	-528.57	SIN MEJORIA
6	CROHN	Femenino	53	Infliximab	45.8	56	-22.27	SIN MEJORIA
7	CROHN	Femenino	59	Infliximab	11.6	24.7	-112.93	SIN MEJORIA
10	CROHN	Femenino	56	Adalimumab	21.4	160	-647.66	SIN MEJORIA
11	CROHN	Masculino	36	Infliximab	15.1	217	-1337.09	SIN MEJORIA
12	CROHN	Femenino	36	Adalimumab	43.5	50	-14.94	SIN MEJORIA

Tabla 1. Pacientes que no mostraron reducción de los FNT alfa según sexo y tratamiento empleado.

Se observó que en CUCI los niveles séricos de TNF- α previo al inicio de terapia biológica oscilaron de 16 a 1002 pg/ml (nl 0-8 pg/ml), con una media de 422 pg/ dl, en 21 de estos pacientes una disminución de los niveles séricos de TNF- α a las 12 semanas con una media de 76.55 pg/dl ($p=0.03$), solo en 4 pacientes se observó un aumento de TNF- α ($p=0.17$). En los pacientes con EC los niveles séricos de TNF- α antes del inicio del tratamiento oscilaron de 14.3 a 2018 pg/dl, con una media de 872 pg/ dl, a las 12 semanas posterior al tratamiento una disminución de los niveles séricos de TNF- α en 7 pacientes con una media de 364 pg/dl ($p=0.04$), 5 pacientes mostraron incremento en los niveles séricos de TNF- α ($p=0.21$). Mostrándose un porcentaje de mejoría en los pacientes con CUCI del 92% y en los pacientes con Crohn solamente del 58%, (M-L chi square $p .01742$). Realizando análisis no paramétrico (prueba del signo y de wicoxon) aplicando la comparación de la respuesta mediana pre vs. pos tratamiento en ambos grupos en los cuales se observa en las 2 pruebas en los pacientes con CUCI una desviación estándar significativa ($P=0.000063$ y $P=0.01721$) respectivamente y en Crohn se observó que en ambas pruebas no se demostró una desviación estándar significativa ($P= 0.7728$ y $P=0.6948$) respectivamente.

DISCUSION

En nuestra investigación se estudiaron 37 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal de tipo colitis ulcerosa crónica inespecífica o enfermedad de Crohn diagnósticos que se concluyeron en base a el cuadro clínico valores bioquímicos así como resultado histopatológico, a todos los individuos se les realizo la medición de niveles séricos de Factor de Necrosis Tumoral alfa antes y después del tratamiento, observándose que existe variaciones en relación a la edad desde la segunda a la octava década de la vida en ambos grupos, ambos comportándose con relativa igualdad en ambos grupos, y el tipo de biológico con el que se trataron estos pacientes siendo el infliximab y el adalimumab los que se manejaron en este trabajo, sin realizar una comparativa entre uno y otro de estos medicamentos pues no era el objetivo de estudio.

Durante el estudio se observaron y concluyeron diferentes resultados que se compararon de acuerdo al subtipo de enfermedad inflamatoria, lo cual abrió un panorama en relación a la respuesta a la terapia anti TNF alfa y al seguimiento de estas patologías con este factor bioquímico.

Encontrando al final de nuestro estudio una disminución del Factor estudiado (FNT alfa), en ambas patologías sin embargo en EC una disminución menos notoria en relación a la CUCI sin embargo en el 13% de estos pacientes hubo un aumento de este factor el cual haciendo una revisión retrospectiva se encontró que este aumento coincidió con el empeoramiento la enfermedad.

CONCLUSION

En este estudio se observó en los pacientes con CUCI una disminución bioquímica de TNF- α estadísticamente significativa del TNF- α 12 semanas posterior al inicio de la terapia biológica, aunque en Enfermedad de Crohn se presentó solo en el 55% de los casos y, los niveles séricos de TNF- α pueden ser de utilidad como respuesta bioquímica a la terapia biológica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal mostrando mejor respuesta en los pacientes con CUCI en relación a los pacientes con enfermedad de Crohn.

Por lo que el Factor de Necrosis Tumoral alfa podría ser importante dentro del seguimiento de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tipo Crohn o Colitis Ulcerativa crónica inespecífica y que están siendo tratados con biológicos anti FNT alfa como lo son infliximab y adalimumab. Una disminución en un periodo de remisión de 12 semanas podría estar relacionado con una buena respuesta a la terapia biológica, un aumento de este factor podría estar relacionado con una mala respuesta e inclusive con un empeoramiento clínico. Observándose este último fenómeno en la enfermedad de Crohn.

BIBLIOGRAFIA

1. Jewell, DP. Ulcerative Colitis. In: *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*, Feldman, M, Scharschmidt, BF, Sleisenger, MH (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1998. p.1735.
2. Shivananda, S, Lennard-Jones, J, Logan, R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39:690.
3. Trallori, G, Palli, D, Saieva, C, et al. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:892.
4. Ranzi, T, Bodini, P, Zambelli, A, et al. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a four-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:657.
5. Tragnone, A, Corrao, G, Miglio, F, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: a nationwide population-based study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC) . *Int J Epidemiol* 1996; 25:1044.
6. Tragnone, A, Hanau, C, Bazzocchi, G, et al. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Bologna, Italy-incidence and risk factors. *Digestion* 1993; 54:183.
7. Manousos, ON, Giannadaki, E, Mouzas, IA, et al. Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a five-year prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:893.
8. Miller, RC, Larsen, E. Regional enteritis in early infancy. *Am J Dis Child* 1971; 122:301.
9. Chong, SK, Blackshaw, AJ, Morson, BC, et al. Prospective study of colitis in infancy and early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:352.
10. Gryboski, JD. Ulcerative colitis in children 10 years old or younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:24.
11. Stowe, SP, Redmond, SR, Stormont, JM, et al. An epidemiologic study of inflammatory bowel disease in Rochester, New York. Hospital incidence. *Gastroenterology* 1990; 98:104.
12. Sonnenberg, A, McCarty, DJ, Jacobsen, SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:143.
13. Roth, MP, Petterson, FM, McElree, C, et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97:900.
14. Tysk, C, Lindberg, E, Jarnerot, G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29:990.

15. Thompson, NP, Driscoll, R, Pounder, RE, et al. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312:95.
16. Roth, MP, Petterson, FM, McElree, C, et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96:1016.
17. Monsen, U, Brostrom, O, Nordenvall, B, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:214.
18. Orholm, M, Munkholm, P, Langholz, E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324:84
19. De La Concha, EG, Fernandez-Arquero, M, Santa-Cruz, S, et al. Positive and negative associations of distinct HLA-DR2 subtypes with ulcerative colitis (UC). *Clin Exp Immunol* 1997; 108:392.
20. Duerr, RH, Neigut, DA. Molecularly defined HLA-DR2 alleles in ulcerative colitis and an antineutrophil cytoplasmic antibody-positive subgroup. *Gastroenterology* 1995; 108:423.
21. Asakura, H, Tsuchiya, M, Aiso, S, et al. Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982; 82:413.
22. Satsangi, J, Parkes, M, Louis, E, et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996; 14:199.
23. Curran, ME, Lau, KF, Hampe, J, et al. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology* 1998; 115:1066.
24. Rioux, JD, Daly, MJ, Green, T, et al. Absence of linkage between inflammatory bowel disease and selected loci on chromosomes 3, 7, 12, and 16. *Gastroenterology* 1998; 115:1062.
25. Brant, SR, Fu, Y, Fields, CT, et al. American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage to chromosome 16 but not chromosome 12. *Gastroenterology* 1998; 115:1056.
26. Gusella, JF, Podolsky, DK. Inflammatory bowel disease: is it in the genes? *Gastroenterology* 1998; 115:1286.
27. Boyko, EJ, Koepsell, TD, Perera, DR, et al. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987; 316:707.
28. Logan, RF, Edmond, M, Somerville, KW, et al. Smoking and ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:751.
29. Harries, AD, Baird, A, Rhodes, J. Non smoking: A feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:706.
30. Tobin, MV, Logan, RF, Langman, MJ, et al. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987; 93:316.