



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

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

**“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE LACTOFERRINA FECAL PARA
DETERMINAR EL GRADO DE SEVERIDAD DE COLITIS ULCERATIVA
CRÓNICA IDIOPÁTICA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

YUSUF ISAAC SOSA CUEVAS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA**

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 108.2016.!

AÑO: 2016. MÉXICO, DF.





Universidad Nacional
Autónoma de México



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. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER
PROFESOR TITULAR

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER
ASESOR DE TESIS.

RESUMEN

Antecedentes: La colitis ulcerosa crónica idiopática es una condición inflamatoria crónica que causa inflamación continua de la mucosa colónica sin granulomas en la biopsia, que afecta al recto y en extensión variable al colon contiguo, que se caracteriza por tener un curso con recaídas y remisiones. El diagnóstico debe establecerse mediante la combinación de la historia clínica, la evaluación clínica y los hallazgos endoscópicos e histológicos típicos. La valoración de la actividad de la enfermedad en la CUCI es importante tanto para el pronóstico y el tratamiento. El índice de Truelove & Witts diseñado se considera como el estándar de oro para la identificación rápida de pacientes que necesitan hospitalización inmediata, tratamiento intensivo clasificando al paciente según parámetros clínicos y bioquímicos objetivos y cuantitativos: número de deposiciones, temperatura corporal, frecuencia cardíaca, niveles de hemoglobina sérica, niveles de albumina sérica, niveles de potasio sérico y velocidad de sedimentación globular, así como cualitativos: presencia de sangre en evacuaciones referida por el paciente. Existen estudios no invasivos como los marcadores tanto en suero como fecales. La presencia de inflamación intestinal en pacientes con CUCI está asociada con reacción de fase aguda y migración de leucocitos al intestino, y esto resulta en la producción de varias proteínas, las cuales pueden ser detectadas en suero o en heces. Los marcadores fecales son no invasivos, simples, no costosos, sensibles y específicos como parámetros para detectar inflamación intestinal. Las proteínas derivadas de neutrófilos fecales han sido tema de varios estudios. La lactoferrina fecal es el más asequible en pacientes con inflamación mínima que incluso la colonoscopia no puede observar.

Objetivo: El objetivo de esta investigación es evaluar los niveles de lactoferrina fecal en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica activa determinada por el índice de True Love y Witts modificado.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional y analítico, el cual se realizó en pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de CUCI del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, que incluyó a 40 pacientes con el diagnóstico de CUCI. Se determinó la actividad de la enfermedad utilizando el índice de True Love & Witts modificado y se determinó los niveles de lactoferrina en muestras de heces > 5gr. El análisis estadístico se realizó con el programa SSPS versión 22. Para el análisis se utilizaron los coeficientes estadísticos: Chi cuadrada para los valores cualitativos, t de student para valores cuantitativos, el índice de correlación será con r de Spearman y Pearson con nivel de significancia $P < 0.05$ para determinar la asociación de los niveles de lactoferrina fecal en relación al índice de true Love & Witts modificado, Índice de Mayo y el índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS).

Resultados: Los niveles de lactoferrina fecal presentaron una asociación estadísticamente significativa con el índice de True Love & Witts modificado ($p 0.0003$), el índice de Mayo ($p 0.0003$) y el UCEIS ($p 0.0002$).

Conclusión: La lactoferrina fecal es potencialmente utilizable como un marcador no invasivo y económico demostrando estar en relación con el grado de severidad de colitis ulcerativa crónica idiopática.

Palabras Clave: Lactoferrina fecal, Colitis ulcerosa crónica idiopática.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

A mi padre, por haberme enseñado que con esfuerzo, trabajo y constancia todo se consigue, y que en esta vida nadie regala nada.

A mi madre, por cada día hacerme ver la vía de una forma diferente y confiar en las decisiones que he tomado a lo largo de este camino.

A mis hermanos y a mis abuelitos, con los que he compartido grandes momentos y por estar siempre a mi lado.

A mi amorin, por el apoyo incondicional y por creer en mi capacidad, siempre estando ahí brindándome su comprensión, cariño y amor.

A mis maestros:

A mi directora de tesis Dra M.A Xochitl García Samper, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo.

A mis amigos:

A mis compañeros y amigos residentes del servicio de gastroenterología, por hacer de este tiempo de estudio y trabajo más corto y divertido.

ÍNDICE

Resumen.....	PAG 4.
Agradecimientos.....	PAG 5.
Antecedentes.....	PAG 7.
Problema.....	PAG 14.
Justificación.....	PAG 15.
Objetivo general.....	PAG 16.
Objetivos específicos.....	PAG 16.
Hipótesis.....	PAG 16.
Material y métodos.....	PAG 17.
Resultados	PAG 18.
Discusión.....	PAG 23.
Conclusión.....	PAG 23.
Bibliografía.....	PAG 24.

ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa un grupo de entidades clínicas caracterizadas por ser procesos inflamatorios crónicos idiopáticos que afectan primordialmente, aunque no de forma exclusiva al intestino. Las dos categorías nosológicas principales que cubre el término son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI); ambas presentan rasgos clínico-patológicos que se superponen y otros que difieren claramente.¹

La patogenia de la EII no se comprende completamente. Hay factores genéticos y ambientales, como la modificación de las bacterias lumbinales y el aumento de la permeabilidad intestinal, que juegan un importante papel en la mala regulación de la inmunidad intestinal, lo que lleva a lesión gastrointestinal.¹

Incidencia de la CUCI:

- Ha ido aumentando en los países occidentales desde la Segunda Guerra Mundial, comenzando a equipararse.
- En las zonas geográficas de mayor incidencia existe un gradiente norte-sur en los países, sin embargo en los últimos años la incidencia ha incrementado en los países del sur y del este.¹
- Ha estado aumentando en áreas (previamente) de baja incidencia en Europa del Este, Asia y países en desarrollo.¹

En los países desarrollados surgió primero la CUCI, seguida luego de EC. En los últimos 20 años, la EC en general ha superado a la CU en tasas de incidencia. En los países en desarrollo en los que está emergiendo la EII, lo habitual es que la CU sea más común que la EC.¹

La tasa de incidencia de colitis ulcerativa crónica idiopática en el mundo varía grandemente entre 0.5 y 24.5/100,000 habitantes, mientras que la de la enfermedad de Crohn varía entre 0.1 y 11/100,000 habitantes, con tasas de prevalencia que llegan hasta 396/100,000 habitantes.²

En América Latina existen pocos informes sobre la epidemiología de la EII, aunque se ha sugerido una menor incidencia y un curso de enfermedad más leve.²

En México, recientemente se publicó un aumento en la incidencia de CUCI en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la última década, con 76 pacientes diagnosticados por año, comparada con la década anterior, con promedio de 28 pacientes por año.³

El diagnóstico de EII requiere un examen físico completo y la revisión de la historia del paciente. Hay varios exámenes, incluyendo los análisis de sangre, de materias fecales, endoscopia, biopsia y estudios imagenológicos, que ayudan a excluir otras causas y a confirmar el diagnóstico.^{1,4}

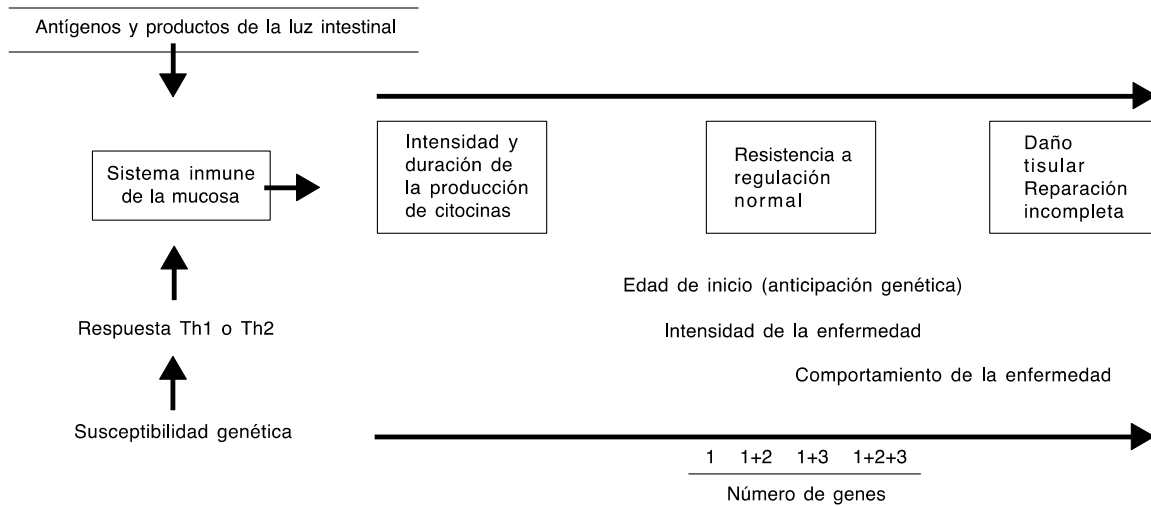


Figura 1. Patogénesis de las enfermedades inflamatorias del intestino. El tipo de respuesta inmune del organismo depende de varios genes y la activación de ellos condiciona el inicio, la intensidad y el comportamiento de la enfermedad.

La CUCI es una condición inflamatoria crónica que causa inflamación continua de la mucosa colónica sin granulomas en la biopsia, que afecta al recto y en extensión variable al colon contiguo, que se caracteriza por tener un curso con recaídas y remisiones.¹

La mayoría de los pacientes podrán ser controlados con terapia médica y nunca llegarán a requerir hospitalización ó procedimientos quirúrgicos. Los pacientes con un adecuado control médico pueden llevar una vida productiva prácticamente normal.⁵

En los pacientes con CUCI, no existe ningún síntoma ni ningún hallazgo en las exploraciones complementarias que se patognomónico o exclusivo de la enfermedad, por lo que para llegar a un diagnóstico definitivo es necesario la combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos. Los criterios más utilizados son los de Lennard-Jones, que incluyen criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos⁶ (Cuadro 1.)

:

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Rectorragia • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) • Dolor abdominal • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos • Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable • Exudado o ulceraciones • Hemorragia al roce o espontánea • Pseudopólipos y pólipos • Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide

Cuadro 1. Criterios de Lennard-Jones.

Índices de actividad en colitis ulcerosa crónica idiopática: Índice de Truelove y Witts

Se encuentran disponibles instrumentos para medir la actividad clínica y/o endoscópica en CUCI desarrollados para mejorar la atención de los pacientes.

La valoración de la actividad de la enfermedad en la CUCI es importante tanto para el pronóstico como para la decisión terapéutica a tomar. Se han diseñado varios instrumentos para ello, y aunque ninguno está universalmente aceptado, la clasificación original para CUCI propuesta por Truelove y Witts en 1955 se considera como el estándar de oro para la identificación rápida de pacientes ambulatorios que necesitan hospitalización inmediata, tratamiento intensivo clasificando al paciente según parámetros clínicos y bioquímicos objetivos y cuantitativos: número de deposiciones, temperatura corporal, frecuencia cardíaca, niveles de hemoglobina sérica, niveles de albumina sérica, niveles de potasio sérico y velocidad de sedimentación globular, así como cualitativos: presencia de sangre en evacuaciones referida por el paciente (Cuadro 2) .⁶

Variable	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones	> 6	4-6	< 4
Sangre en las deposiciones	++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)			
Hombre	< 10	10-14	> 14
Mujer	< 10	10-12	> 12
Albúmina (g/l)	< 30	30-32	> 32
Fiebre (°C)	> 38	37-38	< 37
Taquicardia (lat./min)	> 100	80-100	< 80
VSG	> 30	15-30	< 15
Leucocitos (× 1.000)	> 13	10-13	< 10
Potasio (mEq/l)	< 3	3-3,8	> 3,8
Valoración del índice:			
Inactivo: < 11			
Brote leve: 11-15			
Brote moderado: 16-21			
Brote grave: 22-27			

Cuadro 2. Índice de Truelove – Witts.

Existe una amplia variación en la interpretación endoscópica de la actividad de la CUCI. El índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS) utiliza el patrón vascular, sangrado y ulceración, cada uno con 3 a 4 niveles de gravedad, para capturar el rango completo de gravedad a la endoscopia y un 88% de varianza entre los endoscopistas, siendo el primer índice endoscópico validado de gravedad en CUCI^{7,8} (Cuadro 3)

Descriptor (puntuación de lesiones más graves)	Puntos de apoyo de la escala Likert	Definición
Patrón vascular	Normal (0)	Patrón vascular normal con arborización de capilares claramente definido o con pérdida irregular o en parches de los márgenes de los capilares
	Obliteración en parches (10)	Obliteración en parches de patrón vascular
Sangrado	Obliterado (2)	Obliteración completa de patrón vascular
	Ninguno (0)	Sin sangre visible
	Mucosa (1)	Algunas manchas o rayas de sangre coagulada sobre la superficie de la mucosa frente a la mira, que puede lavarse
	Luminal leve (2)	Cierta sangre líquida libre en la luz
Erosiones y úlceras	Luminal moderado o severo (3)	Sangre franca en la luz frente al endoscopio o exudado visible de la mucosa después de lavar la sangre intraluminal o exudado visible de la mucosa hemorrágica
	Ninguna (0)	Mucosa normal, sin erosiones ni úlceras visibles
	Erosiones (1)	Defectos pequeños (≤ 5 mm) en la mucosa, de un color blanco o amarillo con un borde plano
	Úlcera superficial (2)	Defectos más grandes (> 5 mm) en la mucosa, que son úlceras discretas cubiertas por fibrina cuando se comparan con las erosiones, pero siguen siendo superficiales
	Úlcera profunda (3)	Defectos excavados profundos en la mucosa, con un borde ligeramente elevado

Cuadro 3. Índice endoscópico de gravedad de colitis ulcerosa

El índice de actividad de la clínica Mayo incorpora a la valoración clínica los hallazgos endoscópicos, siendo de utilidad en la evaluación de la respuesta al tratamiento⁸ (Cuadro 4)

Parámetro	Puntos	Subtotal		
1. Frecuencia de deposiciones				
Normal para el paciente	0	=		
1-2 más que lo habitual	1			
3-4 más que lo habitual	2			
> 5 más de lo habitual	3			
2. Hemorragia rectal				
Ninguna	0	=		
Algunas trazas de sangre	1			
Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones	2			
Solo sangre	3			
3. Hallazgos sigmoidoscópicos				
Normal o enfermedad	0	=		
Eritema, leve friabilidad	1			
Eritema marcado, friabilidad evidente	2			
Hemorragia espontánea	3			
4. Evaluación global del médico				
Normal	0	=		
Enfermedad leve	1			
Enfermedad moderada	2			
Enfermedad grave	3			
Valoración global del índice de Mayo	Síntomas	Endoscopia	Médico	Suma total
Leve	1-3	1	1	3 a 5
Moderado	3-6	1-2	2	6 a 10
Grave	> 6	> 2	3	> 10

Cuadro 4. Índice de actividad de la clínica Mayo

Marcadores no invasivos: marcadores fecales

La patogenia de la EII involucra 4 grandes factores: la susceptibilidad individual, la predisposición genética, la micro flora del tracto gastrointestinal y las propiedades inmunológicas de la mucosa del tracto gastrointestinal. Sin embargo, el aspecto microbiano juega un papel importante en la patogenia de estos trastornos.³

Existen estudios no invasivos como los marcadores tanto en suero como fecales. La presencia de inflamación intestinal en pacientes con CUCI está asociada con reacción de fase aguda y migración de leucocitos al intestino, y esto resulta en la producción de varias proteínas, las cuales pueden ser detectadas en suero o en heces.⁹

Los marcadores fecales son no invasivos, simples, no costosos, sensibles y específicos como parámetros para detectar inflamación intestinal. Las proteínas derivadas de neutrófilos fecales han sido tema de varios estudios. La lactoferrina fecal es el más asequible en pacientes con inflamación mínima que incluso la colonoscopia no puede observar.⁹

La inflamación crónica del intestino grueso está compuesta principalmente de linfocitos y células plasmáticas mientras que en la exacerbación aguda, los neutrófilos migran y degranulan sustancias como mieloperoxidasa, lactoferrina, factor quimiotáctico de eosinófilos, etc.⁹

El principal uso de estos marcadores es en el diagnóstico y abordaje de la actividad de la enfermedad en casos difíciles. En la actualidad, no existe aún uno que sea considerado como el ideal.⁹

Mieloperoxidasa fecal

La acumulación de neutrófilos en la mucosa del intestino inflamado es una situación prominente en la CUCI. Los gránulos de neutrófilos contienen numerosas enzimas, por ejemplo mieloperoxidasas las cuales son importantes en el combate contra bacterias. Algunas de estas enzimas pueden ser liberadas por estimulación y son proteolíticas junto con metabolitos de oxígeno citotóxicos. Los neutrófilos activos pueden contribuir al daño tisular

en estos sitios de inflamación. Los niveles de mieloperoxidasa se han relacionado con la severidad de la enfermedad. Los niveles de mieloperoxidasa fecal pueden detectar enfermedad intestinal después de tratamiento de una forma no invasiva.^{9,10}

Proteína C reactiva

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita. En circunstancias normales, esta proteína se sintetiza en el hígado en pequeñas cantidades (< 1 mg/l). Sin embargo, como consecuencia de un estímulo de fase aguda, normalmente una inflamación, los hepatocitos incrementan rápidamente la síntesis de PCR, proceso que está mediado por la formación de interleucina (IL) 6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-1 β .^{9,11}

La PCR tiene una vida media corta de tan sólo 19 h, por lo que se eleva precozmente tras el comienzo del proceso inflamatorio y también disminuye con celeridad tras su resolución. Esta propiedad la hace atractiva para estimar la evolución de la actividad de la enfermedad con el tiempo. Además, es una prueba barata, fácil de realizar y que no requiere que el paciente esté en ayunas, pues no depende de la ingesta alimentaria.^{9,11}

En la enfermedad intestinal inflamatoria, el comportamiento de la PCR difiere entre la EC y la CU. En la EC se asocia con una notable respuesta de esta proteína, la CU se acompaña de una elevación menor (o inexistente) en la síntesis de la PCR.¹¹

Velocidad de sedimentación globular

La VSG cuantifica la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar. La VSG depende de otros factores, como el número y el tamaño de los hematíes. Por tanto, la presencia concomitante de anemia afectará a sus valores, lo que supone una limitación importante para la interpretación de este parámetro en la práctica clínica. Por otra parte, se ha descrito una elevación de la VSG con la edad, el hábito tabáquico o el empleo de algunos fármacos, como los salicilatos. Comparada con la PCR, presenta una mayor latencia desde que se produce el evento inflamatorio hasta que se eleva la VSG, consecuencia de su prolongada vida media. De igual modo, el descenso de la VSG también requiere un período relativamente prolongado, de varios días, para recuperar la normalidad tras la resolución del proceso inflamatorio. A pesar de sus innegables limitaciones, la VSG dispone también de algunas ventajas, como su sencillez de determinación, su disponibilidad y su reducido coste. A diferencia de lo que ocurre con la PCR, los valores de VSG parecen ser bastante parecidos en los pacientes con EC y CU.¹¹

Calprotectina fecal

Es una proteína de 36 kDa de calcio y zinc. Constituye 5% de las proteínas de los granulocitos y alrededor de un 60% de las moléculas proteicas del citosol, encontrándose también en porcentajes menores en monocitos y macrófagos reactivos. Tiene una alta actividad por el calcio, lo que aumenta su estabilidad. Elevadas concentraciones de calprotectina están en procesos inflamatorios que involucran los neutrófilos. Particularmente en las heces está relacionado con la migración de neutrófilos a tracto gastrointestinal y es marcador de inflamación intestinal. Se considera que los niveles de calprotectina cambian con la edad. Puede haber falsos positivos por fenómenos de gastroenteritis aguda viral o bacteriana. La sensibilidad de la calprotectina es de 90% aproximadamente, con una especificidad del 80% en patología intestinal orgánica.¹¹

Lactoferrina fecal

La lactoferrina fecal es una glucoproteína de 76 kDa unida a hierro que es la mayor componente de los gránulos secundarios de los neutrófilos polimorfonucleares y es secretada por la mayoría de las membranas de la mucosa.

La lactoferrina es encontrada en varios fluidos corporales como la leche, lágrimas, líquido sinovial y suero. Los gránulos secundarios son liberados por neutrófilos polimorfonucleares cuando son degranulados durante el proceso inflamatorio, la lactoferrina tiene un importante rol en la inmunidad innata como bactericida.

Otras células hematopoyéticas como los monocitos y los linfocitos no producen lactoferrina. Durante la inflamación intestinal, los neutrófilos polimorfonucleares infiltran la mucosa, resultando en un incremento en la

concentración de la lactoferrina en las heces y su presencia es proporcional a la translocación de neutrófilos al tracto intestinal.^{12,13}

La proteína es resistente a la proteólisis, es un marcador útil en heces como indicador de inflamación intestinal. Es estable y resistente a la degradación a diferentes temperaturas por períodos prolongados y es fácil de detectar y medir en las heces usando ELISA.

La lactoferrina se incrementa significativamente en CUCI y EC comparado con controles. Varios estudios sobre diagnóstico diferencial de condiciones inflamatorias intestinales apuntan a que la lactoferrina es un marcador factible de inflamación intestinal con una sensibilidad de 90% y especificidad de 98%.^{11,14,15,16}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) no se comprende completamente. Existen factores genéticos y ambientales, como la modificación de las bacterias luminales y el aumento de la permeabilidad intestinal, que juegan un importante papel en la mala regulación de la inmunidad intestinal, lo que lleva a la lesión gastrointestinal.

En los países desarrollados surgió primero la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI), seguida luego de la enfermedad de Crohn (EC). En los últimos 20 años, la EC en general ha superado a la CUCI en tasas de incidencia. En los países en desarrollo en los que está emergiendo la EII, lo habitual es que la CUCI sea más común que la EC.

Existen estudios diagnósticos no invasivos como los marcadores tanto en suero como fecales. La presencia de inflamación intestinal en pacientes con CUCI está asociada con reacciones de fase aguda y migración de leucocitos al intestino y esto resulta en la producción de varias proteínas, las cuales pueden ser detectadas en suero o en heces.

Los marcadores fecales no son invasivos, son simples, no costosos, sensibles y específicos como parámetros para detectar inflamación intestinal.

La CUCI es una patología en la que el índice de actividad es evaluado por el índice de actividad de Truelove y Witts modificado. Este índice reúne parámetros cualitativos por lo que la necesidad de encontrar un marcador que pueda determinar el grado de severidad de forma cuantitativa como lo es la lactoferrina fecal puede ser de gran ayuda diagnóstica y pronóstica así como de seguimiento en estos pacientes incluso para valorar las conductas terapéuticas.

¿Cuál es la relación que existe entre los niveles lactoferrina fecal con la actividad de la colitis ulcerosa crónica inespecífica basada en el índice de Truelove y Witts modificado en pacientes del hospital Lic. Adolfo López Mateos?

JUSTIFICACIÓN

En el hospital se encuentra la clínica de enfermedad inflamatoria intestinal. La colitis ulcerativa crónica es una patología en la que el grado actividad es evaluado por el índice de actividad de Truelove y Witts modificado. Este índice reúne parámetros cualitativos por lo que la necesidad de encontrar un marcador que pueda determinar el grado de severidad de forma cuantitativa como lo es la lactoferrina fecal puede ser de gran ayuda diagnóstica y pronóstica así como de seguimiento en estos pacientes incluso para valorar las conductas terapéuticas.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los niveles de lactoferrina fecal en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica activa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recolectar pacientes con CUCI que acudan a la consulta externa u hospitalización en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.
- Medir la actividad de la CUCI por medio del índice de actividad de Truelove y Witts modificado.
- Determinar los niveles de lactoferrina fecal en paciente con CUCI activa determinada por el índice de Truelove y Witts modificado.
- Relacionar los niveles de lactoferrina fecal con los grados de severidad de la CUCI obtenidos por el índice de actividad de Truelove y Witts modificado.

HIPÓTESIS

Existe una relación entre los niveles de lactoferrina fecal y el grado de severidad de colitis ulcerativa crónica inespecífica determinado por el índice de Truelove y Witts modificado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo prospectivo, transversal, observacional y analítico se realizó en pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de CUCI del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del 1 de abril del 2015 al 1 de abril del 2016.

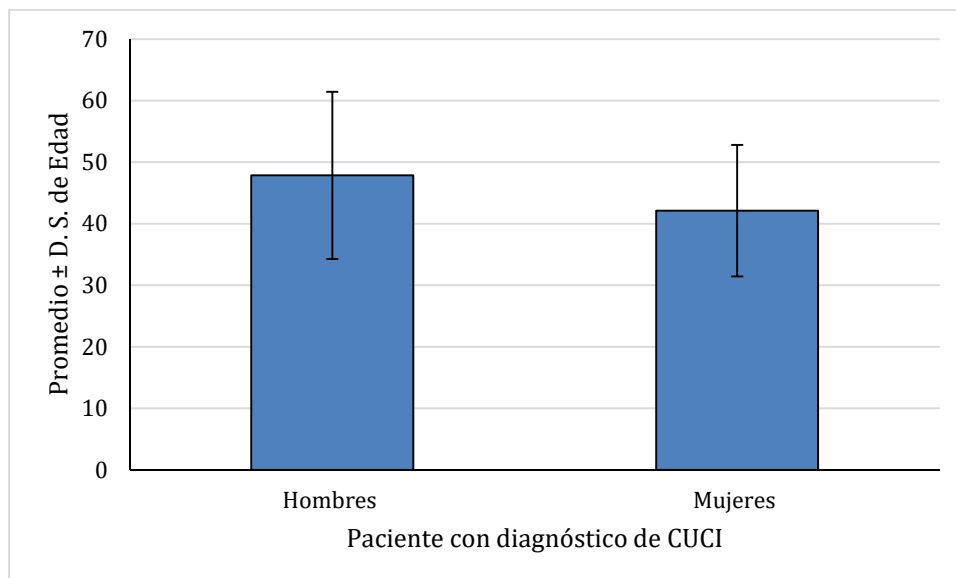
Nuestro universo en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de pacientes con CUCI es de 67 pacientes con una heterogeneidad del 50%, con un error alfa del 5% e índice de confianza del 95% la muestra a través de la fórmula de proporciones es de: 58 pacientes.

Se evaluó la actividad de CUCI con el índice de actividad de Truelove-Witts modificado. El índice considera las siguientes variables: el número de deposiciones, > de 6 deposiciones equivale a 3 puntos. 4-6 deposiciones equivale a 2 puntos y menos de 4 deposiciones es 1 punto. La sangre en las deposiciones se evaluó como abundante, regular o ausencia con 3 puntos, 2 puntos ó un punto respectivamente. La hemoglobina se midió por el método de cianometahemoglobina en equipo automatizado XE2100 para biometría hemática. Se otorgó valor de 3 puntos para hemoglobina en hombre menos de 10 g/l, dos puntos para 10-14 g/l y un punto para mayores de 14 g/l. En mujeres la hemoglobina tiene valor de 3 puntos con menos de 10 g/l, 2 puntos en valores 10-12 g/dl y un punto en mayores a 12 g/l. La albúmina sérica se midió por el método de fotometría en equipo automatizado ROCHE MODULAR-P. Valores por arriba de 32 g/l será un punto, de 30-32 g/l dos puntos y menos de 30 valor de 3 puntos. La temperatura se medirá con termómetro de mercurio, el cual correspondió a valor de 3 puntos con temperatura mayor a 38°C, dos puntos para 37-37.9°C y un punto con menos de 37°C. La frecuencia cardiaca se midió con la palpación y cuantificación de un pulso radial, otorgando valor de 3 puntos a más de 100 lpm, dos puntos 100-80 lpm y menos de un punto menos de 80 lpm. La velocidad de sedimentación globular se midió por el método de sedimentación por cargas eléctricas en tubo de wintrobe. Valores por arriba de 30mmhr fueron 3 puntos, de 30-15 mmhr dos puntos y menos de 15mmhr un punto. Los leucocitos se midieron por método de impedancia eléctrica y citometría de flujo de forma automatizada en un XE2100 para biometrías hemáticas. Valores por arriba de 13mil mm³ se asignó 3 puntos, de 10-13mil mm³ dos puntos y menos de 10mil mm³ un punto. El potasio se midió por método de fotometría automatizada en equipo ROCHE MODULAR-P. Valores mayores a 3.8 mEq/l tuvieron un punto de 3-3.7 mEq/l dos puntos y menores de 3 mEq/l tres puntos. La valoración de índice se realizó sumando los puntos de cada variable, designando < 11 puntos inactividad de CUCI, 11-15 puntos actividad leve, 16-21 puntos actividad moderada y mayor a 22-27 puntos actividad grave. Se registró también el consumo de mesalazina, adalimumab + mesalazina, infliximab + mesalazina, prednisona, azatioprina y aquellos que no toman ningún fármaco. Se codificó también si es sexo masculino o femenino.

Lactoferrina fecal de muestras de heces frescas, refrigeradas o congeladas, en recipiente apropiado (frasco limpio, seco, de boca ancha y tapa hermética). Mínimo 5ml (5g). Se prepara una suspensión de la muestra con una solución tamponada y se mezcla en Vórtex. Se coloca una gota de Látex sensibilizado en cada uno de dos círculos de la tarjeta de aglutinación y una gota de Látex control negativo en otro círculo. Una gota de la muestra-suspensión se añade a los círculos 2 y 3 y una gota de reactivo de control positivo al círculo 1 de la tarjeta. Se incuba y agita la tarjeta durante 3 minutos, se lee y se registran los resultados. Para ser válida la prueba, el control positivo debe dar una reacción de aglutinación visible como un anillo blanco en el perímetro y el centro negativo. Teniendo como valor normal menos de 30.

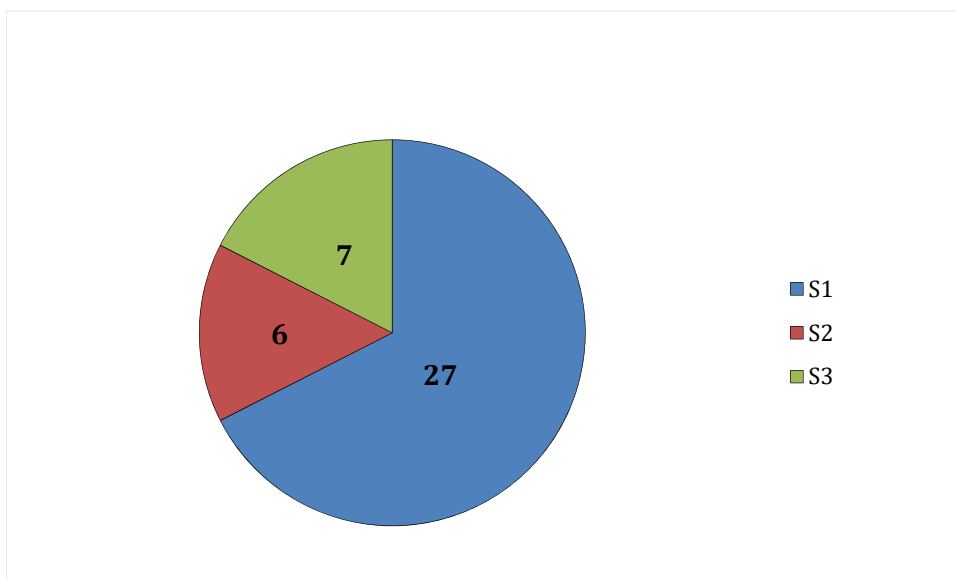
RESULTADOS

La media de edad de los pacientes del sexo masculino fue de 47.86 años \pm 13.58 DS, mientras en el grupo de mujeres fue de 42.12 \pm 10.69. Por lo que se puede observar que la edad al momento del diagnóstico fue mayor en los hombres que en las mujeres (Gráfica 1).

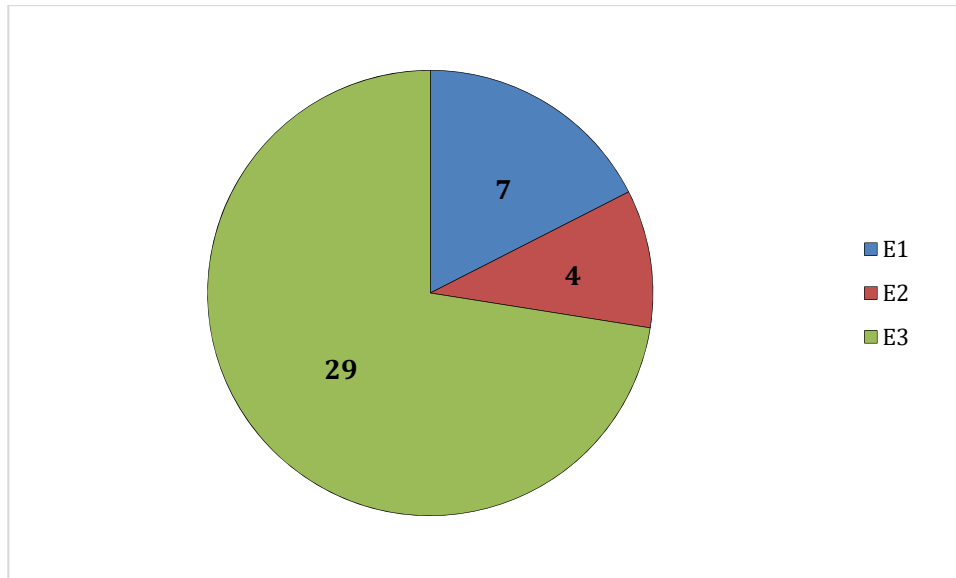


Gráfica 1. Edad de hombres y mujeres con diagnóstico de CUCI.

De acuerdo a la clasificación de Montreal, los pacientes clasificados en S1 fueron 27, S2 6 y S3 7; 29 en clasificación E3, 4 en E2 y 7 en E3. Como se puede apreciar, la clasificación que más prevaleció fue S1E3. (Gráfica 2 y 3).

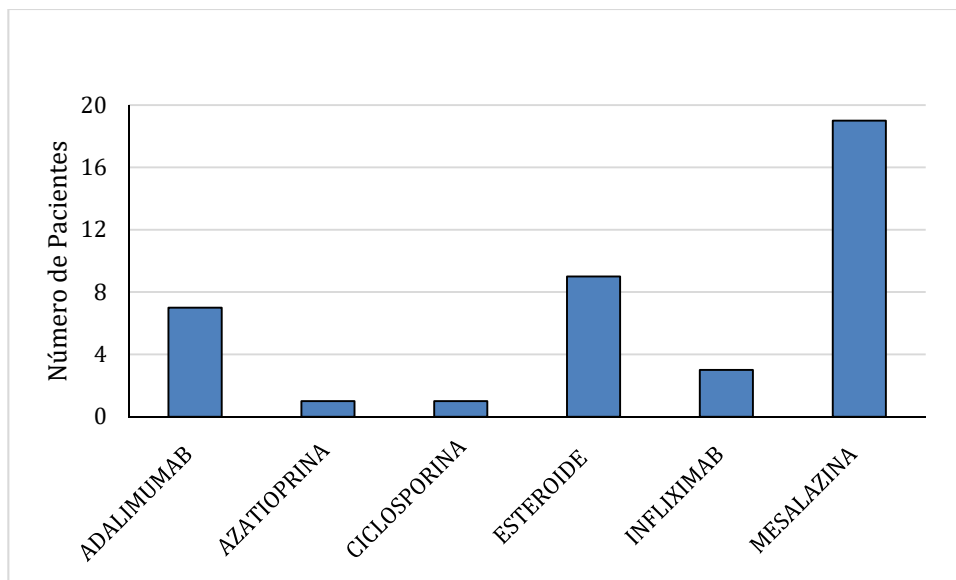


Gráfica 2. Paciente con diagnóstico de CUCI según la Clasificación de Montreal.



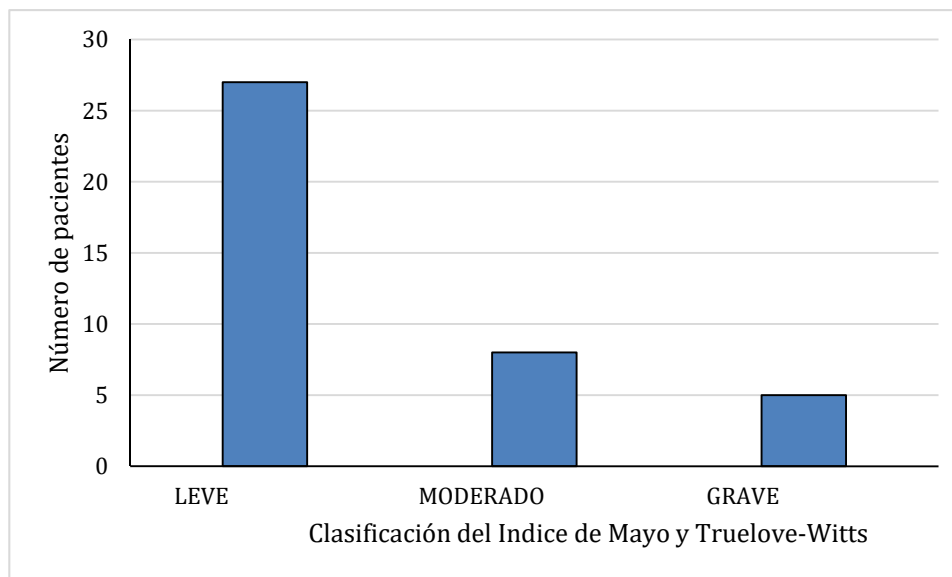
Gráfica 3. Paciente con diagnóstico de CUCI según la Clasificación de Montreal.

Con respecto a los tratamientos utilizados en los pacientes, la mesalazina fue la más indicada con 19 pacientes bajo tratamiento con este medicamento, seguido de los esteroides con 9 y en menor número el adalimumab e infliximab con 7 y 3 respectivamente. La ciclosporina y la azatioprina sólo se utilizaron en dos diferentes pacientes (Gráfica 4).



Gráfica 4. Tratamientos a los que son sometidos los pacientes con CUCI.

De acuerdo a la severidad por clasificación de índice de Mayo y Truelove - Witts, se encontró que la mayor parte de la población tiene una afección de la enfermedad leve con 27 pacientes seguidos de moderado y grave con 8 y 5 respectivamente (Gráfica 5).



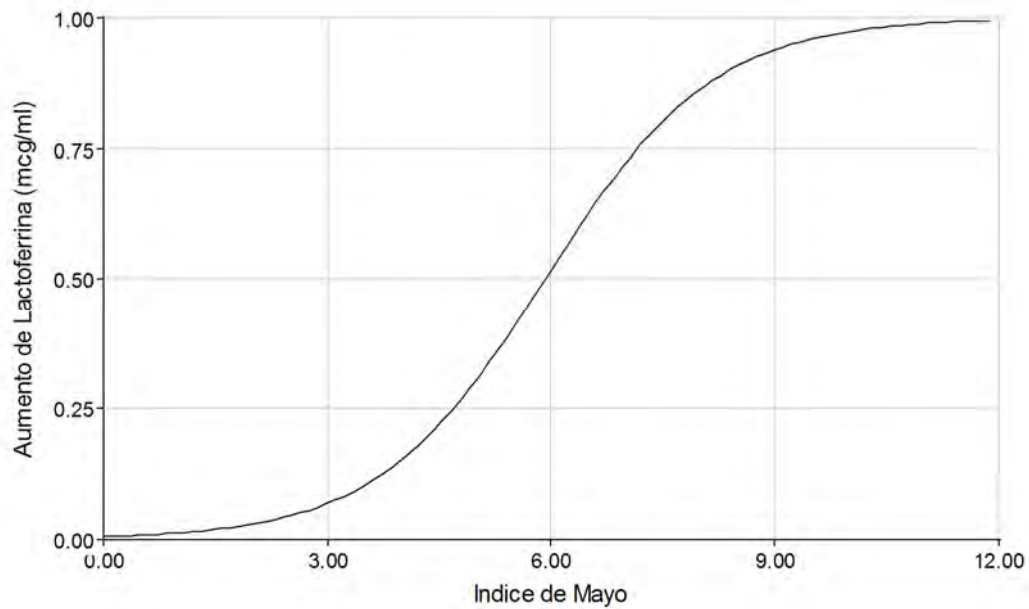
Gráfica 5. Número de pacientes clasificados por el índice de Mayo y de Truelove - Witts

En el modelo de regresión logística se observa que hay diferencias en el aumento de los índice de actividad de la clínica Mayo, el índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS) y el índice de Truelove y Witts y entre la probabilidad de aumento de los niveles de lactoferrina en pacientes del hospital Lic. Adolfo López Mateos siendo estos mayores conforme incrementan los niveles de los índices (Tabla 1, gráficas 6, 7 y 8). Esto sugiere que existe una relación entre los niveles de lactoferrina fecal y el grado de severidad de colitis ulcerativa crónica inespecífica determinado por los índices antes mencionados.

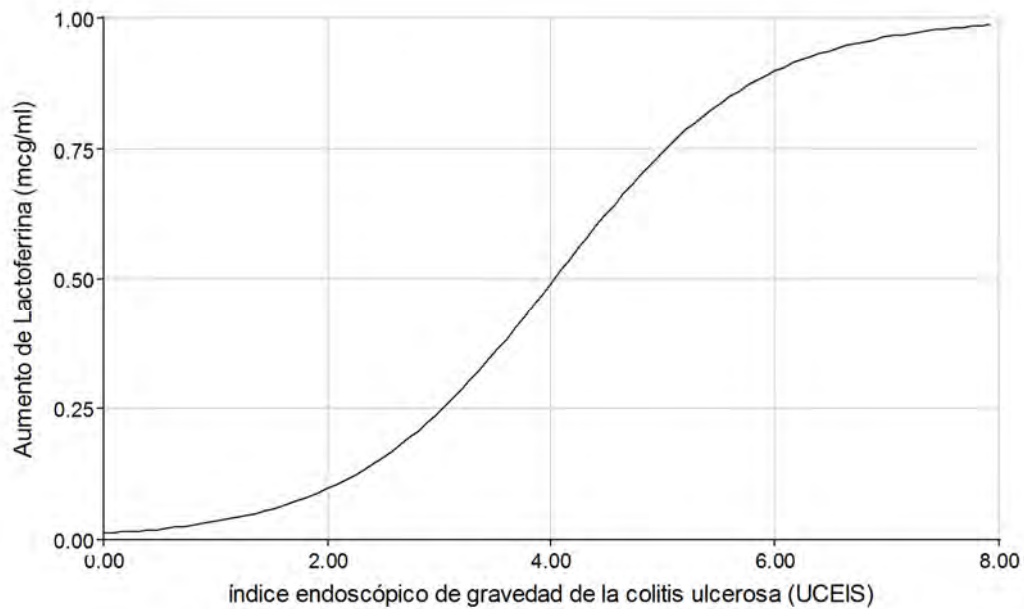
Parámetros	Estimado	EE	Wald- χ^2	Odd ratio	<i>p</i>
Constante	-5.27	1.46	13.03	0.01(0.0029-0.09)	0.0003(a)
Índice de Mayo	0.89	0.28	10.24	2.45(1.41-4.23)	0.0014(a)
Constante	-4.43	1.18	14.1	0.01(0.0012-0.12)	0.0002(a)
Índice de UCIES	1.1	0.32	11.71	3 (1.6-5.62)	0.0006(a)
Constante	-9.34	2.58	13.05	0.00008(0.00005-0.01)	0.0003(a)
Índice de Truelove y Witts	1.1	0.18	11.14	1.84 (1.29-2.64)	0.0008(a)

La letra (a) indica diferencias significativas entre los parámetros ($p \leq 0.05$).

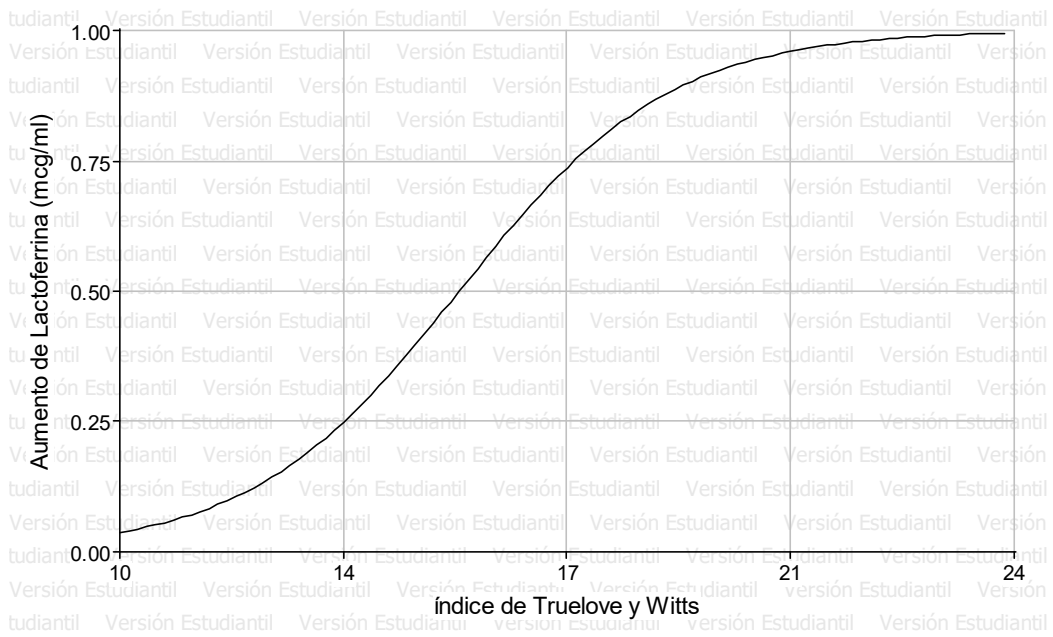
Tabla 1. Estimados del análisis de regresión logística para los efectos de los índice de actividad de la clínica Mayo, el índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS) y el índice de Truelove y Witts en pacientes del hospital Lic. Adolfo López Mateos en la probabilidad de aumento de los niveles de lactoferrina fecal.



Gráfica 6. Curva de probabilidad del aumento de lactoferrina (mcg/ml) con el aumento del índice de actividad de la Clínica de Mayo para valores de x entre 0 y 12.



Gráfica 7. Curva de probabilidad del aumento de lactoferrina (mcg/ml) con el aumento del índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS) para valores de x entre 0 y 8.



Gráfica 8. Curva de probabilidad del aumento de lactoferrina (mcg/ml) con el aumento del índice de Truelove y Witts para valores de x entre 10 y 24.

DISCUSIÓN

La lactoferrina se incrementa significativamente en CUCI y EC comparado con controles.¹⁵ Varios estudios sobre diagnóstico diferencial de condiciones inflamatorias intestinales apuntan a que la lactoferrina es un marcador factible de inflamación intestinal con una sensibilidad de 90% y especificidad de 98%.^{11,14}. En nuestro estudio pudimos comprobar que la lactoferrina se encuentra relacionada con el nivel de severidad del CUCI por lo que aunado a lo referido en la literatura donde los porcentajes de sensibilidad y especificidad son altos demuestran la utilidad que podría tener la lactoferrina en pacientes con esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) es una enfermedad que se presenta en su mayoría en etapas leves en el Hospital Regional Adolfo López Mateos. Se observó que en nuestra población afecta más a hombre que a mujeres sin embargo se presenta en edades más tempranas en la mujer. Los índices de severidad como el de la clínica Mayo y el de Truelove – Witts se utilizan como una herramienta clínica para poder estadificar a los pacientes con CUCI. La lactoferrina fecal, glucoproteína que potencialmente es utilizable como un marcador no invasivo y económico demostró estar en relación con el grado de severidad de colitis ulcerativa crónica inespecífica determinado por los índices antes mencionados. Por lo que concluimos que sería un marcador útil en la estadificación y seguimiento de los pacientes con CUCI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad inflamatoria intestinal: una perspectiva global: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología, junio de 2009.
2. Sandoval E, Bosques F. Enfermedad inflamatoria intestinal: realidad en México. *Rev Gastroenterol Mex*; 73: 2, 2008
3. Yamamoto T, Shiraki M. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. 2014;485–91.
4. Rodríguez-leal GA. Enfermedad inflamatoria intestinal : Epidemiología y patogénesis. 2001;8.
5. Castillo D, Rosas J, Vicente J et al. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Méd Quir* 2005; 2:10-20.
6. Gomollón F, García S, Sicilia B et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1-90
7. Nguyen S, Palmer R, Travis S. Endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease. *Curr gastr Rep* 2015; 17:50
8. Dignass A, Lindsay J, Sturm A et al. Segundo consenso europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y manejo de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Mex*.2015;80:32-73)
9. Masoodi I, Kochhar R, Dutta U, Vaishnavi C, Prasad KK, Vaiphei K, et al. Fecal lactoferrin , myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. 2009;24(September 2006):1768–74.).
10. Sipponen T, Savilahti E, Kolho K, Nuutinen H, Turunen U, Fa M. Crohn ' s Disease Activity Assessed by Fecal Calprotectin and Lactoferrin : Correlation with Crohn ' s Disease Activity Index and Endoscopic Findings. 2008;14(1):40–6.;
11. Gisbert JP, González-lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. 2007;30(3):117–29.).
12. Walker ÁTR, Land ML, Kartashov A, Saslowsky TM, Lyerly DM, Boone JH, et al. Fecal Lactoferrin Is a Sensitive and Specific Marker of Disease Activity in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. 2007;(1):414–22.
13. Kane S V, Ph MS, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, et al. Fecal Lactoferrin Is a Sensitive and Specific Marker in Identifying Intestinal Inflammation. 2003;98(6).).
14. Angriman I, Scarpa M, Incà RD, Basso D, Ruffolo C, Polese L, et al. Enzymes in feces : Useful markers of chronic inflammatory bowel disease. 2007;381:63–8.).
15. Zhou X, Xu W, Tang X, Luo L, Tu J, Zhang C, et al. Fecal lactoferrin in discriminating inflammatory bowel disease from Irritable bowel syndrome : a diagnostic meta-analysis. 2014;14(1):1–8.;
16. Beniwal P, Harrell L. The Status of Diagnostic Markers for Inflammatory Bowel Disease. 2010;479–84.