



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS:

"ASOCIACIÓN ENTRE EOSINOFILIA EN SANGRE PERIFÉRICA Y
TISULAR EN BIOPSIAS DE COLON CON EL ÍNDICE DE ACTIVIDAD
DE COLITIS ULCEROSA PEDIÁTRICA (PUCAI) AL DIAGNÓSTICO EN
NIÑOS ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA"

PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. JOCELYN RUISECO DUARTE

ASESOR DE TESIS:

DRA. MIRIAM SOSA ARCE

COLABORADOR:

DR. VICTOR MANUEL MONROY HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2018





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.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	3
Resumen.....	5
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Justificación.....	29
Planteamiento del problema.....	30
Pregunta de investigación.....	31
Hipótesis.....	31
Objetivos.....	31
Material y métodos.....	32
Criterios de selección.....	32
Tamaño de la muestra.....	33
Variables.....	34
Descripción general del estudio.....	48
Plan de análisis.....	49
Aspectos éticos.....	50
Recursos.....	51
Factibilidad.....	51
Difusión de resultados.....	51
Resultados.....	52
Discusión.....	60
Conclusiones.....	62
Bibliografía.....	63
Hoja de recolección de datos.....	67
Carta de consentimiento bajo información padre o tutor.....	69
Carta de Asentimiento autorizada por el menor (niños mayores de 7 años).....	71
Anexos.....	73

ABREVIATURAS

- 5-ASA:** Ácido 5-aminosalicílico
- 6-MMP:** 6-metil mercaptopurina
- 6-MP:** 6-Mercaptopurina
- 6-TGN:** 6-tioguanina nucleótido
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- AIEC:** *Escherichia coli* adherente-invasiva
- ARN:** Ácido ribonucleico
- ASCA:** Anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*
- AZA:** Azatioprina
- BSPGHAN:** Sociedad Británica de Gastroenterología Pediátrica Hepatología y Nutrición
- CCR7:** Quimiocina receptor 7
- CDH1:** Cadherina 1
- CEP:** Colangitis esclerosante primaria
- CESAME:** Cánceres y riesgos asociados con enfermedades inflamatorias intestinales en Francia
- CsD:** Células dendríticas
- CU:** Colitis ulcerosa
- DAP:** Proteína asociada a muerte 1
- DE:** Desviación estándar
- EC:** Enfermedad de Crohn
- ECCO:** Organización Europea de la Enfermedad de Crohn y Colitis
- EGC:** Enfermedad Granulomatosa Crónica
- EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- EoE:** Esofagitis eosinofílica
- ESP:** Eosinofilia en sangre periférica
- ESPGHAN:** Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica Hepatología y Nutrición
- Fab:** Fragmento de unión a antígeno
- FDA:** Administración de alimentos y medicamentos (por sus siglas en inglés)
- GI:** Gastrointestinal
- GNA12:** Subunidad de proteína de unión a nucleótido de guanina alfa-12
- HNF4A:** Factor nuclear 4 alfa del hepatocito
- IgG1:** Inmunoglobulina G1

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleucina

ILC: Células linfoides innatas

IRF5: Factor regulador 5 del interferón

IV: Intravenoso

JAK2: Janus quinasa 2

LAMB1: Subunidad laminina beta 1

LSP1: Proteína específica de linfocitos 1

MAb: Anticuerpo monoclonal

MAdCAM1: Molécula de adhesión celular dirigida a la mucosa 1

MEI: Manifestaciones extraintestinales

MTX: Metotrexato

NF-AT: Factor nuclear de las células T activadas

NF-κ B: Factor nuclear kappa B

NICE: Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención

p-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos patrón perinuclear

PCR: Proteína C reactiva

PUCAI: Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica (por sus siglas en inglés)

RMP: Razón de momios para prevalencia

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

TGB-β: Factor de crecimiento transformador beta

Th: Linfocitos T colaboradores

TLR: Receptores tipo Toll

TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa

TSLP: Linfopoyetina estromal tímica

UCEIS: Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerosa (por sus siglas en inglés)

VEO-EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal de Inicio Muy Temprano (VEO= Very Early Onset)

VSG: Velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

Asociación entre eosinofilia en sangre periférica y tisular en biopsias de colon con el índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) al diagnóstico en niños atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza”

Introducción: La colitis ulcerosa (CU) es una inflamación difusa de la mucosa del colon, en niños típicamente se presenta como pancolitis², con un curso clínico de remisión y recaídas. La etiología está influenciada por factores genéticos, microbiológicos, ambientales e inmunológicos¹²; los eosinófilos son células proinflamatorias involucradas en la patogénesis de la CU, se consideran marcadores de gravedad clínica e histológica, y pueden ser un factor predictivo en la modificación del tratamiento.²⁷

Objetivo: Identificar si existe asociación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa con la eosinofilia en sangre periférica y/o tisular en biopsia de colon en niños con colitis ulcerosa al momento del diagnóstico.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, encuesta transversal y retrospectivo. Tamaño de muestra para una proporción: 38 niños (IC 95%). Se incluyeron niños con diagnóstico de CU establecido entre el 1er mes de vida y los 16 años, atendidos de enero de 2011 a junio de 2018 en el Servicio de Gastroenterología pediátrica de la UMAE HG “Dr. Gaudencio González Garza” CMN La Raza. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos. Nivel de riesgo estimado: sin riesgo.

Análisis estadístico: Para las diferentes variables se calcularon como medida de resumen: media, mediana o frecuencia y como medidas de dispersión: percentilas o desviación estándar. La diferencia estadística para variables cuantitativas de distribución normal se calculó con t de Student. La diferencia entre grupos para variables cuantitativas de libre distribución se calculó con U de Mann-Whitney, y para variables cualitativas X^2 de Fisher para dicotómicas y X^2 lineal por lineal para ordinales. La fuerza de asociación se calculó mediante razón de momios para prevalencia. La asociación causal entre 2 o más factores y la eosinofilia periférica o tisular en biopsias de colon en niños con CU, se exploró mediante el análisis de regresión logística múltiple. Para las variables con significancia estadística se calculó el impacto potencial mediante la fracción etiológica poblacional y fracción etiológica en expuestos.

Resultados: El tamaño de muestra calculado fue de 38 niños con diagnóstico de CU, en donde el género femenino se presentó en 21 pacientes (55.3%), la media de la edad al momento del diagnóstico fue de 10.2 años (± 4.3), 8 niños (21.1%) tenían menos de 6 años al momento del diagnóstico. El 10.5% (n=4) tuvo antecedente de familiar de EII. Se calcularon medias y DE para peso (33.34 ± 14.39), talla (136.53 ± 23.45), e IMC (17.03 ± 3.55), y por estado nutricional 10 niños (26.3%) tuvieron desnutrición crónica armonizada, y 9 niños (23.7%) desnutrición aguda. Para el puntaje PUCAI se calculó media y DE (53.94

± 13.31), predominando en la población una actividad de CU moderada presentándose en 27 niños (71.1%). El fenotipo de enfermedad que predominó de acuerdo con la clasificación de Paris fue Pancolitis (E4) en 29 niños (76.3%). De acuerdo con la Clasificación de Mayo para CU el grado de actividad endoscópica que predominó fue enfermedad moderada en 63.2% de la población (n=24), y con UCEIS el grado de actividad que predominó en la población fue leve 60.5% (n=23). En cuanto a la actividad histológica reportada en las biopsias de colon 15 niños (39.5%) tuvieron actividad moderada, y 14 niños (36.8%) actividad severa. La prevalencia global para eosinofilia periférica en niños con CU fue de 39.5% (n=15), y para eosinofilia tisular fue de 36.8% (n=14); en niños con actividad severa de CU (PUCAI >65) la prevalencia de eosinofilia periférica fue de 60% (n=6) y para eosinofilia tisular fue de 20% (n=2); en niños con actividad leve a moderada de CU (PUCAI <65) la prevalencia de eosinofilia periférica fue de 32.1% (n=9) y para eosinofilia tisular fue de 42.8% (n=12). Conforme al puntaje de PUCAI (<65 vs ≥65) se encontró diferencia estadísticamente significativa para: hemoglobina (p=0.20), número de plaquetas (p=0.46), albúmina (p= 0.33), número de eosinófilos en sangre periférica (p= 0.044), para requerir tratamiento con Metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día (p=0.45) e Infliximab (p=0.19), así como para la resistencia a corticosteroide (p=0.19). Se encontró asociación estadísticamente significativa para eosinofilia periférica con trombocitosis con RMP de 5.33 (IC 95% 1.15-24.68) y para actividad moderada a severa por clasificación de Mayo para CU con RMP de 9.33 (IC 95% 1.016-85.69). Para eosinofilia tisular en biopsias de colon únicamente se encontraron como factor de protección, la hipoalbuminemia con RMP 0.24 (IC 95% (0.05-0.99), y PCR elevada con RMP de 0.19 (IC 95% 0.038-0.95), sin factores asociados para eosinofilia tisular. Al realizar el análisis de regresión logística múltiple la presencia de eosinofilia periférica se explica únicamente en 44.4% por la trombocitosis (RMP=9.903 IC 95% 1.098-89.352 p=0.41). En el análisis multivariado la actividad endoscópica moderada a severa encontrada como asociación en análisis bivariado, no fue estadísticamente significativo (RMP=7.47 IC 95% .336-166).

Conclusiones: No se encontró asociación entre la eosinofilia periférica y/o tisular con el grado de actividad de la enfermedad por PUCAI. La trombocitosis y la actividad endoscópica moderada a severa por clasificación de Mayo se identificaron como factor de riesgo para eosinofilia periférica en el análisis bivariado, sin embargo, por análisis multivariado únicamente se identificó a la trombocitosis como factor asociado a eosinofilia periférica. La hipoalbuminemia y la PCR elevada se identificaron como factores protectores para eosinofilia tisular en el análisis bivariado. La variable con mayor influencia y que se asoció con eosinofilia periférica en niños con CU fue la trombocitosis.

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) se caracteriza por inflamación difusa de la mucosa, limitada al colon, que se extiende proximalmente desde el recto, con una gravedad y extensión variables, en los niños la CU típicamente afecta la totalidad o la mayor parte del colon (pancolitis)²; aunque no se conocen los datos precisos de epidemiología en México, la incidencia de la enfermedad parece estar en aumento en el mundo en los últimos años, principalmente en los países occidentales⁴.

La etiología de la CU sigue siendo desconocida, sin embargo, se ha demostrado la influencia de factores genéticos, microbiológicos, ambientales e inmunológicos en el desarrollo de esta, el curso clínico de la enfermedad es impredecible, y se caracteriza por episodios de remisión y recaídas o exacerbaciones.¹²

El diagnóstico de CU se puede realizar con base en la sospecha clínica apoyado con los hallazgos macroscópicos por colonoscopia y las características histológicas típicas.¹⁷

Actualmente, el tratamiento médico incluye amino-salicilatos, corticoesteroides e inmunomoduladores, y recientemente se ha empleado terapia biológica con agentes anti-TNF- α para el tratamiento de pacientes que son refractarios al tratamiento médico convencional; la elección de la terapia se basa principalmente en la extensión de la enfermedad y la gravedad de la inflamación. Hasta el 25% del total de pacientes con CU llegan a requerir una colectomía debido a una inflamación grave y continua, que no responde al tratamiento médico.²¹

Los eosinófilos son células proinflamatorias potentes que producen y liberan varias proteínas citotóxicas, citoquinas, metabolitos de oxígeno reactivos y leucotrienos, estas células están involucrados en la patogénesis de la colitis ulcerosa, por lo que se han considerado como marcadores de la gravedad clínica e histológica de la enfermedad y, por lo tanto, pueden ser un factor predictivo en la necesidad a corto plazo de modificación en el tratamiento.²⁷

ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico inmunomediado que afecta principalmente al tracto gastrointestinal, incluye colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y EII no clasificada; el diagnóstico de EII en pacientes pediátricos se basa en la evaluación endoscópica de niños con antecedentes de dolor abdominal, diarrea, insuficiencia de crecimiento y niveles elevados de marcadores de inflamación.¹

Aunque la EC y la CU presentan inflamación crónica del tracto gastrointestinal (GI), con cursos recurrentes y remitentes, también hay claras diferencias entre estas entidades. La EC puede involucrar cualquier segmento del tracto GI, las úlceras aftoides y serpiginosas pueden verse endoscópicamente, típicamente en una naturaleza fragmentada (lesiones en parches), las células inflamatorias agudas y crónicas están presentes histológicamente, siendo el granuloma epitelioides no caseificante una característica, aunque no universal; los niños con mayor frecuencia tienen compromiso ileocolónico, y hasta dos tercios tienen afectación del tracto gastrointestinal superior en el momento del diagnóstico, también pueden aparecer manifestaciones peri-orales, o enfermedad perianal (que pueden incluir marcas cutáneas anales, fisuras, fístulas o abscesos perianales), aunque la mayoría de los niños tienen cambios inflamatorios no complicados en el momento del diagnóstico, un número desarrolla una enfermedad estenosante o fistulizante con el tiempo. En general, estos patrones difieren en gran medida de los observados en la EC de inicio en adultos, la afectación ileal tiende a ser más común, mientras que la afectación del tracto gastrointestinal superior es poco común en adultos. Por el contrario, la CU se caracteriza típicamente por inflamación colónica continua que se extiende proximalmente desde el recto a una distancia variable, los hallazgos histológicos incluyen inflamación superficial junto con cambios estructurales, la afectación pancolónica está presente en la mayoría de los niños en el momento del diagnóstico, con un pequeño número de pacientes con enfermedad del lado izquierdo y una minoría con proctitis aislada. Muchos niños con afectación inicial de la enfermedad restringida tienen una extensión posterior a la enfermedad pancolónica, en contraste, se observan diferentes patrones de enfermedad en la CU de inicio en la adultez: la proctitis y la enfermedad limitada del lado izquierdo se observan con mayor frecuencia, con tasas bajas de enfermedad pancolónica, mientras que la extensión se observa con poca frecuencia.²

La incidencia de la EII, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa ha variado en todo el mundo occidental, pero ahora parece haber alcanzado un nivel estable, mientras que otras áreas con una incidencia previamente baja informan un número cada vez mayor. En las últimas décadas, se han introducido nuevos enfoques terapéuticos, incluida la intervención temprana con inmunomoduladores y productos biológicos, en cierto sentido, no solo han llevado a una reducción en la tasa de mortalidad, sino que también han ofrecido la posibilidad de una modificación favorable en la historia natural de la EII, que incluye reducir el riesgo de la cirugía. Existe una variación significativa en las tasas de incidencia y prevalencia de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa dentro y entre las regiones geográficas, para pacientes adultos, las tasas de incidencia varían entre 0.1 - 20.2 para la enfermedad de Crohn y 0.5 - 31.5 por 100 000 personas-año para la colitis ulcerosa, mientras que la tasa de incidencia de EII en pediatría varía de 0.24 a 13.3 por 100,000 personas-año. Además, las estimaciones de prevalencia de EII continúan aumentando y ahora están en el rango de 2,5 a 3 millones de personas en Europa y 1-1,5 millones en América del Norte.³

La mayor incidencia y prevalencia de EII se ha señalado en el norte de Europa, Reino Unido y Estados Unidos de América, que son las regiones geográficas a las cuales se ha ligado históricamente, sin embargo, en los últimos años se ha informado un aumento en la incidencia y prevalencia de EII en otras áreas del mundo como lo son Europa central, Europa del sur, Asia, África y Latinoamérica. En los Estados Unidos de América, la incidencia de CU es de 2.2 a 14.3 casos, la de EC es de 3.1 a 14.6 y la prevalencia de CU es de 37 a 246 y la EC de 26 a 201 por año y por 100 mil habitantes. En Europa, la incidencia es mayor, con aproximadamente 8.7 a 11.8 para CU y de 3.9 a 7 para EC, por 100 mil habitantes; en este continente, las tasas de CU y EC son 40% y 80% más altas en el norte que en el sur, respectivamente. En América Latina existen pocos informes sobre la epidemiología de EII, aunque se ha sugerido una menor incidencia y un curso de enfermedad más leve. En Puerto Rico, se ha informado una incidencia de 12.5 para CU y 5.9 para EC por 100 mil habitantes, por año. En México, recientemente se publicó un aumento en la incidencia de CU en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la última década, con 76 pacientes adultos diagnosticados por año, comparada con la década anterior, con promedio de 28 pacientes por año. La incidencia de EII pediátrica es de aproximadamente 26 por cada 100.000 niños. En México, no existen datos concluyentes, aunque la incidencia de CU se cree estar entre 0.2% a 4.89%.⁴

El registro pediátrico español refiere un aumento de incidencia en los últimos veinticinco años de 2,51 casos por 100.000 habitantes y año, en pacientes menores de 18 años hasta el año 2010. Se calcula que aproximadamente un 30% de los casos de EII aparecen antes de los 20 años, aunque los menores de 5 años suponen menos de un 5% del total de casos. La prevalencia global se estima en 0,4%.⁵

Aproximadamente el 20% de todos los pacientes con colitis ulcerosa son diagnosticados en la infancia (≤ 18 años) con una incidencia entre 1 y 4 casos por 100.000/año. La CU de inicio pediátrico suele ser más grave y extensa en el momento del diagnóstico, presentando como pancolitis en 60-80% de los pacientes en comparación con 20-30% de los pacientes diagnosticados como adultos. Aproximadamente el 25-35% de los niños con CU requerirá hospitalización por colitis ulcerosa aguda grave durante un periodo de 3 años después del diagnóstico inicial, aproximadamente el doble de la tasa observada en la enfermedad de inicio en la edad adulta. La CU de inicio pediátrico también es menos sensible a los esteroides en comparación con la CU de la edad adulta, con una tasa más alta refractaria a los esteroides (34% frente a 29%), además, las tasas de colectomía a 10 años en pacientes pediátricos varían del 30% al 40% en comparación con el 15-25% en adultos.⁶

La EII puede presentarse a cualquier edad con un pico temprano de incidencia entre los 15 y los 29 años con un potencial segundo pico en la etapa adulta. Aproximadamente el 25% de los pacientes con EII se presentan durante la infancia y la mayoría de los pacientes con EII con inicio pediátrico debutan en la adolescencia. Los niños con EII no solo padecen los síntomas comunes que se observan en la EII de adultos, como dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea, sino que también corren un alto riesgo de falla para crecer y pubertad retardada. Una de las poblaciones de EII de crecimiento más rápido en los últimos años ha sido aquella con EII de inicio muy temprano (VEO-EII), definida como aquellos que son diagnosticados con una edad menor de 6 años, estos pacientes jóvenes a menudo son diagnosticados inicialmente como enfermedad alérgica pero la agresividad y la histopatología finalmente conduce a un diagnóstico de EII. La VEO-EII constituye el 4-10% de la EII pediátrica. Durante la evaluación de un paciente con VEO-EII, se debe considerar seriamente un síndrome de inmunodeficiencia dada la alta prevalencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con inmunodeficiencia. La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un síndrome de inmunodeficiencia debido a un estallido oxidativo defectuoso, estos pacientes suelen presentar infecciones recurrentes y hasta el 50% de los pacientes tienen afectación gastrointestinal o hepática. La inflamación gastrointestinal a menudo puede simular EC y puede incluir obstrucción de la salida gástrica o enfermedad perianal severa. El síndrome de Wiskott

Aldrich (caracterizado por la tríada de trombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes), la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 1b y el síndrome de Hermansky-Pudlak son otras inmunodeficiencias genéticamente bien definidas que a veces pueden presentarse con una colitis tipo Crohn. Todos los pacientes con VEO-EII deben ser evaluados para inmunodeficiencia en función de su presentación fenotípica. La EII típicamente se conceptualiza como una enfermedad causada por la interacción compleja de un microbioma intestinal alterado y variantes genéticas que aumentan el riesgo de presentarla, actualmente hay más de 160 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que están asociados con el riesgo de desarrollo de EII en adultos, y se ha demostrado que muchos de estos SNP desempeñan un papel similar en la EII de aparición pediátrica. En la VEO-EII la patogénesis se modifica, ya que el hecho de que se describa en síndromes de inmunodeficiencia específicos argumenta sobre el papel potencial de las mutaciones raras y de alto impacto en su desarrollo. Algunas de las pruebas más sólidas para impulsar este concepto de que la VEO-EII es una inmunodeficiencia fue la identificación de los defectos de la vía IL-10. Las mutaciones genéticas en IL-10, IL-10RA e IL-10RB dan como resultado una enterocolitis grave que típicamente incluye enfermedad perianal, aunque estos pacientes tienen algunas infecciones de tejido profundo, artritis y foliculitis, los defectos de señalización de IL-10 representaron un nuevo paradigma de inmunodeficiencia gastrointestinal céntrica que condujo a una fuerte consideración de las causas monogénicas de la VEO-EII.⁷

Actualmente, el factor de riesgo identificable más fuerte para el desarrollo de EII es una historia familiar positiva. La influencia genética está respaldada por tasas de concordancia más altas en gemelos monocigóticos y la mayor incidencia de EII en parientes de primer grado de pacientes afectados. Se ha informado un historial familiar positivo de EII en 1.5-28% y 1.5-24% de los pacientes con EC y CU, respectivamente, las poblaciones blancas tienen una mayor prevalencia de antecedentes familiares de EII (26-33%) en comparación con las poblaciones afroamericanas (9-18%), hispanas (9-16%) o asiáticas (5,9%). Tener un hermano con colitis ulcerosa aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad 4,6 veces, y el riesgo relativo de que un gemelo monocigótico tenga la enfermedad es 95 veces mayor si el otro gemelo se ve afectado. Los estudios de asociación genómica han identificado más de 200 alelos asociados con la enfermedad; sin embargo, se estima que solo el 8.2-13.1% de la heredabilidad de la enfermedad se explica por la variación genética, lo que sugiere que pueden estar involucrados otros factores ambientales y/o epigenéticos. La edad de inicio/diagnóstico se ha comparado en la enfermedad familiar y esporádica y se ha observado que es significativamente más baja en la EII familiar, que oscila entre 22-27 frente a 27-33 años en EC y 22-33 frente a 29-37 años en CU, respectivamente.⁸

Amplios estudios de asociación de genoma y los estudios de asociación de genes candidatos identificaron varios loci de susceptibilidad para CU, incluidos 7 que se superponen con CD (por ejemplo: Genes de vías *IL23*, *NKX2-3* e *IL10*). En un estudio reciente, se han encontrado tres nuevos loci específicos de CU (*HNF4A*, *CDH1* y *LAMB1*) que están implicados en la regulación de la función de barrera a nivel intestinal. En 2011, Anderson y colaboradores, identificaron 29 loci adicionales de riesgo para CU de un metanálisis, *IL1R2*, *IL8RA/B*, *IL7R*, *IL12B*, *DAP*, *PRDM1*, *JAK2*, *IRF5*, *GNAI2* y *LSP1* se propusieron como nuevos genes candidatos importantes en la patogénesis de la CU. Varios genes se asociaron con citocinas y receptores de citocinas, reguladores clave de las vías de señalización mediadas por citocinas, respuesta inmune innata y adaptativa, activación de macrófagos y regulación de la apoptosis. Los genes *PRDM1*, *IRF5* y *NKX2-3* podrían tener un papel clave para la regulación transcripcional en la patogénesis de CU. El gen *GNAI2*, que desempeña un papel fundamental en el conjunto de unión estrecha en las células epiteliales se ha identificado en el locus 7p22. Se ha encontrado una asociación con el gen *DAP* (proteína asociada a la muerte), la expresión de esta proteína quinasa aumenta con la inflamación en la CU y es un regulador negativo de la autofagia, por lo tanto, la asociación con *DAP* sugiere un posible vínculo entre la autofagia y la CU.⁹

Los factores de la dieta también afectan el riesgo de colitis ulcerosa, una dieta alta en azúcar refinado, grasa y carne aumenta el riesgo, mientras que una dieta rica en vegetales reduce el riesgo. La hipótesis de la higiene establece que los hábitos excesivos de higiene en las naciones industrializadas occidentales evitan que los niños tengan una exposición normal a antígenos bacterianos y helmínticos, cambiando así la capacidad de respuesta del sistema inmune. Los datos epidemiológicos proporcionan evidencia indirecta para esta teoría, de la misma manera que lo hace para el asma y las alergias.¹⁰

Las principales vías asociadas con la respuesta microbiana y la inmunidad innata destacadas por los últimos avances en el análisis genético han llevado a un resurgimiento del interés en la microbiota intestinal en la EII, varias pistas epidemiológicas apuntan hacia el papel de la microbiota alterada del huésped en la EII. Los estudios de cohorte y los análisis de casos y controles han demostrado que un mayor tamaño de la familia, exposición temprana a mascotas y animales de granja, y un mayor número de hermanos se asocian inversamente con el riesgo de EII, mientras que la lactancia materna parece ser protectora. Se sabe que todos estos parámetros de la vida temprana son determinantes importantes de la microbiota intestinal en la adultez, lo que otorga credibilidad al papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad (Anexo 1). Los pacientes con EII muestran una disbiosis en su microbiota

luminal, que se caracteriza más consistentemente por una reducción en la diversidad de esta comunidad microbiana en comparación con individuos sanos. Aunque los microorganismos patógenos no se han identificado en todos los escenarios, los fenotipos específicos podrían estar asociados con ciertos desencadenantes microbianos, un agente patógeno más prometedor como agente causal potencial en la EII es la *Escherichia coli* adherente-invasiva (AIEC), por su capacidad de invadir el epitelio y persistir dentro de los macrófagos. Las bacterias pertenecientes al *Firmicutes phylum* a menudo se encuentran menos comúnmente en aquellos con enfermedad de Crohn; en particular, *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria productora de butirato perteneciente al *Firmicutes phylum*, está presente con menos frecuencia en pacientes con EII que los controles sanos y correlaciona inversamente con la gravedad de la recurrencia endoscópica después de la resección; además, esta bacteria mejora la colitis en ratones cuando se administra por vía intragástrica a través de un efecto antiinflamatorio mediado por un aumento de IL-10 y la supresión de IL-17. La dieta a largo plazo aglutina el microbioma intestinal en dos enterotipos: el enterotipo 1 está enriquecido en *Bacteroides spp*, y se correlaciona con una dieta al estilo occidental con alto consumo de proteínas animales y grasas saturadas; el enterotipo 2 está enriquecido en *Prevotella spp.*, y se observa en individuos con una dieta predominante en carbohidratos y fibra, además, los cambios en la dieta a corto plazo alteran la diversidad y la composición de la microbiota intestinal y ofrecen mecanismos plausibles del efecto de la dieta en la EII. El efecto de la microbiota intestinal sobre la EII no se limita a la disbiosis bacteriana y podría haber funciones importantes para los virus, las arqueas y los hongos. Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa se asociaron con la expansión de bacteriófagos pertenecientes a la familia *Caudovirales* independientemente de la disbiosis bacteriana. Por otra parte, en estudios en ratones, respuestas inmunes alteradas a hongos autóctonos en el intestino mediado a través del receptor de la respuesta inmune innata Dectin-1 influyó en la susceptibilidad a la colitis inducida químicamente.¹¹

Los mecanismos que subyacen al desarrollo y la fisiopatología de la EII no se conocen por completo, pero se cree que una respuesta inmune hiperactiva a nivel de la mucosa contra los microorganismos intestinales en individuos genéticamente susceptibles tiene un gran impacto; se ha descubierto que la microbiota intestinal, importante para el desarrollo y la maduración del sistema inmune, se asocia con la patogénesis de la enfermedad, como lo respalda la disbiosis microbiana y la diversidad microbiana reducida, que se observa en pacientes con EII, además, los factores ambientales juegan un papel igualmente importante en la patogénesis global de la EII. La capa de moco y el epitelio intestinal que mantienen la segregación entre la luz intestinal y el sistema inmune de la mucosa representan la primera

barrera física y química que encuentran las bacterias intestinales, los patógenos y los antígenos alimentarios. Los defectos y alteraciones de la barrera mucosa, posiblemente causados por factores ambientales y/o infecciones, dan como resultado un aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual se ha observado en pacientes con EII. Los resultados de amplios estudios de asociación de genoma implican que los defectos de barrera epitelial podrían representar un mecanismo primario para EII, ya que se han detectado polimorfismos de susceptibilidad en genes que codifican proteínas de unión como E-cadherina, proteína de unión a nucleótido de guanina alfa 12 y Zonula occludens-1. Adicionalmente, la expresión defectuosa de péptidos antimicrobianos y cambios en la expresión de proteínas de unión como E-cadherina, β -catenina y claudinas en biopsias intestinales de pacientes con EII, respaldan el papel del deterioro de la barrera en la patogénesis de la EII. Se ha demostrado que varios tipos de células inmunes innatas contribuyen a la patogénesis de la EII, los neutrófilos perpetúan la inflamación intestinal a través del deterioro de la función de barrera epitelial y la liberación de múltiples mediadores inflamatorios; las células dendríticas (CsD) controlan la comunicación entre la inmunidad innata y la adaptativa para mantener la homeostasis. Las CsD están influenciadas por células epiteliales intestinales que producen ácido retinoico, linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y factor de crecimiento transformante (TGF- β), promoviendo el desarrollo de células dendríticas productoras de IL-10 que a su vez estimulan las respuestas antiinflamatorias y la tolerancia, sin embargo, en la EII, el acondicionamiento incorrecto de las células dendríticas, como resultado de la disminución de la expresión de TGF- β y TSLP en la mucosa, así como la disminución de la señalización del ácido retinoico se ha observado durante el estado de enfermedad activa e inactiva. En pacientes con EII, las células dendríticas y los macrófagos de la mucosa muestran una expresión aumentada de receptores tipo Toll (TLR2, y TLR4), CD40 y receptor de quimiocinas CCR7, todos los cuales contribuyen y promueven la inflamación al inducir la producción de citoquinas proinflamatorias, como TNF, IL-1b, IL- 6 e IL-18. Entre las citoquinas proinflamatorias, el TNF, secretado por diversas poblaciones de células del sistema inmune y del estroma, ha sido la estrella de enfoque, esta citocina se considera responsable de amplificar y mantener la inflamación crónica en la EII promoviendo la transcripción de otras citoquinas proinflamatorias, regulando las moléculas de adhesión en el endotelio y la actividad fagocítica de los macrófagos. La familia de células linfoides innatas (ILC) se acumula selectivamente en los tejidos de la mucosa y juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal mediante la inducción de respuestas inmunitarias protectora contra patógenos y la promoción de la integridad del tejido. Las ILC regulan sus respuestas a través de la secreción de citocinas y se sabe que sirven de puente entre el sistema inmune innato y el adaptativo; debido a sus similitudes funcionales con las poblaciones de células CD4 T-colaboradoras (T-helper)

adaptables, se han dividido en subtipos ILC1, ILC2 e ILC3 en función de su capacidad para producir citoquinas asociadas a células Th1, Th2 y Th17 y expresión de linaje que define factores de transcripción de células T, respectivamente. La evidencia reciente indica que las ILC participan en la patogénesis de la inflamación intestinal crónica, como lo indica la importante alteración y la distribución de los diferentes subconjuntos de ILC en la mucosa, en particular ILC1 e ILC3, en pacientes con EII; IL-17 que produce células ILC3, que se caracterizan por su falta de expresión de los receptores de citotoxicidad naturales, aumentan en el íleon inflamado y el colon. Mientras que el sistema inmune innato induce respuestas inflamatorias, el sistema inmune adaptativo juega un papel central en la progresión de los eventos inflamatorios crónicos vistos en la EII. Las células T CD4⁺ activadas por señales específicas de células presentadoras de antígeno, influenciadas por medio de citocinas, se diferencian en células efectoras T-colaboradoras: T-colaboradoras 1 (Th1), T-colaboradoras 2 (Th2), T-colaboradoras 17 (Th17), T-colaboradoras 9 (Th9), o células T-reguladoras. La diferenciación de células T CD4⁺ en linajes de células T efectoras se ha considerado en el pasado como un evento irreversible; sin embargo, ciertas condiciones y estímulos de citoquinas pueden llevar a plasticidad entre subconjuntos de células T. Teniendo en cuenta que ciertos subconjuntos de células T efectoras participan en la cronicidad de la enfermedad, la interferencia con su diferenciación puede ser un posible enfoque para combatir la inflamación crónica (Anexo 2).¹²

Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión de la enfermedad y del grado de actividad, el síntoma más característico es la rectorragia, la diarrea suele ser diurna y nocturna, el número de deposiciones está incrementado y su volumen disminuido en la mayoría de los pacientes debido a la inflamación del recto. Cuando la afectación rectal es intensa, se produce la emisión frecuente de pequeñas cantidades de sangre y moco, aisladas o junto a escasa cantidad de heces líquidas; asimismo, estos pacientes pueden presentar el denominado “síndrome rectal”, término que incluye urgencia, incontinencia y tenesmo rectal (sensación de defecación incompleta), en estos casos, el paciente refiere que al notar la necesidad de defecar solo consigue expulsar moco y sangre. Otros síntomas, tales como dolor abdominal, fiebre o pérdida de peso, se producen de forma prácticamente exclusiva en las formas extensas de la CU. El dolor abdominal se presentará con más frecuencia en hemiabdomen izquierdo y es de tipo cólico, el cual se modifica con la deposición. En la exploración física podemos encontrar en ocasiones a un paciente con aspecto adelgazado, y la presencia de dolor abdominal difuso, a veces con palpación de un asa de sigma engrosada, puede haber fiebre, dolor abdominal intenso con signos peritoneales, taquicardia e hipotensión, siendo estos indicativos de enfermedad grave; por el contrario,

en aquellos enfermos con afectación leve y no extensa, la exploración física puede ser anodina. En los pacientes con CU no es nada fuera de lo común la presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI) en otros órganos y sistemas, se consideran MEI primarias aquellas que afectan a la piel, ojos, articulaciones e hígado. Las entidades específicas más comunes son las artritis periféricas, el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso, la uveítis y la colangitis esclerosante primaria. La prevalencia de MEI en CU varía entre el 15 y el 20%, y es común que los pacientes que han tenido una MEI puedan tener una mayor predisposición a tener otras.¹³

Dentro de las complicaciones asociadas a la CU se encuentra el megacolon tóxico, esta entidad es una complicación grave que se caracteriza por la aparición de un cuadro tóxico sistémico y una dilatación aguda del colon, total o segmentaria (más de 6 cm de diámetro), no obstructiva, debida a la inflamación aguda de todas las capas del colon con necrosis de la mucosa, se presenta con más frecuencia en la CU extensa, su prevalencia ha disminuido en los últimos años, debido al mejor diagnóstico de las colitis graves y fulminantes. Su incidencia en la CU es inferior al 5%. En un número significativo de casos, esta complicación es la manifestación inicial de la EII o se diagnostica en los 2-3 primeros meses. Se observa en pacientes con brote grave que evolucionan a un estado tóxico, con fiebre alta y distensión abdominal. La radiología simple de abdomen nos muestra un colon dilatado y existe riesgo alto de perforación. Se han descrito como factores predisponentes el empleo de anticolinérgicos, opiáceos o antidiarreicos, alteraciones hidroelectrolíticas como la hipopotasemia, y la realización de una colonoscopia o un enema opaco. La mortalidad en estos pacientes depende de la existencia de perforación, de la edad, y de la precocidad o no de la intervención quirúrgica, aunque el tratamiento inicial de estos pacientes es médico, un porcentaje significativo precisará cirugía. La hemorragia masiva es muy poco frecuente y ocurre en menos del 1% de los pacientes con CU; aparece en pacientes con afectación extensa y puede requerir cirugía. La perforación puede presentarse con o sin megacolon asociado, generalmente en pacientes con brotes graves de pancolitis; es más frecuente en el sigmoide. Es la complicación más letal, con cifras de mortalidad cercanas al 50%, si se demora la cirugía. La estenosis es muy rara con los tratamientos actuales de la CU y obliga a excluir un carcinoma o una EC. Los pacientes con CU de larga evolución presentan un mayor riesgo de cáncer colorrectal, habiéndose descrito un riesgo del 2.4% en comparación con la población general. La afectación extensa, confirmado recientemente con datos del estudio CESAME y la enfermedad de larga evolución constituyen los principales factores de riesgo, junto con la existencia de una colangitis esclerosante primaria asociada. Diferentes guías clínicas, incluidas las de la ECCO, aconsejan realizar un cribado endoscópico para la detección precoz de displasia mucosa, a partir

de los 8 años de evolución de colitis extensas y desde el momento del diagnóstico, en caso de presentar una colangitis esclerosante primaria asociada.¹³

Al momento del diagnóstico, cada paciente debe tener una biometría hemática, marcadores de inflamación (PCR o VSG), electrolitos y pruebas de la función hepática, junto con una muestra de heces para pruebas de microbiología. Los marcadores de laboratorio para inflamación crónica pueden ser normales en pacientes con CU distal leve o moderada. La biometría hemática puede revelar trombocitosis como un resultado de la respuesta inflamatoria crónica, anemia que indica gravedad de la enfermedad o cronicidad, y leucocitosis, planteando como posibilidad una complicación infecciosa. En CU, excluyendo proctitis, la PCR se correlaciona ampliamente con la actividad clínica, en pacientes con actividad clínica grave, una PCR elevada generalmente se asocia con una VSG elevada, anemia e hipoalbuminemia; estos se han utilizado como biomarcadores de pronóstico para evaluar la necesidad de colectomía en colitis aguda grave. Niveles de PCR > 10 mg/L después de un año, con diagnóstico de colitis extensa, predicen un mayor índice de necesidad de cirugía. Ni la PCR ni la VSG son lo suficientemente específicas para diferenciar la CU de causas infecciosas o por otras causas, por lo que el diagnóstico inicial de CU requiere la eliminación de causas infecciosas de la colitis sintomática. Las muestras de heces deben cultivarse para patógenos comunes incluyendo pruebas específicas para toxina A y B de *Clostridium difficile*, *Campylobacter spp.*, y *Escherichia coli* 0157:H7. Pueden realizarse pruebas adicionales relacionadas con lo encontrado en la historia clínica, como el análisis de heces en fresco para amibas u otros parásitos. Los marcadores más ampliamente estudiados son los p-ANCA y los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), en la mayoría de las series clínicas se han encontraron p-ANCA positivos hasta en el 65% de los pacientes con CU. De los marcadores fecales de inflamación intestinal, se han evaluado las proteínas derivadas de neutrófilos como calprotectina, elastasa, lisozima y lactoferrina; la calprotectina fecal parece ser el biomarcador más sensible, no invasivo, que refleja la inflamación intestinal en la CU establecida.¹⁴

La extensión de la CU es un factor de importancia junto con el grado de actividad por las implicaciones terapéuticas que conllevan, la clasificación de París del año 2009, un documento de consenso experto que proporciona una modificación pediátrica específica de la clasificación de Montreal para población adulta, que ha resaltado las características fenotípicas que son más comunes o únicas en pediatría, clasificando la CU en: **Rectitis o proctitis (E1)**: cuando solamente está afectado el recto; **Colitis izquierda (E2)**: afectación distal al ángulo esplénico; **Colitis extensa (E3)**: afección distal al ángulo

hepático; y **Pancolitis (E4)**: la afectación incluye ciego; a esta nomenclatura, se añaden los subtipos: **S0**: nunca evolución grave, y **S1**: grave a lo largo de la evolución (Anexo 3).¹⁵

En 2007, se desarrolló y validó un índice de actividad de CU pediátrica (PUCAI) utilizando cohortes de niños reclutados prospectivamente con CU. El PUCAI, sin elementos invasivos, es adecuado para uso longitudinal en ensayos clínicos y para determinar la introducción oportuna de terapia de segunda línea en pacientes graves con CU aguda; es un índice de actividad de la enfermedad de 6 elementos donde se evalúa dolor abdominal diario, hemorragia rectal, consistencia de las heces, cantidad de deposiciones, heces nocturnas y nivel de actividad, con un rango de puntuación de 0-85, un puntaje por debajo de 10 nos habla de remisión de la enfermedad, actividad leve 10-34 puntos, actividad moderada 35-64 puntos, y actividad severa un puntaje ≥ 65 . Hay una respuesta clínicamente significativa cuando el PUCAI disminuye por lo menos 20 puntos (Anexo 4).¹⁶

La íleo-colonoscopia con toma de biopsias es la prueba diagnóstica más importante en la sospecha de CU, los cambios se observan de forma proximal desde el margen anal; característicamente la afección es continua y confluyente. Aunque no hay lesiones patognomónicas en la endoscopia, el aspecto suele ser patrón continuo de mucosa ulcerada, friable, con erosiones y pérdida del patrón vascular, en etapas crónicas son característicos el aspecto tubular del colon y pseudopólipos de mucosa. La literatura más reciente sugiere realizar colonoscopia o rectosigmoidoscopia para toma de biopsias en el contexto de un paciente con recaída, refractariedad al tratamiento, así como para toma de biopsias para seguimiento. Para realizar el diagnóstico histológico, es necesario realizar múltiples biopsias de al menos 6 segmentos del colon: íleon terminal, ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto, estas deben ser tomadas de sitios con actividad y sin actividad endoscópica evidente, las biopsias deben ser fijadas en formaldehído y separadas en viales de los diferentes segmentos. El diagnóstico microscópico de la CU se basa en la distorsión de la arquitectura de las criptas, infiltrado inflamatorio difuso con plasmocitosis basal, datos de criptitis, con ramificación de las criptas y abscesos crípticos, así como depleción de mucina por disminución de las células caliciformes. Hasta en 20% de pacientes con CU fulminante pueden observarse úlceras penetrantes hasta la muscular propia; el hallazgo de plasmocitosis basal suele ayudar a la diferenciación entre CU y una colitis infecciosa por la frecuencia de estas células: 63% contra 6%, respectivamente.¹⁷

La endoscopia juega un papel fundamental en el diagnóstico de la CU, y es extremadamente valiosa para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos. Se han establecido una gran variedad de clasificaciones endoscópicas, el Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerosa (UCEIS por sus siglas en inglés) utiliza el patrón vascular, sangrado y ulceración, cada uno de los parámetros con 3 o 4 niveles de severidad para capturar la variedad de hallazgos endoscópicos, este es el primer índice de severidad endoscópico validado (Anexo 5). Las características endoscópicas de enfermedad leve son eritema, congestión vascular de la mucosa y pérdida visible del patrón vascular. La colitis activa moderada se caracteriza por pérdida completa del patrón vascular, sangre adherida a la superficie de la mucosa y erosiones, usualmente con una apariencia granular de la mucosa y friabilidad de esta. La colitis severa se caracteriza por sangrado espontáneo y ulceración. El total de los valores en el índice es la suma de las 3 descripciones del área más afectada del colon, tiene un rango de puntuación de 0-8, clasificándose en: remisión (0-1 puntos); actividad leve (2-4 puntos); actividad moderada (5-6 puntos); y actividad severa (7-8 puntos).¹⁸

La clasificación de Mayo es una escala combinada endoscópica y clínica utilizada para evaluar la gravedad de la CU, este puntaje fue propuesto por primera vez por Schroeder et al. en 1987 en un ensayo clínico de fármacos 5-ASA en la CU y se ha utilizado en varios ensayos clínicos y prácticas clínicas posteriores. El puntaje de Mayo es un compuesto de subcategorías de cuatro categorías, incluida la frecuencia de las deposiciones, el sangrado rectal, los hallazgos de rectosigmoidoscopia flexible o colonoscopia, y la evaluación global del médico, con un puntaje total que va de 0-12; dentro del componente endoscópico del puntaje de Mayo, se da un puntaje de 0 para la mucosa normal o la CU inactiva, mientras que se da un puntaje de 1 para la enfermedad leve con evidencia de friabilidad leve, patrón vascular reducido y eritema de la mucosa; un puntaje de 2 es indicativo de enfermedad moderada con friabilidad, erosiones, pérdida completa del patrón vascular y eritema significativo; y un puntaje de 3 indica ulceración y sangrado espontáneo. La cicatrización de la mucosa se ha definido como una puntuación endoscópica Mayo de 0 o 1 en ensayos de terapias biológicas en la CU.¹⁹

La histología juega un papel importante en el diagnóstico de la CU y puede servir como una herramienta importante para determinar la respuesta a la terapia. Se han desarrollado múltiples sistemas de índices histológicos para cuantificar la microinflamación colónica observada en muestras de tejido obtenidas durante la colonoscopia de manera categórica o numérica. Dichas herramientas determinan el grado de infiltración de células inflamatorias agudas o crónicas, la presencia o ausencia de distorsión

arquitectónica de las criptas colónicas y la integridad del epitelio colónico. El primer índice histológico utilizado en los ensayos clínicos para CU fue el índice de Truelove y Richards que fue descrito en 1956 y es el índice más utilizado (Truelove 1956). Esto fue seguido por la puntuación de Matts que se describió en 1961 y se aplicó a una serie de 126 biopsias que muestran que había una relación directa entre la actividad endoscópica e histológica (Matts 1961). De manera similar, el puntaje de Watts mostró que un patrón vascular de la mucosa preservado es casi siempre indicativo de enfermedad microscópicamente inactiva (Watts 1966). La puntuación inicial de Riley se describió por primera vez en 1988 como un instrumento evaluativo que se usó como resultado para determinar la cicatrización de la mucosa en un ensayo controlado aleatorio que comparó mesalamina de liberación retardada con sulfasalazina recubierta entéricamente y placebo como terapia de mantenimiento para la CU clínicamente inactiva, en este estudio, dos patólogos cegados graduaron independientemente la inflamación de acuerdo con el IRS de cinco niveles que clasificaron subjetivamente las muestras de tejido en función del grado de inflamación crónica y destrucción del tejido (Riley 1988). Posteriormente, Riley en 1991 describió el puntaje de Riley ampliamente utilizado, en un ensayo clínico diseñado para predecir la recaída en pacientes con CU inactiva tanto clínica como endoscópicamente, este puntaje incorpora seis características histológicas comúnmente usadas para determinar actividad histológica que incluyen: infiltrado de células inflamatorias agudas (neutrófilos en la lámina propia), abscesos de criptas, agotamiento de mucina, integridad epitelial superficial, infiltrado de células inflamatorias crónicas (células redondas en la lámina propia) e irregularidades arquitectónicas de la cripta. Cada característica se clasifica en una escala de cuatro puntos como ninguna, leve, moderada o grave (Riley 1991). El Score de Riley fue modificado por Feagan en el 2005 y se usó como un resultado en un gran ensayo aleatorizado multicéntrico controlado con placebo que evaluó el uso de vedolizumab para el tratamiento de la CU activa. La puntuación modificada de Riley eliminó las características de la cronicidad que se pensaba eran resistentes a la capacidad de respuesta (Feagan 2005). La puntuación de Geboes, que es un índice histológico de uso común para CU, se desarrolló en el 2000 utilizando un modelo de regresión multivariable y dio como resultado un índice compuesto por siete categorías, aunque no se validó formalmente, ha sido evaluada para un acuerdo interobservador y se ha encontrado que es reproducible (Geboes 2000).²⁰

Las recomendaciones de tratamiento se basan en las directrices elaboradas por el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE), las directrices conjuntas producidas por la Organización Europea de la Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO) y la Sociedad Europea de Gastroenterología

Pediátrica Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), estas pautas proporcionan algoritmos muy útiles e integrales, que cubren las eventualidades clínicas más comunes. La mayoría de los pacientes con CU pueden ser tratados de forma ambulatoria, pero con hospitalización necesaria para los casos severos. El principal objetivo del tratamiento de la CU en los niños es lograr el control sintomático máximo posible con efectos secundarios mínimos, al tiempo que permite que los niños funcionen de la manera más normal posible, y busca la curación intestinal más allá del control sintomático simple, para poder tratar de reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo y la cirugía. Los tratamientos pueden considerarse ampliamente como aquellos utilizados para inducir la remisión (en el momento del diagnóstico o para un brote posterior), como los agentes del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), corticosteroides y productos biológicos, y los utilizados para el mantenimiento a largo plazo de la remisión, como agentes 5-ASA, biológicos y tiopurinas. La mayoría de los pacientes con CU de moderada a grave logran la remisión en el tratamiento con esteroides orales, sin embargo, no se recomienda el tratamiento con esteroides para el mantenimiento. La dosis de prednisona debe ser de 1 mg/kg hasta 40 mg una vez al día en la mayoría de los niños. Se recomienda una única dosis total por la mañana para reducir la posible supresión nociva del crecimiento. No existen protocolos de reducción de esteroides universalmente aceptados, pero la guía pediátrica de CU de ECCO proporciona un esquema práctico de reducción de 10 semanas. La dependencia de esteroides se define como la respuesta o remisión con tratamiento con corticosteroides, pero la recurrencia de los síntomas cuando la dosis se reduce o dentro de los 3 meses posteriores a la reducción completa, o si los esteroides no se pueden suspender en 14-16 semanas. Los niños con CU grave necesitarán tratamiento intravenoso con esteroides; la dependencia de los esteroides se puede evitar aumentando la terapia de mantenimiento.²¹

Un consenso para el manejo de CU aguda severa en niños construido por ECCO ha sido respaldado por ESPGHAN y el grupo de trabajo pediátrico de EII de Porto de ESPGHAN, así como el grupo de trabajo de EII de BSPGHAN; todos estos pacientes requieren ingreso hospitalario, y la terapia de primera línea es con esteroides intravenosos: metilprednisolona en una dosis de 1-1.5 mg/kg/ día (hasta un máximo de 60 mg/día) administrada en una o dos dosis diarias divididas. La mayoría de los pacientes responderán a este tratamiento. Cabe destacar que la medicación con 5-ASA puede causar una respuesta "colítica" aguda y debe suspenderse en CU aguda severa y no debe iniciarse en pacientes que no han recibido anteriormente 5-ASA hasta que estén en la fase de recuperación para evitar cualquier contribución que pudieran estar causando a los síntomas colíticos. La introducción oportuna de terapia de segunda línea es muy importante, en niños, Turner y colaboradores, encontraron que las puntuaciones secuenciales de

PUCAI fueron efectivas para identificar a aquellos pacientes que requieren terapia de segunda línea (de rescate), reduciendo la morbilidad y reduciendo la necesidad de colectomía de emergencia. Un puntaje PUCAI > 45 en el día 3 indicó probabilidad de falla a esteroide, con un valor predictivo negativo 94%, y valor predictivo positivo 43%; una puntuación del PUCAI > 65 en el día 5 indicó la necesidad de terapia de rescate con un valor predictivo positivo del 100%, especificidad del 94% y valor predictivo negativo del 78%. La terapia de rescate de segunda línea, en ausencia de megacolon tóxico, implica el empleo de inhibidores de calcineurina (ciclosporina o Tacrolimus) o una terapia biológica (infliximab). Tradicionalmente se usó ciclosporina intravenosa, pero más recientemente, el uso de infliximab se ha incrementado, evitando la necesidad inicial de controlar los niveles de fármaco en la fase aguda; ambos pueden actuar como un puente para establecer tiopurinas. Sin embargo, si la terapia con tiopurina ha fallado previamente, infliximab puede ser el tratamiento preferido ya que ofrece la opción de mantenimiento a largo plazo. La cirugía siempre debe discutirse en una etapa temprana con el paciente y la familia dependiendo de los perfiles e inquietudes individuales, cualquier paciente con CU aguda severa que no responda a los esteroides en el día 3 debe someterse a una evaluación quirúrgica, y esto es obligatorio si se sospecha de megacolon tóxico.²¹

Los corticosteroides se utilizan como terapia de primera línea para la inducción de la remisión en la CU, especialmente en pacientes con falta de respuesta a 5-ASA o con presentación grave. El mecanismo de consiste en inhibir la síntesis y la transcripción de proteínas, lo que finalmente produce una disminución de las citoquinas proinflamatorias, como NF-kappa B, TNF- α , interleucina-1 e interleucina-6. Los efectos adversos, como la supresión suprarrenal, la falla de crecimiento, los efectos cosméticos y de comportamiento, dependen de la dosis y la duración.²²

Los derivados del 5-ASA (ácido 5-aminosalicílico, mesalazina, sulfasalazina) actúan tópicamente en la mucosa gastrointestinal, con un efecto sistémico mínimo, aunque su mecanismo de acción exacto aún no se ha entendido por su complejidad, las vías en las que se sabe que está involucrado incluyen el bloqueo de la producción de IL-1 y el receptor de TNF- α , la inhibición de la ciclooxigenasa y la 5-lipoxigenasa, y el bloqueo de la prostaglandina E2 y leucotrienos proinflamatorios, además de la inhibición de múltiples vías inflamatorias y la supresión del factor nuclear kappa B como un resultado principal; los aminosalicilatos también poseen potentes propiedades antioxidantes y secuestrantes de radicales libres, se utilizan principalmente en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la CU en brotes leves y moderados.²²

El término "inmunomodulador" es utilizado para fármacos con efectos amplios sobre la actividad de linfocitos, que incluyen 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) y metotrexato (MTX). AZA es el profármaco de 6-MP, y los dos medicamentos tienen mecanismos de acción idénticos, pero se dosifican de manera diferente. El mecanismo de acción de 6-MP y AZA es interrumpir la síntesis de ARN y ADN, regulando negativamente las citocinas, la actividad de las células T y las reacciones de hipersensibilidad retardada e induciendo la apoptosis de las células T bloqueando la activación del gen RAC-1. El uso de tiopurinas en la CU como agentes de mantenimiento ahorradores de corticosteroides está establecido desde hace mucho tiempo; un estudio reciente, prospectivo, multicéntrico de registro que analizaba el resultado del uso de tiopurina en niños con CU descubrió que el 50% de los niños con CU iniciando la terapia con tiopurina estaban libres de la enfermedad 1 año después, sin necesidad de terapia de rescate. El metabolismo de AZA /6-MP es una vía compleja bien estudiada en la que la AZA se convierte en 6-MP, y luego en ácido 6-tioico, 6-metil mercaptopurina (6-MMP) y 6-tioguanina nucleótido (6-TGN). Se cree que la fracción de 6-MMP es responsable de los efectos hepatotóxicos de AZA/6-MP. Se considera que el resto 6-TGN es el componente activo, lo que conduce a la ruptura del ADN y a la inhibición de la proliferación de linfocitos.²³

El MTX es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa eficaz tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento en pacientes con CU, en dosis altas, funciona a través de efectos antiproliferativos y citotóxicos mediante la inhibición de dihidrofolato reductasa, lo que lleva a la síntesis de ADN defectuosa y la muerte celular. En dosis bajas, funciona principalmente como un inmunomodulador, el mecanismo de acción implica un aumento de la adenosina, la inhibición de la proliferación celular, la inducción de la apoptosis, y la disminución de la producción de mediadores inflamatorios como la interleucina y los eicosanoides.²³

La ciclosporina es un inmunosupresor que funciona inhibiendo las vías evolutivas de transducción de señales mediante la inhibición de la calcineurina. La inhibición de la acción de la calcineurina da como resultado un bloqueo completo en la translocación del componente citosólico del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT), lo que da como resultado la incapacidad de activar los genes regulados por el factor de transcripción NF-AT, estos genes incluyen los necesarios para la ayuda de células B, como IL-4 y el ligando de CD40, así como los necesarios para la proliferación de células T, como IL-2. La principal preocupación con la ciclosporina es la nefrotoxicidad, incluida la hipertensión, así como los efectos secundarios neurológicos, que incluyen parestesias y convulsiones, posiblemente asociados con

hipomagnesemia o hipocolesterolemia que afectan a la barrera hematoencefálica; por estas razones, la ciclosporina se usa más comúnmente como terapia de inducción a corto plazo (4-8 meses) y como un "puente" para los inmunomoduladores o la cirugía.²³

El tacrolimus es un inmunosupresor macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*, aprobado por primera vez en 1994 para el trasplante de hígado. Su mecanismo de acción está en las células T, evitando la desfosforilación de NF-AT, alterando así la actividad de la calcineurina-calmodulina e inhibiendo la transcripción de IL-2; se ha utilizado para inducir la remisión en pacientes adultos y pediátricos con CU, principalmente como un puente para el tratamiento a largo plazo con tiopurinas, evitando así los efectos secundarios de la inducción de corticosteroides.²³

Dado que muchos pacientes con EII son refractarios al tratamiento con los agentes clásicos, se tuvo la necesidad de desarrollar enfoques terapéuticos novedosos más específicos, en este contexto, los agentes anti-TNF- α , incluyendo Infliximab, Adalimumab, Golimumab y Certolizumab pegol, se introdujeron en la terapia clínica para EII. Infliximab demostró ser eficaz para la inducción y el mantenimiento de la remisión tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa. Los agentes anti-TNF- α pueden combinarse con agentes inmunosupresores tales como azatioprina en la EII; los ensayos clínicos prospectivos mostraron que la terapia de combinación con infliximab y azatioprina es superior para inducir la remisión clínica libre de corticosteroides que la monoterapia tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa. Además, de los agentes anti-TNF α se han desarrollado otras terapias como el bloqueador de integrinas $\alpha 4\beta 7$ vedolizumab para la terapia clínica de EII, así como varios inhibidores nuevos de citocinas (por ejemplo, bloqueadores IL-6/IL-6R e IL-12/IL-23 (Ustekinumab) o Apremilast), moduladores de eventos de señalización de citocinas (por ejemplo, inhibidores de JAK o bloqueadores de SMAD7), inhibidores de factores de transcripción (por ejemplo, GATA3 o ROR γ t) y nuevos agentes anti-adhesión, anti-migración y anti activación de células-T (por ejemplo, integrina $\beta 7$, receptores de esfingosina 1-fosfato e inhibidores de MAdCAM1, terapia reguladora de células T y células madre) todos estas terapias están siendo evaluadas actualmente en ensayos clínicos controlados (Anexo 6).²⁴

Infliximab (Remicade®) actúa inhibiendo la unión de TNF- α con sus receptores, esto da como resultado disminución en la inducción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 e IL-6, esto provoca un descenso en la migración de leucocitos y en la expresión de moléculas de adhesión por células

endoteliales y leucocitos, y da como resultado reducción en la activación de neutrófilos y eosinófilos y descenso de reactantes de fase aguda y otras proteínas hepáticas.²⁵

Adalimumab (Humira®), es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano (MAb) que fue aprobado por la FDA en 2002, es un MAb de inmunoglobulina (Ig) G1 humana recombinante, inhibe la interacción del TNF- α con los receptores de superficie celular p55 y p75, causa cambios en los niveles de moléculas de adhesión que son responsables de la migración de leucocitos. Está indicado para CU de moderada a grave con respuesta inadecuada al tratamiento convencional.²⁵

Certolizumab pegol (Cimzia®) es un anticuerpo monoclonal (MAb), aprobado por la FDA en abril de 2008; es un anticuerpo recombinante de fragmento de unión a antígeno (Fab) contra TNF- α .

Golimumab (Simponi®) es otro MAb IgG1 kappa completamente humano aprobado por primera vez en 2009 por la FDA, fue aislado de un clon de hibridoma producido por ratones transgénicos que se inmunizaron con TNF- α humano. Se produce en un cultivo de línea celular recombinante, se une a las formas soluble y transmembrana de TNF- α y actúa como un inhibidor.²⁵

La cirugía es muy importante en el tratamiento de los pacientes con CU, es una valiosa alternativa terapéutica adicional y no se debe considerar como último recurso cuando falla el tratamiento medicamentoso. Entre las indicaciones quirúrgicas absolutas se incluyen: megacolon tóxico, perforación y sangrado colorrectal severo. Además, se han descrito cuatro grandes grupos para el tratamiento quirúrgico en estos pacientes: 1. Colitis aguda con complicaciones severas que no responden a los medicamentos; 2. Enfermedad crónica, continua, que causa dependencia a esteroides y trastorno en el crecimiento o pubertad retrasada; 3. Displasia, cáncer o ambos, de colon; y 4. Reconstrucción después de una colectomía previa. Se ha descrito que en la población pediátrica con CU hasta 25% de los pacientes puede requerir tratamiento quirúrgico ya sea por enfermedad refractaria fulminante o por una urgencia. Si un paciente con CU es candidato a tratamiento quirúrgico las opciones son: Ileostomía; anastomosis ileoanal con reservorio ileal ya sea en S, J, W; ileostomía continente; o colectomía total con anastomosis ileoanal. Estos procedimientos se pueden realizar por diferentes abordajes: laparoscopia, abdominoperineal, etc. Clásicamente se han realizado en dos o tres tiempos quirúrgicos.²⁶

Los eosinófilos son leucocitos granulocíticos, se originan en la médula ósea y migran predominantemente al tracto gastrointestinal bajo la influencia de la interleucina 5 y las quimiocinas (eotaxina), desempeñan

un papel clave en la defensa innata de la mucosa del huésped, promueven la inflamación a través de la liberación de proteínas de gránulos tóxicos y radicales libres, así como la producción de múltiples mediadores proinflamatorios tales como prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas; también estimulan la respuesta inmune adaptativa a través de la presentación de antígenos y el reclutamiento de células T. En consecuencia, los eosinófilos han sido implicados en la patogénesis del asma, la esofagitis eosinofílica (EoE) y otros trastornos inflamatorios crónicos de la mucosa, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal.²⁷

Las asociaciones entre la EII y el aumento de los niveles de eosinófilos circulantes y de la mucosa se remontan a los años sesenta, sin embargo, la función exacta de los eosinófilos en la EII todavía se debate, pero puede incluir la función inflamatoria, reguladora y/o de reparación tisular. En la EII, estudios previos demostraron que la eosinofilia en sangre periférica (ESP) se asoció principalmente con la colitis ulcerosa, mostrando correlaciones significativas con la actividad de la enfermedad y el desarrollo de colangitis esclerosante primaria (CEP). En un estudio de pacientes pediátricos con EII recién diagnosticados, Sadi y colaboradores, describieron una incidencia del 40.4% de ESP, y se asoció con índices de actividad de la enfermedad y eosinofilia colónica en la biopsia.²⁸

La EII se caracteriza por la infiltración de leucocitos en la mucosa intestinal, con una imagen inflamatoria mixta que incluye neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos. El reclutamiento de eosinófilos ocurre predominantemente en las barreras epiteliales que bordean el ambiente externo, como la mucosa gastrointestinal (GI), el pulmón y la piel, a diferencia de otros tejidos, los eosinófilos residen en la mucosa intestinal normal, dentro de la lámina propia del estómago y el intestino, y se produce una mayor acumulación en estados de enfermedad. La IL-5, sobreexpresada en la EII, es un importante mediador en la producción y activación de eosinófilos, y estimula la liberación de eosinófilos de la médula ósea a la sangre periférica. La eotaxina, una quimiocina que se expresa constitutivamente en el tracto GI, promueve la migración de eosinófilos desde la circulación periférica hacia el tracto GI, los eosinófilos activados promueven la inflamación a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas y proteínas catiónicas (proteína catiónica de eosinófilos, proteína básica mayor y peroxidasa de eosinófilos), estas proteínas granulares derivadas de eosinófilos pueden poseer propiedades antibacterianas, antivirales y presentadoras de antígenos, pero también tienen diversos grados de citotoxicidad. Los eosinófilos periféricos de pacientes con EII activa tienen una mayor liberación de proteína catiónica de eosinófilos en comparación con aquellos con enfermedad quiescente

tratada, como resultado, los eosinófilos pueden funcionar dualmente como una célula inmunorreguladora, así como desempeñar un papel en el inicio de la lesión de la mucosa y potenciar la inflamación GI. Una migración continua de leucocitos, desde la circulación periférica al tejido intestinal, es una característica de la EII. El factor de necrosis tumoral alfa, tiene una fuerte actividad eosinófila y quimiotáctica, lo que aumenta el reclutamiento de eosinófilos, generando una respuesta inflamatoria GI promoviendo la remodelación tisular, la producción de moco, la producción profibrótica de citoquinas, la angiogénesis y la liberación de neuropéptidos. La EII de aparición pediátrica se distingue histológicamente de la enfermedad de inicio en el adulto por una mayor prevalencia de inflamación macroscópica extensa, las exacerbaciones agudas se encuentran con mayor frecuencia en este grupo, y hay una mayor prevalencia de eosinofilia. El curso de la EII es impredecible con remisiones y recaídas típicas, en consecuencia, ha habido una búsqueda continua de marcadores para la actividad de la enfermedad, se han investigado varios marcadores serológicos relacionados con la respuesta inmune para el diagnóstico de EII, sin embargo, las sensibilidades y especificidades de estos marcadores no son lo suficientemente altas como para tener un papel esencial en el algoritmo de diagnóstico utilizado actualmente para la EII. Se sugiere que la ESP puede servir como un marcador de la actividad de la enfermedad. Los puntajes más altos en los índices de actividad se asocian con resultados negativos durante el curso de la enfermedad. El hecho de que la ESP se asocia con una enfermedad más activa en la presentación inicial, sugiere que puede ser un predictor al evaluar los resultados de la enfermedad, además el aumento de eosinófilos colónicos en pacientes con ESP puede reflejar una enfermedad clínicamente grave.²⁹

Estudios morfológicos e inmunohistoquímicos han demostrado la activación de los eosinófilos intestinales en la enfermedad de Crohn y la CU, además, se encontraron niveles aumentados de proteínas de gránulos de eosinófilos en las heces, en el fluido de perfusión intestinal y en el lavado intestinal de pacientes con EII. Sarin y colaboradores, encontraron que los recuentos de eosinófilos rectales fueron significativamente mayores en pacientes con CU activa en comparación con aquellos con enfermedad o controles inactivos. La histología del colon se utilizó previamente en la CU como una herramienta para predecir el resultado del paciente o la recaída clínica. Tanaka y colaboradores, sugirieron un conjunto de cinco criterios (ulceración, absceso de las criptas, infiltración de células mononucleares, infiltración de eosinófilos y extensión endoscópica de la enfermedad) los cuales pueden predecir confiablemente el fracaso del tratamiento médico en pacientes con CU. Riley y colaboradores propusieron un conjunto de criterios histológicos (infiltrado de células inflamatorias agudas, absceso de cripta, depleción de mucina

y brechas en el epitelio de la superficie) que se asoció con una mayor frecuencia de recaídas durante un período de 12 meses. El papel de los eosinófilos en la CU permanece oscuro, pero los datos anteriores sugieren que no son testigos inocentes de la inflamación intestinal, ya que pueden estar involucrados en la patogénesis de la enfermedad y también pueden tener un papel funcional en las características clínicas, la respuesta al tratamiento, el pronóstico y el curso de la CU.³⁰

JUSTIFICACIÓN

La colitis ulcerosa produce inflamación crónica de la mucosa del colon, distorsión arquitectónica e infiltrado celular inflamatorio que incluye neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, eosinófilos y mastocitos^{2,12}.

La enfermedad en niños se caracteriza por un fenotipo más grave, en comparación con la presentación en la edad adulta, que se refleja en una enfermedad más extensa y una mayor tasa de exacerbaciones agudas y graves⁶.

El conocimiento del curso clínico y la respuesta al tratamiento médico tienen importantes implicaciones clínicas y pronósticas para mejorar el tratamiento de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes²¹, se han sugerido varios parámetros clínicos y de laboratorio para predecir la respuesta o el fracaso del tratamiento médico, sin embargo, su validez pronóstica es insatisfactoria o controvertida²⁹.

La eosinofilia periférica y tisular se consideran como un predictor con respecto a la terapia médica; el aumento del número de eosinófilos y neutrófilos en la lámina propia se ha asociado con una tasa de recaída significativamente más alta, sin embargo, pocos estudios han demostrado una asociación entre la infiltración eosinofílica de la mucosa y el resultado clínico en niños con CU; el papel predictivo de los eosinófilos en la colitis ulcerosa no está bien caracterizado, por lo tanto, es necesario investigar su asociación con el fenotipo y actividad de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento.³⁰ El estudio ayudará a identificar si la eosinofilia tisular y/o periférica se asocian con el curso clínico, la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colitis ulcerosa es una patología crónica de tipo inflamatorio que afecta al colon², aproximadamente el 20% de todos los pacientes con colitis ulcerosa son diagnosticados en la infancia (≤ 18 años), la CU de inicio pediátrico suele ser más grave y extensa en el momento del diagnóstico, presentándose como pancolitis en 60-80% de los pacientes⁶.

La mayor incidencia y prevalencia de EII se ha señalado en el norte de Europa, Reino Unido y Estados Unidos de América, sin embargo, en los últimos años se ha informado un aumento en la incidencia en otras áreas del mundo como lo son Europa central, Europa del sur, Asia, África y Latinoamérica; la incidencia de EII pediátrica es de aproximadamente 26 por cada 100.000 niños; en México, no hay datos concluyentes, pero se cree que la incidencia de CU esta entre 0.2% a 4.89%⁴.

Cuando un niño es diagnosticado con CU, lograr la remisión temprana tiene un impacto positivo en el crecimiento y desarrollo normal del niño, la remisión a largo plazo y la calidad de vida, por lo que la estrategia de introducción temprana de inmunomoduladores y terapias biológicas para inducir la remisión se utiliza cada vez más en pacientes pediátricos de alto riesgo, como un intento de modificar el curso clínico de la enfermedad al inducir y mantener la remisión, reduciendo las hospitalizaciones, cirugías, uso de corticosteroides, y promover el crecimiento y el desarrollo puberal.²¹

La inflamación en la CU esta mediada por una variedad de células inmunitarias que incluyen neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos; el aumento de los recuentos de eosinófilos y el aumento del número de eosinófilos activados son un evento común en pacientes con colitis ulcerosa activa²⁹.

Los eosinófilos en la CU están implicados en la patogénesis, y la actividad inflamatoria. Se han realizado algunos estudios donde se asocia la eosinofilia periférica y tisular en biopsias de colon con características clínicas, la respuesta al tratamiento, y el curso de la CU, sin embargo, no se ha esclarecido por completo si se puede emplear como un factor asociado al grado de actividad con el que se presenta la enfermedad, el fenotipo, y si puede emplearse como un indicador de dependencia o resistencia a corticosteroides³⁰.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la eosinofilia en sangre periférica y tisular en biopsias de colon con el Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI) en niños al momento del diagnóstico?

HIPÓTESIS

Ha: La actividad severa de la colitis ulcerosa en niños, se asociará con la presencia de eosinofilia en sangre periférica y/o tisular en biopsias de colon al momento del diagnóstico.

Ho: La actividad leve a moderada de la colitis ulcerosa en niños, se asociará con la presencia de eosinofilia en sangre periférica y/o tisular en biopsias de colon al momento del diagnóstico.

OBJETIVOS

Principal:

Identificar si existe asociación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa con la eosinofilia en sangre periférica y/o tisular en biopsia de colon en niños con colitis ulcerosa al momento del diagnóstico.

Específicos:

1. Determinar las características generales de los niños con CU.
2. Determinar si existe diferencia entre los niños con CU de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad por el Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI), severa (puntaje mayor de 65) vs leve a moderada (puntaje menor a 65).
3. Determinar si existe asociación entre la presencia de eosinofilia periférica y/o tisular con el grado de actividad de la CU, las características clínicas, el PUCAI, la clasificación endoscópica de Mayo y UCEIS.
4. Determinar si existe asociación entre la eosinofilia periférica y/o tisular con la dependencia o resistencia a corticosteroide.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Tipo de intervención: **Observacional**

Tipo de análisis: **Comparativo (Analítico)**

Temporalidad: **Retrospectivo**

Tipo de observación: **Transversal**

Tipo de diseño: **Encuesta transversal**

UBICACIÓN TEMPORO ESPACIAL:

Servicio de Gastroenterología pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN La Raza.

Período de estudio: niños atendidos de enero de 2011 a junio de 2018 con diagnóstico de Colitis ulcerosa.

POBLACION DE ESTUDIO:

Criterios de inclusión:

- ✓ Niños en quienes se haya hecho el diagnóstico de CU en el primer mes de vida hasta los 16 años.
- ✓ Ambos sexos
- ✓ Diagnóstico establecido de CU por Gastroenterólogo pediatra.
- ✓ Niños que se encuentren en seguimiento por gastroenterología pediátrica.

Criterios de no inclusión:

- ✓ Niños en quienes el diagnóstico de CU se haya establecido después de los 16 años.
- ✓ Niños con colitis que no cumplan con los criterios para integrarse el diagnóstico de CU.

Criterios de eliminación:

- ✓ Niños que hayan abandonado tratamiento y/o seguimiento en nuestra Unidad hospitalaria.
- ✓ Niños que no cuenten con expediente en archivo o no se encuentren laminillas de biopsias de colon en archivo de patología.

TAMAÑO DE MUESTRA

La prevalencia e incidencia en México de colitis ulcerosa en niños se desconoce. La estimación del tamaño de muestra se realizó para una proporción, considerando lo encontrado por Sadi y colaboradores (29) quienes estudiaron a 109 niños con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales 41 tuvieron diagnóstico de colitis ulcerosa (n=41) y de estos 41 niños el 48.7% presentó eosinofilia periférica al momento del diagnóstico.

El tamaño de muestra que se calculó para el estudio fue de 38 niños con colitis ulcerosa con intervalo de confianza del 95% mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Tamaño de la muestra } n = \frac{EDFF \cdot Np(1-p)}{[(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} \cdot (N-1) + p \cdot (1-p))]}$$

La fórmula empleada para el tamaño de muestra fue la siguiente:

$$n = deff \times \frac{N\hat{p}\hat{q}}{\frac{d^2}{1.96^2} (N-1) + \hat{p}\hat{q}}$$

Donde:

- n = Tamaño de la muestra
- $deff$ = Efecto de diseño
- N = Tamaño de la población
- \hat{p} = Proporción estimada
- $\hat{q} = 1 - \hat{p}$
- d = Precisión absoluta deseada o nivel absoluto de precisión

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población	
Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	41
Frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	48.7%+/-5
Límites de confianza como % de 100 (absoluto +/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza	
Intervalo de confianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	38
80%	33
90%	36
97%	38
99%	39
99.9%	40
99.99%	40

Resultados obtenidos con OpenEpi, versión 3.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLES	
Colitis ulcerosa	
Edad al diagnóstico de CU	Hemoglobina inicial y posterior a tratamiento
Peso	Plaquetas inicial y posterior a tratamiento
Talla	Velocidad de sedimentación globular inicial y posterior a tratamiento
Índice de masa corporal	Proteína C reactiva inicial y posterior a tratamiento
Estado nutricional	Albumina inicial y posterior a tratamiento
Antecedentes heredofamiliares de EII	p-ANCA
Comorbilidades	Número de eosinófilos en sangre periférica
Antecedentes de atopia	Eosinofilia en sangre periférica
Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI)	Número de eosinófilos en colon
Fenotipo: Clasificación de París (extensión de la enfermedad)	Eosinofilia tisular
Actividad endoscópica por clasificación de Mayo	Corticodependencia
Actividad endoscópica UCEIS	Corticorresistencia
Actividad histológica de CU	Tratamiento

VARIABLE: Colitis ulcerosa (CU)

DEFINICION CONCEPTUAL: Enfermedad inflamatoria intestinal la cual afecta exclusivamente la mucosa del colon en extensión variable, continua, pero de predominio distal; el mecanismo por el cual se produce el daño hístico parece ser sumamente complejo, por lo que se consideran tres aspectos fundamentales en la patogenia: genético, ambiental e inmunológico. Dentro de las manifestaciones clínicas el dolor abdominal, la diarrea crónica, el sangrado rectal y la pérdida de peso son algunos de los síntomas comunes, se requiere un examen físico completo y un interrogatorio exhaustivo, con la ayuda de exámenes de laboratorio en sangre y heces, radiológicos, endoscópicos e histológicos, lo que permitirá excluir otras causas y confirmar el diagnóstico, se pueden encontrar síntomas digestivos y manifestaciones o complicaciones extraintestinales. La CU tiene un curso crónico que puede evolucionar por brotes y no existe un tratamiento médico curativo, los aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores y, diversos agentes biológicos constituyen el arsenal terapéutico para controlar la inflamación, por lo que las estrategias de tratamiento tienen como objetivo modificar o actuar sobre tres

tipos de moléculas diana: las citoquinas, antígenos linfocitarios o moléculas de adherencia; la resección quirúrgica se considera como alternativa terapéutica adicional.³¹

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se tomarán del expediente clínico los datos de los pacientes en los cuales se integró el diagnóstico de Colitis ulcerosa por un Gastroenterólogo pediatra.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0=No, 1=Sí

VARIABLE: EDAD

DEFINICION CONCEPTUAL: Es un término que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta la actualidad, dentro de la vida humana reconocemos la edad de la niñez, de la juventud, de la adultez y de la vejez, que comprenden grupos de edades.³²

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la fecha de nacimiento del niño en el expediente clínico, y se determinará la edad en años y meses.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: Días-Meses-Años

VARIABLE: SEXO

DEFINICION CONCEPTUAL: Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.³²

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información del expediente clínico, y se clasificará en género femenino o masculino.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= Masculino, 1=Femenino

VARIABLE: EDAD DE INICIO DE CU

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Según la edad de inicio, se puede clasificar en: pediátrico (menores de 17 años), inicio temprano (menores de 10 años), inicio muy temprano (menores de 6 años), inicio del niño o lactante (0-2 años) y comienzo neonatal.³³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información en el expediente clínico, y posteriormente se determinará la edad en años y meses del niño al momento del debut de la enfermedad.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: Días-Meses-Años

RECODIFICACIÓN: Variable nominal, con UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= \geq 6 años, 1= $<$ 6 años.

VARIABLE: PESO

DEFINICION CONCEPTUAL: El peso corporal es la suma de todos los componentes del organismo y representa la masa corporal total, es uno de los parámetros que se mide con mayor frecuencia, y nos permite conocer en buena medida el estado nutricional actual del individuo, siempre que lo relacionemos con algunos otros parámetros como: sexo, edad, talla y contextura física.³⁴

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información que se registró en el expediente clínico, el peso de los niños en kg y g, se obtiene mediante el empleo de básculas calibradas.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Kilogramos y gramos.

VARIABLE: TALLA

DEFINICION CONCEPTUAL: Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo, designa la altura de un individuo, generalmente se expresa en centímetros y viene definida por factores genéticos y ambientales.³⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información que se registró en el expediente clínico, la talla o longitud de los niños en metros y/o centímetros se obtiene mediante el empleo de un estadímetro.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: Centímetros

VARIABLE: ÍNDICE DE MASA CORPORAL

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: El índice de masa corporal (IMC) es un índice simple de peso para la altura, expresado en kg/m^2 , comúnmente utilizado para clasificar el bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad; de acuerdo con las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los

niños se agrupan en: peso bajo (IMC < percentil 5), peso normal (IMC \geq percentil 5 y < percentil 85); sobrepeso (IMC \geq 85 y < percentil 95); y obesidad (\geq percentil 95).³⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos de peso y talla del expediente clínico, y se hará el cálculo para la determinación del IMC.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: Kg/m²

RECODIFICACIÓN: A variable Nominal, clasificándose en 0= Eutrófico, 1=Peso bajo, 2=Sobrepeso, y 3= Obesidad.

VARIABLE: ESTADO NUTRICIONAL

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Se le llama desnutrición a aquella condición patológica inespecífica, sistémica y reversible en potencia que resulta de la deficiente utilización de los nutrientes por las células del organismo, se acompaña de variadas manifestaciones clínicas relacionadas con diversos factores ecológicos, y además reviste diferentes grados de intensidad. La clasificación de Waterlow es la mejor herramienta para determinar el estado nutricional ya que la diferencia radica en que permite determinar la cronología y la intensidad de la desnutrición, para la realización de esta evaluación se necesitan dos indicadores: peso para la talla y la talla para la edad, es necesario tomar el valor que corresponde al percentil 50 en las gráficas de crecimiento de acuerdo al género y la edad del individuo, los resultados de las relaciones se obtendrán en porcentaje, y se harán las siguientes clasificaciones:

Normal: cuando el peso para la talla y la talla para la edad se encuentran dentro de valores adecuados.

Desnutrición aguda: peso para la talla bajo y talla para la edad normal.

Desnutrición crónica armonizada: talla para la edad alterada y peso para la talla normal.

Desnutrición crónica agudizada: talla para la edad alterada y peso para la talla baja.

Para determinar intensidad en Desnutrición aguda o Desnutrición crónica agudizada se tomará en cuenta el porcentaje obtenido de Peso para la Talla y la intensidad será: **Grado I (Leve):** 80-89%; **Grado II (Moderada):** entre el 70 y 79%; y **Grado III (Severa):** menos del 69%.

Las gráficas de crecimiento que más se ajustan a la población latina son: para menores de 5 años, OMS 2005, y mayores de 5 años, CDC de 2000.³⁷

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos de edad en años y meses, peso y talla de los niños del expediente clínico, y el percentil 50 de las gráficas de crecimiento OMS y/o CDC de acuerdo con el género y la edad, y se hará el cálculo para la determinación de relaciones Peso para la Talla y Talla para la Edad para determinar el estado nutricional.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Kilogramos, Centímetros y Edad (Años y meses).

UNIDAD DE MEDICIÓN: Porcentaje (%)

RECODIFICACIÓN: A variable Nominal, clasificándose en 0=Eutrófico, 1=Desnutrición crónica armonizada, 2=Desnutrición crónica agudizada, 3=Desnutrición aguda, 4=Sobrepeso, 5= Obesidad.

VARIABLE: ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE EII

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Los antecedentes familiares pueden usarse como herramienta de diagnóstico y contribuyen a las decisiones sobre las pruebas genéticas a las que se debe someter un paciente, si una familia está afectada por una enfermedad, es importante reconstruir los antecedentes familiares precisos para determinar el patrón de transmisión; también pueden ayudar a identificar posibles problemas de salud como una afección cardíaca, diabetes o cáncer para las que un individuo corre más riesgo en el futuro. La identificación oportuna de un mayor riesgo le permite al paciente y al profesional médico tomar medidas para reducir el riesgo mediante la implementación de cambios en el estilo de vida, la realización de intervenciones médicas o el aumento del monitoreo de la enfermedad.³⁸

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos con respecto a las enfermedades familiares heredables del expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= No 1=Sí (en caso de ser SI se especificará para que enfermedad hay carga genética).

VARIABLE: COMORBILIDADES

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Una comorbilidad es una condición que coexiste con la enfermedad de interés, la cual puede llevar a un diagnóstico tardío, pueden ser factores de confusión en el análisis y, lo que es más importante pueden aumentar la mortalidad.³⁹

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos con respecto a las enfermedades previamente diagnosticadas del expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Binaria

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= No 1=Sí (en caso de ser SI se especificará que enfermedad se encuentra diagnosticada).

VARIABLE: ANTECEDENTES DE ATOPIA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Las enfermedades alérgicas mediadas por IgE se conocen en conjunto con el nombre de enfermedades atópicas; las más relevantes son la alergia a alimentos, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgica y asma. Cerca de un 40% de la población occidental muestra una tendencia aumentada a producir IgE ante un amplio espectro de alérgenos ambientales, a pesar de la naturaleza hereditaria de la atopia, esta no obedece a un patrón simple de herencia, pues están involucrados múltiples genes, los cuales participan en su patogenia e interactúan con factores ambientales, lo que condiciona una penetrancia incompleta de la enfermedad atópica. La marcha atópica consiste en una forma de establecer la evolución de la enfermedad alérgica desde el momento de sensibilización hasta la aparición de los síntomas clínicos. Desde el punto de vista inmunológico se correlaciona con la aparición de IgE específicas, primero a alérgenos alimentarios y luego a aeroalérgenos. La dermatitis atópica se presenta entre el nacimiento y los 3 meses; luego aparece el compromiso gastrointestinal, principalmente durante el segundo año de vida, el compromiso respiratorio alto ocurre durante los 3 y 7 años, y el asma se presenta generalmente entre los 7 y 15 años.⁴⁰

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos con respecto al diagnóstico de enfermedades atópicas del expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= No, 1=Sí (en caso de ser SI se especificará que enfermedad atópica).

VARIABLE: PUCAI

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: El índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) es una herramienta no invasiva para la evaluación de la gravedad de la enfermedad de la CU que consta de seis elementos clínicos: dolor abdominal diario, hemorragia rectal, consistencia de las heces, cantidad de deposiciones, heces nocturnas y nivel de actividad para una puntuación máxima de 85, los puntajes por debajo de 10 representan remisión de la enfermedad, actividad leve de 10-30 puntos, 31-64 puntos actividad moderada, y un puntaje ≥ 65 significa actividad severa de la enfermedad.⁴¹

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico, el grado de actividad que se registró (leve, moderado o severo) al momento del debut del niño con diagnóstico de CU, y como se modificó el mismo posterior a que se inició tratamiento.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: Puntaje (0 a 85 puntos)

RECODIFICACIÓN: A variable nominal ordinal, con UNIDAD DE MEDICIÓN en Nivel de Actividad 0=Remisión, 1=Leve, 2=Moderado y 3=Severo.

VARIABLE: FENOTIPO: CLASIFICACIÓN DE PARÍS (EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD)

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La clasificación de París, es una modificación de la clasificación de Montreal, la cual se basa en la extensión y la severidad en la CU, clasificándola en: E1: Proctitis; E2: Colitis izquierda (distal al ángulo esplénico); E3: Colitis extensa (distal al ángulo hepático), y E4: Pancolitis.⁴²

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información del reporte de la Colonoscopia el cual se conseguirá del expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

UNIDAD DE MEDICIÓN: 1=Proctitis, 2=Colitis izquierda, 3=Colitis extensa y 4=Pancolitis.

VARIABLE: ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA POR CLASIFICACION DE MAYO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: El puntaje endoscópico de Mayo (Mayo ES) se usa en ensayos clínicos para describir el grado de actividad endoscópica, la puntuación va de 0 a 3, donde 0 se correlaciona con enfermedad inactiva o mucosa normal, **1: Enfermedad leve** (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve), **2: Enfermedad moderada** (eritema evidente, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones), y **3: Enfermedad grave** (hemorragia espontánea, y ulceraciones); tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica, un ES Mayo de 0 o 1 es un criterio ampliamente aceptado para la curación de la mucosa.⁴³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información del reporte de Colonoscopia el cual se conseguirá del expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= Enfermedad inactiva o en remisión, 1= enfermedad leve, 2= enfermedad moderada, 3=Enfermedad grave.

VARIABLE: ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA POR UCEIS

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: El Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerosa (UCEIS por sus siglas en inglés) consta de los siguientes tres parámetros: patrón vascular (puntuación 0-2); sangrado (puntuación 0-3); y erosiones/úlceras (puntuación 0-3), es el primer índice de severidad endoscópico validado, tiene un rango de puntuación de 0-8, clasificándose en cuatro estratos: remisión (UCEIS 0-1); leve (UCEIS 2-4); moderado (UCEIS 5-6); y grave (UCEIS 7-8)⁴³.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información del reporte de Colonoscopia el cual se conseguirá del expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0=Remisión (UCEIS 0-1), 1= leve (UCEIS 2-4), 2= moderado (UCEIS 5-6) y grave (UCEIS 7-8).

VARIABLE: ACTIVIDAD HISTOLÓGICA DE CU

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Se evalúan cinco características histológicas de forma rutinaria, cada una se califica en una escala de 0 a 3 en función de la gravedad y el grado de participación observada, estas son: **1.- Distorsión arquitectónica de la cripta:** se define como una pérdida de la arquitectura paralela de las criptas e incluye el hallazgo de la ramificación de la cripta y la variación en el espaciado, la forma y el tamaño de las criptas; **2.- Celularidad de las células plasmáticas de lámina propia:** se da un valor de 0 si es normal y de 1 a 3+ si aumentan en densidad, dependiendo de la gravedad del infiltrado; **3.- Celularidad subcriptal:** se define como la presencia de células plasmáticas debajo de la base de las criptas en un espacio entre la base de la cripta y la muscularis mucosae; **4.- Criptitis:** se define como la presencia de neutrófilos dentro del epitelio de las criptas, los abscesos de las criptas se definen como la presencia de neutrófilos dentro de las luces de las criptas; **5.- Lesión epitelial:** incluye cambios tales como mucodepleción, forma cuboidal, aumento de tamaño nuclear, pérdida de células superficiales, erosión y ulceración.⁴⁴ La CU generalmente muestra un patrón histológico de colitis activa crónica, que se refiere a la presencia de inflamación activa acompañada de características de lesión crónica de la mucosa. La actividad se define como la presencia de lesión epitelial mediada por neutrófilos, que puede tomar la forma de neutrófilos que infiltran el epitelio de la cripta (criptitis), colecciones de neutrófilos dentro de los lúmenes de las criptas (abscesos de las criptas) o por infiltración del epitelio superficial con o sin ulceración de la mucosa. La cronicidad se define por la distorsión arquitectónica de la cripta, la linfoplasmocitosis basal o la metaplasia de células de Paneth.⁴⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información del reporte de histopatología el cual se conseguirá del expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0=Remisión, 1=Actividad leve, 2=moderada, 3=severa.

VARIABLE: HEMOGLOBINA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La hemoglobina (Hb) es uno de los parámetros que se utilizan con más frecuencia en el control de la EII. Sus valores bajos son comunes y están determinados tanto por la actividad de la enfermedad como por la pérdida aguda o crónica de sangre o la terapia administrada.⁴⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: g/dl.

RECODIFICACIÓN: A variable Nominal, con UNIDAD DE MEDICIÓN en 0=Normal y 1=Baja, (nivel de Hb menor a -2 DE para edad y sexo)⁴⁷ (Anexo 7).

VARIABLE: VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) cuantifica la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar, sus valores se consideran normales en niños cuando son menores a 10mm/hr. La VSG se acelera en presencia de reactantes de fase aguda; está muy influenciada por el tamaño, la forma y el número de eritrocitos, así como por otros factores, como la edad, el sexo, la anemia, las discrasias sanguíneas y el embarazo. La determinación de la VSG monitorea satisfactoriamente la respuesta de la fase aguda de la enfermedad después de las primeras 24 h, de igual modo, el descenso también requiere un período relativamente prolongado, de varios días, para recuperar la normalidad tras la resolución del proceso inflamatorio.⁴⁸

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: mm/h

RECODIFICACIÓN: A variable Nominal, con UNIDAD DE MEDICIÓN en 0=Normal y 1=Elevada.

VARIABLE: PROTEÍNA C REACTIVA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La proteína C reactiva (PCR) se reconoce como una de las proteínas más importantes en la fase de inflamación aguda, 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 . La PCR es un índice adyuvante no invasivo que se puede utilizar tanto en EC como en CU, es un biomarcador clave para el abordaje pronóstico de la recaída. Los niveles séricos elevados de PCR (>5mg/L) sugieren actividad de la enfermedad, y el nivel sérico de PCR normal (<5 mg/L) está modestamente asociado con la remisión clínica y endoscópica. Los niveles de PCR se utilizan para ayudar a anticipar la recaída clínica en la situación de retirada de la fase terapéutica. En la CU, el valor de la PCR como guía adyuvante es mayor para la gravedad de la enfermedad, en la cual la elevación constante, además de los bajos niveles de albúmina, se asocia con la necesidad de colectomía. El nivel sérico normal de PCR se asocia con la remisión clínica y la curación de la mucosa.⁴⁹

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: mg/L

RECODIFICACIÓN: A variable Nominal, con UNIDAD DE MEDICIÓN en 0=Normal y 1=Elevada.

VARIABLE: PLAQUETAS

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Las plaquetas son células enucleadas de 1-2 μ m de tamaño, generadas en la médula ósea por fragmentación de los bordes de los megacariocitos, los valores normales de las plaquetas oscilan entre 150,000-450,000 plaquetas/ μ l.⁵⁰ Las plaquetas están involucradas en la patogénesis de inflamaciones crónicas como la EII, la activación de trombocitos observada en el período activo de la enfermedad no solo regula la coagulación, sino que también la inflamación de la mucosa. Las plaquetas inician y apoyan los procesos inflamatorios mediante la secreción de numerosas sustancias biológicamente activas como el FAP (factor de activación plaquetario), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor plaquetario 4, la beta-tromboglobulina, el fibrinógeno, el factor von Willebrand (vWF), el plasminógeno, inhibidores fibrinolíticos, factores de coagulación V, VIII y XI, proteína S, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), P-selectina, ADP, serotonina, IL-1 β ,

quimiocinas, IL-8, COX (ciclooxigenasa), TF (factor tisular), y PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno -1). Durante la activación, las plaquetas desarrollan receptores para las quimioquinas, las citocinas y los componentes del complemento, lo que les permite participar en varias cascadas inflamatorias en la EII. Las moléculas liberadas a partir de las plaquetas activadas inducen un fenotipo inflamatorio en células endoteliales y leucocitos. Las células polimorfonucleares aumentan su superóxido, producción de leucotrienos y células endoteliales estimuladas por ciertos factores plaquetarios (PAF, histamina, etc.) lo que aumenta la permeabilidad vascular. Las plaquetas también se relacionan con la mayor incidencia de fenómenos tromboembólicos en CU, algunos estudios informaron que se observó agregación plaquetaria espontánea en más del 30% de los pacientes con EII.⁵¹

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: plaquetas/ μ l.

RECODIFICACIÓN: A variable Nominal, con UNIDAD DE MEDICIÓN en 0=Normal y 1=Elevadas.

VARIABLE: ALBÚMINA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La albúmina es una proteína plasmática exclusivamente sintetizada por el hígado, puede mantener la presión coloidal y transportar ácidos grasos libres, bilirrubina y metabolitos de drogas. La albúmina es un ejemplo de un reactante de fase aguda negativo y se pueden encontrar niveles reducidos durante condiciones inflamatorias. Una afección inflamatoria crónica como la CU puede afectar la concentración de albúmina en el cuerpo de varias maneras, se asocia con una mayor tasa fraccional de catabolismo (FCR) de la albúmina y también aumenta la transferencia de albúmina fuera del compartimento vascular, además, otras afecciones asociadas con la CU como la desnutrición y la malabsorción pueden causar un bajo nivel de albúmina. Un nivel bajo de albúmina se asocia con mayor actividad inflamatorias en la CU, se considera como hipoalbuminemia a valores menores de 3.5 g/dl.⁵²

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: g/dl

RECODIFICACIÓN: A variable Nominal, con UNIDAD DE MEDICIÓN en 0=Normal y 1=Baja.

VARIABLE: p-ANCA (Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos patrón perinuclear)

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: El anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) se clasifica según dos patrones de tinción: ANCA citoplásmico (cANCA), en el que se tiñe todo el citoplasma, y ANCA perinuclear (pANCA), en el que se tiñe el área alrededor del núcleo. c-ANCA se expresa en la Granulomatosis de Wegener y otras enfermedades, y p-ANCA en la EII, se cree que el antígeno que corresponde a p-ANCA es la histona 1, mientras que, en la vasculitis, se piensa que es la proteinasa 3 y la mieloperoxidasa. p-ANCA se considera como un autoanticuerpo inducido por una reacción cruzada con antígenos bacterianos intestinales. p-ANCA se detecta en 60% -70% de los casos de CU.⁵³

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0=Negativo, 1=Positivo

VARIABLE: NÚMERO DE EOSINÓFILOS EN SANGRE PERIFÉRICA

DEFINICION CONCEPTUAL: Los eosinófilos son células granulares que constituyen entre el 1% y el 3% del recuento total de glóbulos blancos circulantes, cuando se activan por un estímulo inmune liberan gránulos citotóxicos, causando daño tisular e inflamación.⁵⁴

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: eosinófilos/ μ L

VARIABLE: EOSINOFILIA EN SANGRE PERIFÉRICA

DEFINICION CONCEPTUAL: Se considera eosinofilia a un recuento absoluto de eosinófilos mayor a 500 células/ μ L, y se clasifica en Leve con un recuento de 500 a 1.500 eosinófilos/ μ L, Moderada con 1.500 a 5.000 eosinófilos/ μ L y Severa con más de 5.000 eosinófilos/ μ L.⁵⁴

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del expediente clínico o del sistema electrónico de laboratorios.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal ordinal

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= Sin eosinofilia, 1= Eosinofilia (> 500 eosinófilos/ μ L).

VARIABLE: NUMERO DE EOSINOFILOS EN COLON

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Se refiere al número de eosinófilos que se cuantifican en biopsias de colon (por cada segmento) en un campo de alto poder en un área de tejido de 0.2mm^2 .⁵⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del reporte histopatológico de las biopsias de colon de los pacientes con diagnóstico de CU.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Razón

UNIDAD DE MEDICIÓN: Número de eosinófilos por campo de alto poder.

VARIABLE: EOSINOFILIA TISULAR

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Se define como eosinofilia tisular leve en biopsias de colon cuando se cuantifican más de 25 eosinófilos por un campo de alto poder que cubre un área de tejido de 0.2 mm^2 y eosinofilia tisular severa como más de 60 eosinófilos por un campo de alto poder que cubre un área de tejido de 0.2 mm^2 .⁵⁵

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrán los datos del reporte histopatológico de las biopsias de colon de los pacientes con diagnóstico de CU.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Ordinal

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= Sin eosinofilia tisular, 1=Con eosinofilia tisular (más de 25 eosinófilos por un campo de alto poder).

VARIABLE: CORTICODEPENDENCIA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Pacientes incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo de lo equivalente a 10 mg/día de prednisona dentro de los primeros 3 meses de tratamiento, sin una enfermedad recurrente activa, o pacientes que tienen una recaída en los primeros 3 meses después de haber discontinuado los esteroides.⁵⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información del expediente clínico con respecto a si presentó o no respuesta al tratamiento con esteroide el paciente y si fue posible o no la suspensión del mismo.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= No, 1=Sí

VARIABLE: CORTICORRESISTENCIA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Pacientes con enfermedad activa a pesar de una dosis de prednisona de hasta 0.75 mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas.⁵⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información del expediente clínico con respecto a si presentó o no respuesta al tratamiento con esteroide el paciente y si fue posible o no la suspensión del mismo.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= No, 1=Sí

VARIABLE: TRATAMIENTO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: El objetivo del tratamiento es lograr la remisión clínica y endoscópica, varios agentes inmunosupresores se han utilizado con éxito para el tratamiento de inducción a la remisión y mantenimiento en la colitis ulcerosa, el tipo de medicamento y la vía de administración dependen del grado de actividad y el patrón anatómico-clínico de presentación, estos fármacos incluyen: esteroides, antiinflamatorios derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA; sulfasalazina, mesalazina) agentes para el tratamiento primario en la enfermedad leve a moderada, inmunomoduladores (Azatioprina, Metotrexato, 6-mercaptopurina, Ciclosporina, y Tacrolimus) y agentes biológicos anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) tales como Infliximab y Adalimumab.⁵⁷

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se obtendrá la información del expediente clínico con respecto al tratamiento que se instauró a cada niño.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Binaria

UNIDAD DE MEDICIÓN: 0= No, 1=Sí (Se especificará que tratamiento recibió cada paciente).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO (RECLUTAMIENTO):

- ✓ Se obtuvo el listado de pacientes de la base de datos del formato 430-6 de la consulta programada subsecuente y del archivo de notas de alta del servicio de Gastroenterología pediátrica.
- ✓ Previo consentimiento informado del padre o tutor y carta de asentimiento del menor (para niños mayores de 7 años), se revisaron los expedientes en archivo de donde se obtuvieron datos clínicos (edad, género, comorbilidades, signos y síntomas, etc.), PUCAI, somatometría, laboratorio, endoscopia, biopsia y tratamiento instaurado.
- ✓ Los niños con CU se clasificaron en dos grupos de acuerdo al índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI) en leve-moderada y severo.
- ✓ Se revisaron las biopsias de colon resguardadas en servicio de Patología del Hospital de Especialidades CMN La Raza, se buscaron los números de folio histopatológico, y las laminillas en banco de patología, y se realizó revisión por mismo patólogo para determinar los hallazgos histopatológicos por segmento de colon.
- ✓ Los datos recolectados se concentraron en hoja diseñada por investigador, en la cual se asignó un número a cada niño, sin tomar nombre o número de afiliación, o folio de biopsia, se mantuvo confidencialidad de datos de participantes.
- ✓ El concentrado de datos de participantes se realizó y resguardó por investigador principal.
- ✓ Se capturaron los datos en hoja electrónica diseñada por el investigador y el análisis se realizó en el programa SPSS 23.

PLAN DE ANALISIS

Los Información se concentró en hojas diseñadas por investigador, y se capturaron los datos en hojas de cálculo Microsoft Excel 2016, y el análisis se realizó con en el programa SPSS 23.

Las medidas de frecuencia calculadas fueron prevalencia global de eosinofilia en sangre periférica y tisular en biopsias de colon en niños con CU, prevalencia de eosinofilia periférica y tisular en niños con actividad severa de CU por PUCAI (≥ 65), y prevalencia de eosinofilia periférica y tisular en niños con actividad leve-moderada de CU por PUCAI (<65). Las variables cuantitativas de distribución normal fueron la edad del niño(a) al momento del diagnóstico en años, peso, talla, IMC, puntaje de PUCAI, hemoglobina, plaquetas, albúmina, número de eosinófilos en sangre periférica y número máximo de eosinófilos en biopsia de colon en un campo de alto poder. Se calcularon media y desviación estándar, la diferencia estadística conforme a puntaje de PUCAI (< 65 y ≥ 65) se calculó mediante t de Student.

Las variables cuantitativas de libre distribución fueron PCR, VSG, puntaje endoscópico de Mayo y puntaje UCEIS. Se calcularon mediana y percentiles, la diferencia entre los grupos conforme a puntaje de PUCAI (< 65 y ≥ 65), se realizó mediante cálculo de U de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas fueron sexo, edad al diagnóstico por grupo (< 6 años y ≥ 6 años), antecedente familiar de EII, antecedente de atopia personal, presencia de comorbilidades, complicaciones de CU, estado nutricional, actividad de CU por PUCAI, p-ANCA, fenotipo (clasificación de París), clasificación de Mayo para CU, clasificación por UCEIS, grado de actividad histológica, eosinofilia periférica, eosinofilia tisular en biopsias de colon y dentro del tratamiento empleo de metilprednisolona 20-30 mg/kg/día, metilprednisolona 1-2 mg/kg/día, antiinflamatorio (aminosalicilato), inmunomoduladores (azatioprina, ciclosporina y metotrexato), y agentes anti TNF alfa (infliximab y adalimumab). Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias, la diferencia entre grupos conforme a puntaje de PUCAI (< 65 vs ≥ 65), se calculó mediante X^2 de Fisher para dicotómicas y X^2 lineal por lineal para variables cualitativas ordinales. La fuerza de asociación entre eosinofilia en sangre periférica y tisular en biopsias de colon con la actividad de la CU por PUCAI y las características de los pacientes, hallazgos por laboratorio, colonoscopia, grado de actividad histológica y tratamientos recibidos, se calculó mediante razón de momios para prevalencia.

El análisis de la asociación causal entre 2 o más factores y la eosinofilia periférica o tisular en biopsias de colon se exploró mediante el análisis de regresión logística múltiple.

En las variables en las que se encontró asociación estadísticamente significativa se calculó el impacto potencial mediante la fracción etiológica poblacional y fracción etiológica en expuestos.

ASPECTOS ETICOS

Se llevó a cabo el estudio de acuerdo con los principios científicos y éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki en 1964 con sus últimas modificaciones en 2013, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

Es un estudio sin riesgo, se analizaron expedientes de pacientes bajo seguimiento en el hospital, se garantizó la confidencialidad de la información. Se empleó carta de consentimiento informado para el padre o tutor y carta de asentimiento del menor para niños mayores de 7 años.

Se mantuvo privacidad del paciente y de la información proporcionada para el estudio.

La investigación conforme al artículo 17 de la Ley general de Salud se considera como sin riesgo.

El estudio se sometió a valoración por el Comité de investigación, de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”.

RECURSOS

Recursos humanos:

- a) Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dra. Miriam Sosa Arce, médico adscrito a servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- b) Tesista Dra. Jocelyn Ruiseco Duarte residente de 2do año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
- c) Colaborador Dr. Víctor Manuel Monroy Hernández médico adscrito al servicio de Anatomía patológica de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Recursos materiales:

Los expedientes clínicos son los documentos legales que se generan al estar hospitalizados o llevar seguimiento por la consulta externa los niños atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, de estos se obtuvo la información requerida, por lo tanto, no se generó mayor gasto para la institución.

Recursos económicos:

Este estudio no requirió financiamiento, los estudios para integrarse el diagnóstico (paraclínicos, colonoscopia con toma de biopsias y estudio histopatológico) ya fueron realizados y reportados en el expediente clínico.

FACTIBILIDAD

El estudio fue factible porque se cuenta con registros en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica y expedientes en el archivo clínico.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

- a) El proyecto se presenta como tesis de postgrado para obtener el diploma de subespecialista de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- b) Se presentará en congresos relacionados de la subespecialidad.
- c) Se solicitará la publicación del estudio en una revista indexada.

RESULTADOS

Para el tamaño de muestra calculado ($n=38$), se incluyeron todos los niños con CU atendidos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” desde el año 2011 al 2018.

La prevalencia global de eosinofilia periférica en niños con CU fue de 39.5% ($n=15$), para eosinofilia tisular se encontró una prevalencia global de 36.8% ($n=14$); la prevalencia de eosinofilia periférica en niños con actividad severa de CU por PUCAI (>65) fue de 60% ($n=6$), para la eosinofilia tisular en niños con actividad severa de CU se encontró una prevalencia de 20% ($n=2$); la prevalencia de eosinofilia periférica en niños con actividad leve a moderada de CU por PUCAI (<65) fue de 32.1% ($n=9$), para eosinofilia tisular en este grupo se encontró una prevalencia de 42.8% ($n=12$).

La CU se presentó en el género femenino en 21 pacientes (55.3%), la media de la edad al momento del diagnóstico fue de 10.2 años (± 4.3), 8 niños (21.1%) tenían menos de 6 años al momento del diagnóstico. El 10.5% ($n=4$) tuvo antecedente de familiar de enfermedad inflamatoria intestinal. (Tabla 1)

Se calcularon medias y DE para peso (33.34 ± 14.39), talla (136.53 ± 23.45), e IMC (17.03 ± 3.55), y por estado nutricional 10 niños (26.3%) tuvieron desnutrición crónica armonizada, 4 niños (10.5%) desnutrición crónica agudizada y 9 niños (23.7%) desnutrición aguda. (Tabla 1)

Para el puntaje PUCAI se calculó media y DE (53.94 ± 13.31), predominando en la población una actividad de CU moderada presentándose en 27 niños (71.1%). (Tabla 1)

En los exámenes de laboratorio se calculó media y DE para hemoglobina (9.90 ± 3.03), plaquetas ($492,222 \pm 213,783$), y albúmina (3.49 ± 0.87), y se calculó mediana y percentilas para PCR: 9.6 (P_{25} 5.2- P_{75} 20.30), VSG: 19.3 (P_{25} 10- P_{75} 28), y eosinófilos en sangre periférica: 315 (P_{25} 100- P_{75} 620). El 39.5% de los niños ($n=15$) presentaron eosinofilia periférica. El 10.5% ($n=4$) presentaron p-ANCA positivo. (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales de los niños con colitis ulcerosa al momento del diagnóstico, atendidos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” del año 2011 al 2018. (n=38)

VARIABLES	
Género femenino, n (%)	21 (55.3)
Edad al diagnóstico en años, media (\pm DE)	10.2(\pm 4.3)
Edad al diagnóstico por grupos, n (%)	
• < 6 años	8 (21.1)
• \geq 6años	30 (78.9)
Antecedente familiar de EII, n (%)	4 (10.5)
Peso (kg), media (\pm DE)	33.34 (\pm 14.39)
Talla (cm), media (\pm DE)	136.53 (\pm 23.45)
IMC (kg/m ²), media (\pm DE)	17.03 (\pm 3.55)
Estado nutricional n (%)	
• Eutrófico	12 (31.6)
• Desnutrición crónico armonizada	10 (26.3)
• Desnutrición crónico agudizada	4 (10.5)
• Desnutrición aguda	9 (23.7)
• Sobrepeso	1 (2.6)
• Obesidad	2 (5.3)
Puntaje de PUCAI, media (\pm DE)	53.94 (\pm 13.31)
Actividad de CU por puntaje de PUCAI, n (%)	
• Leve (10-34)	1 (2.6)
• Moderada (35-64)	27 (71.1)
• Severa (\geq 65)	10 (26.3)
Exámenes de laboratorio	
• Hemoglobina g/dL, media (\pm DE)	9.90 (\pm 3.03)
• Plaquetas K/mL, media (\pm DE)	492,222 (\pm 213,783)
• Albúmina g/dL, media (\pm DE)	3.49 (\pm 0.87)
• Número de eosinófilos en sangre periférica K/mL, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	315 (100-620)
• PCR mg/dL, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	9.6 (5.2-20.30)
• VSG mm/h, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	19.3 (10-28)
Eosinofilia periférica (>500 eosinófilos/ μ L), n (%)	15 (39.5)
p-ANCA, n (%)	
• Positivo	4 (10.5)
• Negativo	28 (73.7)
• Sin determinación al momento del diagnóstico	6 (15.8)
Colonoscopia inicial	
Fenotipo (clasificación de Paris), n (%)	
▪ Proctitis (E1)	2 (5.3)
▪ Colitis izquierda (E2)	1 (2.6)
▪ Colitis extensa (E3)	6 (15.8)
▪ Pancolitis (E4)	29 (76.3)
Clasificación de Mayo para CU, n (%)	
▪ 1 (enfermedad leve)	10 (26.3)
▪ 2 (enfermedad moderada)	24 (63.2)
▪ 3 (enfermedad severa)	4 (10.5)
Puntaje endoscópico de Mayo, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	1.85 (1-2)
Índice de Severidad Endoscópica de Colitis Ulcerosa (UCEIS), n (%)	
▪ 2-4 (leve)	23 (60.5)
▪ 5-6 (moderada)	14 (36.8)
▪ 7-8 (severa)	1 (2.6)
Puntaje UCEIS, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	4 (3-5)
Grado de actividad histológica en biopsias de colon, n (%)	
• Leve	9 (23.7)
• Moderada	15 (39.5)
• Severa	14 (36.8)
Número máximo de eosinófilos en biopsia de colon en un campo de alto poder en un área de tejido de 0.2mm ² , media (\pm DE)	21.6 (\pm 13.29)
Eosinofilia tisular en biopsia de colon (>25 eosinófilos por un campo de alto poder en un área de tejido de 0.2 mm ²), n (%)	14 (36.8)

Abreviaturas: EII: enfermedad inflamatoria intestinal, CU: Colitis ulcerosa, IMC: índice de masa corporal, DE: desviación estándar, P₂₅: percentil 25, P₇₅: percentil 75, PUCAI: Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica, PCR: proteínas C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, p-ANCA: anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos patrón perinuclear.

Tabla 1.5 Características generales de los niños con colitis ulcerosa al momento del diagnóstico conforme al índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI), atendidos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” del año 2011 al 2018. n=38

VARIABLES	PUCAI < 65 (Actividad leve-moderada) n=28	PUCAI ≥ 65 (Actividad severa) n=10	p
Género femenino, n (%)	14 (50)	7 (70)	.460 ^{&}
Edad al diagnóstico en años, media (±DE)	10.4 (±4.2)	9.6 (±4.7)	.554 [*]
Edad al diagnóstico por grupos, n (%)			
• <6 años	5 (17.9)	3 (30)	.411 ^{&}
• ≥6años	23 (82.1)	7 (70)	
Antecedente familiar de EII, n (%)	2 (7.1)	2 (20)	.279 ^{&}
Peso (kg), media (±DE)	34.671 (±13.62)	28.75 (±17.32)	.349 [*]
Talla (cm) media (±DE)	139.85 (±23.49)	124.38 (±21.01)	.147 [*]
IMC, media (±DE)	17.02 (±3.02)	17.18 (±5.24)	.975 [*]
Estado nutricional n (%)			
• Eutrófico	10 (35.7)	2 (20)	.393 ^{&&}
• Desnutrición aguda o crónica	16 (57.1)	7 (70)	
• Sobrepeso- Obesidad	2 (7.1)	1 (10)	
Exámenes de laboratorio			
• Hemoglobina g/dL, media (±DE)	10.60 (±3.09)	8.08 (±1.86)	.020 [*]
• Plaquetas K/mL, media (±DE)	455964 (±212957)	619333 (±162269)	.046 [*]
• Albúmina g/dL, media (±DE)	3.669 (±0.809)	3.078 (±0.813)	.033 [*]
• Número de eosinófilos en sangre periférica K/mL, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	225 (75-512)	620 (310-1240)	.044 [*]
• PCR mg/dL, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	9.6 (3.35-9.95)	18.6 (9.6-32)	.194 ^{**}
• VSG mm/h, mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	19.3 (9-27)	16 (10-28)	.909 ^{**}
Colonoscopia			
Fenotipo (clasificación de Paris), n (%)			
▪ Proctitis (E1)	2 (7.1)	0	.208 ^{&&}
▪ Colitis izquierda (E2)	1 (3.6)	0	
▪ Colitis extensa (E3)	5 (17.9)	1 (10)	
▪ Pancolitis (E4)	20 (71.4)	9 (90)	
Clasificación de Mayo para CU, n (%)			
▪ 1 (enfermedad leve)	10 (35.7)	0	.110 ^{&&}
▪ 2 (enfermedad moderada)	15 (53.6)	9 (90)	
▪ 3 (enfermedad severa)	3 (10.7)	1 (10)	
Índice de Severidad Endoscópica de Colitis Ulcerosa (UCEIS), n (%)			
▪ 2-4 (leve)	19 (67.4)	4 (40)	.232 ^{&&}
▪ 5-6 (moderada)	8 (28.6)	6 (60)	
▪ 7-8 (severa)	1 (3.6)	0	
Grado de actividad histológica en biopsias de colon, n (%)			
• Leve	8 (28.6)	1 (10)	.081 ^{&&}
• Moderada	12 (42.9)	3 (30)	
• Severa	8 (28.6)	6 (60)	
Número máximo de eosinófilos en biopsia de colon en un campo de alto poder en un área de tejido de 0.2mm ² , media (±DE)	22.82 (±14.47)	18.2 (8.95)	.352 [*]

[&]X² Fisher, ^{&&}X² Asociación lineal por lineal, ^{*}Prueba t Student, ^{**} Prueba U Mann-Whitney

Abreviaturas: EII: enfermedad inflamatoria intestinal, CU: Colitis ulcerosa, IMC: índice de masa corporal, DE: desviación estándar, P₂₅: percentil 25, P₇₅: percentil 75, PUCAI: Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica, PCR: proteínas C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular.

En la colonoscopia inicial el fenotipo de enfermedad que predominó de acuerdo con la clasificación de Paris fue Pancolitis (E4) en 29 niños (76.3%). De acuerdo con la Clasificación de Mayo para CU el grado de actividad endoscópica que predominó fue enfermedad moderada en 63.2% de la población (n=24), y con el Índice de Severidad Endoscópica de Colitis Ulcerosa (UCEIS) el grado de actividad que predominó en la población fue leve 60.5% (n=23). Para los puntajes de actividad endoscópica se calcularon medianas y percentilas: Puntaje endoscópico de Mayo: 1.85 (P₂₅ 1-P₇₅ 2), y Puntaje UCEIS: 4 (P₂₅ 3-P₇₅ 5). En cuanto a la actividad histológica reportada en las biopsias de colon 15 niños (39.5%) tuvieron actividad moderada, 14 niños (36.8%) actividad severa y 9 niños (23.7%) actividad leve. Para el número de eosinófilos en biopsia de colon cuantificados en un campo de alto poder en un área de tejido de 0.2mm² se calculó media y DE (21.6 ± 13.29), y 14 niños (36.8%) presentaron en sus biopsias de colon más de 25 eosinófilos por campo de alto poder. (Tabla 1).

Para variables cuantitativas de distribución normal conforme al puntaje de PUCAI (<65 vs ≥65) mediante t Student, se encontró diferencia estadísticamente significativa para: hemoglobina (p=0.20), número de plaquetas (p=0.46), albúmina (p= 0.33), y número de eosinófilos en sangre periférica (p= 0.044). (Tabla 1.5)

Para variables cuantitativas de libre distribución conforme al puntaje de PUCAI (<65 y ≥65) mediante prueba de U de Mann-Whitney no se encontró diferencia estadísticamente significativa: Proteína C reactiva (p=0.194), y Velocidad de sedimentación globular (p=0.909). (Tabla 1.5)

Para las variables cualitativas nominales conforme al puntaje de PUCAI (<65 y ≥65) mediante χ^2 lineal por lineal no se encontró diferencia estadísticamente significativa: estado nutricional (p=0.393), fenotipo (p= 0.208), actividad endoscópica por Clasificación de Mayo para CU (p=0.110), UCEIS (p=0.232), y grado de actividad histológica en biopsias de colon (p=0.81). (Tabla 1.5)

Para las variables cualitativas dicotómicas conforme al puntaje de PUCAI (<65 y ≥65) mediante χ^2 de Fisher, se encontró diferencia estadísticamente significativa para requerir tratamiento con Metilprednisolona IV 1-2 mg/kg/día (p=0.45) e Infliximab (p=0.19), así como para la resistencia a corticosteroide (p=0.19). (Tabla 2).

Tabla 2. Antecedente de atopia personal, comorbilidades y tratamiento en niños con CU atendidos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” del año 2011 al 2018. n=38.

VARIABLES	PUCAI < 65 (actividad leve-moderada) n=28	PUCAI ≥ 65 (Actividad severa) n=10	p
Antecedente de atopia personal, n (%)	5 (17.9)	3 (30)	.411 [§]
Tipo de atopia			
• Rinitis alérgica, asma y alergia a nuez, huevo, trigo y leche	1 (3.6)	0	
• Rinitis alérgica	0	1 (10)	
• Rinitis alérgica y dermatitis atópica	1 (3.6)	2 (20)	
• Rinitis alérgica y alergia a colorantes	0	1 (10)	
• Alergia a manzana, leche, camarón y calabaza	1(3.6)	0	
• Alergia a fresa y chocolate	1 (3.6)	0	
• Alergia a trigo y leche	1 (3.6)	0	
Comorbilidades, n (%)	10 (35.7)	2 (20)	.453 [§]
Tipos de comorbilidades, n (%)			
• Colangitis esclerosante			
• Colangitis esclerosante/ Síndrome de Turner/ Riñón en herradura/ Coartación aórtica/ Hipotiroidismo/ Hipertensión portal/ Várices esofágicas	1 (3.6) 1 (3.6)	1 (10) 0	
• Lupus eritematoso sistémico/Nefropatía lúpica/Trastorno de adaptación	0	1 (10)	
• Malformación anorrectal/Fístula recto vestibular/Colostomía	1 (3.6)	0	
• Síndrome de Down/Hipotiroidismo/Vitíligo	1 (3.6)	0	
• Deficiencia de factor XII de coagulación	1 (3.6)	0	
• Esferocitosis hereditaria/ Esplenectomía	1 (3.6)	0	
• Trastorno de ansiedad	1 (3.6)	0	
• Tuberculosis latente	1 (3.6)	0	
• Hígado graso	1 (3.6)	0	
• Invaginación intestinal	1 (3.6)	0	
Complicaciones de CU, n (%)			
Perforación intestinal	3 (10.7)	0	.550 [§]
Tratamiento, n (%)			
Corticoesteroides			
▪ Metilprednisolona IV 20-30 mg/kg/día (3 dosis)	9 (32.1)	5(50)	.449 [§]
▪ Metilprednisolona IV 1-2 mg/kg/día	6 (21.4)	6 (60)	.045[§]
▪ Prednisona 1-2 mg/kg/día	27 (96.4)	10 (100)	1.0 [§]
Anti inflamatorios			
▪ Amino salicilatos vía oral o rectal	28 (100)	8 (88.9)	.243 [§]
Inmunomoduladores			
-Tiopurínicos			
▪ Azatioprina	28 (100)	10 (100)	
<i>Cambio de Tiopurínicos a:</i>			
-Calcineurínicos			
▪ Ciclosporina	0	1 (10)	.264 [§]
-Metotrexato	0	1(10)	.264 [§]
Indicaciones para inicio de agentes biológicos			
▪ Dependencia de corticoesteroides	4 (14.3)	1 (10)	.351 [§]
▪ Resistencia a corticoesteroides	3 (10.7)	1(10)	.019[§]
Agentes anti-TNF alfa			
▪ Infliximab	0	6 (60)	.019[§]
▪ Cambio a Adalimumab	0	2 (20)	.064 [§]

Abreviaturas: PUCAI: Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica, IV: Intravenoso, TNF: Factor de Necrosis Tumoral, CU: Colitis ulcerosa.

Tabla 3 Asociación de la eosinofilia en sangre periférica y tisular en biopsias de colon con las características clínicas, PUCAI, los hallazgos por laboratorio, colonoscopia, actividad histológica en biopsias y tratamiento en los niños con colitis ulcerosa, atendidos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” del año 2011 al 2018. n=38.

VARIABLES	Eosinofilia periférica (>500 eosinófilos/mL)			Eosinofilia tisular (>25 eosinófilos por un campo de alto poder en un área de tejido de 0.2 mm ²)		
	Sí n=15	No n=23	RMP* (IC 95%)	Sí n=14	No n=24	RMP* (IC 95%)
Sexo femenino, n (%)	7 (46.7)	14 (60.9)	1.77 (0.47-6.62)	7 (50)	14 (58.3)	1.4 (0.37-5.26)
Edad al diagnóstico por grupos, n (%)						
• < 6 años	3 (20)	5 (21.7)	0.9 (0.18-4.48)	12 (85.7)	18 (75)	2 (0.34-11.61)
• ≥ 6 años	12 (80)	18 (78.3)				
Antecedente familiar de EI, n (%)	3 (20)	1 (4.3)	5.5 (0.51-58.8)	1 (7.1)	3 (12.5)	0.53 (0.05-5.74)
Comorbilidades, n (%)	4 (26.7)	10(43.5)	0.47 (0.11-1.93)	4 (28.6)	10 (41.7)	0.56 (0.13-2.30)
Antecedente personal de atopia, n (%)	4 (26.7)	4(17.4)	1.72 (0.35-8.32)	4 (28.6)	4 (16.7)	2 (0.41-9.71)
Estado nutricional, n (%)						
• Desnutrición	11 (73.3)	12 (52.2)	2.52 (0.61-10.29)	9 (64.3)	14 (58.3)	1.28 (0.32-5.01)
• Eutrófico-sobrepeso-obesidad	4 (26.7)	11 (47.8)		5 (35.7)	10 (41.7)	
Anemia, n (%)						
Hb < a -2 DE para edad y en > 12 años para edad y sexo	13 (86.7)	16 (69.6)	2.84 (0.50-16.09)	11 (78.6)	18 (75)	1.22 (0.22-5.9)
Trombocitosis (plaquetas > 450000 K/mL)	12 (80)	9(42.9)	5.33 (1.15-24.68)	6 (42.9)	15 (68.2)	0.35 (0.08-140)
Hipoalbuminemia (albúmina < 3.5 g/dL)	6 (40)	13(56.5)	0.51 (0.13-1.92)	4 (28.6)	15 (62.5)	0.24 (0.05-0.99)
PCR elevada (> 5 mg/dL)	11(73.3)	18(78.3)	0.76 (0.16-3.47)	8 (57.1)	21 (87.5)	0.19 (0.038-0.95)
VSG elevada (>10 mm/h)	10 (66.7)	16(69.6)	0.87 (0.21-3.52)	9 (64.3)	17 (70.8)	0.74 (0.18-3.01)
PUCAI, n (%)						
• Leve-moderado	6(40)	4(17.4)	0.31 (0.07-1.4)	12 (85.7)	16 (66.7)	0.33 (0.05-1.86)
• Severo	9 (60)	19(82.6)		2 (14.3)	8 (33.3)	
Fenotipo (Clasificación de París), n (%)						
• E1 a E3	2 (13.3)	7 (30.4)	2.84 (0.50-16.09)	3 (21.4)	6 (25)	1.22 (0.25-5.90)
• E4	13 (44.8)	16 (69.6)		11 (7.6)	18 (75)	
Clasificación de Mayo para CU, n (%)						
• Enfermedad leve	1 (10)	9 (39.1)		3 (21.4)	7 (29.2)	1.50 (0.32-7.11)
• Enfermedad moderada- severa	14 (93.3)	14 (60.9)	9.33 (1.016-85.69)	11 (78.6)	17 (70.8)	
Índice de Severidad Endoscópica de Colitis Ulcerosa (UCEIS), n (%)						
• Leve	10 (66.7)	13 (59.1)	0.65 (0.16-2.51)	8 (57.1)	15 (62.5)	1.25 (0.32-4.78)
• Moderado-severo	5 (33.3)	10 (40.9)		6 (42.9)	9 (37.5)	
Grado de actividad histológica en biopsias de colon, n (%)						
• Leve	1 (6.7)	8 (34.8)	7.46 (0.82-67.57)	4 (28.6)	5 (20.8)	0.65 (0.14-3.01)
• Moderada Severa	14 (48.3)	15 (65.2)		10 (71.4)	19 (79.2)	
Indicaciones para inicio de agentes biológicos, n (%)						
• Dependencia de corticosteroide	5 (33.3)	2 (8.7)	5.25 (0.86-31.90)	3 (21.4)	4 (16.7)	1.36 (0.25-7.22)
• Resistencia de corticosteroide	3 (20)	5 (21.7)	0.9 (0.18-4.48)	2 (14.3)	6 (25)	0.5 (0.08-2.90)
Tratamiento						
MPN IV bolos (3 dosis), n (%)	5 (33.3)	9 (39.1)	0.77 (0.19-3.03)	5 (35.7)	9 (37.5)	0.92 (0.23-3.64)
MPN IV 1-2 mg/kg/día, n (%)	4 (26.7)	8 (34.8)	0.68 (0.16-2.85)	3 (21.4)	9 (37.5)	0.45 (0.09-2.07)
Infliximab, n (%)	5 (33.3)	6 (26.1)	1.41 (0.34-5.86)	5 (35.7)	6 (25)	1.67 (0.39-6.97)
Adalimumab, n (%)	2 (13.3)	0	-	1 (7.1)	1 (4.2)	1.76 (0.10-30.71)

Abreviaturas: RMP: razón de momios para prevalencia, IC: intervalo de confianza, DE: desviación estándar, Hb: hemoglobina, EI: enfermedad inflamatoria intestinal, CU: Colitis ulcerosa, IMC: índice de masa corporal, PUCAI: Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica, PCR: Proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, MPN: metilprednisolona, IV: intravenosa, E1: Proctitis, E2: Colitis izquierda, E3: Colitis extensa, E4: Pancolitis.

La fuerza de asociación entre la presencia de eosinofilia periférica o eosinofilia tisular en biopsias de colon con las características de los niños con CU al momento del diagnóstico, la actividad por puntaje de PUCAI, los hallazgos en exámenes de laboratorio, hallazgos endoscópicos, grado de actividad histológica y tratamiento recibido se calculó mediante razón de momios para prevalencia. Se encontró asociación estadísticamente significativa para eosinofilia periférica con trombocitosis con RMP de 5.33 (IC 95% 1.15-24.68) y para actividad moderada a severa por clasificación de Mayo para CU con RMP de 9.33 (IC 95% 1.016-85.69). (Tabla 3)

Para eosinofilia tisular en biopsias de colon únicamente se encontraron como factor de protección, la hipoalbuminemia con RMP 0.24 (IC 95% (0.05-0.99), y PCR elevada con RMP de 0.19 (IC 95% 0.038-0.95), sin factores asociados para eosinofilia tisular. (Tabla 3)

Al realizar el análisis de regresión logística múltiple se encontró que la presencia de eosinofilia periférica se explica únicamente en 44.4% por la trombocitosis (RMP=9.903 IC 95% 1.098-89.352 p=0.41). En el análisis multivariado la actividad endoscópica moderada a severa encontrada como asociación en análisis bivariado, no fue estadísticamente significativo (RMP=7.47 IC 95% .336-166). (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados del modelo de regresión logística múltiple para la presencia de eosinofilia en sangre periférica en niños con colitis ulcerosa atendidos en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” del año 2011 al 2018. n=38

Eosinofilia en sangre periférica (>500 eosinófilos/ μ L)	Regresión logística binaria Modelo-1		Regresión logística binaria Modelo-2		Regresión logística binaria Modelo-3	
	RMP (IC 95%)	p	RMP (IC 95%)	p	RMP (IC 95%)	p
Trombocitosis (plaquetas > 450,000 κ /mL)	5.33 (1.15-24.68)	.032	6.52 (1-127-37.71)	.036	9.90 (1.098-89.35)	.041
Actividad endoscópica por clasificación de Mayo para CU (leve/moderada-severa)	9.33 (1.016-85.69)	.048	7.49 (.726-77.32)	.091	7.47 (.336-166)	.204
R2 Nagelkerke			.351		.444	

Modelo 1. Trombocitosis y actividad endoscópica por clasificación de Mayo sin introducir ningún factor.

Modelo 2: 1 + sexo, edad al momento del diagnóstico de CU, (< 6 años y \geq 6 años)

Modelo 3: 2 + antecedente de atopia, PUCAI (leve-moderado, severo), resistencia a corticosteroide, dependencia a corticosteroide, tratamiento con Infliximab

Abreviaturas: RMP: razón de momios para prevalencia, IC: intervalo de confianza, CU: colitis ulcerosa, PUCAI: Índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica.

Medidas de impacto potencial

El cálculo de la fracción etiológica poblacional y fracción etiológica del riesgo en expuestos se realizó en las variables que fueron estadísticamente significativa. Al realizar el análisis de regresión logística múltiple se encontró que únicamente la presencia de trombocitosis en niños con CU es estadísticamente significativa.

El **cálculo de la fracción etiológica poblacional** se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{a}{mi} \left[\frac{RMP-1}{RMP} \right]$$

El **cálculo de la fracción etiológica poblacional para trombocitosis fue de:**

$$\frac{12}{15} \left[\frac{5.33-1}{5.33} \right] = 0.64$$

El **cálculo de la fracción etiológica en expuestos** se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$[(RMP-1/RMP)]*100.$$

Fracción etiológica en trombocitosis: $[(5.33-1/5.33)]*100=0.8123*100=81.23\%$

DISCUSIÓN

En el presente estudio evaluamos la asociación entre eosinofilia en sangre periférica y/o tisular en biopsias de colon con el grado de actividad de la CU mediante PUCAI en niños al momento del diagnóstico de la enfermedad, encontramos una prevalencia global de 39.5% para eosinofilia periférica en niños con CU, con diferencia a lo reportado por Sadi et al (29) donde se encontró una prevalencia de 48.7% para eosinofilia en sangre periférica en niños con CU al momento del diagnóstico.

La prevalencia global de eosinofilia tisular fue de 36.8%, con diferencia a lo reportado por Morngestern et al (54) donde se tiene una prevalencia de 73.9% para eosinofilia tisular en niños con CU, el doble de lo encontrado en nuestro estudio.

Se encontró una prevalencia del 60% de eosinofilia periférica en niños con actividad severa de CU (PUCAI > 65), y de 32.1% en niños con actividad leve a moderada por PUCAI, y para eosinofilia tisular en niños con actividad severa la prevalencia fue de 20%, y en aquellos con actividad leve a moderada la prevalencia fue de 42.8%.

No se asoció la eosinofilia periférica ni tisular con el PUCAI. En el análisis bivariado se encontró asociación con la trombocitosis y la actividad endoscópica por clasificación de Mayo, teniendo que los niños con CU que cursan con trombocitosis tienen 5.3 veces más riesgo de cursar con eosinofilia periférica que aquellos que no cursan con trombocitosis, y los niños con actividad endoscópica moderada a severa de acuerdo con la clasificación de Mayo para CU tienen 9.33 veces más riesgo de cursar con eosinofilia periférica que aquellos que tiene un grado de actividad leve; sin embargo, al realizar análisis de regresión logística multivariada únicamente fue estadísticamente significativo la presencia de trombocitosis como factor asociado a eosinofilia periférica.

En lo referente a la eosinofilia tisular en el análisis bivariado no se encontraron factores de riesgo, solo se encontraron como factores protectores la hipoalbuminemia y la PCR elevada con valores estadísticamente significativos.

Con respecto al grado de actividad (PUCAI >65 vs <65) se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con respecto a los valores de hemoglobina, cifras de plaquetas, niveles de albúmina,

número de eosinófilos en sangre periférica, uso de esteroide intravenoso (metilprednisolona 1-2 mg/kg/día), la resistencia a esteroides y el empleo de terapia biológica (Infliximab).

Zezos et al (30) reportó que la infiltración eosinofílica en la lámina propia se relacionó con la actividad de la enfermedad, no hubo correlación entre la gravedad de la infiltración y la gravedad de la enfermedad, según se diagnosticó clínica o endoscópicamente.

Lo citado previamente difiere en lo encontrado por Morngestern et al (54), en su estudio los recuentos de eosinófilos en los tejidos y en la sangre se correlacionaron significativamente con la gravedad de la enfermedad según se reflejaba en la puntuación PUCAI ($p=0.02$ y $p=0.01$, respectivamente), sin embargo, ambos parámetros no se correlacionaron con otras variables como la edad al momento del diagnóstico, la extensión de la enfermedad, los marcadores inflamatorios séricos, la albúmina sérica, la hemoglobina, la positividad p-ANCA o las medidas antropométricas.

La Razón de momios para prevalencia ajustada indica que la posibilidad de eosinofilia en sangre periférica en niños con CU y trombocitosis es 9.9 veces superior una vez eliminadas las variables actividad endoscópica por clasificación de Mayo, sexo, antecedente de atopia personal, la edad de diagnóstico de CU, la actividad por PUCAI (leve-moderada y severa), corticodependencia, corticorresistencia y la necesidad de inicio de infliximab.

La variable que más influyó y que se asoció a la presencia de eosinofilia periférica en niños con CU fue la trombocitosis.

En los niños con CU, del total del riesgo que tienen de cursar con eosinofilia periférica, la cantidad que es debida a la trombocitosis es de 64%.

Del total del riesgo de cursar con eosinofilia periférica en los niños con colitis ulcerosa, el 81.2% es debido a la trombocitosis. Si se logra disminuir el número de plaquetas, el riesgo de eosinofilia periférica en niños con CU se reduciría en una cantidad similar a su FAe, se reduciría 81.2%.

CONCLUSIONES

- ✓ En la población estudiada predominó el género femenino en un 55.3%.
- ✓ La media de edad al momento del diagnóstico de CU fue de 10.2 años.
- ✓ En 21.1% de los niños el diagnóstico de CU se realizó antes de los 6 años.
- ✓ 60.5% de los niños cursaban con desnutrición al momento del diagnóstico de CU (26.3% con desnutrición crónica armonizada, 10.5% con desnutrición crónica agudizada y 23.7% con desnutrición aguda).
- ✓ Predominó la actividad moderada de la enfermedad de acuerdo con el PUCAI en 71.1% de los niños.
- ✓ El 76.3% de los niños presentaron pancolitis de acuerdo con la Clasificación de París.
- ✓ De acuerdo con la clasificación de Mayo a nivel endoscópico predominó la enfermedad moderada en 63.2% de los niños, y por UCEIS predominó actividad endoscópica leve en 60.5% de los niños.
- ✓ El 39.5% de los niños presentó actividad moderada a nivel histológico.
- ✓ Se obtuvo una prevalencia global de eosinofilia periférica en niños con CU de 39.5%, y para eosinofilia tisular de 36.8%.
- ✓ La prevalencia de eosinofilia periférica fue más alta en niños con actividad severa de CU por PUCAI (>65) siendo de 60%.
- ✓ La prevalencia de eosinofilia tisular fue más alta en niños con actividad leve a moderada de CU por PUCAI (<65) siendo de 42.8%.
- ✓ Conforme al puntaje de PUCAI (<65 vs ≥65) se encontró diferencia estadísticamente significativa con: cifras de hemoglobina, número de plaquetas, niveles de albúmina, eosinófilos en sangre periférica, tratamiento con Metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día, tratamiento con Infliximab, y resistencia a corticosteroide.
- ✓ No se encontró asociación entre la eosinofilia periférica y/o tisular con el grado de actividad de la enfermedad por PUCAI.
- ✓ La trombocitosis y la actividad endoscópica moderada a severa por clasificación de Mayo se identificaron como factor de riesgo para eosinofilia periférica en el análisis bivariado, sin embargo, por análisis multivariado únicamente la trombocitosis como factor asociado a eosinofilia periférica.
- ✓ La hipoalbuminemia y la PCR elevada se identificaron como factores protectores para eosinofilia tisular en el análisis bivariado.
- ✓ La variable con mayor influencia y que se asoció con eosinofilia periférica en niños con CU fue la trombocitosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Mutalib M., Blackstock S., Evans V., Huggett B., et al. Eosinophilic gastrointestinal disease and inflammatory bowel disease in children: is it a disease continuum? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 27: 20–23.
2. Lemberg D., Day A. Crohn disease and ulcerative colitis in children: An update for 2014. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2015; 51: 266–70.
3. Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 357–362.
4. Bosques F., Sandoval E., Martínez M., Garza E., et al. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Revista de Gastroenterología de México* 2011; 76(1): 34-38.
5. Martínez M. Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. *Pediatr Integral* 2015; 19 (2): 119-26.
6. Siowa V., Bhattb R., Mollen K. Management of acute severe ulcerative colitis in children. *Seminars in Pediatric Surgery* 2017; 26: 367–72.
7. Moran C. Very early onset inflammatory bowel disease. *Seminars in Pediatric Surgery* 2017; 26: 356–59.
8. Costa M., Gomes C., Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology* 2018; 31: 14-23.
9. Rigoli L., Caruso R. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients: A biomolecular and histopathological review. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (30): 10262-78.
10. Adams S., Bornemann P. Ulcerative Colitis. *Am Fam Physician* 2013; 87(10): 699-705.
11. Ananthakrishnan A. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol* 2015; 12: 205–17.
12. Ahluwalia B., Moraes L., Magnusson M., Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2018; 14: 1-11.
13. Barreiro M. Colitis ulcerosa. *Medicine*. 2016; 12(5): 227-41.
14. Dignass A., Eliakimb R., Magroa F., Maaser C., et al. Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática Parte 1: Definiciones y diagnóstico. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014; 79(4): 263-89.

15. Kapoor A., Bhatia V., Sibal A. Pediatric inflammatory bowel disease. *Indian pediatrics* 2016; 53: 993-1002.
16. Turner D., Hyams J., Markowitz J., Lerer T., et al. Appraisal of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (8): 1218-23.
17. Yamamoto J., Gutiérrez Y., López J., Bosques F., et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Revista de Gastroenterología de México* 2018; 83 (2): 1-24.
18. Morales S., Waller L. Validación del Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerativa para la población mexicana. *Endoscopia*. 2016; 28: 2-8.
19. Paine E. Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology Report* 2014; 2: 161–68.
20. Mosli M., Bhandari A., Nelson S., D'Haens G., et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 8: 1-7.
21. Fell J., Muhammed R., Spray C., Crook K., et al. Management of ulcerative colitis. *Arch Dis Child* 2016; 101: 469–74.
22. Guariso G., Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (30): 5469-85.
23. Regan B., Bousvaros A. Pediatric Ulcerative Colitis: A practical guide to management. *Pediatr Drugs* 2014; 16: 189–198.
24. Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Gastroenterology & Hepatology* 2017; 14: 269-278.
25. Rawla P., Sunkara T., Pradeep J. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *Journal of Inflammation Research* 2018; 11: 215–226.
26. Mejía D., Jiménez P., Suárez R., Gutiérrez J., et al. Colectomía total laparoscópica con descenso ileal transanal en un solo tiempo. Tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerativa. *Acta Pediatr Mex* 2013; 34:177-79.
27. Barrie A., Mourabet M., Weyant K., Clarke K., et al. Recurrent blood eosinophilia in ulcerative colitis is associated with severe disease and primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 222–28.
28. Click B., Anderson A., Koutroubakis I., Rivers C., et al. Peripheral eosinophilia in patients with inflammatory bowel disease defines an aggressive disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1849–58.
29. Sadi G., Yang Q., Dufault B., Stefanovici C., et al. Prevalence of peripheral eosinophilia at diagnosis in children with inflammatory bowel disease. *JPGN* 2016; 62: 573–76.

30. Zezos P., Patsiaoura K., Nakos A., Mpoumponaris A., et al. Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy. *Colorectal Dis* 2014; 16 (12): 420-30.
31. Hano O., Andrade S., Villa O., González L., et al. Caracterización de pacientes con colitis ulcerosa atendidos en centro de nivel terciario. *Revista Cubana de Medicina* 2016; 55(1): 46-58.
32. Carrillo C., Solano M., Martínez M., Gómez C. Influencia del género y edad: satisfacción laboral de profesionales sanitarios. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2013; 21 (6): 1314-20.
33. Mârginean C., Melit L., Mocanu S., Mârginean M. Inflammatory bowel diseases: a burden in pediatrics. Case series and a review of the literatura. *Medicine* 2017; 96: 1-6.
34. Ortega R., Chito D. Valoración del estado nutricional de la población escolar del municipio de Argelia, Colombia. *Rev. salud pública* 2014; 16 (4): 547-59.
35. Altamirano N., Altamirano M., Valderrama A., Montesinos H. La evaluación del crecimiento. *Acta Pediátr Mex* 2014; 35: 238-48.
36. Ferro V., Mosca A., Crea F., Mesturino M., et al. The relationship between body mass index and children's presentations to a tertiary pediatric emergency department. *Italian Journal of Pediatrics* 2018; 44: 1-9.
37. Márquez H., García V., Caltenco M., García E., et al. Clasificación y evaluación de la desnutrición en el paciente pediátrico. *El Residente* 2012; 7: 59-69.
38. Pozo M. Epidemiología genética: riesgo a la enfermedad cardiovascular. *Biol. on-line* 2013; 2:1-30.
39. Moltó A., Dougados M. Comorbidity índices. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 131-34.
40. González P., Arancibia J. La marcha atópica. *Neumología pediátrica* 2017; 6: 124-28.
41. Yangyang Y., Rodriguez R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in Pediatric Surgery* 2017; 26 (6): 349–55.
42. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. *An Pediatr Contin* 2013; 11: 59-67.
43. Xie T., Zhang T., Ding C., Dai X., et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterology Report* 2018; 6 (1): 38–44.
44. Robert M., Tang L., Hao L., Reyes M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis. Perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 183-89.

45. DeRoche T., Xiao S., Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology Report* 2014; 2: 178-92.
46. Dranga M., Mihai C., Drug V., Dumitrescu G., et al. A rapid test for assessing disease activity in ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol.* 2016; 27: 149-55.
47. Ahsan S., Noether J. Hematología. En: Tschudy M., Arcara K. *Manual Harriet Lane de Pediatría.* Barcelona, España. ELSEVIER; 2013: 322-353.
48. Cioffi M., De Rosa A., Serao R., Picone I., et al. Laboratory markers in ulcerative colitis: current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6(1): 13-22.
49. Norouzinia M., Chaleshi V., Mohammad A., Zali M. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10: 155-167.
50. López A., Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013; 13: 2-7.
51. Matowicka J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel disease. *Postepy Hig Med Dosw* 2016; 70: 305-12.
52. Khan N., Patel D., Shah Y., Trivedi C., et al. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8008-16.
53. Mitsuyama K., Niwa M., Takedatsu H., Yamasaki H., et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22(3): 1304-1310.
54. Murphy K., Waldo O., Lohrmann G., Tazelaar H., et al. Eosinophilia and Ulcerative Colitis Associated with Eosinophilic Myocarditis. *Tex Heart Inst J* 2017; 44(3): 219-22.
55. Morgenstern S., Brook E., Rinawi F., Shamir R., et al. Tissue and peripheral eosinophilia as predictors for disease outcome in children with ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease* 2017; 49: 170–74.
56. Yamamoto J., Bosques F., De Paula J., Galiano M., et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Revista de Gastroenterología de México.* 2017; 82(1): 46-84.
57. Singh S., Chowdhr M., Umar S., Bilal M., et al. Variations in the medical treatment of inflammatory bowel disease among gastroenterologists. *Gastroenterology Report* 2018; 6: 61–64.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No de paciente: _____

Género:	Femenino	Masculino	Fecha de nacimiento:		
Edad al momento del diagnóstico:			Edad actual:		
ESTADO NUTRICIONAL AL DIAGNÓSTICO DE CU					
Peso:		Talla:		IMC:	
Peso/Talla:		Talla/ Edad:			
Eutrófico	Desnutrición crónica armonizada	Desnutrición crónica agudizada	Desnutrición aguda	Sobrepeso	Obesidad
Intensidad de la desnutrición:					
Leve		Moderada		Grave	
ANTECEDENTES					
Antecedentes heredofamiliares:	SI	NO	Especificar:		
Comorbilidades:	SI	NO	Especificar:		
Antecedentes de atopia:	SI	NO	Especificar:		
PUCAI AL DIAGNÓSTICO DE CU					
Puntaje	Actividad leve	Actividad moderada	Actividad severa		
FENOTIPO (CLASIFICACIÓN DE PARIS) AL DIAGNÓSTICO DE CU					
E1: Proctitis	E2: Colitis izquierda	E3: Colitis extensa	E4: Pancolitis		
ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA AL DIAGNÓSTICO DE CU					
Puntaje UCEIS:		Puntaje MAYO:			
HALLAZGOS HISTOLÓGICOS AL DIAGNOSTICO DE CU					
Características:		Grado de actividad:			
		Remisión			
		Leve			
		Moderada			
		Severa			

EOSINOFILIA TISULAR EN BIOPSIAS DE COLON AL DIAGNÓSTICO DE CU									
Segmento		Eosinófilos/HPF		Recodificación					
Recto				Normal		Elevados			
Sigmoides				Normal		Elevados			
Colon descendente				Normal		Elevados			
Colon transverso				Normal		Elevados			
Colon ascendente				Normal		Elevados			
Ciego				Normal		Elevados			
EXÁMENES DE LABORATORIO									
AL DIAGNÓSTICO DE CU				POSTERIOR AL TRATAMIENTO					
Paraclínico		Valor	Recodificación		Paraclínico		Valor	Recodificación	
Hemoglobina (g/dl)			Normal	Baja	Hemoglobina (g/dl)			Normal	Baja
Plaquetas (plaq/ μ L)			Normal	Elevadas	Plaquetas (plaq/ μ L)			Normal	Elevadas
Albúmina (d/dl)			Normal	Baja	Albúmina (d/dl)			Normal	Baja
VSG (mm/h)			Normal	Elevada	VSG (mm/h)			Normal	Elevada
PCR (mg/L)			Normal	Elevada	PCR (mg/L)			Normal	Elevada
Anticuerpos									
p-ANCA		Valor		POSITIVO		NEGATIVO			
Eosinofilia periférica									
Valor		Leve		Moderada		Severa			
TRATAMIENTO									
Fármaco	Dosis	Inicio	Suspensión	Tiempo de administración	Respuesta				
Metilprednisolona									
Prednisona									
5-ASA (Mesalazina)									
Azatioprina									
Ciclosporina									
Metotrexato									
Infliximab									
Adalimumab									



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(PADRE O TUTOR)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	Asociación entre eosinofilia en sangre periférica y tisular en biopsias de colon con el índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) al diagnóstico en niños atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General, "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza" Fecha: Julio 2018
Número de registro:	En trámite
Justificación y objetivo del estudio:	Justificación: La enfermedad se caracteriza por aparición de úlceras en el intestino que son las que ocasionan los síntomas o molestias, en estudios previos no se ha precisado si el incremento de ciertos elementos que están en la sangre o que se encuentran en el intestino se relacionan con cómo va a evolucionar la enfermedad, y cuál va a ser la respuesta al tratamiento, por lo que es necesario investigar si existe asociación entre esos elementos y el curso de la enfermedad. Objetivo: Identificar si las úlceras que aparecen en el intestino se relacionan con el incremento de ciertos elementos que están en la sangre o en el intestino, y ver si estos nos pueden ayudar a predecir la severidad de la enfermedad, y respuesta al tratamiento.
Procedimientos:	Si usted decide participar en el estudio, se obtendrán los datos clínicos (edad, peso, talla, síntomas, etc.), estudios de sangre, endoscopia y biopsias del expediente de su hijo (a).
Nivel de riesgo estimado:	Sin riesgo.
Posibles riesgos y molestias:	Esta investigación no tiene riesgos para su hijo(a).
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Su hijo o usted no recibirán ningún pago por su participación.
Información sobre resultados:	Cuando terminemos la investigación le informaremos sobre los resultados que encontramos en una de sus consultas de seguimiento en el servicio de gastroenterología.
Participación o retiro:	Su participación y la de su hijo (a) en esta investigación es completamente voluntaria y si deciden no participar en el estudio, no se afectará la atención médica o tratamiento actual o futuro de la enfermedad de su hijo(a). Se le entregará copia del consentimiento.
Privacidad y confidencialidad:	No se mencionará el nombre de su hijo(a), ni se identificará el número de seguridad social en el estudio. Se resguardarán los datos por investigador principal.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica.
Beneficios al término del estudio:	Nos permitirá identificar algunos factores que se relacionan con la severidad con la que se presentan las úlceras en el intestino que son las que hacen que su niño(a) sangre al evacuar, y nosotros como médicos al determinarlos podremos hacer los cambios necesarios en el tratamiento para mejorar la evolución y calidad de vida de los niños(as).

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
-Investigadores responsables: Dra. Miriam Sosa Arce - Dra. Jocelyn Ruiseco Duarte

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:
-Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS en Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 Extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx
y/o
-Comité de ética e Investigación del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza "Dr. Gaudencio González Garza" Unidad Médica de Alta Especialidad en Avenida Jacarandas S/N Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Enseñanza e Investigación en Salud. Teléfono: (55) 57245900 Ext 23383.

<hr/> <p>Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal</p> <hr/> <p>Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma</p>	<hr/> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <hr/> <p>Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma</p>
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación sin omitir información relevante del estudio.</p> <p style="text-align: right;">Clave: 2810-009-014</p>	



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ASENTIMIENTO DEL MENOR)
(NIÑOS MAYORES DE 7 AÑOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	Asociación entre eosinofilia en sangre periférica y tisular en biopsias de colon con el índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) al diagnóstico en niños atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General, "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional "La Raza" Fecha: Julio 2018
Número de registro:	En trámite
Justificación y objetivo del estudio:	Justificación: En el intestino aparecen lesiones que son las que ocasionan las molestias que se presentan, sangrado al hacer popo, dolor de pancita, entre otros, no se ha establecido si las alteraciones en la sangre o en las muestras del intestino se relacionan con que tan grave sea la enfermedad y si hay mejoría con el tratamiento, por lo que es necesario investigar si existe asociación entre esas alteraciones y la enfermedad. Objetivo: Identificar si las lesiones que aparecen en el intestino se relacionan con las alteraciones en la sangre o en las muestras del intestino, y ver si estos nos pueden ayudar a ver qué tan grave será la enfermedad, y si habrá mejoría con el tratamiento.
Procedimientos:	Si decides participar en el estudio, se obtendrán los datos (edad, peso, talla, síntomas, etc.), estudios de sangre, endoscopia y biopsias de tu expediente.
Nivel de riesgo estimado:	Sin riesgo.
Posibles riesgos y molestias:	Esta investigación no tiene riesgos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Si decides participar no recibirás ningún pago por tu participación.
Información sobre resultados:	Cuando terminemos la investigación les informaremos a ti y a tu padre o madre sobre los resultados que encontramos en una de tus consultas de seguimiento en el servicio de gastroenterología pediátrica.
Participación o retiro:	Tu participación en esta investigación es completamente voluntaria y si decides no participar en el estudio, no se afectará la atención que recibes por los médicos, el tratamiento o futuro de tu enfermedad. Se te entregará una copia de este consentimiento.
Privacidad y confidencialidad:	No mencionaremos tu nombre, ni se identificará tu número de seguridad social en el estudio. Se resguardarán los datos por investigador principal.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica.
Beneficios al término del estudio:	Nos permitirá reconocer algunos elementos que se relacionan con la gravedad con la que se presentan las lesiones en el intestino, y nosotros como médicos podremos hacer los cambios necesarios en el tratamiento para disminuir las molestias y que te sientas mejor.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: -Investigadores responsables: Dra. Miriam Sosa Arce - Dra. Jocelyn Ruiseco Duarte	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	
-Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS en Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 Extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx y/o	
-Comité de ética e Investigación del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza "Dr. Gaudencio González Garza" Unidad Médica de Alta Especialidad en Avenida Jacarandas S/N Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Enseñanza e Investigación en Salud. Teléfono: (55) 57245900 Ext 23383.	

<hr/> <p>Nombre del menor</p> <hr/> <p>Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma</p>	<hr/> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <hr/> <p>Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma</p>
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación sin omitir información relevante del estudio.</p> <p style="text-align: right;">Clave: 2810-009-014</p>	

ANEXOS

Anexo 1

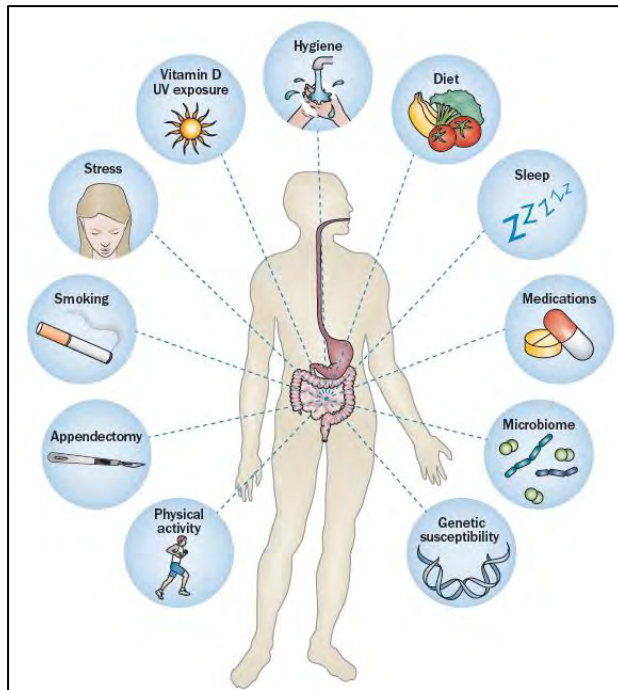


Figura 1. La interacción entre genética, inmunología, medio ambiente y microbioma. La EII se desarrolla en la intersección de la predisposición genética (que conduce a anomalías inmunológicas), las disbiosis de la microbiota intestinal y las influencias ambientales. Ninguno de los factores de riesgo solos es suficiente para el desarrollo de la enfermedad y se producen interacciones complejas entre cada factor, lo que lleva al desarrollo de la EII.

Anexo 2

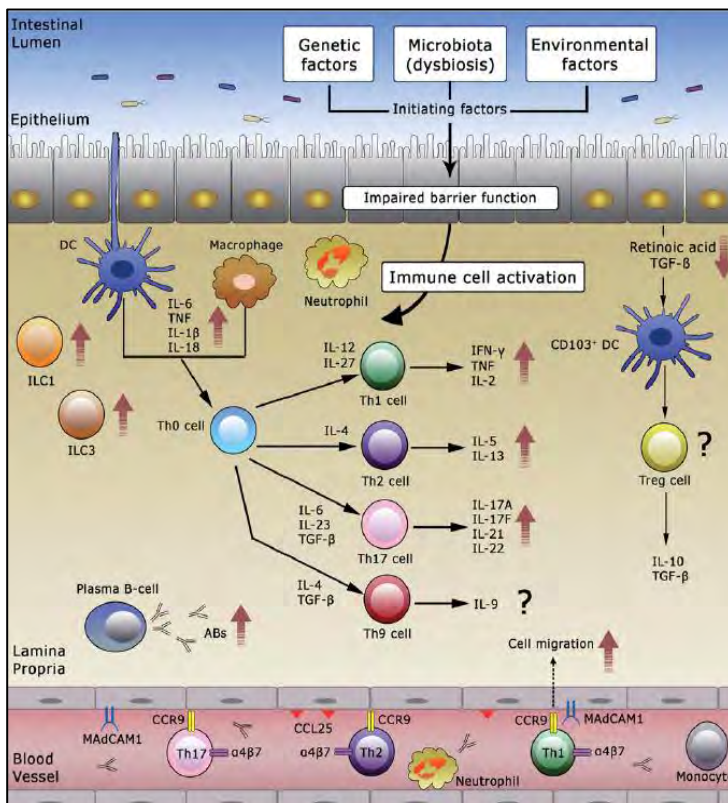


Figura 1. Immunopatogenia EII. Una respuesta inmune de la mucosa desregulada es el conductor central de la EII y se caracteriza por un sistema inmune innato alterado junto con células T efectoras activadas, una mayor presencia de células B y producción de anticuerpos, así como una mayor producción de mediadores proinflamatorios. Se muestran las células inmunes innatas y adaptativas clave implicadas en la patogénesis de la EII y las citocinas producidas por los diversos subconjuntos de células en la mucosa afectada. La activación y el mantenimiento inadecuados de respuestas inflamatorias provocadas por citoquinas y la falta de control por mecanismos reguladores reducidos y citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF-β conducen a inflamación intestinal crónica. Además, el intestino inflamado muestra una expresión aumentada de MAdCAM-1 que conduce a un aumento del reclutamiento de células T específicas del intestino a la lámina propia y perpetúa el ciclo de inflamación que conduce a una lesión tisular crónica y al daño epitelial.

Anexo 3

TABLA III Clasificación de Paris de la Colitis Ulcerosa		
EXTENSIÓN	E1	Proctitis ulcerativa
	E2	Colitis izquierda distal al ángulo esplénico
	E3	Colitis extensa distal al ángulo esplénico
	E4	Pancolitis, proximal al ángulo hepático
SEVERIDAD	S0	Nunca severa
	S1	Siempre severa
Fuente: Crohn's & Colitis Foundation America		

Anexo 4

Índice de Actividad de la Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI)	
1. Dolor abdominal	
No	0
Puede ignorarse	5
No puede ignorarse	10
2. Sangrado rectal	
No	0
Sangre escasa en < 50% deposiciones	10
Sangre escasa en la mayoría de las deposiciones	20
Sangre abundante (> 50% de las deposiciones)	30
3. Consistencia de la mayoría de las heces	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente deshechas	10
4. Número de heces al día	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
> 8	15
5. Heces nocturnas	
No	0
Sí	10
6. Nivel de actividad	
No limitada	0
Parcialmente limitada	5
Severamente limitada	10
Suma	0-85
PUCAI < 10: Remisión. PUCAI 10-34: Brote leve. PUCAI 35-64: Brote moderado. PUCAI > 65 Brote severo	

Anexo 5

Tabla 5 Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerativa (UCEIS)		
Hallazgo	Puntos	Definición
Patrón vascular	Normal (0)	Patrón vascular normal con arborización de los capilares bien definido, o con pérdida en parches
	Obliteración en parches (1) Obliteración (2)	Obliteración en parches del patrón vascular Obliteración completa del patrón vascular
Hemorragia	Ninguna (0)	Sin sangre visible
	Mucosa (1)	Algunas estrias de sangre coagulada en la superficie de la mucosa
	Luminal leve (2) Luminal moderada a severa (3)	Sangre líquida libre en la luz Franca sangre visible en la luz frente al endoscopio o sangrado visible de la mucosa después de lavar
Erosiones o úlceras	Ninguna (0)	Mucosa normal, sin erosiones visible o úlceras
	Erosiones (1)	Pequeños defectos de la mucosa (< 5mm) o un color blanco-amarillento de lesiones aplanadas
	Úlceras superficiales (2)	Lesiones mayores (> 5mm) en la mucosa que son úlceras discretas con fibrina, aun superficiales
	Úlceras profundas (3)	Defectos excavados y más profundos de la mucosa

Anexo 6

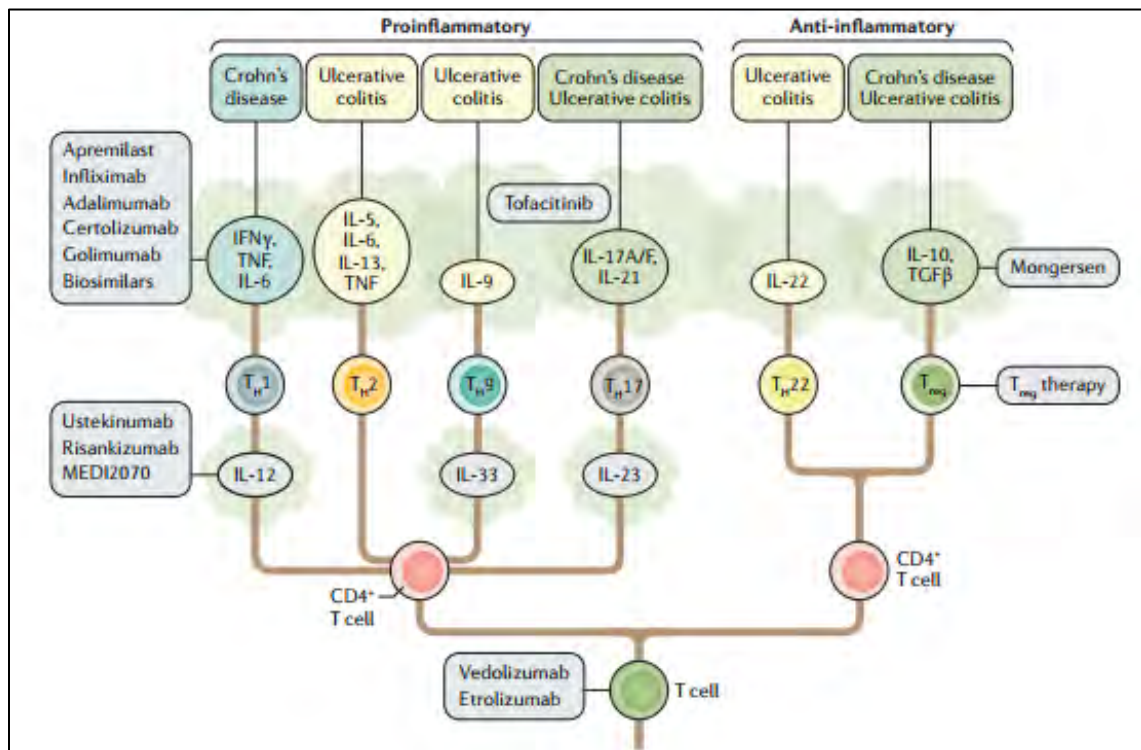


Figura 3 | El árbol de citocinas de células T en la EII. Se han identificado varios subconjuntos de células T, sus vías de diferenciación y sus citocinas en pacientes con EII. Algunas de estas citocinas, así como la activación y la orientación de las células T, son nuevos objetivos importantes para los enfoques terapéuticos en la EII.

Anexo 7

TABLA 14-1							
ÍNDICES DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS ESPECÍFICOS POR EDADES							
Edad	Hb (g/dl)*	Hto (%)*	VCM (fl)*	CHCM (g/dl hematíes)*	Reticulocitos	Leucocitos ($\times 10^3/\text{ml}$) [†]	Plaquetas ($10^3/\text{ml}$) [†]
26-30 semanas de gestación [§]	13,4 (11)	41,5 (34,9)	118,2 (106,7)	37,9 (30,6)	—	4,4 (2,7)	254 (180-327)
28 semanas	14,5	45	120	31	(5-10)	—	275
32 semanas	15	47	118	32	(3-10)	—	290
A término [§] (cordón)	16,5 (13,5)	51 (42)	108 (98)	33 (30)	(3-7)	18,1 (9-30)	290
1-3 días	18,5 (14,5)	56 (45)	108 (95)	33 (29)	(1,8-4,6)	18,9 (9,4-34)	192
2 semanas	16,6 (13,4)	53 (41)	105 (88)	31,4 (28,1)	—	11,4 (5-20)	252
1 mes	13,9 (10,7)	44 (33)	101 (91)	31,8 (28,1)	(0,1-1,7)	10,8 (4-19,5)	—
2 meses	11,2 (9,4)	35 (28)	95 (84)	31,8 (28,3)	—	—	—
6 meses	12,6 (11,1)	36 (31)	76 (68)	35 (32,7)	(0,7-2,3)	11,9 (6-17,5)	—
6 meses-2 años	12 (10,5)	36 (33)	78 (70)	33 (30)	—	10,6 (6-17)	(150-350)
2-6 años	12,5 (11,5)	37 (34)	81 (75)	34 (31)	(0,5-1)	8,5 (5-15,5)	(150-350)
6-12 años	13,5 (11,5)	40 (35)	86 (77)	34 (31)	(0,5-1)	8,1 (4,5-13,5)	(150-350)