



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TÍTULO

Relación entre la actividad de la colitis ulcerosa al momento del diagnóstico
y el espesor de la íntima de la aorta abdominal en niños

TESIS

Para obtener título de Especialización en Gastroenterología y nutrición
pediátrica

Presenta

Dr. Ulises Morales Flores

Asesor de tesis

Dra. Miriam Sosa Arce

Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Número de registro institucional R-2019-3502-119

Ciudad de México

2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Martes, 09 de julio de 2019

Dra. Miriam Sosa Arce

PRESENTE

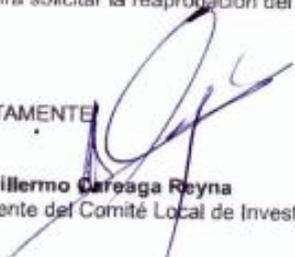
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Relación entre la actividad de la colitis ulcerosa al momento del diagnóstico y el espesor de la íntima de la aorta abdominal en niños** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3502-119

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Carreaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

DRA MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
ENCARGADA DE DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN
SALUD DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA", CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR JOSÉ ANTONIO CHÁVEZ BARRERA
PROFESOR TITULAR DE CURSO
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA",
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA MIRIAM SOSA ARCE
MÉDICO NO FAMILIAR ADSCRITO AL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA UMAE HOSPITAL
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA
ASESORA DE TESIS

DRA MARÍA VANESSA ZAMORA PRADO
MÉDICO NO FAMILIAR ADSCRITO AL SERVICIO DE IMAGENOLOGÍA DE
LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA,
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
COLABORADORA

DR ULISES MORALES FLORES
RESIDENTE DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA
TESISTA

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Miriam Sosa Arce

Médico no familiar

Matricula: 99312737

Cargo institucional: Adscrito Al Servicio De Gastroenterología y Nutrición
Pediátrica Hospital General Del CMN "La Raza"

E-mail: mirmsa22@gmail.com

Teléfono: 5724-5900 ext. 23520

Adscripción; Unidad Médica De Alta Especialidad: Centro Médico Nacional "La Raza" Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas sin número, colonia La Raza, delegación Azcapotzalco.

TESISTA Dr. Morales Flores Ulises

Médico no familiar

Matricula: 98168209

Cargo institucional: Residente de segundo año de Gastroenterología y nutrición
Pediátrica

Correo: drulisesmf@gmail.com

Teléfono: 222 5184301

Adscripción: Unidad Médica de Alta Especialidad: Centro Médico Nacional "La Raza" Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"

Domicilio: Jacarandas y Vallejo sin número, Colonia la Raza, Delegación Azcapotzalco

Colaboradores:

Dra. María Vanessa Zamora Prado

Médico no familiar

Matricula: 99364851

Cargo Institucional: Médico adscrito al servicio de Radiología

Adscripción: Unidad Médica de Alta Especialidad: Centro Médico Nacional "La Raza" Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"

Domicilio: Jacarandas y Vallejo sin número, Colonia la Raza, Delegación Azcapotzalco

Servicios participantes.

Gastroenterología y nutrición pediátrica

División de investigación en salud

Radiología

ABREVIATURAS:

CE. Cápsula Endoscópica

CU. Colitis Ulcerosa poner colitis ulcerosa en todo

EC. Enfermedad de Crohn

EII. Enfermedad inflamatoria intestinal

ERM. Enterografía por Resonancia Magnética

IC intervalo de confianza

GI. Gastrointestinal

HDL: Lipoproteínas de alta densidad (High density lipoprotein, por siglas en inglés)

IMC. Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteínas de baja densidad (Low density lipoprotein, por siglas en inglés)

NEE. Nutrición enteral exclusiva

PCR. Proteína C reactiva

PUCAI. Índice de Actividad de colitis ulcerosa en niños (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, por siglas en inglés)

TC. Tomografía computarizada

TID. Tránsito de intestino delgado

TNF: factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor por sus siglas en inglés)

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad (Very low density lipoprotein, por siglas en inglés)

VSG. Velocidad de sedimentación globular

5-ASA. 5 Amino salicilatos

ÍNDICE

A. RESUMEN	7
B. INTRODUCCIÓN	10
C. MARCO TEÓRICO	11
D. CAMBIOS EN LA ÍNTIMA DE LAS ARTERIAS CARÓTIDAS Y AORTA EN LA COLITIS ULCEROSA	17
E. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
F. JUSTIFICACIÓN	20
G. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
H. HIPÓTESIS.....	20
I. OBJETIVOS	21
J. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	21
K. PLAN DE ANÁLISIS.....	24
L. RESULTADOS	26
M. DISCUSIÓN.....	37
N. CONCLUSIONES	40
O. BIBLIOGRAFÍA:.....	41
P. ANEXOS	44

RESUMEN

Título: Relación entre la actividad de la colitis ulcerosa al momento del diagnóstico y el espesor de la íntima de la aorta abdominal en niños.

OBJETIVO: Determinar la relación entre el grado de actividad de colitis ulcerosa (CU) al diagnóstico con el espesor de la íntima media de la aorta abdominal en niños.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio analítico, retrospectivo, encuesta transversal. Se incluyeron 11 niños < 16 años de edad. Se obtuvieron antecedentes y estudios del expediente. Se midió por médico radiólogo, la IM de AA y arterias carótidas con ultrasonido Doppler color. La relación entre variables cuantitativas dependiendo de la distribución, se calculó mediante prueba de Spearman o Pearson. Para establecer si la actividad de la CU predice el espesor de IM de la AA se exploró con regresión lineal.

RESULTADOS: 11 niños con CU, 8 fueron del sexo femenino (72.7%), la media de edad fue de 113 ± 35.52 meses, la mediana de edad al diagnóstico fue de 101 meses (RIC 33-110). La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 18 meses (RIC 8-50). El 54.5% de los niños (n=6), tuvieron adecuado estado nutricional al diagnóstico. La media de puntaje PUCAI fue de $60.455 (\pm 14.569)$. Las medias de los resultados de exámenes de laboratorio fueron Hb 9.6 g/dL (± 3.056), plaquetas 512818 K/mL (± 216703), albúmina 3.28 g/dL ($\pm .832$), VSG 24.21 mm/h (± 13.37), colesterol 144.6 mg/dL (± 37.82), triglicéridos 110.7 mg/dL (± 32.6). El fenotipo más frecuente fue pancolitis en 10 niños (90.9%), predominó la actividad histológica moderada en biopsias de colon en 45.5% (n=5). Se encontró diferencia entre los grupos conforme a la actividad por PUCAI (moderado vs severo) para el grado de actividad histológica en las biopsias de colon (p=.013). La relación con significancia estadística fue de moderada a buena entre el espesor de la IM de la aorta abdominal con los niveles de hemoglobina (r=.616, p=.044) y albúmina sérica (r=.816, p=.002). La relación de la IM de la carótida izquierda fue estadísticamente significativa, de buena a excelente, con los triglicéridos séricos (r=.917, p=.000). En el modelo de regresión lineal múltiple, se encontró que por cada aumento de la albúmina en g/dL, incrementa

.427 mm del espesor de la IM de la aorta abdominal ($p=.003$). Se contrastaron medias mediante la prueba t Student, se encontró diferencia entre el valor predicho y el valor real del espesor de la IM de la aorta abdominal ($p=.008$). Al analizar el incremento en el espesor de la IM de la carótida izquierda, se encontró que por cada aumento de los triglicéridos en mg/dL, incrementa .004 mm del espesor de la IM de la carótida izquierda ($p=.007$). Al contrastar medias mediante la prueba t Student, se encontró diferencia entre el valor predicho y el valor real del espesor de la IM de la carótida izquierda ($p=.000$). Al realizar el análisis con el puntaje de PUCAI no se encontró relación.

DISCUSIÓN En el presente estudio, evaluamos la relación de la actividad de la colitis ulcerosa al momento del diagnóstico y el espesor de la íntima media de la aorta abdominal en niños. Al analizar los grupos conforme a la actividad de la colitis ulcerosa por índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica, solo se encontró diferencia para el grado de actividad histológica de la enfermedad. Algunas investigaciones sugieren que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, cursan con disfunción endotelial temprana. En nuestro estudio, se encontró relación con significancia estadística, de moderada a buena entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal con los niveles de hemoglobina y la albúmina sérica, no evaluadas por Aloï y colaboradores en 2012 ó 2015. La relación entre los triglicéridos y la íntima media de la aorta abdominal, fue de buena a moderada sin significancia estadística. La relación entre la íntima media de la carótida izquierda y los triglicéridos séricos, tuvo significancia estadística y fue de buena a excelente, diferente a lo encontrado por Aloï y colaboradores, quienes encontraron relación con significancia estadística entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal con los niveles de VSG y PCR. En el modelo de regresión lineal múltiple, encontramos que por cada aumento de la albúmina en g/dL, incrementa .427 mm del espesor de la IM de la aorta abdominal. Al analizar el incremento en el espesor de la íntima media de la carótida izquierda, se encontró que por cada aumento de los triglicéridos en mg/dL, incrementa .004 mm del espesor de la IM de la carótida izquierda.

CONCLUSIONES:

La relación fue de moderada a buena entre el espesor de la IM de la aorta abdominal con los niveles de hemoglobina y albúmina. En el modelo de regresión lineal múltiple, el aumento de albúmina, explica en 62.4% el incremento en el espesor de IM de la aorta abdominal. La relación del espesor de la IM de la carótida izquierda, fue de buena a excelente con los triglicéridos; en el modelo de regresión lineal múltiple, su aumento explica en 84.8% el incremento en el espesor de IM de la carótida izquierda. Al contrastar las medias, se encontró diferencia entre los valores predichos y reales, por lo que ningún modelo predice el incremento en el espesor de la IM de la aorta abdominal y la carótida.

INTRODUCCIÓN

La etiología y los mecanismos de inflamación precisos en la enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, permanecen inciertos, existe evidencia que sugiere que el daño al tejido intestinal es el resultado de una respuesta inmunológica anormal a la microbiota intestinal en un huésped genéticamente susceptible. ¹

Estudios recientes, se han enfocado en el rol de la inflamación en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, que ha sido encontrada acelerada en enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, estas enfermedades tienen características similares a la enfermedad inflamatoria intestinal. En años recientes, la información epidemiológica ha sugerido una conexión entre la inflamación crónica y la disfunción endotelial. ¹

Estudios de autopsias, han revelado que las modificaciones más tempranas en la estructura vascular ocurren en la pared dorsal de la aorta abdominal y después se presentan en la pared de la carótida.

Existen estudios en adultos donde se valoró la relación del espesor de la íntima media de la carótida con diversas enfermedades. Un estudio realizado en Chile, encontró una media del espesor de la íntima media de la carótida de 0.42mm. ² Otro estudio transversal, en Colombia, demostró la existencia de la relación entre el espesor de la íntima media carotidea con la circunferencia de cintura.³ En 2016 en Colombia, se realizó otro estudio descriptivo en que se encontró una asociación directa entre el espesor la íntima media carotidea y las cifras de presión arterial diastólica.⁴

Aloi y colaboradores encontraron que el incremento en espesor de la íntima media de la carótida puede ser un marcador indirecto de aterosclerosis en niños con enfermedad inflamatoria intestinal. Recientemente, también encontraron en otro estudio que el incremento en el espesor de la íntima media de la aorta

abdominal precede a los cambios en carótidas en niños con enfermedad inflamatoria intestinal.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y la colitis indeterminada; enfermedades que afectan crónicamente al tracto gastrointestinal y comparten ciertas características.

Esta enfermedad puede presentarse a lo largo de toda la edad pediátrica, siendo la edad de presentación más frecuente la segunda década de la vida. La etiología como la patogenia aún no está bien establecidas.

Epidemiología

La EII puede presentarse a cualquier edad, con un pico que oscila entre la segunda y tercera década de la vida.⁵ El estudio multicéntrico de EII de Comienzo Precoz (NEOPICS) ha logrado reunir casos de presentación de EII en niños menores de 6 años e incluso en menores de 1 año. En este grupo de pacientes se han descubierto distintas mutaciones en genes reguladores de inmunidad (IL-10, NADPH, XIAP entre otros), que se manifiestan en una EII de fenotipo más extenso, generalmente colónico.

La prevalencia de CU de 37,5 a 229 casos por 100.000. La incidencia CU 2,2 a 14,3 casos por 100.000 personas por año.⁶ En América Latina, particularmente en Argentina, la incidencia de EII es mucho menor con reportes recientes de 0,4/100.000 en < 18 años 8 y, al igual que en Europa, el Reino Unido y América del Norte hay un aumento en la prevalencia de EC.

Patogenia

La EC y la CU son desórdenes complejos que resultan de la interacción ambiental, la microbiota y los genes.⁷

Diagnóstico

El diagnóstico de EII debe basarse en la combinación de historia, examen físico, laboratorio y estudio endoscópico (esofagogastroduodenoscopia e ileocolonoscopía) con histología, y estudio del intestino delgado.

Cuadro clínico

La CU provoca una inflamación crónica y difusa de la mucosa del colon, compromete el recto y una extensión variable del colon, extendiéndose de manera continua hacia el proximal, pudiendo llegar al ciego.⁸

En los niños suele debutar como pancolitis (70%), siendo menos frecuentes las colitis izquierdas y las proctitis.⁹ La extensión se asocia con severidad por lo que la enfermedad que se presenta en la infancia tiene un fenotipo más severo. La diarrea con sangre es el síntoma más habitual. Puede presentarse dolor abdominal y síntomas proctálgicos.⁴ Los síntomas se correlacionan con la extensión de la enfermedad.⁶

Existen índices de actividad de la EII que permiten conocer la severidad de la enfermedad y ayudan a determinar el tratamiento a seguir, en la colitis ulcerosa se emplea el Índice de Actividad de colitis ulcerosa en niños (PUCAI por sus siglas en inglés).

El PUCAI se basa únicamente en parámetros clínicos tales como: número de deposiciones al día, consistencia de ellas, presencia de sangre, deposiciones nocturnas, dolor abdominal y nivel de actividad diaria. Clasifica la enfermedad en leve, moderada y severa. (Ver Tabla 1)

Alrededor del 10% de los niños tienen una colitis indeterminada¹⁰ y corresponden a aquellos pacientes con inflamación intestinal crónica en los cuales el patrón de la enfermedad no permite hacer claramente la diferencia entre CU y EC después de repetidas colonoscopias y biopsias endoscópicas o incluso colectomía.¹¹ A

medida que la enfermedad evoluciona, la diferencia se esclarece y se puede diagnosticar una u otra enfermedad; con mayor frecuencia se reclasifica hacia colitis ulcerosa.⁶

Tabla 1. Índice de Actividad de colitis ulcerosa en niños (PUCAI)

Dolor abdominal	
• Sin dolor	0
• Puede ser Ignorado	5
• No puede ser ignorado	10
Rectorragia	
• Ausente	0
• Pequeño sangrado (<50% de las deposiciones)	10
• Pequeño sangrado en la mayoría de las en la mayoría de las deposiciones	20
• Sangrado abundante (>50% de las deposiciones)	30
Consistencia	
• Formadas	0
• Parcialmente formadas	5
• Completamente deshechas	10
Número de deposiciones	
• 0-2	0
• 3-5	5
• 6-9	10
• > 9	15
Deposiciones nocturnas	
• Ausentes	0
• Presentes	10
Grado de actividad	
• Sin actividad	0
• Restricción ocasional	5
• Restricción Importantes	10

Interpretación de puntaje por PUCAI: <10: remisión; 10-34: brote leve; 35-64: brote moderado; >65: brote grave.

Evaluación endoscópica

En la CU existe compromiso del recto, aunque los niños pequeños pueden tener una presentación atípica con el recto respetado. La inflamación progresa hacia el colon proximal de manera continua, con clara demarcación entre la mucosa sana y la enferma. Existe pérdida de transparencia vascular, eritema e hiperemia, friabilidad, erosiones, micro ulceraciones, exudado purulento y granularidad, y se

pueden encontrar pseudopólipos. Los hallazgos dependen de la severidad de la enfermedad y del tiempo de evolución. En todas las otras presentaciones de CU, el íleon terminal debe estar normal.⁵

Histología

En la CU la inflamación se limita a la mucosa. A nivel de la lámina propia se puede observar congestión, edema y aumento del número de células plasmáticas. Existe distorsión de las vellosidades y criptas, daños sugerentes de cronicidad. Presencia de agregados linfoides basales e infiltrado inflamatorio crónico; depleción de mucina en células caliciformes. Puede observarse criptitis, abscesos crípticos o destrucción de las criptas.⁷

Exámenes de laboratorio

El hemograma muestra signos de anemia (ferropénica o de enfermedad crónica), leucocitosis y trombocitosis. Las proteínas totales y la albúmina sérica pueden estar bajas debido a la pérdida intestinal; la VSG y PCR pueden estar aumentadas, pero su falta de elevación no excluye inflamación activa.⁶

Actualmente se utiliza la calprotectina fecal.¹² Esta es una proteína que se encuentra en los gránulos del citosol de los neutrófilos y que, por lo tanto, se eleva en los estados de inflamación intestinal. Inicialmente, puede servir como medición basal para luego monitorizar la respuesta a terapia. En el seguimiento, la calprotectina, se correlaciona con la severidad de la inflamación colónica y con la actividad de la CU, y tiene un papel en la detección de recaídas tiempo antes de que se hagan clínicamente evidentes.⁸ Un corte de 50 ug/g da una sensibilidad de 0.83 (IC 95%: 0.73, 0.90) y una especificidad de 0.85 (IC 95%: 0.77, 0.91), alcanzándose una sensibilidad y especificidad óptimas con niveles de corte de 200-300 ug/g.¹³

Los marcadores serológicos como p-ANCA (anticuerpo anticitoplasma perinuclear de neutrófilo) y ASCA (anticuerpo anti *Saccharomyces cerevisiae*),

OmpC I2, Cbir1 pueden ser útiles para diferenciar CU de EC.⁹ No se recomiendan rutinariamente, solo en casos de dificultad diagnóstica. La ausencia de estos marcadores serológicos, no excluye la EII, especialmente en niños. ASCA IgA e IgG tiene especificidad para EC (95% uno de los dos o 100% ambos) y p ANCA tiene una especificidad de 92% para CU.¹⁴

Tránsito de intestino delgado (TID)

Proporciona adecuada información sobre la mucosa intestinal y el calibre luminal, así como la identificación de fístulas y estenosis. Es no invasivo y accesible, y no requiere exhaustiva preparación.¹⁵

Tomografía computarizada (TC) con enteroclisís o enterografía

Algunos hallazgos característicos en la TC, son el engrosamiento de la pared intestinal, la separación de asas de intestinales, y el signo del peine (producido por dilatación y tortuosidad de los vasos y amplia separación de los vasa recta).¹¹

Enterografía por resonancia magnética (MRE)

La MRE puede detectar anomalías transmurales, aspecto de empedrado, engrosamiento de la pared, ulceración, estenosis, dilatación pre estenótica y reforzamiento intestinal.¹¹

Tratamiento

El tratamiento comprende dos fases: inducción a la remisión y la fase de mantenimiento.³

En relación con los medicamentos utilizados en la EII, los corticoides (prednisona/metilprednisolona) son efectivos en inducir la remisión tanto en EC como en CU.¹⁶ Su uso está recomendado en la EC ileal y de colon derecho para inducir remisión.¹⁷ Recientemente la nutrición enteral exclusiva (NEE) ha surgido

como alternativa de primera elección (versus corticoides) en el tratamiento de la inducción de remisión en la EC luminal.¹⁸

Los aminosalicilatos (5-ASA) están indicados en la remisión y mantenimiento de la CU leve a moderada. En ocasiones su uso combinado (oral y tópico) es más efectivo que su uso por una sola vía.¹⁹

La azatioprina y su metabolito activo 6-mercaptopurina, son inmunomoduladores y actúan como inhibidores de las purinas. La azatioprina demora de 8 a 12 semanas en ejercer su efecto. Tanto en la EC como en la CU esta droga se usa para la etapa de mantenimiento libre de esteroides.²⁰

El metotrexato, es otro inmunomodulador que actúa como inhibidor de las purinas y ha demostrado eficacia en el tratamiento para la remisión de la EC; también puede ser usado en el mantenimiento o frente a la intolerancia a las tiopurinas. Su eficacia en la CU no está demostrada por lo que actualmente no se recomienda su uso.¹⁶

Los agentes biológicos, infliximab y adalimumab, se conocen por ser medicamentos anti TNF alfa, actúan bloqueando la acción de esta citoquina proinflamatoria.²¹ Su uso fue demostrado inicialmente en la inducción primaria y mantenimiento en pacientes con enfermedad perianal activa y fistulizante, en combinación con la intervención quirúrgica adecuada y uso de antibióticos.

En la CU el uso de infliximab se debe considerar como tratamiento de mantenimiento en niños con CU crónicamente activa, o dependiente de esteroides, a pesar de optimizar los 5-ASA y tiopurinas. También se debe considerar en la CU refractaria a esteroides. En pacientes pediátricos, el adalimumab en la CU, se debe utilizar solo en los pacientes que perdieron respuesta o son intolerantes a infliximab.²²

El papel de la cirugía en la CU es clave frente a un brote grave con falta de respuesta a terapia médica (corticoides, inmunomoduladores y anti TNF alfa). La cirugía también es el tratamiento de elección frente a la presencia de displasia en la CU de larga evolución.²³

CAMBIOS EN LA ÍNTIMA DE LAS ARTERIAS CARÓTIDAS Y AORTA EN LA COLITIS ULCEROSA

En un estudio reciente, se analizaron 34 pacientes con EII y 27 sujetos sanos, se comparó el espesor de la íntima media de las arterias carótidas y el espesor de la íntima media de la aorta, los investigadores encontraron que el espesor de la íntima media de la aorta es un marcador temprano preclínico de aterosclerosis con cambios que preceden a los carotídeos ($p < 0.0005$), ellos además encontraron relación del estado inflamatorio crónico con la disfunción endotelial.¹

Por otra parte, en otro estudio en 2012, se estudiaron 27 pacientes con enfermedad de Crohn y 25 con colitis ulcerosa y un grupo control de 31 sanos, se realizó la medición de la íntima media de las arterias carótidas, encontraron mayor espesor en la íntima de estas arterias en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, comparado con los sujetos sanos ($p < 0.0001$), lo que se relacionó con una disfunción endotelial prematura en niños con enfermedad inflamatoria intestinal, lo que presenta un nuevo reto para el manejo de la enfermedad y conlleva a buscar nuevas estrategias para prevenir la enfermedad vascular.¹

Debido a que la EII es parte de un grupo de entidades que han demostrado tener una relación con aterosclerosis progresiva secundaria, es necesario buscar métodos para diagnosticar de forma oportuna, tratar y prevenir dicha complicación.

Actualmente el tratamiento de la EII, tiene la finalidad de alcanzar la remisión profunda de la enfermedad, y de esta manera, reducir el tiempo del estado de inflamación, para de esta forma evitar complicaciones, una de ellas pudiera ser

evitar el daño a nivel vascular que se genera de manera secundaria, sin embargo, a la fecha no se cuenta con un tratamiento específico para reducir el daño cardiovascular secundario.

En estudios previos, la medición del espesor de la íntima media de las arterias carótida, se realiza mediante ultrasonido en la zona proximal a dos centímetros de la bifurcación en ambos lados, izquierdo y derecho. El espesor de la íntima media, se mide en la pared distal de la arteria carótida y la medición abarca la distancia desde la orilla de la superficie intra luminal hasta la superficie de la capa media-adventicia de la pared distal. Los ultrasonidos para realizar las mediciones son realizados por los médicos radiólogos capacitados.

En un estudio realizado en Chile durante el 2011 se 72 niños aparentemente sanos, se midió el espesor de la íntima media de la arteria carótida, se encontró una media de 0.42 mm, de este grupo, en 5 niños se encontró que el espesor de la íntima de las carótidas se encontraba por arriba del percentil 75 (0.55 mm), sugiriendo los autores realizar un estudio metabólico para determinar si existe algún factor asociado. ²

En el 2015 en otro estudio transversal, se realizó la medición del espesor de íntima media de la carótida de 103 niños entre 7 y 18 años con sobrepeso u obesidad, los autores encontraron relación entre el grosos de la íntima media carotídea y la circunferencia de la cintura ($p= 0.018$). ³

En 2016 se realizó otro estudio descriptivo transversal, en el cual se incluyeron 94 estudiantes de 13 ± 1.54 años, 57 niñas y 37 niños, en quienes se tomaron medidas antropométricas, presión arterial y se realizó la medición ecográfica del espesor medio de la íntima carotídea. Los investigadores encontraron que el 34.79% presentaba exceso de peso conforme al índice de masa corporal para la edad, 46% tuvo cifras de presión arterial elevadas para la edad, diagnosticaron en 9.2% hipertensión arterial estadio I, encontraron asociación entre el espesor medio de la íntima de la carótida y la presión arterial diastólica ($p=0.193$). ⁴

Dados los hallazgos en otras enfermedades y en estudios previos en adultos y algunos en niños, en los que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal cursan con un estado pro inflamatorio, que pudiera condicionar el desarrollo posterior de aterosclerosis e incremento de riesgo cardiovascular, por lo cual es necesario contar con métodos diagnóstico que sugieran disfunción endotelial temprana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colitis ulcerosa produce inflamación crónica de la mucosa del colon, distorsión arquitectónica e infiltrado celular inflamatorio. La enfermedad en niños, se caracteriza por un fenotipo más severo, en comparación con los adultos, con predominio de pancolitis y con mayor riesgo de exacerbaciones. Los niños con CU representan el 25% de todos los pacientes que cursan con CU. La prevalencia en México en niños se desconoce, tanto en adultos como en niños predomina la CU comparado con la enfermedad de Crohn.

El curso clínico y la persistencia de la inflamación en adultos con CU, se ha asociado a un incremento de riesgo cardiovascular y aterosclerosis.

Estudios sugieren que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal cursan con disfunción endotelial temprana. Aloi y colaboradores, demostraron que los adolescentes con EII cursan con incremento en el espesor de la íntima media de la carótida comparado con niños sanos, y en otro estudio demostraron que los cambios en la IM de la aorta preceden a los carotídeos.

Se propone que los hallazgos en la aorta abdominal y arterias carotídeas, se relacionan con incremento en el riesgo cardiovascular. En niños estos cambios han sido poco estudiados.

JUSTIFICACIÓN

La CU es una enfermedad autoinmune, compleja, que resulta de la interacción ambiental, la microbiota y la predisposición genética, manifestándose como inflamación crónica intestinal. La CU, así como otras enfermedades autoinmunes se caracterizan por un estado pro inflamatorio.

La presentación clínica es variable, en niños se caracteriza por tener mayor extensión y debutar con mayor severidad comparado con adultos. Estudios previos en adultos con enfermedad inflamatoria intestinal, han encontrado que cursan con mayor prevalencia de aterosclerosis. Al realizar estudios en etapas iniciales de la enfermedad, hay evidencia de cambios en la íntima media de las arterias carótidas y estudios realizados en autopsias encontraron cambios en la íntima media de la aorta abdominal que preceden a los cambios en carótidas.

En niños con CU, existen pocos estudios que exploran los cambios a nivel de la íntima de carótidas y aorta abdominal. Sin embargo, en dichos estudios, desde etapas tempranas de la vida, han encontrado cambios a este nivel.

El objetivo del estudio es determinar si existe relación entre la actividad de la colitis ulcerosa al momento del diagnóstico con la medición del espesor de la íntima media de la aorta abdominal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa al momento del diagnóstico y el espesor de la íntima media de la aorta abdominal en niños?

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

Los niños con actividad severa por índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica al diagnóstico tendrán mayor espesor de la íntima de la aorta abdominal comparado con niños con actividad leve.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre el grado de actividad de colitis ulcerosa al diagnóstico con el espesor de la íntima media de la aorta abdominal en niños.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

1. Determinar las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los niños con colitis ulcerosa.
2. Conocer la diferencia entre los niños conforme al índice de actividad pediátrico de colitis ulcerosa.
3. Identificar si existe relación de la actividad de la colitis ulcerosa y el espesor de la íntima media la carótida y aorta
4. Determinar si la actividad de la colitis ulcerosa predice el espesor de la íntima media de la carótida y aorta abdominal en niños con enfermedad inflamatoria intestinal en niños.

MATERIAL Y METÓDOS:

TIPO DE ESTUDIO:

Tipo de intervención: **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 del 1 de junio al 30 de junio de 2019 con diagnóstico de colitis ulcerosa.

POBLACION DE ESTUDIO:

Criterios de inclusión:

1. Niños menores de 16 años.
2. Ambos sexos
3. Diagnóstico de colitis ulcerosa
4. En seguimiento por gastroenterología pediátrica.
5. Contar con medición por ultrasonografía de intima media de carótidas y aorta abdominal.

Criterios de no inclusión:

1. Niños que no cuenten con expediente clínico en archivo.

Criterios de eliminación:

2. Niños que no cuenten con expediente clínico en archivo.

TAMAÑO DE MUESTRA

La estimación del tamaño de muestra se realizó para una proporción, considerando lo encontrado por Aloj y colaboradores³¹ quienes estudiaron 34 de 61 niños con enfermedad inflamatoria intestinal, 9 de ellos, tuvieron diagnóstico de con colitis ulcerosa (n=9), de este grupo, 6 niños (66%) cursaron por PUCAI con actividad moderada a severa. El tamaño de muestra se calculó mediante la siguiente fórmula:

Tamaño de la muestra $n = [EDFF \cdot Np(1-p)] / [(d^2/Z_{21-\alpha/2}^2 \cdot (N-1) + p(1-p))]$

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

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 o fcp)(N):	9 finita
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	66.6%+/-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

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	9
80%	9
90%	9
97%	9
99%	9
99.9%	9
99.99%	9

El tamaño de muestra calculado para el estudio es de 9 niños con colitis ulcerosa con intervalo de confianza del 95%, ajustando con la proporción esperada de pérdidas del 20%, se requirieron **11 niños** con colitis ulcerosa para el estudio.

Método de muestreo: consecutivo no probabilístico.

Reclutamiento:

- Se obtuvo el listado de pacientes en formato 430-6 de los días de consulta programada subsecuente de Gastroenterología pediátrica.
- Los antecedentes, estudios de laboratorio, endoscopia, biopsias, medición de intima media de carótidas y aorta abdominal se obtuvieron del expediente clínico.
- Los datos recolectados se concentraron en una hoja diseñada por el investigador, en la cual se asignó un número a cada niño, sin tomar nombre o número de afiliación, se mantuvo confidencialidad de datos de participantes.
- El concentrado de datos de participantes se realizó y resguardó por el 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 ANÁLISIS

Las variables cuantitativas de distribución normal fueron la edad actual en meses, el peso, talla, IMC/edad, presión diastólica, PUCAI, hemoglobina, plaquetas, albúmina, PCR, VSG, colesterol total, triglicéridos, se calcularon medias y desviación estándar, la diferencia entre los grupos conforme a la actividad por PUCAI (moderada vs severa), se exploró mediante la prueba t Student. Las variables cuantitativas de libre distribución fueron la edad al diagnóstico en meses, el tiempo de evolución de la CU, la presión arterial sistólica y el puntaje UCEIS, se calcularon medianas y rango intercuartil. La diferencia entre los grupos, se exploró mediante la prueba de U Mann-Whitney. Las variables cualitativas fueron sexo, edad al diagnóstico por grupos, antecedentes familiares

de EII, cardiopatía isquémica, antecedentes familiares de eventos tromboembólicos, HAS, dislipidemias, comorbilidades, fenotipo, actividad endoscópica por Mayo, UCEIS y actividad histológica. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias, la diferencia entre grupos, se exploró mediante la prueba X² de Fisher y X² asociación lineal por lineal.

La relación entre variables cuantitativas se calculó mediante la prueba de Spearman o Pearson de acuerdo a normalidad de los datos. Para establecer si la actividad de la colitis ulcerosa al diagnóstico predice el espesor de la íntima de la aorta abdominal en niños se exploró mediante regresión lineal.

ASPECTOS ETICOS

El protocolo de investigación se llevó a cabo, 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.

La investigación conforme al artículo 17 de la Ley general de Salud se considera **sin riesgo**, se interrogarán antecedentes maternos y del niño, el ultrasonido Doppler es un método diagnóstico no invasivo el cual fue realizado por un solo radiólogo. Los estudios de laboratorio, endoscopia y biopsias, se analizaron de los expedientes clínicos, se garantizó la confidencialidad de la información. Se mantuvo la privacidad del paciente y de la información proporcionada para el estudio. El estudio se sometió a valoración por el Comité de investigación, de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”.

RESULTADOS

De los 11 niños con CU, 8 fueron del sexo femenino (72.7%), la media de edad al momento del estudio fue de 113 meses (± 35.52), la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 101 meses (RIC 33-110). Dentro de los antecedentes familiares, un niño tuvo antecedente familiar de enfermedad inflamatoria intestinal (9.1%), 8 niños tuvieron antecedente familiar de HAS (72.7%) y 2 niños con antecedente familiar de dislipidemia (18.2%). La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad en meses al momento del estudio fue de 18 meses (8-50). Las medias de peso fueron de 21.23 kg (± 10.03), de la talla de 112.45 cm (± 24.56), del IMC/edad 15.86 kg/m² (± 1.632) y del puntaje de PUCAI fue de 60.455 (± 14.569). Las medias de los resultados de exámenes de laboratorio fueron Hb 9.6 g/dL (± 3.056), plaquetas 512818 K/mL (± 216703), albúmina 3.28 g/dL (± 0.832), VSG 24.21 mm/h (± 13.37), colesterol 144.6 mg/dL (± 37.82), triglicéridos 110.7 mg/dL (± 32.6). Los anticuerpos p-ANCA se determinaron en 9 niños, de los cuales 2 tuvieron resultado positivo (18.2%). El fenotipo más frecuente fue la pancolitis en 10 niños (90.9%). La actividad endoscópica por clasificación de Mayo fue moderada en 7 niños (63.6%) y por UCEIS leve en 45.5% (n=5). (Tabla 1)

El 54.5% de los niños (n=6), tuvieron adecuado estado nutricional al momento del diagnóstico (eutrófico). (Gráfico 1).

En la actividad histológica en biopsias de colon de los niños con CU estudiados al momento del diagnóstico, predominó en 45.5% la actividad moderada (n=5), seguida de la actividad severa en 36% de los niños (n=5). (Gráfico 2).

Tabla 1. Características generales de los niños con colitis ulcerosa al momento del diagnóstico. (n=11)

Variables	
Sexo femenino ^a	8 (72.7)
Edad actual (meses) ^c	113 (\pm 35.52)
Edad al diagnóstico (meses) ^b	101 (33-110)
Antecedente familiar de EII ^a	1 (9.1)
Antecedente familiar de cardiopatía isquémica ^a	0
Antecedente familiar de eventos tromboembólicos ^a	0
Antecedente familiar de HAS ^a	8 (72.7)
Antecedente familiar de dislipidemias ^a	2 (18.2)
Tiempo de evolución de la CU (meses) ^b	18 (8-50)
• Peso (kg) ^c	21.23(\pm 10.03)
• Talla (cm) ^c	112.45 (\pm 24.56)
• IMC/edad (kg/m ²) ^c	15.86 (\pm 1.632)
Presión arterial sistólica (mm Hg) ^b	100 (94-106)
Presión arterial diastólica (mm Hg) ^c	65.45 (\pm 4.987)
Puntaje de PUCAI ^c	60.455(\pm 14.569)
Exámenes de laboratorio	
• Hemoglobina g/dL ^c	9.61 (\pm 3.056)
• Plaquetas K/mL ^c	512818 (\pm 216703)
• Albúmina g/dL ^c	3.28 (\pm .832)
• PCR mg/dL ^b	4.65 (1.8-18.9)
• VSG mm/h ^c	24.21 (\pm 13.377)
• Colesterol total mg/dL ^c	144.6 (\pm 37.824)
• Triglicéridos mg/dL ^c	110.7 (\pm 32.60)
p-ANCA ^a	
• Positivo	2 (18.2)
• Negativo	7 (63.6)
• Sin determinación al momento del diagnóstico	2 (18.2)
Colonoscopia inicial	
Fenotipo (clasificación de Paris) ^a	
▪ Colitis izquierda (E2)	1 (9.1)
▪ Pancolitis (E4)	10 (90.9)
Actividad endoscópica Mayo ^a	
• Leve	1(9.1)
• Moderada	7 (63.6)
• Severa	3 (27.3)
UCEIS ^a	
• Leve	5 (45.5)
• Moderado	3 (27.3)
• Grave	1 (9.1)

Abreviaturas: EII, enfermedad inflamatoria intestinal; HAS, hipertensión arterial sistémica; CU, colitis ulcerosa; IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar; PUCAI, índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica; PCR, proteínas C reactiva; UCEIS, Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerosa. ^a Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes. ^b Los valores son presentados como mediana y rango Inter cuartil. ^c Los valores son presentados como media y desviación estándar.

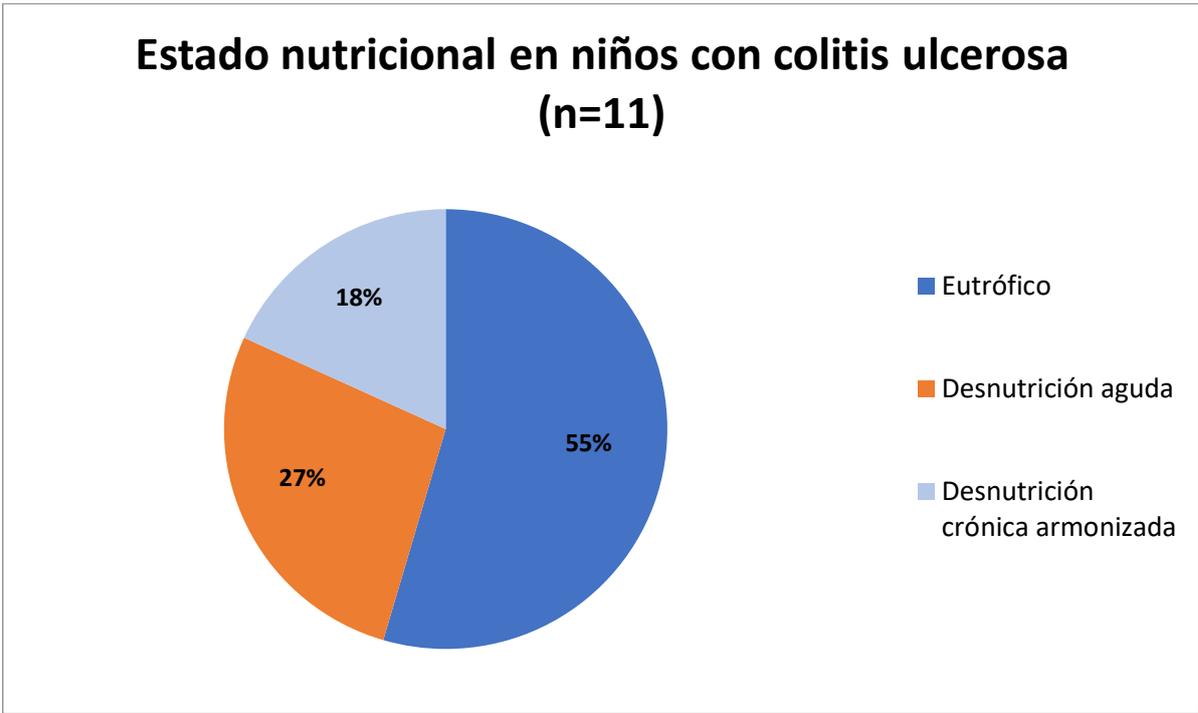


Gráfico 1. Estado nutricional de los niños con colitis ulcerosa al momento del diagnóstico.

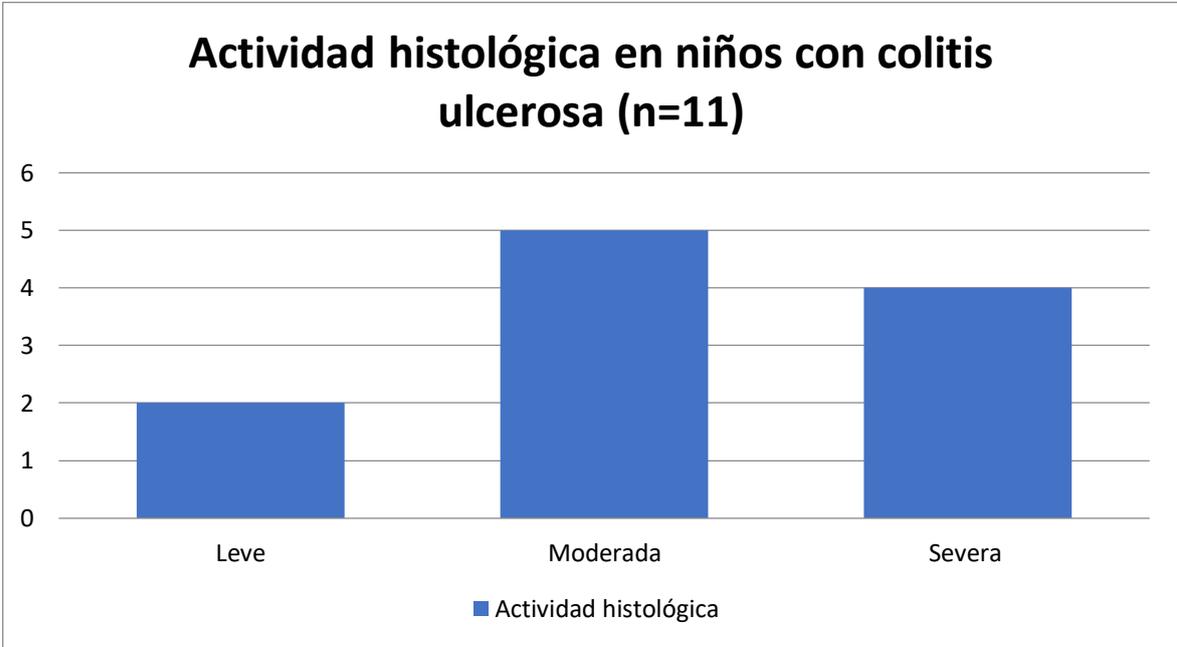


Gráfico 2. Grado de actividad histológica en niños con colitis ulcerosa al momento del diagnóstico.

De todos los niños incluidos en el estudio, ninguno debutó con actividad leve al momento del diagnóstico, únicamente presentaron actividad moderada o severa por puntaje de PUCAI. La medición del espesor de la íntima media de la carótida derecha tuvo un rango de 0.3 a 0.7 mm, para la carótida izquierda de 0.4 a 0.7 mm y para la aorta abdominal de 0.5 a 1.8 mm.

Al comparar conforme a la actividad por puntaje de PUCAI (moderado vs severo), se encontró diferencia entre los grupos únicamente para el grado de actividad histológica en las biopsias de colon ($p=.013$). No se encontró diferencia para el resto de variables estudiadas, sexo femenino ($p=1$), edad al momento del estudio ($p=.433$), edad al diagnóstico ($p=.537$), tiempo de evolución ($p=.329$), antecedente familiar de EII ($p=.455$), antecedente familiar de HAS ($p=.182$), Antecedente familiar de dislipidemias ($p=1$), peso al momento del diagnóstico ($p=.767$), talla al momento del diagnóstico ($p=.685$), IMC al momento ($p=.664$), estado nutricional al momento del diagnóstico ($p=1$), presión arterial sistólica ($p=.931$), presión arterial diastólica ($p=.713$), Hemoglobina ($p=.051$), plaquetas ($p=.690$), albúmina ($p=.278$), PCR ($p=.191$), VSG ($p=.177$), Colesterol total ($p=.785$), triglicéridos ($p=.657$), fenotipo por colonoscopia ($p=.455$), puntaje endoscópico por Mayo ($p=.927$), puntaje por UCEIS ($p=.522$), grado de actividad histológica en biopsias de colon ($p=.013$) (Tabla 1.5).

En cuanto a las comorbilidades asociadas, no se encontró diferencia entre los grupos conforme a la actividad por PUCAI ($p=1$). Las comorbilidades asociadas fueron alergia alimentaria en 2 niños y en otro niño, malformación anorrectal fístula recto vestibular, Colostomía, Los tratamiento que recibieron los niños fueron corticoesteroide, de los cuales metilprednisolona ($p=1$), prednisona, ciclosporina ($p=.455$), metrotexato ($p=.455$), entre los cuales tuvieron indicación de inicio de terapia biológica debido a dependencia de corticoesteroide ($p=1$), resistencia de corticoesteroide ($p=1$), entre los cuales actualmente se encuentran en tratamiento con infliximab ($p=.567$), y se progresaron a adalimumab ($p=.182$) (Tabla 2).

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). n=11

Variables	PUCAI < 65 (Actividad moderada) n=6	PUCAI ≥ 65 (Actividad severa) n=5	Valor de p
Sexo femenino ^a	4 (66.7)	4 (80)	1.0
Edad al diagnóstico en meses ^b	75 (33-120)	101 (39-107)	.537
Edad actual en meses ^c	104.83 (+40.45)	122.8 (+29.8)	.433
Tiempo de evolución de la CU ^b	11 (5-42)	40 (18-50)	.329
Antecedente familiar de EII ^a	0	1 (20)	.455
Antecedente familiar de HAS ^a	3 (50)	5 (100)	.182
Antecedente familiar de dislipidemias ^a	1 (16.7)	1 (20)	1.0
Al momento del diagnóstico			
• Peso (kg) ^c	22.11 (+11.7)	20.170 (+8.81)	.767
• Talla (cm) ^c	115.41 (+28.01)	108.9 (+22.32)	.685
• IMC/edad (kg/m²) ^c	15.57 (+1.784)	16.120 (+1.811)	.664
Estado nutricional ^d			
• Eutrófico	4 (66.7)	2 (40)	1.0
• Desnutrición crónica armonizada	2 (33.3)	2 (40)	
• Desnutrición aguda	0	1 (20)	
Presión arterial (mm Hg)			
• Sistólica ^b	101.5 (94-106)	100 (98-101)	.931
• Diastólica ^c	66 (+5.761)	64.8 (+4.438)	.713
Exámenes de laboratorio			
• Hemoglobina g/dL ^c	11.21 (+2.609)	7.70 (+2.532)	.051
• Plaquetas K/mL ^c	487166 (+282865)	543600 (+123344)	.690
• Albumina g/dL ^c	3.546 (+.869)	2.974 (+.750)	.278
• PCR mg/dL ^b	6.471 (+5.41)	15.24 (+12.61)	.191
• VSG mm/h ^c	3.3 (1.8-4.65)	18.4 ((4.8-20.3)	.177
• Colesterol total mg/dL ^c	147.67 (+35.9)	140.92 (+43.98)	.785
• Triglicéridos mg/dL ^c	115 (+32.273)	105.54 (+35.979)	.657
Colonoscopia			
Fenotipo (clasificación de Paris) ^a			
▪ Colitis izquierda	0	1(20)	.455
▪ Pancolitis	6 (100)	4 (80)	
Actividad endoscópica Mayo ^d			
• Leve	1(16.7)	0	.927
• Moderada	3(50)	4 (80)	
• Severa	2(33.3)	1(20)	
UCEIS ^d			
• Leve	5 (83.3)	2(40)	.522
• Moderado	0	3(60)	
• Grave	1 (20)	0	
Grado de actividad histológica en biopsias de colon ^d			
• Leve	2 (33.3)	0	.013
• Moderada	4 (66.7)	1 (20)	
• Severa	0	4 (80)	

Abreviaturas: EII, enfermedad inflamatoria intestinal; HAS, hipertensión arterial sistémica; CU, colitis ulcerosa; IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar; PUCAI, índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica; PCR, proteínas C reactiva; UCEIS, Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerosa. ^a Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba X² de Fisher. ^b Los valores son presentados como mediana y rango intercuartil, prueba de U Mann-Whitney. ^c Los valores son presentados como media y desviación estándar, prueba t Student para muestras independientes. ^d Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba X² asociación lineal por lineal.

Tabla 2. Comorbilidades y tratamiento en niños con colitis ulcerosa conforme al índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica (PUCAI). (n=11)

Variables	PUCAI < 65 (actividad moderada) n=6	PUCAI ≥ 65 (Actividad severa) n=5	Valor de p
Comorbilidades, n (%) ^a	1 (20)	1(20)	1.0
Tipos de comorbilidades, n (%)			
• Malformación anorrectal/Fístula recto vestibular/Colostomía	1 (16.7)	0	-
• Alergia alimentaria	1 (16.7)	1 (20)	-
Tratamiento ^a			
Corticoesteroide			
▪ Metilprednisolona IV 20-30 mg/kg/día (3 dosis)	3 (50)	2(40)	1.0
▪ Metilprednisolona IV 1-2 mg/kg/día	4 (66.7)	3(60)	1.0
▪ Prednisona 1-2 mg/kg/día	6 (100)	5 (100)	-
Anti inflamatorios			
▪ Amino salicilatos vía oral o rectal	6 (100)	5 (100)	-
Inmunomoduladores			
- Tiopurínicos			
▪ Azatioprina	6 (100)	5 (100)	-
Cambio de tiopurínicos a:			
- Calcineurínicos			.455
▪ Ciclosporina	0	1 (20)	.455
▪ Metrotexato	0	1 (20)	-
Indicaciones para inicio de agentes biológicos			
▪ Dependencia de corticoesteroide	2 (33.3)	2 (40)	1.0
▪ Resistencia de corticoesteroide	1 (16.7)	1 (20)	1.0
Agentes anti-FNT alfa			
▪ Infliximab	2 (33.3)	3 (60)	.567
▪ Cambio a Adalimumab	0	2 (40)	.182

Abreviaturas: EI, enfermedad inflamatoria intestinal; CU, colitis ulcerosa; IV, intravenoso, TNF factor de necrosis tumoral.

^a Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba X² de Fisher.

La relación entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal, arterias carótida derecha y carótida izquierda con las variables cuantitativas de distribución normal, se calculó mediante prueba de correlación de Pearson (Tabla 3).

Se encontró relación con significancia estadística, de moderada a buena entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal con los niveles de hemoglobina ($r=.616$, $p=.044$), la albúmina sérica ($r=.816$, $p=.002$). (Figura 1 y 2). La relación entre los triglicéridos y la íntima media de la aorta abdominal fue de buena a moderada sin significancia estadística ($r=.505$, $p=.113$).

La relación entre el espesor de la íntima media de la carótida izquierda fue de moderada a buena, sin significancia estadística, con la edad al momento del estudio ($r=.596$, $p=.053$), la hemoglobina ($r=.559$, $p=.074$) y la albúmina sérica ($r=.558$, $p=.074$). La relación de la íntima media de la carótida izquierda fue estadísticamente significativa, de buena a excelente con los triglicéridos séricos ($r=.917$, $p=.000$). (Figura 3).

En cuanto el espesor de la íntima media de la carótida derecha, solo se encontró relación de moderada a buena sin significancia estadística con la edad al momento del estudio ($r=.543$, $p=.084$).

La relación entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal, carótida derecha y carótida izquierda con las variables cuantitativas de libre distribución, se calculó mediante la prueba de correlación de Spearman (Tabla 3). Se encontró correlación negativa de moderada a buena entre el tiempo de evolución de la CU al momento del estudio ($\rho = -.538$, $p=.088$) y los niveles de PCR ($\rho = -.575$, $p=.064$) con el espesor de la íntima media de la aorta.

Tabla 3. Relación del espesor de la íntima media de la aorta abdominal y carótidas en niños con las características de los niños con CU. (n=11)

Variable	Espesor de la íntima media de la aorta (mm)			Espesor de la íntima media de carótida derecha (mm)			Espesor de la íntima media de la carótida izquierda (mm)		
	Valor de r	R2 %	Valor de p	Valor de r	R2 %	Valor de p	Valor de r	R2 %	Valor de p
n=11									
Edad al momento del diagnóstico (meses) ^b	.345	11.90	.299	-.047	.22	.891	.309	9.54	.355
Edad actual (meses) ^a	.059	.34	.863	.543	29.48	.084	.596	35.52	.053
Tiempo de evolución de la CU (meses) ^b	-.538	28.94	.088	.333	11.08	.317	.025	.062	.942
Al momento de diagnóstico:									
• Peso (kg) ^a	.165	2.72	.628	-.281	7.89	.402	.164	2.68	.630
• Talla (cm) ^a	.293	8.58	.382	-.224	5.46	.508	.230	5.29	.496
• IMC/edad (kg/m2) ^a	-.082	.67	.810	-.419	17.55	.200	-.081	.648	.813
Presión arterial (mm Hg)									
• Sistólica ^b	-.404	16.32	.218	-.259	6.70	.442	-.195	3.80	.565
• Diastólica ^a	-.461	21.25	.153	-.397	15.76	.227	-.415	17.22	.204
Exámenes de laboratorio									
• Hemoglobina g/dL, ^a	.616	37.94	.044	.323	10.43	.332	.559	31.24	.074
• Plaquetas K/mL ^a	-.088	.77	.797	-.346	11.97	.297	-.331	10.95	.320
• Albúmina g/dL ^a	.816	66.58	.002	.254	6.45	.452	.558	31.13	.074
• PCR mg/dL ^b	-.575	33.06	.064	-.445	19.80	.170	-.404	16.32	.218
• VSG mm/h	.254	6.45	.452	.360	12.96	.277	.132	1.74	.699
• Colesterol total mg/dL ^a	.293	8.49	.383	.274	7.50	.415	.303	9.18	.365
• Triglicéridos mg/dL ^a	.505	25.5	.113	.486	23.61	.130	.917	84.08	.000
• Puntaje PUCAI ^a	-.254	6.45	.451	.134	1.79	.695	-.268	7.18	.426
• Puntaje endoscópico de Mayo ^a	-.004	.0016	.353	-.485	23.52	.131	-.311	9.67	.353
• Puntaje UCEIS ^b	-.139	1.93	.683	.021	.044	.950	.030	.09	.930

Abreviaturas: CU, colitis ulcerosa; kg, kilogramos; cm, centímetros; IMC, índice de masa corporal; PCR, proteína C reactiva; mm, milímetros; PUCAI, índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica; UCEIS, Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerosa. NS, no significativo. ^a Prueba de correlación de Pearson para determinar el valor de p. ^b Prueba rho de Spearman para determinar el valor de p.

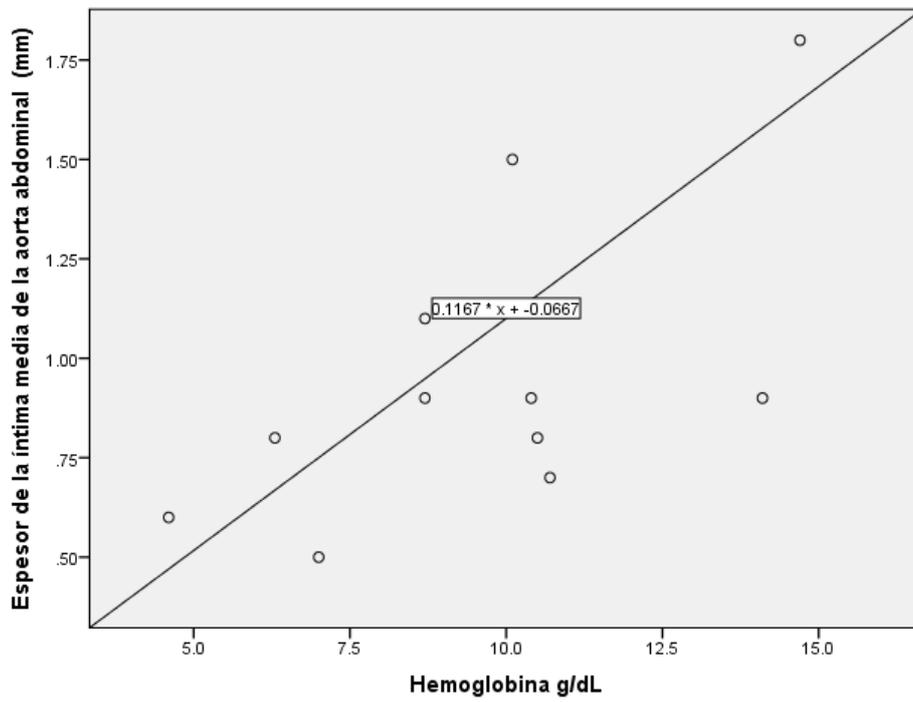


Figura 1. Gráfico de dispersion. Correlación entre hemoglobina y el espesor dela íntima media de la aorta abdominal.

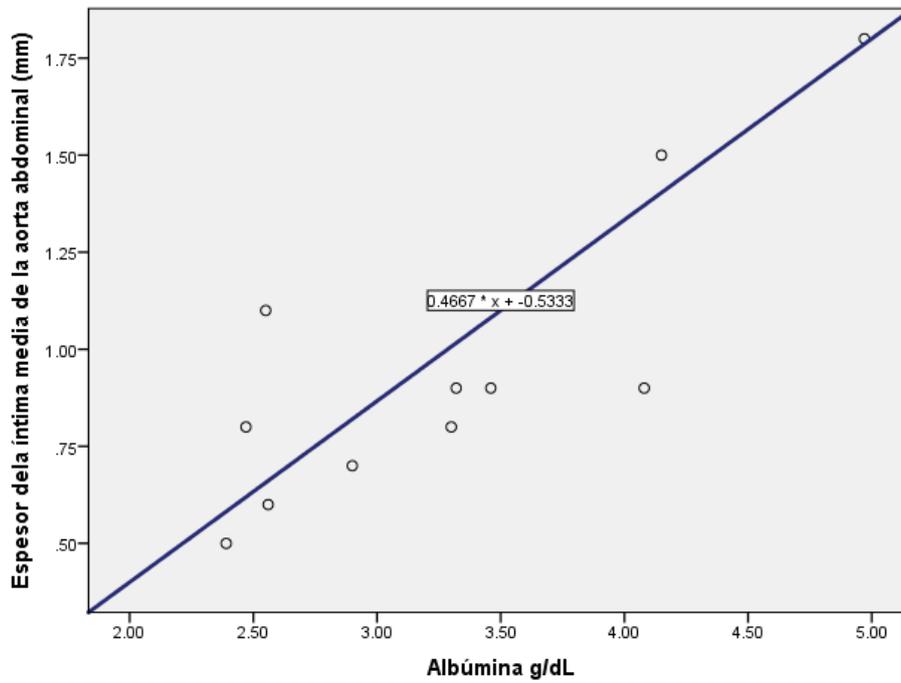


Figura 2. Gráfico de dispersion. Correlación entre albúmina sérica y el espesor de la íntima media de la aorta abdominal.

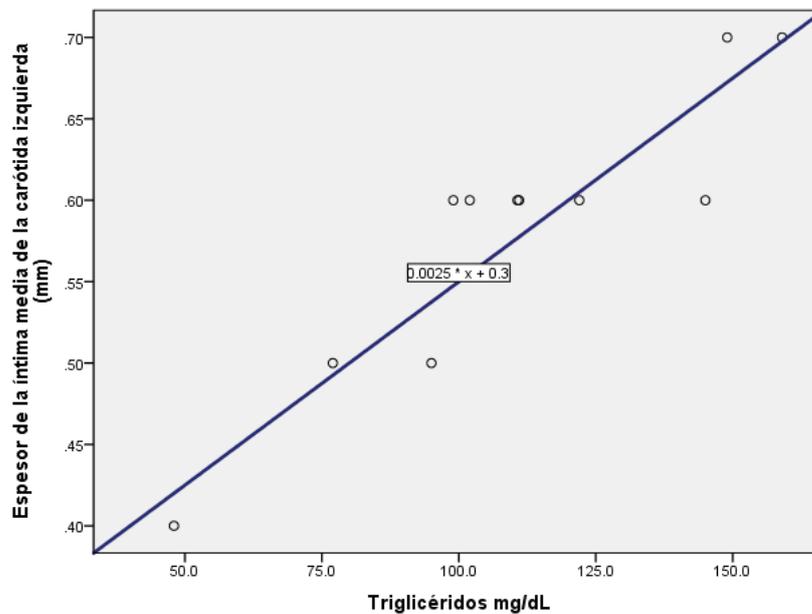


Figura 3. Gráfico de dispersión. Correlación entre triglicéridos y el espesor de la íntima media de la carótida izquierda.

En el modelo de regresión lineal múltiple, se encontró que por cada aumento de la albúmina en g/dL, incrementa .427 mm del espesor de la IM de la aorta abdominal ($p=.003$). De acuerdo al modelo, el incremento en el espesor de la IM de la aorta abdominal se explica en 62.4% por el incremento de la albúmina. Al realizar el análisis con el puntaje de PUCAI no se encontró relación. (Tabla 4).

Se contrastaron las medias mediante la prueba t Student para muestras relacionadas, se encontró diferencia entre el valor predicho y el valor real del espesor de la íntima media de la aorta abdominal ($p=.008$), por consiguiente, el modelo no predice el incremento en el espesor de la IM de la aorta abdominal.

Tabla 4 Espesor de la íntima media de la aorta abdominal en niños con colitis ulcerosa. Modelo de regresión lineal múltiple ajustado. (n=11)

Modelo	B	B est	Valor de p	R ² ajustado
Modelo 0				
Albúmina, g/dL	.378	.816	.002	.629
Modelo 1				
Constante: -.789				
• Albúmina, g/dL	.427	.923	.003	.624
• Puntaje PUCAI	.006	.211	.374	

Modelo 0: sin ajuste.

Abreviaturas: est, estandarizado; PUCAI, índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica.

Al analizar el incremento en el espesor de la íntima media de la carótida izquierda, se encontró que por cada aumento de los triglicéridos en mg/dL, incrementa .004 mm del espesor de la IM de la carótida izquierda ($p=.007$).

El incremento en el espesor de la IM de la carótida izquierda se explica en 84.8% por el modelo. (Tabla 5).

Se contrastaron las medias mediante la prueba t Student para muestras relacionadas, se encontró diferencia entre el valor predicho y el valor real del espesor de la íntima media de la carótida izquierda ($p=.000$), por consiguiente, el modelo no predice el incremento en el espesor de la IM de la carótida izquierda.

Tabla 5. Espesor de la íntima media de carótida izquierda en niños con colitis ulcerosa. Modelo de regresión lineal múltiple ajustado. (n=11)

Modelo	B	B est	Valor de p	R2 ajustado
Contante: .306				
Modelo 1				
• Edad, meses	.000	-.091	.685	
• Hemoglobina, g/dL	.009	.330	.133	
• Albúmina, g/dL	-.026	-.249	.261	.848
• Triglicéridos, mg/dL	.004	1.000	.007	

Abreviaturas; est, estandarizado; PUCAI, índice de Actividad de Colitis Ulcerosa Pediátrica.

En cuanto al espesor de la íntima media de la carótida derecha no se encontró relación al realizar el modelo de regresión lineal múltiple ajustado con la variable edad en meses ($p=.084$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, evaluamos la relación de la actividad de la colitis ulcerosa al momento del diagnóstico y el espesor de la íntima media de la aorta abdominal en niños.

De los niños estudiados, predominó el sexo femenino, con una mediana de edad al diagnóstico de 101 meses, media de edad al momento del estudio 113 ± 35.52 meses, la mayoría de los niños, tuvo antecedentes familiares de hipertensión arterial sistémica, la mediana en meses del tiempo de evolución fue de 29.

Al analizar los grupos conforme a la actividad de la colitis ulcerosa por índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica, no se encontró diferencia entre los grupos conforme a la edad al diagnóstico, tiempo de evolución, IMC/edad o exámenes de laboratorio, solo se encontró diferencia para el grado de actividad histológica de la enfermedad.

Existen estudios en adultos y niños, que han encontrado relación entre el espesor de la íntima media de carótida y la aorta abdominal, con los cambios tempranos sugestivos de daño endotelial y aterosclerosis prematura en enfermedades como obesidad, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 1, enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, sin embargo, existe poca evidencia aún sobre los rangos de normalidad de este parámetro en niños conforme a la edad.

Algunas investigaciones sugieren que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, cursan con disfunción endotelial temprana. Aloji y colaboradores, en 2015, demostraron que los adolescentes con EII, cursan con incremento en el espesor de la íntima media de la carótida comparado con niños sanos, en otro estudio, demostraron que los cambios en el espesor de la IM de la aorta abdominal preceden a los carotídeos.

Aunque no existen rangos de referencia en niños para la edad, encontramos que la medición del espesor de la íntima media de la carótida derecha tuvo un rango de 0.3 a 0.7 mm, para la carótida izquierda de 0.4 a 0.7 mm y para la aorta abdominal de 0.5 a 1.8 mm, resultados similares a los reportados por Arenas BW, Jáuregui A y colaboradores.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias entre el grado de actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico con el espesor de la íntima media de carótidas o aorta abdominal.

Se encontró relación con significancia estadística, de moderada a buena entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal con los niveles de hemoglobina y la albúmina sérica, no evaluadas por Aloí y colaboradores en 2012 ó 2015. La relación entre los triglicéridos y la íntima media de la aorta abdominal, fue de buena a moderada sin significancia estadística. La relación entre la íntima media de la carótida izquierda y los triglicéridos séricos, tuvo significancia estadística y fue de buena a excelente, diferente a lo encontrado por Aloí y colaboradores, quienes encontraron relación con significancia estadística entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal con los niveles de VSG y PCR.

Dentro de las limitantes de nuestro estudio, no se incluyó para el análisis como en otros estudios el tabaquismo pasivo que también pudiera influir en cambios en la íntima media de la aorta abdominal o carótidas. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se contó con determinación de colesterol HDL y LDL para incluirlos en el análisis, ya que se ha encontrado relación con los niveles de colesterol HDL.

En el modelo de regresión lineal múltiple, encontramos que por cada aumento de la albúmina en g/dL, incrementa .427 mm del espesor de la IM de la aorta abdominal. De acuerdo al modelo, el incremento en el espesor de la IM de la aorta abdominal se explica en 62.4% por el incremento de la albúmina.

Al contrastar las medias, mediante la prueba t Student para muestras relacionadas, se encontró diferencia entre el valor predicho y el valor real del espesor de la íntima media de la aorta abdominal, por consiguiente, este modelo no predice el incremento en el espesor de la IM de la aorta abdominal.

Al analizar el incremento en el espesor de la íntima media de la carótida izquierda, se encontró que por cada aumento de los triglicéridos en mg/dL, incrementa .004 mm del espesor de la IM de la carótida izquierda.

El incremento en el espesor de la IM de la carótida izquierda, se explica en 84.8% por el modelo. Se contrastaron las medias mediante la prueba t Student para muestras relacionadas, se encontró diferencia entre el valor predicho y el valor real del espesor de la íntima media de la carótida izquierda, por consiguiente, el modelo no predice el incremento en el espesor de la IM de la carótida izquierda.

No encontramos en nuestro estudio relación entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal y carótidas con la actividad por PUCAI.

CONCLUSIONES

- En la población estudiada predominó el sexo femenino.
- La media de edad al momento del diagnóstico de CU fue de 113 ± 35.52 meses.
- El fenotipo más frecuente por la clasificación de París fue la pancolitis.
- La actividad endoscópica más frecuente por clasificación de Mayo fue la moderada y por UCEIS la leve.
- La actividad histológica más frecuente fue la moderada.
- Al comparar los grupos conforme a la actividad por puntaje de PUCAI (moderado vs severo), se encontró diferencia entre los grupos únicamente para el grado de actividad histológica en las biopsias de colon.
- La relación fue de moderada a buena entre el espesor de la IM de la aorta abdominal con los niveles de hemoglobina y albúmina. En el modelo de regresión lineal múltiple, el aumento de albúmina, explica en 62.4% el incremento en el espesor de IM de la aorta abdominal.
- La relación del espesor de la IM de la carótida izquierda, fue de buena a excelente con los triglicéridos; en el modelo de regresión lineal múltiple, su aumento explica en 84.8% el incremento en el espesor de IM de la carótida izquierda.
- Sin embargo, al contrastar las medias, se encontró diferencia entre los valores predichos y reales, por lo que ningún modelo predice el incremento en el espesor de la IM de la aorta abdominal y la carótida.
- No encontramos relación entre el espesor de la íntima media de la aorta abdominal y carótidas con el puntaje de actividad por PUCAI.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Aloï M, Tromba L, Di Nardo G, Dilillo A. Premature subclinical atherosclerosis in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2012 Oct; 161(4):589-94.e1.
doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.043. Epub 2012 May 10
- 2 Espinoza GA, Bagés MC, Le Roy OC, Castillo DC. Espesor de Íntima-Media Carotídea en Niños Sanos por Técnica Ecográfica Computarizada. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2011 Feb [citado 2019 Mayo 11]; 82(1): 29-34.
Disponibile en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000100004&lng=es.
<http://dx.doi.org/10.4067/S037041062011000100004>.
- 3 Arenas BW, Lubinus BF, Montilla SJ, José RJ. Espesor de íntima-media carotídea en niños con obesidad. *Rev. Colo. Radiol.* 2015, 26(2): 4186-92
- 4 Jáuregui A, Fajardo E, Castro J, Camargo Y. Carotid intima-media thickness in school children and its relationship with cardiovascular risk factors. *Rev. Colo. Cardiol.* 24(3): 2016, 237-241
- 5 Ruenmele FM. Pediatric inflammatory bowel diseases: coming of age. *Curr Opin in Gastroenterol.* 2010; 26: 332-336.
- 6 Szigethy E, McLafferty L, Goyal A. Inflammatory bowel disease. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 2010; 19: 301-318.
- 7 Kaakoush NO, Mitchell HM. *Campylobacter concisus* a new player in intestinal disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 1-15.
- 8 Denmark VK, Mayer L. Inflammatory bowel diseases Fifth ed. Elsevier Inc 2014; Chapter. 60: 873-888.

- 9 Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5862-5869.
- 10 Tremaine WJ. Is Indeterminate colitis determinable? *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 162-165.
- 11 Vucelic B. Inflammatory Bowel Diseases: Controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis*. 2009; 27: 269-277.
- 12 Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, Kennedy NA, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 941-949.
- 13 Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 637-645.
- 14 Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998; 115: 822-829.
- 15 Stuart S, Conner T, Ahmed A, Steward M, et al. The smaller bowel: Imaging the small bowel in pediatric Crohn's disease. *Postgrad Med J*. 2011; 87: 288-297.
- 16 Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7: 15-29.

- 17 Caobelli F, Panarotto MB, Andreoli F, Ravelli A, et al. Is 99m Tc-HMPAO granulocyte scan an alternative to endoscopy in pediatric chronic inflammatory bowel disease (IBD). *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 51-57.
- 18 Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, et al; European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 340-361.
- 19 Sherlock ME, Griffiths AM. Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012; 14: 166-173.
- 20 PS, Siegel CA, Dubinsky MC. Balancing and communicating the risks and benefits of biologics in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 2927- 2936.
- 21 Silva LCR, Ortigosa LCM, Benard G. Anti-TNF-a agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. *Immunotherapy.* 2010; 2: 817-833.
- 22 Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johans J, et al, Griffiths A for the T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 391399.
- 23 Baillie CT, Smith JA. Surgical strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 6101-6116.

ANEXOS

Relación entre la actividad de la colitis ulcerosa al momento del diagnóstico y el espesor de la íntima de la aorta abdominal en niños.

Anexo 1: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: No. de paciente: _____

Género:	Femenino	Masculino	Fecha de nacimiento:	
Edad al momento del diagnóstico (meses):			Edad actual (meses):	
Tiempo de evolución de la CU				
ESTADO NUTRICIONAL				
Peso:		Talla:		IMC/edad:
NORMOPESO		Bajo Peso	Sobrepeso	Obesidad
Intensidad de la desnutrición:				
Leve		Moderada		Grave
ANTECEDENTES				
Antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular:	SI	NO	Especificar:	
Antecedentes heredofamiliares de dislipidemia:	SI	NO	Especificar:	
Antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial sistémica:	SI	NO	Especificar:	
Otras enfermedades asociadas	SI	NO	Especificar:	
Comorbilidades:	SI	NO	Especificar:	
Empleo de esteroide vía oral	SI	NO	Especificar:	
Empleo de esteroide vía intravenosa	SI	NO	Especificar:	
PUCAI AL DIAGNÓSTICO				
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

EXÁMENES DE LABORATORIO AL DIAGNOSTICO			
Paraclínico	Valor	Paraclínico	Valor
Hemoglobina (g/dl)		LDL (g/dl)	
Plaquetas (plaq/μL)		VLDL (g/dl)	
Albúmina (d/dl)		HDL (g/dl)	
VSG (mm/h)		Colesterol (g/dl)	
PCR (mg/L)		Triglicéridos (mg/dL)	

Medición de intima media por medio de USG (mm)	
Arteria Carótida izquierda:	Arteria carótida derecha:

Medición de intima media por medio de USG (mm)	
Aorta	

