



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“FACTORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, ENDOSCÓPICOS E
HISTOLÓGICOS PREDICTORES DE MALA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN COLITIS ULCERATIVA”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. KARLA GABRIELA DUARTE TORRES

TUTOR:

DR. JOSÉ FRANCISCO CADENA LEÓN

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2024



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.

TÍTULO DE TESIS

**“FACTORES CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, ENDOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS
PREDICTORES DE MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN COLITIS
ULCERATIVA”**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DRA. FLORA E. ZÁRATE MONDRAGÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**



**DR. JOSÉ FRANCISCO CADENA LEÓN
TUTOR DE TESIS**



**DR. ÓSCAR ALBERTO PEREZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO**

Agradecimiento

Agradezco a Dios por ser mi guía y acompañarme en el transcurso de mi vida, llenándome de paciencia y sabiduría para cumplir mis metas propuestas.

Agradezco a mi esposo y a mis padres por apoyarme y amarme de forma incondicional.

Agradezco a mis compañeros por brindarme su ayuda, conocimientos y amistad durante todo este tiempo.

Contenido del documento

1. Marco teórico y antecedentes	1
1.1. Generalidades sobre enfermedad inflamatoria intestinal.....	1
1.2. Definición de Colitis Ulcerativa	1
1.3. Epidemiología.....	2
1.4. Etiopatogenia.....	3
1.4.1. Genética:.....	4
1.4.2. Ambiente	4
1.4.3. Microbiota	5
1.5. Diagnóstico de Colitis Ulcerativa.....	5
1.5.1. Características clínicas:	5
1.5.2. Laboratorio	6
1.5.3. Endoscopia.....	6
1.5.4. Histología.....	7
1.5.5. Pruebas de imagen	7
1.5.6. Índices de actividad	7
1.6. Tratamiento.....	9
1.6.1. Tratamiento del Brote.....	10
1.6.2. Tratamiento de mantenimiento.....	11
1.6.3. Tratamiento convencional en CU no complicada.....	11
1.6.4. Tratamiento en CU complicada	12
1.7. Factores predictores de mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores.....	14
2. Planteamiento del problema	17
3. Pregunta de investigación.....	18
4. Justificación	18
5. Objetivos.....	19
5.1. Objetivo general:	19

5.2. Objetivos Específicos:	19
6. Hipótesis	19
7. Material y método.....	20
7.1 Diseño de estudio.....	20
7.2. Población objetivo	20
7.3. Población elegible.....	20
7.4. Criterios de selección.....	20
7.4.1. Criterios de inclusión.....	20
7.4.2. Criterios de exclusión	21
7.4.3. Criterios de eliminación.....	21
7.5. Definición operacional de variables:	21
7.6. Tamaño de la muestra.....	25
7.7. Método e instrumento de recolección de datos	25
7.8. Análisis estadístico	26
7.9. Aspectos éticos	26
8. Resultados.....	27
8.1. Estadística descriptiva	27
8.2. Estadística de variables cualitativas	39
8.3. Estadística de variables cuantitativas	42
9. Discusión	45
10. Conclusiones.....	47
11. Referencias bibliográficas	48
12. Anexos	52

Índice de Tablas

Tabla 1 Índice de actividad de la CU pediátrica (PUCAI).....	8
Tabla 2 Índice de gravedad endoscópica UCEIS	9
Tabla 3 Matriz de operacionalización de variables	21
Tabla 4 Datos demográficos	27
Tabla 5 Antecedentes al momento del diagnóstico de Colitis Ulcerativa.	28
Tabla 6 Características clínicas al momento del diagnóstico de Colitis Ulcerativa.....	29
Tabla 7 Características bioquímicas al momento del diagnóstico de Colitis ulcerativa.	30
Tabla 8 Características endoscópicas e histológicas al momento del diagnóstico de CU....	31
Tabla 9 Tratamiento inicial en pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerativa.....	32
Tabla 10 Evolución clínica, bioquímica, endoscópica e histológica a los 12 meses de tratamiento.	33
Tabla 11 Evolución clínica y bioquímica a los 24 meses de tratamiento.	36
Tabla 12 Características endoscópicas e histológicas a los 24 meses de tratamiento.	37
Tabla 13 Respuesta al tratamiento a los 24 meses con diagnóstico de Colitis Ulcerativa. ..	38
Tabla 14 Prueba exacta de Fisher para comparación de los resultados de valor PUCAI a los 24 meses dependiente de EII inicio temprano	39
Tabla 15 Prueba exacta de Fisher para comparación de los resultados de valor PUCAI a los 24 meses dependiente de valor PUCAI inicial	40
Tabla 16 Prueba exacta de Fisher para comparación de los resultados de localización endoscópica a los 24 meses dependiente de la localización inicial	41
Tabla 17 Prueba exacta de Fisher para comparación de los resultados de histológicos a los 24 meses dependiente de hiperplasia linfoide inicial	42
Tabla 18 Prueba de U de Mann Whitney para comparación de variable con distribución no normal y remisión clínica de Colitis Ulcerativa	43
Tabla 19 Prueba de U de Mann Whitney para comparación de variable con distribución no normal y remisión bioquímica de Colitis Ulcerativa.....	44
Tabla 20 Prueba de U de Mann Whitney para comparación de variable con distribución no normal y remisión histológica de Colitis Ulcerativa	44

Tabla 21 Prueba de U de Mann Whitney para comparación de variable con distribución no normal y colectomía en pacientes con Colitis Ulcerativa.....	45
Tabla 22 Cronograma de actividades:	52

RESUMEN ESTRUCTURADO	
Título tesis	“Factores clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos predictores de mala respuesta al tratamiento en Colitis Ulcerativa”
Autor y Tutor	Autor: Karla Gabriela Duarte Torres. Tutor: Dra. Jose Cadena León
Introducción	Los niños diagnosticados con colitis ulcerosa suelen tener un curso de la enfermedad de moderado a grave con una alta dependencia de los corticosteroides y una enfermedad refractaria a los corticosteroides que lleva a una escalada frecuente a inmunomoduladores y terapia con factor de necrosis tumoral (TNF). Hasta el 26 % de los niños diagnosticados con colitis ulcerosa deben someterse a una colectomía dentro de los 5 años. El curso de la colitis ulcerosa depende del fenotipo inicial de la enfermedad, la terapia ofrecida y la biología intrínseca del paciente.
Justificación	<p>Hasta el momento existen pocos estudios que describen factores predictores de mala respuesta a tratamiento a inmunomodulares y son principalmente basados en tratamiento con corticoesteroides en donde se ha reportado que la gravedad inicial de la enfermedad (PUCAI >65), la hipoalbuminemia, la anemia, la concentración sérica baja de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), la pancolitis, los hallazgos histopatológicos como criptitis severa, nódulos linfoides y erosiones; así como los polimorfismos genéticos específicos se han asociado con peores resultados clínicos y refractariedad al tratamiento inicial.</p> <p>Con relación a ello, en nuestro país y en nuestra Institución no se han descrito factores asociados a mala respuesta al tratamiento en pacientes con colitis ulcerativa su reconocimiento es importante ya que nos ayudaran a generar terapias adecuadas e individualizadas al fenotipo de la enfermedad; así como evitar complicaciones (historia natural de la enfermedad) y asegurar su bienestar a largo plazo de los pacientes manteniendo un adecuado crecimiento y desarrollo.</p>
Planteamiento del problema	<p>El tratamiento convencional con 5-ASA, esteroides, inmunomoduladores, antibióticos y dieta permite alcanzar remisión clínica, bioquímica, endoscópica e histológica de la enfermedad en pacientes con actividad leve-moderada y en casos severos-refractarios al tratamiento previo el uso de terapia biológica.</p> <p>En nuestro Instituto en una cohorte de 10 años realizada de EII de un total de 51 pacientes 49 cursaron con colitis ulcerativa correspondiendo a un 96% coincidiendo</p>

	<p>con la literatura internacional; es importante identificar en nuestra población factores clínicos, bioquímicos, endoscópica-histológicos asociados a mala respuesta al tratamiento al momento del diagnóstico y seguimiento ya que no se ha descrito ampliamente en la literatura y particularmente en la casuística de nuestro Instituto lo cual posteriormente permitirá:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ajustar la terapéutica de manera oportuna con reconocimiento de factores asociados a refractariedad al tratamiento. 2. Evitar complicaciones nutricionales: detención de crecimiento, uso crónico de esteroides y eventos adversos asociados a medicamentos. 3. Mejorar y mantener la remisión profunda: clínica, bioquímica, endoscópica e histológica en nuestra población. 4. Reducir la necesidad de colectomía.
<p>Objetivo general y específicos</p>	<p>Objetivo general: Identificar los factores predictores de mala respuesta al tratamiento con en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa</p> <p>Objetivos Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar el valor predictor de factores clínicos, tales como la edad al diagnóstico, índice de PUCAI y pérdida de peso, asociado a mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa. - Identificar el valor predictor de factores bioquímicos, entre ellos los niveles de albumina, PCR, hemoglobina y vitamina D, asociados a mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa. - Identificar el valor predictor de factor endoscópico tal como la extensión de la colitis, asociado a mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa.

	<ul style="list-style-type: none"> - Identificar el valor predictor de factores histológicos asociados a mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa
Tipo de estudio	Estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y analítico.
Descripción del estudio	Se solicitará el listado en archivos clínicos de los expedientes clínicos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2022. Se realizará una revisión de cada expediente, registrando los datos obtenidos en una hoja de Excel para luego ser analizados en SPSS versión 29.
Criterios de selección	<p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad: 0-18 años - Género: masculino o femenino - Expedientes de pacientes con diagnósticos de colitis ulcerativa. - Pacientes sin tratamiento previo al diagnóstico. - Pacientes con diagnóstico y seguimiento homogéneo.
Análisis estadístico	<p>Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas según sea su distribución; para aquellas que presenten distribución normal se utilizarán media y desviación estándar, mientras que para las que no tengan distribución normal se utilizará la mediana con valores mínimos y máximos. Para el análisis bivariado se utilizarán las pruebas Chi cuadrada, para las variables cualitativas, y T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, según su distribución respectiva. El análisis predictivo para la variable de desenlace, que se registrará de forma polinomial, será estimado mediante regresión logística.</p> <p>Además, utilizaremos el análisis con curvas de Kaplan Meier para evaluar el impacto de los factores de interés en el tiempo de aparición de las variables de desenlace. En consecuencia, se planteará un abordaje multivariante con el análisis de riesgos proporcionales de Cox.</p>

1. Marco teórico y antecedentes

1.1. Generalidades sobre enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un espectro de afecciones, que incluyen la enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerativa (CU) y la colitis indeterminada; puede caracterizarse como una activación inmunitaria crónica e inflamatoria del tracto gastrointestinal. ⁽¹⁾

Tales entidades comparten una serie de características comunes en cuanto a presentación, síntomas, y complicaciones, si bien pueden diferir en cuanto a extensión, segmentos afectados y respuesta a algunos tratamientos. ⁽²⁾

La EC afecta desde la boca hasta el ano y se ve mayormente asociada a complicaciones como abscesos, estenosis y fistulas, la CU afecta solo el colon; por otro lado, la colitis indeterminada es aquella que no logra clasificarse en ninguna de las dos anteriores y en este caso, es la evolución de la enfermedad que permitirá su diferenciación. ^(2,3)

Aunque la etiología de la EII sigue siendo en gran parte desconocida, investigaciones recientes indicaron que la susceptibilidad genética del individuo, el entorno externo, el microbiota intestinal y las respuestas inmunitarias están involucradas y funcionalmente integradas en la patogenia. ⁽²⁾

1.2. Definición de Colitis Ulcerativa

Es una afección inflamatoria crónica recidivante caracterizada por ulceración superficial de la mucosa, rectorragia, diarrea y dolor abdominal. Se restringe al colon y la inflamación se limita a la capa mucosa. La CU clásica afecta al colon de forma retrograda y continúa partiendo del recto y extendiéndose proximalmente. Se clasifica atendiendo el grado de participación utilizando la clasificación de Paris según extensión y gravedad. Según la

longitud de colon afecto, se subdivide en proctitis (E1), cuando afecta exclusivamente al recto; colitis izquierda (E2) hasta ángulo esplénico; colitis extensa (E3) hasta ángulo hepático, y pancolitis (E4) cuando la afectación sobrepasa el ángulo hepático.^(2,4)

1.3. Epidemiología

Las tasas de EII están aumentando a nivel mundial tanto en países desarrollados como en desarrollo. Aunque se puede diagnosticar a cualquier edad, entre el 20-30% se diagnostican en la infancia y en la adultez temprana; un 4% de la EII pediátrica se diagnostica antes de los 5 años, pudiendo presentarse incluso antes del año de vida, esta presentación suele ser más extensa fenotípicamente, puede tener un curso más agresivo y con mayores complicaciones al compararlo con la presentación en la adultez.^(1,3)

Las mayores tasas están en Europa, el Reino Unido y América del Norte, pero también, la EII puede ocurrir en otras zonas como Asia, América Latina y África. Canadá tiene las mayores tasas de EII, siendo en Ontario donde se presentan más casos en la edad pediátrica reportándose 4.4 por 100 000. La prevalencia en pediatría ha aumentado en un 50% en los últimos 15 años haciendo notar un aumento del 8% en los menores de 5 años.^(3,5)

En América Latina, la incidencia de EII es mucho menor con reportes recientes de 0.4/100.000 en <18 años sin embargo también se reporta un aumento en su incidencia.⁽²⁾. Un estudio realizado en Singapur en las últimas dos décadas, demostró un aumento dramático de casi 10 veces en la incidencia media anual de EII pediátrica. Estos cambios en la epidemiología se han asociado entre otros, a cambios ambientales como la occidentalización de la sociedad.⁽⁶⁾

La verdadera incidencia y prevalencia es de aproximadamente 2,1 a 15 por 100,000 para EC y 15 por 100 000 para la CU. Con respecto al género, en pediatría existe una ligera predominancia masculina, a la inversa de lo que ocurre en adultos. ⁽¹⁾

De acuerdo con el estudio realizado en 2021 por la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP) existe una tendencia lineal de incremento en la frecuencia anual de CU en los pacientes pediátricos en un periodo de 11 años. Tanto en Estados Unidos, Canadá, la Unión Europea como en Latinoamérica se reporta un incremento progresivo en la incidencia de EII en niños y adolescente; sin embargo, en los primeros países se describe el incremento en enfermedad de Crohn y en Latinoamérica en colitis ulcerativa, con un predominio de formas moderadas y graves; sobre todo en Perú, Chile y Brasil. Una posible explicación para esta tendencia podría ser que el microbioma colectivo de los grupos de población occidental se ha modificado por cambios culturales, sociales y dietéticos que establecieron diferencias entre los individuos de los países en desarrollo y desarrollados y que tienden a desaparecer de forma gradual. Otro factor en la tendencia puede ser la geografía, ya que la EII se ha relacionado con la latitud más alta, falta de exposición al sol y deficiencia de vitamina D.⁽⁷⁾

En México no hay estudios sobre prevalencia e incidencia de EII en pediatría, en el Instituto Nacional de Pediatría en una cohorte de 10 años se encontró un total de 51 pacientes con EII, de los cuales 96% correspondió a colitis ulcerativa y 4% a enfermedad de Crohn, tal como se describe en la literatura internacional. La edad de mayor incidencia oscilo entre la etapa escolar y la adolescencia y se encontraron 6 casos de inicio muy temprano (11.7%), siendo el género femenino el predominantemente afectado, correspondiendo al 54.9% de los casos.

1.4. Etiopatogenia

Aunque se desconoce la etiopatogenia precisa de la CU, se han identificado varios factores inmunológicos, genéticos y ambientales que contribuyen a la enfermedad. Durante los últimos años, el foco de investigación se desplazó hacia la interacción entre el medio ambiente (principalmente el microbiota intestinal) y los mecanismos de defensa de la barrera intestinal (principalmente la capa mucosa y el sistema inmunitario de la mucosa).⁽⁸⁾

La CU se puede considerar como un trastorno inmunomediado que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos debido a respuestas inmunitarias desreguladas contra antígenos intraluminales.⁽⁹⁾

1.4.1. Genética:

En un metaanálisis reciente de estudios de asociación de genoma completo para EC y CU, se identificaron 163 loci asociados con EII. De los cuales 110 están asociados con ambas enfermedades y 23 son específicos con CU. Estas regiones contienen genes candidatos para una variedad de funciones como la autofagia, el reconocimiento de microbios, la señalización de linfocitos, la respuesta al estrés del retículo endoplásmico, la señalización de citocinas y otras. ⁽¹⁰⁾ La tasa de concordancia más baja en gemelos monocigóticos del 15% en CU en comparación con el 30% en EC indica que la contribución genética en CU es más débil que en EC.⁽¹¹⁾

1.4.2. Ambiente

Los factores ambientales contribuyen de manera crucial a la enfermedad y, en particular, al aumento de la incidencia de CU en todo el mundo. Especialmente, un cambio a un estilo de vida occidental se asocia con un mayor riesgo de CU. Curiosamente, los hijos de personas que emigraron de un área de baja prevalencia a uno de la alta prevalencia mostraron un mayor riesgo de CU en comparación con los propios inmigrantes, lo que sugiere que los factores ambientales durante la infancia y la primera infancia que afectan el desarrollo del sistema inmunitario y el microbiota ("hipótesis de la higiene") son cruciales en el desarrollo de la CU.^(4,12)

La ingesta excesiva de ácidos grasos poliinsaturados, y de azúcares refinados aumenta el riesgo, a diferencia de los vegetales, frutas, pescados y fibra, que lo disminuyen. Otros factores ambientales como el tabaquismo, las infecciones, las drogas, el estrés, la contaminación del aire, la contaminación del agua y los aditivos alimentarios se han investigado en la EII y otras enfermedades autoinmunes.

1.4.3. Microbiota

El desarrollo de CU no está relacionado con ninguna bacteria específica. La evidencia disponible muestra que una reducción en la diversidad del microbiota fecal es el indicador más consistente de CU. En comparación con individuos sanos, los pacientes con CU tienen menos bacteroides y Clostridium sub-cluster XIVab, así como una menor concentración de ácidos orgánicos. En la EII existe un trastorno característico de la flora fúngica caracterizado por cambios en su biodiversidad y composición.⁽¹³⁾

Se ha confirmado que existen alteraciones en el microbiota fúngico asociada a la mucosa colónica en pacientes con CU y esto puede estar relacionado con la inflamación de la mucosa de la CU.⁽¹⁴⁾

1.5. Diagnóstico de Colitis Ulcerativa

El diagnóstico de CU se basa en la historia clínica y la evaluación; se confirma mediante hallazgos de laboratorio, endoscópicos e histológicos, antes de hacer el diagnóstico, deben excluirse las causas infecciosas, isquémicas y por radiación de la colitis.⁽⁴⁾

1.5.1. Características clínicas:

La anamnesis debe incluir síntomas clínicos sugestivos de EII y antecedentes familiares (los familiares de primer grado de pacientes con CU tienen un riesgo aumentado, 10-15 veces mayor, de EII). Clínicamente, la CU se caracteriza por diarrea sanguinolenta y dolor abdominal crónico.⁽⁴⁾

El cuadro clínico depende principalmente de la extensión de la afectación intestinal, la actividad de la enfermedad, así como de las manifestaciones y complicaciones extraintestinales. Las artropatías inflamatorias y la colangitis esclerosante primaria (CEP) son las manifestaciones extraintestinales más comunes e importantes en la CU. Otras manifestaciones extraintestinales involucran la piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), los ojos (episcleritis, uveítis) y los huesos (osteoporosis).⁽³⁾

1.5.2. Laboratorio

Frente a la sospecha de EII las pruebas de laboratorio más utilizadas para medir la fase aguda en la práctica clínica la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular. Otros biomarcadores de la respuesta de fase aguda en la CU incluyen plaquetas y recuento de leucocitos; albúmina sérica y calprotectina fecal.⁽¹⁵⁾

La calprotectina fecal es una proteína que se encuentra principalmente en neutrófilos, tiene una acción protectora en procesos inflamatorios, infecciosos y proliferativos. Su elevación es un marcador de inflamación colónica. Se utiliza para evaluar respuesta al tratamiento y en el seguimiento de la EII, pudiendo predecir el riesgo de recidivas. La calprotectina normal es un indicador de curación de la mucosa, valores de calprotectina $<150\mu\text{g}/\text{gr}$ tienen un alto valor predictivo para curación mucosa.⁽¹⁶⁾

Desde el punto de vista serológico, los anticuerpos más utilizados son los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos con patrón de fluorescencia perinuclear o pANCA y anticuerpo anti *Saccharomyces cerevisiae* o ASCA, entre otros. Los valores de ANCA son positivos entre un 20%-85% de los pacientes con CU, resultando una sensibilidad del 56% y una especificidad de 89% en pacientes con CU.⁽¹⁵⁾

1.5.3. Endoscopia

La endoscopia digestiva alta y baja son las técnicas fundamentales para el diagnóstico y clasificación de la CU, ya que permite la visualización directa del tracto digestivo y la toma de biopsias para estudio histológico. Debe incluir la exploración del íleon y de tramos digestivos altos, independientemente de que los hallazgos iniciales sugieran una CU. Los hallazgos endoscópicos descritos clásicamente en la CU incluyen edema, pérdida de vascularización, eritema, granularidad y friabilidad de la mucosa, erosiones, úlceras y pseudopólipos.⁽¹⁷⁾

1.5.4. Histología

Histopatológicamente la CU se caracteriza por inflamación limitada a la mucosa. Se puede observar edema, congestión y aumento del número de células plasmáticas, hay distorsión de las vellosidades y criptas, daños sugerentes de cronicidad, presencia de agregados linfoides basales e infiltrado inflamatorio crónico y depleción de mucina en células caliciformes. Se puede observar criptitis, abscesos crípticos o destrucción de las criptas. ⁽¹⁸⁾

1.5.5. Pruebas de imagen

Permiten establecer la extensión, localización y gravedad de la enfermedad, de todas las disponibles, la enteroRM se ha establecido como la prueba de elección, especialmente en el estudio del intestino delgado y en la presencia de lesiones extraintestinales, como fistulas y abscesos, por lo que su papel en el manejo de la CU es más discreto. La ecografía abdominal puede ofrecer hallazgos como un aumento en el grosor de la pared del colon (> 3 mm), un incremento en su vascularización, una pérdida de la estratificación normal de la pared intestinal o una desaparición de las haustras son muy sugerentes. La radiografía simple de abdomen se limita básicamente a descartar la presencia de complicaciones, tales como una obstrucción o una perforación intestinal o un megacolon tóxico. La tomografía computarizada (TC) solo está indicada en casos seleccionados, generalmente para descartar complicaciones. ⁽¹⁹⁾

1.5.6. Índices de actividad

Su objetivo pretende hacer una valoración objetiva de la actividad de la enfermedad en cada momento, convirtiéndose en una herramienta para la toma de decisiones terapéuticas y para valorar la respuesta al tratamiento administrado. En pediatría, el índice de actividad clínico más aceptado es el índice de actividad de la colitis ulcerosa en pediatría (PUCAI). Incluye parámetros clínicos (dolor abdominal, número y consistencia de las deposiciones, sangre en heces, deposiciones nocturnas y repercusión sobre actividad) sin necesidad de

pruebas de laboratorio o endoscopia (Tabla I). Ha demostrado una excelente correlación con otros índices de actividad, clínicos y endoscópicos.⁽²⁰⁾

Tabla 1 Índice de actividad de la CU pediátrica (PUCAI).

Variables		Puntos
Dolor abdominal	Sin dolor	0
	Dolor que puede ser ignorado	5
	Dolor que no puede ser ignorado	10
Sangrado rectal	Ausente	0
	Pequeño sangrado en < 50% de deposiciones	10
	Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
	Sangrado abundante (> 50% de las deposiciones)	30
Consistencia de la mayor parte de las deposiciones	Formadas	0
	Parcialmente formadas	5
	Líquidas	10
Número de deposiciones en 24 horas	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierte)	Ausentes	0
	Presentes	10
Grado de actividad	Sin limitación de actividad	0
	Limitación ocasional de la actividad	5
	Restricción importante de la actividad	10
Suma total PUCAI (0-85)		
< 10 remisión; 10-34 actividad leve; 35-64 actividad moderada; ≥ 65 brote grave		

Fuente: elaborado por el autor

En cuanto a los índices endoscópicos, el índice es el primer índice validado para la evaluación endoscópica global de actividad. El modelo final incorpora como parámetros medibles el patrón vascular, la presencia de sangrado y la presencia de ulceraciones con definiciones precisas y 3 o 4 niveles de gravedad, que explican casi el 90 % de variaciones en la determinación de la actividad global. Recientemente, ha sido también validado el previamente desarrollado índice colonoscópico de severidad en CU (UCEIS) (Tabla II).⁽²⁰⁾

Tabla 2 Índice de gravedad endoscópica UCEIS

Patrón vascular	
Normal (1)	Patrón vascular normal con arborización de capilares claramente definida o borrosidad o pérdida parcheada de capilares marginales
Obliteración parcheada (2)	Patrón vascular con obliteración parcheada
Obliteración completa (3)	Patrón vascular con obliteración completa
Sangrado	
Ninguno (1)	No sangrado visible
Mucoso (2)	Alguna gota o hebra de sangre coagulada en la superficie de la mucosa, que desaparece con el lavado
Luminar leve (3)	Sangre escasa en la luz intestinal
Luminar moderado-grave (4)	Sangre franca en la luz intestinal, o visión de sangrado activo de mucosa tras lavado, o sangrado activo en mucosa hemorrágica
Erosiones o úlceras	
Ninguna (1)	Normal, no erosiones
Erosiones (2)	Mínimos defectos de la mucosa (≤ 5 mm) o color blanco- amarillo de borde aplanado
Úlceras superficiales (3)	Defectos de mucosa > 5 mm, levemente cubiertas de fibrina, pero superficiales
Úlceras profundas (4)	Defectos de mucosa profundos y excavados, con borde ligeramente elevado
Suma total: 0-1 remisión; 2-4 actividad leve; 5-6 actividad moderada; 7-8 actividad grave	

Fuente: elaborado por el autor

1.6. Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la CU es inducir y mantener un estado prolongado de remisión libre de esteroides y prevenir las recaídas con adecuado tratamiento de mantenimiento. El tratamiento empleado tradicionalmente ha consistido en la utilización de amino salicilatos, antibióticos, terapia nutricional y corticoides. Un segundo escalón de control lo constituyen agentes inmunosupresores y/o inmunomoduladores: azatioprina, 6-mercaptopurina, metrotexato y ciclosporina. A pesar de ello, en ocasiones aparecen cuadros refractarios al tratamiento o cortico dependientes con efectos secundarios muy adversos.⁽²⁰⁾

El tratamiento actual tiene dos formas de enfrentamiento, el “*top down*” o “*step up*”. El “*step up*” se inicia con aminosalicilatos, corticoides, antibióticos o nutrición enteral y escala

a inmunomoduladores, biológicos o cirugía si el paciente empeora. El “top down” se inicia con biológicos dada la severidad del cuadro y luego se desciende a drogas menos agresivas. Una vez que se tiene el diagnóstico se debe decidir en forma individual con cada paciente que tratamiento se le ofrece inducción y luego de mantenimiento. La iniciativa STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets In Inflammatory Bowel Disease*) propuso el término *Target to treat*, que incluye 12 recomendaciones como curación mucosa, mejora de la calidad de vida, restaurar el desarrollo puberal y crecimiento entre otros. ⁽²¹⁾

Se considera **respuesta** al tratamiento cuando el PUCAI desciende ≥ 20 puntos con respecto al basal. Se alcanza la **remisión** cuando el PUCAI es < 10 puntos y es equivalente en términos prácticos, a la completa resolución de los síntomas. Se define **corticodependencia** en dos situaciones diferentes imposibilidad para retirar los corticoides en un plazo de 3 meses; recaída que requiera tratamiento corticoideo dentro de los tres meses posteriores a la interrupción de los esteroides. La **corticorretractariedad** es la falta de respuesta, definida como un PUCAI > 65 al quinto día de tratamiento con metilprednisolona a 1-1,5 mg/kg/día (dosis máxima 60 mg/día).⁽²⁰⁾

1.6.1. Tratamiento del Brote

El tratamiento de inducción a la remisión debe individualizarse teniendo en cuenta el grado de actividad, determinada por el PUCAI, y la extensión de la enfermedad valorada por endoscopia y basándose en la clasificación de París. De estos factores, el grado de actividad es el que suele condicionar más la pauta de tratamiento, puesto que la mayoría de los casos de CU pediátrica se presentan en forma de pancolitis (E4), y cuando se presenta inicialmente como una forma distal, progresa a forma extensa con más frecuencia que en adultos. En función de estas consideraciones se elige el fármaco más adecuado, normalmente siguiendo una escalada ascendente mediante el modo *step-up* acelerado. De esta forma, se emplearán tratamientos convencionales, secuencialmente, con plazos de tiempo bien prefijados en función del curso evolutivo de la enfermedad, para introducir el tratamiento inmunomodulador-biológico sin demora y con un tratamiento de mantenimiento acorde.⁽²²⁾

1.6.2. Tratamiento de mantenimiento

Se considera tratamiento de mantenimiento aquel que se pauta, una vez alcanzada la remisión, para intentar mantener al paciente asintomático, modificando así la historia natural de la enfermedad. Existen distintos fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de mantenimiento. La elección de uno u otro va a depender, igual que sucedía en el brote, de una serie de factores: el grado de actividad de la enfermedad, determinado por el PUCAI, la extensión de la misma, valorada por la clasificación de París, la frecuencia de recaídas, el fracaso de otros tratamientos de mantenimiento previamente utilizados, el grado de adherencia a los mismos, la gravedad del último brote, el tratamiento utilizado para inducir la remisión, los efectos secundarios y el comportamiento tras la retirada de dicho tratamiento.⁽²²⁾

1.6.3. Tratamiento convencional en CU no complicada

El tratamiento convencional de la CU se basa generalmente en el patrón de afectación de la enfermedad y el grado de su actividad clínica. La mesalazina, también conocida como 5 aminosalicilico (5- ASA), es un pilar de la farmacoterapia en colitis ulcerosa. Puede administrarse por vía oral o por vía rectal. Los metaanálisis de ensayos controlados aleatorios han demostrado su superioridad sobre el placebo y los esteroides rectales en el tratamiento de la CU, no solo para inducir la remisión, sino también como terapia de mantenimiento. En todos los patrones de afectación de la enfermedad, la administración rectal y oral combinada es más eficaz que la administración oral sola, tanto para la inducción de la remisión como para la terapia de mantenimiento. Los pacientes con colitis ulcerosa de leve a moderada y afectación extensa deben ser tratados inicialmente con un preparado oral liberador de mesalazina a dosis de al menos 3 g/día, combinado con enemas o espuma de mesalazina. Los glucocorticoides sistémicos se usan si no se puede inducir una remisión por los medios anteriores; estos se utilizan también para el tratamiento primario de pacientes con colitis ulcerosa aguda y grave. En la última situación, los glucocorticoides son más efectivos cuando se administran por vía intravenosa que por vía oral. En vista de sus numerosos y conocidos efectos adversos, los esteroides sólo deben administrarse a corto plazo (unas pocas semanas como máximo) y no como terapia de mantenimiento. La mayoría de los pacientes con colitis

ulcerosa pueden entrar en remisión mediante el tratamiento convencional con mesalazina y/o glucocorticoides, y luego mantenerse en remisión mediante el tratamiento de mantenimiento con mesalazina.⁽²²⁾

1.6.4. Tratamiento en CU complicada

Un curso complicado de colitis ulcerosa es aquel en el que la enfermedad no responde al tratamiento convencional. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con colitis ulcerosa tienen un curso crónico persistente o crónico recurrente. Las pautas actuales generalmente establecen una distinción terapéuticamente relevante entre cursos dependientes de esteroides y resistentes a esteroides.⁽²²⁾

1.6.4.1. Curso dependiente de esteroides

Un curso dependiente de esteroides es aquel en el que los glucocorticoides administrados para inducir la remisión no se pueden reducir a menos de 10 mg/día dentro de los tres meses sin recurrencia, o bien surge una recurrencia temprana en poco tiempo⁴². Las tiopurinas se pueden usar para tratar la colitis ulcerosa dependiente de esteroides. El tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina generalmente no produce un efecto clínico hasta tres meses después de iniciado el tratamiento, por lo que puede ser necesario un puente con glucocorticoides. Los fármacos distintos de las tiopurinas que se pueden utilizar en un curso dependiente de esteroides incluyen los anticuerpos TNF infliximab, adalimumab (y los biosimilares respectivos) y golimumab, el anticuerpo anti-integrina vedolizumab y los agentes recientemente introducidos tofacitinib y ustekinumab.⁽²²⁾

Los biosimilares de infliximab y adalimumab ahora están disponibles y se utilizan cada vez más como primera elección. En ausencia de ensayos comparativos directos, no se puede dar una recomendación clara sobre el orden de prioridad de los diversos agentes biológicos ahora disponibles. Nunca se han probado diferentes tipos de anticuerpos TNF entre sí en ensayos comparativos directos, pero, en dos metaanálisis en red, se encontró que infliximab es el más eficaz, al menos en pacientes con colitis ulcerosa sin tratamiento previo con agentes

biológicos, seguido por golimumab y adalimumab. Estas diferencias deben tenerse en cuenta en la elección del tratamiento.⁽²²⁾

1.6.4.2. Curso refractario a esteroides

No existe una definición estándar de colitis ulcerosa resistente a los esteroides. En la práctica clínica diaria, el término generalmente se refiere a un curso de la enfermedad en el que no se puede lograr la remisión con una dosis estándar de prednisolona (1 mg/kg de peso corporal) dentro de un marco de tiempo clínicamente aceptable. Varios de los medicamentos que se usan para tratar la colitis ulcerosa dependiente de esteroides también se pueden usar en casos que son refractarios a los esteroides. Dado que el objetivo es inducir una remisión rápidamente, no se pueden utilizar fármacos cuyo efecto es tardío, como la azatioprina. No se puede dar una recomendación clara sobre el orden de prioridad de los diferentes agentes biológicos en vista de la falta de ensayos comparativos pertinentes. Al igual que en la colitis ulcerosa corticodependiente, los factores determinantes para la toma de decisiones personalizadas incluyen la rapidez de aparición del efecto terapéutico, la experiencia personal del médico tratante, la edad del paciente y los posibles efectos secundarios en el contexto clínico individual. En una situación de alta actividad de la enfermedad, generalmente se prefiere una sustancia rápidamente efectiva como los anticuerpos TNF. Por regla general, cada vez que hay un cambio de tratamiento que involucra un agente biológico, es hora de una discusión detallada con el paciente sobre la opción terapéutica adicional de proctocolectomía.⁽²²⁾

La colitis fulminante es una situación clínica especial: según la definición se caracteriza por diarrea sanguinolenta acompañada de taquicardia y anemia severa. Los pacientes con estas manifestaciones deben ser hospitalizados. Si no hay una mejoría clínica clara después de tres o cuatro días de tratamiento con esteroides intravenosos a dosis altas, las alternativas de tratamiento restantes son una proctocolectomía de emergencia o bien una farmacoterapia con ciclosporina (o tacrolimus) o infliximab (posiblemente en combinación con azatioprina). Dos ensayos controlados aleatorios no revelaron diferencias entre estos dos tipos de tratamiento con respecto a la respuesta a corto plazo o al éxito terapéutico a largo plazo.⁽²²⁾

Si se induce una remisión bajo tratamiento con infliximab y azatioprina, el tratamiento de mantenimiento de la remisión puede realizarse con esta combinación, o bien con uno de estos dos fármacos solo (dependiendo de lo que el paciente estuviera tomando antes). Si la ciclosporina induce una remisión, se puede utilizar azatioprina para el tratamiento de mantenimiento de la remisión o, alternativamente, anticuerpos TNF, vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib. Si no se puede inducir una remisión con inhibidores de calcineurina o anticuerpos TNF, generalmente no se recomienda cambiar a otro tipo de farmacoterapia y se recomienda la proctocolectomía como tratamiento siguiente.⁽²²⁾

1.7. Factores predictores de mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores

Los niños diagnosticados con colitis ulcerosa suelen tener un curso de la enfermedad de moderado a grave con una alta dependencia de los corticosteroides y una enfermedad refractaria a los corticosteroides que lleva a una escalada frecuente a inmunomoduladores y terapia con factor de necrosis tumoral (TNF). Hasta el 26 % de los niños diagnosticados con colitis ulcerosa deben someterse a una colectomía dentro de los 5 años. El curso de la colitis ulcerosa depende del fenotipo inicial de la enfermedad, la terapia ofrecida y la biología intrínseca del paciente.⁽²³⁾

En un estudio multicéntrico prospectivo (n: 128) realizado en 10 hospitales pediátricos con el fin de determinar factores predictores de mala respuesta a corticosteroides se encontró que un valor de PUCAI > de 45 al tercer día de tratamiento predijo la falta de respuesta a los corticosteroides intravenosos con una sensibilidad de 92% y un valor predictivo negativo (VPN) del 94%. El VPN alto indica que es probable una respuesta completa en aquellos con una puntuación de PUCAI de 45 o menos puntos. En el quinto día, una puntuación de PUCAI > 70 se asoció a una especificidad del 100%, un Valor predictor positivo del 100%, una sensibilidad de 35% y un VPN del 79%. Un valor de corte de más de 65% predijo enfermedad refractaria a esteroides con una especificidad de 96% y un VPP de 82%, con una sensibilidad correspondiente de 49% y un VPN de 82%. El estudio confirma que el índice PUCAI puede funcionar como un índice de colitis grave ya que se mostró que la puntuación PUCAI por sí

sola puede guiar con precisión la intensificación del tratamiento, se recomienda un valor de corte de detección altamente sensible de más de 45 puntos en el día 3, de modo que se hagan preparativos para la terapia de segunda línea en pacientes con riesgo de fracaso a corticosteroides.⁽²⁴⁾

En otro estudio prospectivo, Travis et encontraron que los pacientes con una frecuencia de deposiciones de más de 8 por día o de 3 a 8 por día y un nivel de PCR >45mg/dl tenían un VPP del 85% para la colectomía. En otro estudio realizado en adultos en el cual se estudiaron los factores predictores y la respuesta clínica al uso de corticoesteroides se encontró que el tenesmo predijo una dependencia a corticoesteroides y que la pérdida de peso predijo refractariedad al uso de corticoesteroides.^(24,25)

También se buscaron identificar predictores bioquímicos con respecto al curso de la enfermedad encontrándose en una cohorte prospectiva realizada en 29 centros en los EE. UU. y Canadá que la concentración sérica de 25(OH)D fue mayor en los que lograron remisión sin corticosteroides que en los que no lograron remisión sin corticosteroides. En los pacientes con enfermedad moderada a grave la concentración sérica de 25 (OH)D, fueron menores entre los que escalaron a terapia anti TNF (mediana de 27.1 ng/ml, 22.2-31.7ng/dl) que los que no escalaron a terapia anti TNF (mediana 28.7ng/ml); así mismo se determinó que niveles elevados de hemoglobina se asociaron a resolución clínica sin corticosteroides en la semana 52 de tratamiento. Jhon Gubatan et al encontró que los niveles séricos de vitamina D de 35 ng/ml o menos durante los períodos de remisión clínica aumentan el riesgo de recaída de la CU.⁽²³⁾

Otro marcador bioquímico asociado a mala respuesta a tratamiento con corticosteroides es la hipoalbuminemia (albumina <3.5 g/dL) se reportó en un estudio reciente que los pacientes con hipoalbuminemia en el momento del diagnóstico tenían una mayor probabilidad de ≥ 2 cursos de uso de CS (H ajustado = 1,7, IC del 95%: 1,3-2,3), mayor probabilidad de uso de tiopurina o anti-TNF (H ajustado = 1,72, IC del 95%: 1,23-2,40) que los pacientes con nivel normal de albúmina, hubo una tendencia a una mayor probabilidad

de colectomía en pacientes hipoalbuminémicos, pero no fue estadísticamente significativa (H ajustada = 1,7, IC del 95 %: 0,90-3,25).⁽²⁶⁾

En un estudio multicéntrico retrospectivo donde se incluyeron 115 pacientes de varios centros de tratamiento de colitis ulcerativa se buscaron factores predictores tempranos clínico, laboratorial y endoscópico de mala evolución en CU se encontró que el único predictor significativo a los 3 meses fue PUCAI ya que se asoció significativamente con remisión libre de esteroides ($p = 0,031$; OR = 0,96 (IC del 95 %) 0,93 a 0,997)) mientras que VSG (OR = 0,97 (0,92 a 1,03)), extensión y edad no lo fueron. A los 3 meses, solo el PUCAI predijo la colectomía ($p=0,036$). La probabilidad de colectomía fue de 5/21 (24 %) en aquellos con enfermedad moderada a grave según el PUCAI de 3 meses en comparación con 6/92 (6,5 %) en aquellos con enfermedad leve o remisión ($p = 0,005$ en el Kaplan). El área bajo la curva ROC del PUCAI a los 3 meses para predecir la colectomía fue de 0,75 (IC del 95 %: 0,6 a 0,89; $p<0,001$), con una sensibilidad del 82 % y una especificidad del 64 % en un punto de corte de >10 puntos. La extensión de la enfermedad no se asoció con la colectomía; 9/86 niños con pancolitis extensa o pancolitis se sometieron a colectomía (11 %) en comparación con 3/29 con colitis o proctitis del lado izquierdo (10 %) (27) En otro estudio retrospectivo de 110 pacientes con diagnóstico de CU 15 pacientes se sometieron a cirugía al menos una vez entre el diagnóstico y el seguimiento máximo, lo que resultó en una tasa bruta de colectomía del 14 %. La probabilidad acumulada de colectomía fue de 0,09 (IC 95%: 0,05-0,14) a los 2 años y de 0,14 (IC 95%: 0,09-0,17) a los 5 años del diagnóstico de CU (fig. 3). En el análisis univariante, la presencia de enfermedad extensa (Odds Ratio (OR) = 4,0 (IC 95 %: 0,8–18,2)), colitis grave (OR = 3,6, IC 95 %: 1,1–11,6) y necesidad de corticoides (OR = 4,7; IC 95 %: 1,2–18,2) en el momento del diagnóstico se asociaron con un mayor riesgo de colectomía.⁽²⁸⁾

Los factores histopatológicos asociados a refractariedad en el tratamiento endoscópico Joshua E. y colaboradores estudiaron 20 pacientes que se sometieron a colectomía por colitis ulcerativa refractaria a tratamiento y compararon con 48 pacientes tratados medicamente, en la biopsia inicial, los pacientes medicamenten refractarios tenían más probabilidades de tener criptitis grave 75% frente a 49%; folículos linfoides 78% vs 48%; y erosiones, 35 vs 11%.

Los predictores más fuertes de colectomía futura dependían de la edad. Entre los pacientes mayores (38 años), la criptitis severa fue el determinante más fuerte de enfermedad refractaria. En pacientes más jóvenes la presencia de folículos linfoides fue el predictor más fuerte de colectomía futura; 9 de 14 (64%) de los pacientes con folículos linfoides progresaron a colectomía. Por lo que se concluyó que la colitis ulcerativa medicamente refractaria se asoció con hallazgos iniciales de biopsia de criptitis severa, folículos linfoides y erosiones.⁽²⁹⁾

2. Planteamiento del problema

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca un espectro de afecciones, que incluyen la enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerativa (CU) y la colitis indeterminada; puede caracterizarse como una activación inmunitaria crónica e inflamatoria del tracto gastrointestinal. La colitis ulcerativa es una afección inflamatoria crónica recidivante caracterizada por ulceración superficial de la mucosa, rectorragia, diarrea y dolor abdominal. Se restringe al colon y la inflamación se limita a la capa mucosa. Actualmente las tasas de incidencia de EII están aumentando a nivel mundial y en la población pediátrica latinoamericana se describe un mayor aumento en el diagnóstico de CU. En nuestro instituto en una cohorte de 10 años realizada de EII de un total de 51 pacientes 49 cursaron con colitis ulcerativa correspondiendo a un 96% coincidiendo con la literatura internacional. El tratamiento convencional con 5-ASA, esteroides, inmunomoduladores, antibióticos y dieta permite alcanzar remisión clínica, bioquímica, endoscópica e histológica de la enfermedad en pacientes con actividad leve-moderada y en casos severos-refractarios al tratamiento previo el uso de terapia biológica.

Es importante identificar en nuestra población factores clínicos, bioquímicos, endoscópica-histológicos asociados a mala respuesta al tratamiento al momento del diagnóstico y seguimiento ya que no se ha descrito ampliamente en la literatura y particularmente en la casuística de nuestro Instituto lo cual posteriormente permitirá:

1. Ajustar la terapéutica de manera oportuna con reconocimiento de factores asociados a refractariedad al tratamiento.
2. Evitar complicaciones nutricionales: detención de crecimiento, uso crónico de esteroides y eventos adversos asociados a medicamentos.
3. Mejorar y mantener la remisión profunda: clínica, bioquímica, endoscópica e histológica en nuestra población.
4. Reducir la necesidad de colectomía.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos predictores de mala respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa?

4. Justificación

Hasta el momento existen pocos estudios que describen factores predictores de mala respuesta a tratamiento a inmunomodulares y son principalmente basados en tratamiento con corticoesteroides en donde se ha reportado que la gravedad inicial de la enfermedad (PUCAI >65), la hipoalbuminemia, la anemia, la concentración sérica baja de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), la pancolitis, los hallazgos histopatológicos como criptitis severa, nódulos linfoides y erosiones; así como los polimorfismos genéticos específicos se han asociado con peores resultados clínicos y refractariedad al tratamiento inicial.

En relación a ello, en nuestro país y en nuestra institución no se han descrito factores asociados a mala respuesta al tratamiento en pacientes con colitis ulcerativa su reconocimiento es importante ya que nos ayudaran a generar terapias adecuadas e individualizadas al fenotipo de la enfermedad; así como evitar complicaciones (historia natural de la enfermedad) y asegurar su bienestar a largo plazo de los pacientes manteniendo un adecuado crecimiento y desarrollo.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general:

Identificar los factores predictores de mala respuesta al tratamiento con en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa

5.2. Objetivos Específicos:

Identificar el valor predictor de factores clínicos, tales como la edad al diagnóstico, índice de PUCAI y pérdida de peso, asociado a mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa.

Identificar el valor predictor de factores bioquímicos, entre ellos los niveles de albumina, PCR, hemoglobina y vitamina D, asociados a mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa.

Identificar el valor predictor de factor endoscópico tal como la extensión de la colitis, asociado a mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa.

Identificar el valor predictor de factores histológicos asociados a mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa

6. Hipótesis

La edad de presentación en menores de 6 años y una puntuación de PUCAI > 45 en Colitis Ulcerativa pueden ser factores predictores de mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa.

El nivel de hemoglobina < 10 g/dl, concentraciones de 25 (OH) D < 20 ng//dl e hipoalbuminemia menor de 3.5gdl, son factores predictores de mala respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa.

La pancolitis es un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa.

Los hallazgos histológicos como criptitis severa, folículos linfoides y erosiones son factores predictores de mala respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con Colitis Ulcerativa

7. Material y método

7.1 Diseño de estudio

Estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y analítico

7.2. Población objetivo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de colitis ulcerativa.

7.3. Población elegible

Pacientes atendidos en el servicio de gastroenterología y nutrición en el Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México en el periodo de enero 2012 – diciembre 2022.

7.4. Criterios de selección

7.4.1. Criterios de inclusión

- Edad: 0-18 años.
- Género: masculino o femenino.

- Expedientes de pacientes con diagnósticos de colitis ulcerativa.
- Pacientes sin tratamiento previo al diagnóstico.
- Pacientes con diagnóstico y seguimiento homogéneo.

7.4.2. Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con comorbilidades cardiológicas y metabólicas.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad gastrointestinal inflamatoria (injerto contra huésped, colitis eosinofílica).
- Expedientes de pacientes en quienes se establezca diagnóstico de Enfermedad de Crohn.

7.4.3. Criterios de eliminación

- No consideramos ningún criterio.

7.5. Definición operacional de variables:

Tabla 3 Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición	Categoría	Unidad de Medición
1. Características clínicas			
Fecha de inicio	Fecha al diagnóstico de Colitis Ulcerativa.	Cualitativa ordinal	Fecha reportada en el expediente
Edad	Tiempo transcurrido del nacimiento al diagnóstico de Colitis Ulcerativa.	Cuantitativa	Edad en meses
Sexo	División del género humano; hombre mujer	Cualitativa dicotómica	Hombre o mujer
Índice PUCAI inicial	Índice clínico que evalúa la actividad de colitis ulcerativa.	Cuantitativa	Índice

2. Características bioquímicas			
Hemoglobina	Proteína en los glóbulos rojos que transporta hierro.	Cuantitativa	g/dL
Nivel sérico de Vitamina D	Es una prohormona sintetizada en el hígado.	Cuantitativa	mg/dL
Albumina	Proteína sintetizada en el hígado.	Cuantitativo	g/dL
Calprotectina fecal	Es una proteína que se encuentra principalmente en neutrófilos, su elevación es un marcador de inflamación colónica.	Cuantitativa	g/dL
Velocidad de Eritrosedimentación	Método indirecto de la valoración de las distintas proteínas en un proceso inflamatorio	Cuantitativo	Segundos o %
Proteína C reactiva	Es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a inflamación.	Cuantitativa	g/dL o la unidad en que se reporta
3. Características endoscópicas			
Extensión endoscópica de la enfermedad	Longitud afectada en colon determinado por clasificación de París.	Cualitativo ordinal	(E1) proctitis, (E2) colitis izquierda (E3) colitis extensa (E4) pancolitis
4. Características histológicas			

Criptitis	Infiltración de las criptas colónicas por polimorfonucleares.	Cualitativo dicotómico	ordinal	- Si - No
Abscesos crípticos	Colección microscópica de polimorfonucleares aglutinados dentro de la luz de las criptas.	Cualitativo dicotómico	ordinal	- Si - No
Distorsión glandular	Perdida del patrón glandular normal del intestino delgado o grueso.	Cualitativo dicotómico	ordinal	- Si - No
Infiltrado linfoplasmocitario	Infiltrado inflamatorio mononuclear mixto (plasmocitos, linfocitos) y escasos eosinófilos en la lámina propia	Cualitativo dicotómico	ordinal	- Si - No
Eosinófilos	Presencia de eosinófilos que infiltran lamina propia profunda, muscular de la mucosa y epitelio de las criptas.	Cualitativo dicotómico	ordinal	- Si - No
Metaplasia de paneth	Presencia de células de Paneth en colón que usualmente esta precedido por una inflamación crónica.	Cualitativo dicotómico	ordinal	- Si - No
Fibrosis de la mucosa	Presencia de tejido de cicatrización posterior a un proceso inflamatorio.	Cualitativo dicotómico	ordinal	- Si - No
5. Respuesta al tratamiento				

Remisión de la enfermedad	Definida como remisión clínica una puntuación de PUCAI < de 10.	Cuantitativo	Índice
Corticodependencia	Se define cuando los glucocorticoides administrados para inducir la remisión no se pueden reducir a menos de 10 mg/día dentro de los tres meses sin recurrencia, o bien surge una recurrencia temprana en poco tiempo.	Cualitativo ordinal dicotómico	<ul style="list-style-type: none"> - Sin corticoesteroide a los 3 meses de tratamiento. - Con corticoesteroide a los 3 meses de tratamiento.
Corticorrefratariedad	Se define clínicamente cuando el PUCAI > 65 al quinto día de tratamiento con metilprednisolona	Cualitativo ordinal dicotómico	<ul style="list-style-type: none"> - PUCAI > 65 al 5to día de tratamiento con metilprednisolona - PUCAI > 65 al 5to día de tratamiento con metilprednisolona
Colectomía	Tratamiento quirúrgico en colitis ulcerativa cuando no se puede inducir una remisión con inhibidores de calcineurina o anticuerpos TNF.	Cualitativo ordinal dicotómico	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No
6. Remisión: estatus en la última consulta			
Fecha de última consulta	Fecha de última evaluación según protocolo.	Cualitativa	Fecha reportada en el expediente
Clínica	Definido cuando la puntuación de PUCAI es menor de 10.	Cualitativo ordinal dicotómico	<ul style="list-style-type: none"> - Si remisión - No remisión

Bioquímica	Sin evidencia bioquímica de enfermedad activa.	Cualitativo ordinal dicotómico	- Si remisión - No remisión
Endoscópica	Sin evidencia endoscópica de enfermedad activa.	Cualitativo ordinal dicotómico	- Si remisión - No remisión
Histológica	Sin evidencia histológica de enfermedad activa.	Cualitativo ordinal dicotómico	- Si remisión - No remisión

Fuente: elaborado por el autor

7.6. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se estimó con base en lo publicado por Jeffrey S. Hyams et al. que menciona un puntaje <45 del índice de PUCAI, corresponde a una buena respuesta en el 83% de los pacientes con un cuadro leve a moderado, mientras que en el grupo con cuadros severos solamente el 8% tuvo puntaje < 45.⁽³⁰⁾

Utilizando la fórmula para estimar diferencias entre proporciones, con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% el resultado fue de 8 pacientes en total.

Se van a reclutar todos los casos correspondientes a la población elegible y se incluirán aquellos que cumplan los criterios de selección. Por lo tanto, no se utilizará ningún procedimiento de muestreo.

7.7. Método e instrumento de recolección de datos

Se solicitará el listado en archivos clínicos de los expedientes clínicos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2022. Se realizará una revisión de cada expediente, registrando los datos obtenidos en una hoja de Excel para luego ser analizados en SPSS versión 29.

7.8. Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas según sea su distribución; para aquellas que presenten distribución normal se utilizarán media y desviación estándar, mientras que para las que no tengan distribución normal se utilizará la mediana con valores mínimos y máximos. Para el análisis bivariado se utilizarán las pruebas Chi cuadrada, para las variables cualitativas, y T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, según su distribución respectiva. El análisis predictivo para la variable de desenlace, que se registrará de forma polinomial, será estimado mediante regresión logística.

Además, utilizaremos el análisis con curvas de Kaplan Meier para evaluar el impacto de los factores de interés en el tiempo de aparición de las variables de desenlace. En consecuencia, se planteará un abordaje multivariante con el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

7.9. Aspectos éticos

El presente estudio será sometido a la aprobación del Comité de Investigación y Bioética del Instituto Nacional de Pediatría.

El riesgo para los pacientes en la elaboración de este estudio es mínimo, según el artículo 17º, párrafo II de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Ya que no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas ni sociales de los individuos que participan en el estudio, no se requiere rubrica de la carta de consentimiento informado y comprendido.

La entera realización de este estudio está apegada a las normas éticas de Helsinki.

Se mantendrá la confidencialidad, asegurando el uso exclusivo de los datos de interés en el estudio y evitando el uso de datos personales y sensibles de los pacientes y sus familiares. Los datos solo serán manejados por el tesista y el tutor.

8. Resultados

8.1. Estadística descriptiva

Se revisaron 34 expedientes de los cuales 20 cumplieron con los criterios de selección. El 40% de los pacientes se clasificaron con Colitis ulcerativa leve al momento del diagnóstico y 60% se encontraba en enfermedad moderada a grave según la escala de gravedad PUCAL. EL 50% de los pacientes presento enfermedad de inicio temprano antes de los 6 años y el 50% restante debuto más allá de los 6 años. La mediana de edad del inicio de los síntomas fue a los 78 meses y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 119.5 meses. La mayoría de los pacientes pertenecían a la zona metropolitana Ciudad de México 40% y Estado de México 35%.

Tabla 4 Datos demográficos

Datos demográficos	Total n=20	Moderada a grave > 35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Edad de inicio de los síntomas (meses)	78 (1-180)	23(1-48)	138(84-168)	25(15-72)	138(96-180)
Edad 1ra valoración (meses)	106.5(12-192)	24(12-138)	148(105-180)	46(22-96)	177(162-192)
Edad en meses al diagnóstico (meses)	119.5(12-194)	24(12-138)	148(106-180)	58(25-130)	184(174-194)
Genero					
Femenino	10(50%)	2(50%)	4(50%)	2(33%)	2(100%)
Masculino	10(50%)	2(50%)	4(50%)	4(67%)	0(0%)
Procedencia					
Ciudad de México	8(40%)	2(50%)	4(50%)	2(33%)	0(0%)
Estado de México	7(35%)	1(25%)	3(38%)	1(17%)	2(100%)
Guerrero	1(5%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)

Veracruz	3(15%)	1(25%)	0(0%)	2(33%)	0(0%)
Jalisco	1(5%)	0(0%)	1(13%)	0(0%)	0(0%)

Fuente: elaborado por el autor

El 25% de los pacientes tenía antecedente de inmunodeficiencia, el 80% se encontraba en el grupo de enfermedad moderada a grave y en menores de 72 meses. Las enfermedades reportadas fueron hipogammaglobulinemia (1), Síndrome de Wiskot Aldrich (1), mutación del gen Nemo (1) e inmunodeficiencia común variable (1). También se encontraron comorbilidades en el 45% de los pacientes dentro de las cuales están principalmente hepatitis autoinmune 15% y alergia a la proteína de leche de vaca en un 10%. Solo el 5% tenía antecedente familiar de EII.

Tabla 5 Antecedentes al momento del diagnóstico de Colitis Ulcerativa.

Antecedentes	Total (n=20)	Moderada a grave > 35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Inmunodeficiencia					
No	15(75%)	1(25%)	8(100%)	5(83.4%)	1(50%)
Hipogammaglobulinemia	1(5%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Wiskot Aldrich	1(5%)	0(0%)	0(0%)	1(16.6%)	0(0%)
Mutacion Gen Nemo	1(5%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Inmunodeficiencia común variable	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(50%)
No especificada	1(5%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Otra comorbilidad					
No	12(60%)	3(75%)	5(61%)	2(33%)	1(50%)
Hepatitis autoinmune	3(15%)	0(0%)	1(13%)	2(33%)	0(0%)
Reflujo vesicoureteral	1(5%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Alergia a la proteína de leche de vaca	2(10%)	0(0%)	0(0%)	1(16.6%)	1(50%)
Síndrome de supuración pulmonar	1(5%)	0(0%)	0(0%)	1(16.6%)	0(0%)
Depresión mayor	1(5%)	0(0%)	1(13%)	0(0%)	0(0%)

Antecedente familiar de EII

Si	1(5%)	0(0%)	0(0%)	1(16.6%)	0(0%)
No	19(95%)	4(100%)	8(100%)	5(84%)	2(100%)

Fuente: elaborado por el autor

En las características clínicas el 95% curso con hematoquecia al momento del diagnóstico y la media de evacuaciones al día fue de 6. El 20% de los pacientes se encontraba eutrófico, el 15 % en desnutrición leve, el 10% en desnutrición leve y el 10% en desnutrición grave y solo el 5% se encontraba en obesidad al momento del diagnóstico.

Tabla 6 Características clínicas al momento del diagnóstico de Colitis Ulcerativa

Datos clínicos	Total (n=20)	Moderada a grave > 35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Hematoquezia					
Si	19(95%)	4(100%)	8(100%)	6(100%)	1(50%)
No	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(50%)
Diarrea (número de evacuaciones)	6(10-1)	6(2-8)	6(3-10)	2(1-3)	3.5(3-4)
Estado Nutricional					
Desnutrición Grave	2(10%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	1(50%)
Moderado	2(10%)	1(25%)	0(0%)	1(16.6%)	0(0%)
Leve	3(15%)	0(0%)	2(25%)	1(16.6%)	0(0%)
Obesidad	1(5%)	0(0%)	0(0%)	1(16.6%)	0(0%)
Eutrófico	12(20%)	2(50%)	6(75%)	3(50%)	1(50%)

Fuente: elaborado por el autor

En los estudios bioquímicos, en la biometría hemática el grupo que presento niveles más bajos de hemoglobina fue el que se encontraba en enfermedad moderada y menores de 72 meses con una mediana de 10.3 g/dL así mismo presentaron niveles más altos de glóbulos blancos (mdn:14.3x10³) y plaquetas blancas (mdn:521x10³). En los marcadores inflamatorios la velocidad de eritrosedimentacion permaneció elevada en todos los grupos con una mediana total 31mm/hra. En cuanto a la albumina y proteína C reactiva en la mayoría

de los grupos se mantuvo en rangos normales, a excepción de la albumina en el grupo de enfermedad moderada- grave en menores de 72 meses con una mediana de 3.3g/dl.

Tabla 7 Características bioquímicas al momento del diagnóstico de Colitis ulcerativa.

Datos bioquímicos	Total N=20	Moderada a grave > 35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Hemoglobina, g/dl	12.2 (9.7-16.2)	10.3 (9.7-13.2)	13.8 (11.2-16.2)	12 (10.7-13.2)	11.5 (11.1-11.9)
Hematocrito, %	36.9 (30.7-47.3)	32.5 (30.7-41.5)	40.5 (34.4-47.3)	35.5 (32-39.9)	36.1 (33.2-38.9)
Leucocitos, x10 ³	11.8 (4.5-20.7)	14.3 (5.6-18.3)	9.8 (4.5-20.7)	12.5 (7.5-14.5)	8.3 (8.1-8.5)
Neutrófilos, x10 ³	5.4 (1.7-17.2)	5.4 (3.2-8.7)	4.9 (1.7-17.2)	6.7 (2-8.5)	5.8 (5.4-6.2)
Linfocitos, x10 ³	3.1 (1.5-9.3)	6.8 (1.6-9.3)	2.8 (1.6-3.8)	4.1 (2.4-5.3)	1.7 (1.5-1.9)
Monocitos, x10 ³	0.7 (0.0-1.7)	0.8 (0.3-1.16)	0.4 (0.0-1.7)	1 (0.6-1.1)	0.6 (0.4-0.7)
Eosinófilos, x10 ³	0.3 (0.0-1.2)	0.3 (0.0-1.1)	0.2 (0.0-0.7)	0.8 (0.0-1.2)	0.3 (0.0-0.5)
Plaquetas, x10 ³	362 (32-819)	521 (301-819)	378 (63-512)	361 (32-433)	285 (222-349)
VSG, mm/h	31 (2-66)	41.5 (5-58)	14.5 (2-42)	45.5 (25-66)	39.5 (34-45)
Albumina, g/dl	3.5 (1.8-4.5)	3.3(1.8-4.2)	3.4 (2.8-4.5)	3.9 (3-4)	3.7 (3.4-3.9)
PCR, g/dl	1.44 (0.3-8.0)	2.5 (0.3-3.3)	0.4 (0.3-7.0)	4.6 (0.3-8.0)	2.1 (0.3-4.0)

VSG: velocidad de eritrosedimentacion, PCR: proteína C reactiva.

Fuente: elaborado por el autor

En la evaluación endoscópica de acuerdo a la clasificación de Paris, en el 55% de los pacientes se reportó pancolitis de los cuales la mayoría se encontraba en los grupos de < de 72 meses de enfermedad leve y moderada- grave. El 5% colitis derecha, el 15% colitis izquierda y el 10% restante solo se encontró evidencia de la enfermedad en recto.

Solo se encontraron datos completos de los hallazgos histológicos de 19 pacientes, los hallazgos más frecuentes fueron criptitis, distorsión glandular e infiltrado linfoplasmocitario, teniendo una distribución homogénea en todos los grupos.

Tabla 8 Características endoscópicas e histológicas al momento del diagnóstico de CU.

Características endoscópicas	Total n=20	Moderada a grave > 35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Clasificación de Paris					
Recto	2(10%)	0(0%)	2(25%)	0(0%)	0(0%)
Colitis izquierda	3(15%)	0(0%)	1(12.5%)	1(17%)	1(50%)
Colitis derecha	1(5%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)
Pancolitis	11(55%)	3(75%)	3(37.5)	4(66%)	1(50%)
Pancolitis nodular	3(15%)	1(25%)	2(25%)	0(0%)	0(0%)
Biopsia de colon					
Criptitis (neutrófilos)					
Si	10(52.6%)	3(75%)	2(25%)	3(50%)	2(100%)
No	9(47.4%)	1(25%)	5(62.5)	3(50%)	0(0%)
Absceso críptico					
Si	5(26.3%)	2(50%)	2(25%)	0(0%)	1(50%)
No	14(73.7%)	2(50%)	5(62.5)	6(100%)	1(50%)
Distorsión glandular					
Si	14(73.7%)	2(50%)	5(62.5)	5(83.4%)	2(100%)
No	5(26.3%)	2(50%)	2(25%)	1(17%)	0(0%)
Infiltrado linfoplasmocitario					
Si	11(57.9%)	3(75%)	3(37.5)	3(50%)	2(100%)
No	8(42.1%)	1(25%)	4(50%)	3(50%)	0(0%)
Hiperplasia linfoide					
Si	5(26.3%)	1(25%)	1(12.5%)	3(50%)	0(0%)
No	14(73.7%)	3(75%)	6(75%)	3(50%)	2(100%)
Eosinófilos					
Si	8(40%)	2(50%)	3(37.5)	2(33%)	1(50%)
No	12(60%)	2(50%)	5(62.5)	4(66%)	1(50%)
Metaplasia de Paneth					
Si	3(15.8%)	0(0%)	3(37.5)	0(0%)	0(0%)
No	16(84.2%)	4(100%)	4(50%)	6(100%)	2(100%)

Fibrosis de mucosa					
Si	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
No	19(95%)	4(100%)	7(87.5)	6(100%)	2(100%)

Fuente: elaborado por el autor

En el tratamiento inicial la dosis media de 5 ASA vía oral fue más alta en los pacientes con enfermedad moderada – grave (mdn: 50, 49) que en los pacientes con enfermedad leve (mdn: 27, 20). En cuanto a la dosis inicial de 5 ASA vía rectal la mediana de dosis fue de 30mg/kg/día, predominando las dosis más altas en el grupo de enfermedad moderada (mdn 50, 37).

El 90% de los pacientes inicio tratamiento con esteroide, el 60% inicio con prednisona y la mediana de dosis fue de 1mg/kg/día. El 50% recibió tratamiento inicial con azatioprina y la mediana de dosis de azatioprina fue de 1.38mg/kg/día.

Tabla 9 Tratamiento inicial en pacientes con diagnóstico de Colitis Ulcerativa.

	Total n=20	Moderada a grave >35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
5 ASA vía oral	43.0(17-80)	50(40-80)	49(30-50)	27(22-44)	20(17-22)
5 ASA vía rectal	30(11-80)	50(42-80)	37(21-50)	29(22-61)	14(11-17)
Tipo de esteroide inicial					
Prednisona	12(60%)	3(75%)	5(62.5%)	4(66.7%)	0(0%)
Metilprednisolona	2(10%)	0(0%)	0(0%)	2(33.3%)	0(0%)
Hidrocortisona	1(5%)	0(0%)	1(12.5%)	0(0%)	0(0%)
Budesónida	2(10%)	0(0%)	1(12.5%)	0(0%)	1(50%)
Dosis Equivalencia a Prednisona					
Azatioprina	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	1(1-1)	0(0-0)
	1.38(0.9-2.1)	0(-)	1.4(0.9-2.1)	1.5(0.9-2)	0(0-0)

Fuente: elaborado por el autor

A los 12 meses de evolución el 40% de los pacientes continuaba con Hematoquezia sin embargo el número de evacuaciones al día había disminuido con una mediana de 0.

En los hallazgos bioquímicos el patrón en la biometría hemática se mantuvo homogéneo la mediana de hemoglobina (mdn: 12.5) aumento en el grupo de menores de 72 meses y enfermedad moderada-grave con respecto a la inicial. En los marcadores inflamatorios la velocidad de eritrosedimentación permaneció elevada en todos los grupos con una mediana de 15.5 mm/h, al contrario que la albumina y proteína C reactiva se mantenían en rangos normales con una mediana de 4.2g/dl y 0.32g/dl respectivamente. En cuanto al tratamiento el 95% de los pacientes continuaba con esteroides, de los cuales el 85% de los pacientes se encontraba con prednisona, la mediana de dosis disminuyó a 0.3 mg/kg/día, siendo más alta en el grupo de enfermedad moderada-grave en menores de 72 meses con una mediana de 0.6mg/kg/día.

Tabla 10 Evolución clínica, bioquímica, endoscópica e histológica a los 12 meses de tratamiento.

Datos Clínicos	Total N=20	Moderada a grave > 35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Diarrea (# de evacuaciones/ día)	0(0-5)	1(0-5)	0(0-4)	0(0-3)	0(0-0)
Hematoquezia					
Si	8(40%)	1(25%)	3(37.5%)	4(66.7%)	0(0%)
No	12(60%)	3(75%)	5(62.5%)	2(33.3%)	2(100%)
Datos bioquímicos					
Hemoglobina, g/dl	13.8(9.9- 16.6)	12.5(9.9-14.4)	14.3(11.4- 16.6)	13.8(10.4-14.6)	11.9(10.8- 12.9)
Hematocrito, %	41.5(31.4- 49.0)	36.6(31.4- 42.5)	42.1(36.4- 49.0)	41.2(33.8-44.5)	36.8(34.8- 38.8)
Leucocitos, x10 ³	8.6(5.2-17.1)	11.1(5.5-17.1)	6.6(5.2-12.4)	9.4(8.5-15.6)	7.2(6.6-7.8)
Neutrófilos, x10 ³	4.8(2.2-9.0)	6(2.3-9.0)	3.8(2.2-6.9)	6.6(4.4-8.4)	4.8(4.7-4.9)
Linfocitos, x10 ³	2.6(0.3-5.6)	4.4(2.7-5.6)	2.4(0.3-4.4)	3.2(1.3-5.4)	1.6(1.1-2.1)
Monocitos, x10 ³	0.6(0.1-2.4)	0.5(0.3-2.4)	0.5(0.1-0.9)	0.7(0.6-1.5)	0.6(0.6-0.7)
Eosinófilos, x10 ³	0.1(0.0-0.6)	0.2(0.0-0.2)	0.1(0.0-0.4)	0.3(0.0-0.6)	0.2(0.0-0.3)

Plaquetas, x10 ³	303(32-704)	382(293-704)	304(32-488)	296(48-455)	310 (301-320)
VSG, mm/h	15.5(2-57)	24(11-56)	13.5(2-30)	34(557)	12(4-20)
Albumina, g/dl	4.2(2.8-5.6)	3.9(2.8-4.9)	4.3(2.8-5.6)	4.2(3.8-4.6)	4.1(3.6-4.6)
PCR, g/dl	0.32(0.2-6.6)	0.3(0.2-6.6)	0.3(0.3-0.8)	1.3(1.3-1.3)	0.6(0.6-0.6)
Tratamiento					
Tipo de esteroide					
Sin esteroide	2(10%)	1(25%)	1(12.5%)	0(0%)	0(0%)
Prednisona	17(85%)	3(75%)	7(87.5%)	6(100%)	1(50%)
Metilprednisolona	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Hidrocortisona	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Budesónida	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(50%)
Dosis Equivalencia a Prednisona	0.3(0.0-1.2)	0.6(0.0-1.5)	0.3(0.0-1.2)	0.4(0.1-0.8)	0.1(0.1-0.2)
5- ASA Vía oral	31.5(7-66)	31(30-45)	36(18-66)	23(7.4-44)	36(32-39)
5 ASA Vía Rectal	25(8-40)	31(30-31)	25(12-40)	25(18-30)	8(8-8)
Azatioprina	1(0-2.8)	0(0.0-1.5)	1.3(0.0-2.8)	1.1(0-2)	0.4(0-0.8)

Fuente: elaborado por el autor

La evolución clínica a los 24 meses en todos los grupos había disminuido el número de evacuaciones al día con una mediana de 0 y solo el 15% continuaba con Hematoquezia con una distribución homogénea entre los grupos.

En los datos bioquímicos, en la biometría hemática la hemoglobina se encontraba en parámetros normales con una mediana de 13.9 g/dl, siendo siempre la del grupo de enfermedad moderada- grave en menores de 72 meses la que mantenía valores más bajos con una mediana de 12.6mg/dl. Así mismo los leucocitos y las plaquetas se reportaron en rangos normales con una mediana de 7.25×10^3 y 315×10^3 respectivamente, manteniendo un patrón homogéneo en todos los grupos.

La velocidad de eritrosedimentación se mantuvo elevada (mdn: 17mm/hra) y el grupo de enfermedad moderada en menores de 72 meses mantenía los datos más elevados con una mediana de 40mm/hra. La albumina y la proteína C reactiva se mantuvo en parámetros normales con una mediana de 4.3g/dl y 0.3 g/dl manteniendo un patrón homogéneo en todos los grupos.

En cuanto al tratamiento a los 24 meses el 40% de los pacientes no tenían esteroide, el 60% que si continuaba con esteroide el 91% tenía prednisona y la mediana de dosis era de 0.47mg/kg/día aumentando con respecto a la mediana de dosis a los 12 meses. El 75% de los pacientes continuaba con 5 ASA con administración vía oral y la mediana de dosis era de 30 mg/kg/día, con las dosis más altas en el grupo de enfermedad moderada- grave en menores de 72 meses con una mediana de 60mg/kg/día. La mediana de dosis de 5- ASA vía rectal continuaba en 25 mg/kg/día con una distribución homogénea en todos los grupos administrada en el 50% de los pacientes. El 70% de los pacientes continuaba con azatioprina con una mediana de dosis de 1.1mg/kg/día.

Tabla 11 Evolución clínica y bioquímica a los 24 meses de tratamiento.

Datos clínicos	Total n=20	Moderada a grave >35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Diarrea (# de evacuaciones/ día)	0(0-5)	2(0-5)	0(0-0)	1(0-5)	0(0-0)
Hematoquezia					
Si	3(15%)	0 (0%)	1(12.5%)	1(17%)	1(50%)
No	17(85%)	4 (100%)	7(87.5%)	5(83%)	1(50%)
Laboratorio					
Hemoglobina, g/dl	13.9(10.4-16.7)	12.6(10.4-14.6)	14.1(11.7-16.5)	14.1(12.9-16.7)	12.9(12-13.8)
Hematocrito, %	41(32.4-49.6)	37.2(32.4-43.2)	41.7(36.7-49.6)	42.6(37.4-49.0)	39.4(37.7-41)
Leucocitos, x10 ³	7.25(0-15.2)	9(4.4-11.3)	7.6(4.7-10.0)	6.1(0.0-15.2)	9.6(4.9-14.3)
Neutrófilos, x10 ³	3.9(1.9-10.2)	3.8(2.3-7.5)	4.1(2.8-5.3)	3,7(1.9-10.2)	6.4(2.8-10)
Linfocitos, x10 ³	2.7(0.9-5.4)	3(1.7-5.4)	2.8(1.1-4.8)	2.2(1.0-3.6)	2.0(0.9-3.1)
Monocitos, x10 ³	0.5(0.2-1.5)	0.6(0.2-0.8)	0.6(0.4-0.9)	0.5(0.3-1.5)	0.7(0.4-1.0)
Eosinófilos, x10 ³	0.2(0.0-1.5)	0.3(0.0-0.5)	0.3(0.1-1.5)	0.2(0.1-0.4)	0.1(0.0-0.2)
Plaquetas, x10 ³	315(58-418)	362(268-418)	333(58-384)	263(122-393)	258(257-259)
VSG, mm/h	17.5(3-53)	40(5-52)	15(3-26)	22(5-40)	18(15-21)
Albumina, g/dl	4.3(3.3-4.9)	4.2(3.3-4.9)	4.4(3.6-4.6)	4.3(3.3-4.5)	3.9(3.4-4.4)
PCR, g/dl	0.3(0.3-11)	1.5(0.3-11.0)	0.3(0.3-0.3)	0(0-0)	0.7(0.7-0.7)
Tratamiento					
Tipo de esteroide					
Sin esteroide	8(40%)	2(50%)	4(50%)	2(33%)	0 (0%)
Prednisona	11(55%)	2(50%)	4(50%)	4(67%)	1(50%)
Metilprednisolona	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hidrocortisona	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Budesónida	1(5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1(50%)
Dosis Equivalencia a Prednisona	0.47(0.1-1.0)	0.2(0.1-0.3)	1(0.1-1.0)	0.6(0.4-1.0)	0.1(0.1-0.2)
5 ASA vía oral	30(10-74)	60(20-74)	33(24-70)	30(10-44)	20(15-25)
5 ASA vía Rectal	25(9.6-36)	25(25-25)	25(9.6-36)	25(10-30)	16(16-16)
Azatioprina	1.1(0.8-2.5)	1.3(1.0-1.5)	1.2(0.8-2.5)	1.1(1-2)	1.6(1.6-1.6)

Fuente: elaborado por el autor

En la evolución endoscópica en la clasificación de Paris aumento el número de pacientes con pancolitis correspondiendo al 65% con una distribución homogénea en todos los grupos. Se reporto solo 1 endoscopia normal que corresponde al 5%. En las biopsias de colon 19 pacientes tenían reporte completo y los hallazgos histológicos más frecuentes fueron criptitis, infiltrado linfoplasmocitario y eosinófilos en lamina propia que corresponde al 53%, 58% y 58% respectivamente.

Tabla 12 Características endoscópicas e histológicas a los 24 meses de tratamiento.

Endoscopia	Total n=20	Moderada a grave > 35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Clasificación de Paris					
Recto	1(5%)	0 (0%)	1(12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Colitis izquierda	4(20%)	0 (0%)	2(25%)	1(16.7%)	1(50%)
Colitis derecha	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pancolitis	13(65%)	3(75%)	4(50%)	5(83.3%)	1(50%)
Pancolitis nodular	1(5%)	1(25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Normal	1(5%)	0 (0%)	1(12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Biopsia de colon					
Criptitis (neutrófilos)					
Si	10(53%)	1(25%)	5(71.4%)	3(50%)	1(50%)
No	9(47%)	3(75%)	2(28.6%)	3(50%)	1(50%)
Absceso críptico					
Si	8(42%)	2(50%)	4(57.1%)	2(33.3%)	0(0%)
No	11(58)	2(50%)	3(42.9%)	4(66.7%)	2(100%)
Distorsión glandular					
Si	9(47%)	1(25%)	4(57.1%)	3(50%)	1(50%)
No	10(53%)	3(75%)	3(42.9%)	3(50%)	1(50%)
Infiltrado linfoplasmocitario					
Si	11(58%)	2(50%)	6(85.7%)	2(33.3%)	1(50%)
No	8(42%)	2(50%)	1(14.3%)	2(33.3%)	1(50%)
Hiperplasia linfoide					

Si	5(26%)	2(50%)	2(28.6%)	1(16.7%)	0(0%)
No	14(74%)	2(50%)	5(71.4%)	5(83.3%)	2(100%)
Eosinófilos					
Si	11(58%)	1(25%)	4(57.1%)	4(66.7%)	1(50%)
No	8(42%)	2(50%)	3(42.9%)	2(33.3%)	1(50%)
Fibrosis de mucosa					
Si	3(16%)	1(25%)	2(28.6%)	0(0%)	0(0%)
No	16(84%)	3(75%)	5(71.4%)	6(100%)	2(100%)

Fuente: elaborado por el autor

Se encontró que el 75% de los pacientes tenía corticodependencia a los 3 meses de tratamiento. El 65% tuvo remisión clínica. No obstante, no se encontró remisión bioquímica, endoscópica e histológica en el 75%, 90% y 65% de los pacientes respectivamente. El 20% de los pacientes escalo a uso de biológico y 1 a paciente (5%) se le realizo colectomía que pertenecía al grupo de enfermedad moderada mayores de 72 meses.

Tabla 13 Respuesta al tratamiento a los 24 meses con diagnóstico de Colitis Ulcerativa.

Respuesta al tratamiento	Total n=20	Moderada a grave mayor a 35 (n=12)		Leve 10 a 34 (n=8)	
		Menores de 72 meses (n=4)	Mayores a 72 meses (n=8)	Menores de 72 meses (n=6)	Mayores a 72 meses (n=2)
Corticodependencia					
Con esteroide 3 meses	15(75%)	2(50%)	7(87.5%)	5(83.3%)	1(50%)
Sin esteroide 3 meses	5(25%)	2(50%)	1(12.5%)	1(16.7%)	1(50%)
Remisión clínica					
No	7(35%)	2(50%)	1(12.5%)	3(50%)	1(50%)
Si	13(65%)	2(50%)	7(87.5%)	3(50%)	1(50%)
Remisión bioquímica					
No	15(75%)	2(66.7%)	7(87.5%)	4(80%)	2(100%)
Si	5(25%)	1(33.3%)	1(12.5%)	1(20%)	0(0%)
Remisión endoscópica					
No	18(90%)	3(75%)	7(87.5%)	6(100%)	2(100%)
Si	2(10%)	1(25%)	1(12.5%)	0(0%)	0(0%)
Remisión histológica					

No	13(65%)	2(50%)	6(85.7%)	3(50%)	2(100%)
Si	7(35%)	2(50%)	1(14.3%)	3(50%)	0(0%)
Colectomía					
Si	1(5%)	0(0%)	1(12.5%)	0(0%)	0(0%)
No	19(95%)	4(100%)	7(87.5%)	6(100%)	2(100%)

Fuente: elaborado por el autor

8.2. Estadística de variables cualitativas

No se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0.42$) entre la variable de Enfermedad inflamatoria de inicio temprano y la variable de PUCAI a los 24 meses por el análisis de prueba exacta de Fisher.

Tabla 14 Prueba exacta de Fisher para comparación de los resultados de valor PUCAI a los 24 meses dependiente de EII inicio temprano

Valor PUCAI (24 meses)	EII inicio temprano	Recuento	p
PUCAI <10	Menores de 72 meses	5	0.42
	Mayores de 72 meses	8	
PUCAI 10-34	Menores de 72 meses	3	
	Mayores de 72 meses	2	
PUCAI >34	Menores de 72 meses	2	
	Mayores de 72 meses	0	

Fuente: elaborado por el autor

En la siguiente tabla encontramos que no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0.19$) entre la variable de PUCAI inicial y la variable de PUCAI a los 24 meses por el análisis de prueba exacta de Fisher.

Tabla 15 Prueba exacta de Fisher para comparación de los resultados de valor PUCAI a los 24 meses dependiente de valor PUCAI inicial

PUCAI (24 meses)	PUCAI Inicial	Recuento	p
PUCAI <10	PUCAI <10	0	0.19
	PUCAI 10-34	4	
	PUCAI >34	9	
PUCAI 10-34	PUCAI <10	0	
	PUCAI 10-34	2	
	PUCAI >34	3	
PUCAI >34	PUCAI <10	0	
	PUCAI 10-34	2	
	PUCAI >34	0	

Fuente: elaborado por el autor

Encontramos asociación estadísticamente significativa ($p: 0.05$) entre la variable CUCI clasificación de Paris inicial y la variable CUCI clasificación de Paris (24 meses), con una asociación entre variables media ($p:0.429$) a través de las medidas direccionales de Lambda.

Tabla 16 Prueba exacta de Fisher para comparación de los resultados de localización endoscópica a los 24 meses dependiente de la localización inicial

Localización 24 meses	Localización endoscópica inicial	Recuento	p	Direccionalidad magnitud
	Recto	0		
	Colitis izquierda hasta ángulo esplénico	0		
Recto	Colitis derecha hasta ángulo Hepático	0		
	Pancolitis	1		
	Pancolitis Nodular	0		
	Recto	1		
Colitis izquierda hasta ángulo esplénico	Colitis izquierda hasta ángulo esplénico	2		
	Colitis derecha hasta ángulo Hepático	1		
	Pancolitis	0		
	Pancolitis Nodular	0		
	Recto	0		
	Colitis izquierda hasta ángulo esplénico	1		
Pancolitis	Colitis derecha hasta ángulo hepático	0	0.005	0.42
	Pancolitis	10		
	Pancolitis Nodular	2		
	Recto	1		
	Colitis izquierda hasta ángulo esplénico	0		
Normal	Colitis derecha hasta ángulo hepático	0		
	Pancolitis	0		
	Pancolitis Nodular	0		
	Recto	0		
	Colitis izquierda hasta ángulo esplénico	0		
Pancolitis nodular	Colitis derecha hasta ángulo hepático	0		
	Pancolitis	0		
	Pancolitis Nodular	1		

Fuente: elaborado por el autor

Encontramos asociación estadísticamente significativa ($p: 0.029$) entre hiperplasia linfoide inicial y criptitis (24 meses), con una asociación entre variables media ($p:0.56$) a través de las medidas direccionales de Lambda, así mismo con las variables de distorsión glandular (24 meses) y remisión histológica.

Tabla 17 Prueba exacta de Fisher para comparación de los resultados de histológicos a los 24 meses dependiente de hiperplasia linfoide inicial

Resultados histológicos	Hiperplasia linfoide inicial	Recuento	p	Direccionalidad magnitud
Criptitis (24 meses)				
Si	Si	0	0.029	0.56
	No	9		
No	Si	5		
	No	4		
Distorsión glandular (24 meses)				
Si	Si	0	0.036	0.37
	No	8		
No	Si	5		
	No	5		
Remisión histológica				
Si	Si	4	0.022	0.50
	No	2		
No	Si	1		
	No	11		

Fuente: elaborado por el autor

8.3. Estadística de variables cuantitativas

En el análisis comparativo de las variables cuantitativas se empleó la prueba U de Mann Whitney debido a que todas las variables en el estudio tuvieron una distribución no normal. En la tabla siguiente se muestra la comparación de variables con respecto a la remisión clínica de Colitis Ulcerativa, se encontraron diferencias significativas en las variables hemoglobina, hematocrito, linfocitos, 5 ASA vía rectales iniciales, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, monocitos de 12 meses sin encontrar diferencias significativas en la albumina y PCR inicial.

También se encontró diferencia estadísticamente significativa (p: 0.012) en la remisión bioquímica en relación a la VSG (12 meses) debido a que la media de VSG (12 meses) en sin remisión bioquímica es mayor (Mdn: 20) que la media con remisión bioquímica (Mdn: 5) con un tamaño del efecto pequeño (g: 0.25), así mismo los glóbulos blancos y neutrófilos iniciales mostraron diferencias significativas como se muestra en la tabla.

Tabla 18 Prueba de U de Mann Whitney para comparación de variable con distribución no normal y remisión clínica de Colitis Ulcerativa

Características	Sin remisión Mdn (rango)	Con Remisión Mdn (rango)	p*	g**
Hemoglobina inicial, g/dl	10.9 (10-14.6)	12.7(9.7-16.2)	0.022	0.29†
Hematocrito inicial, %	33.2 (31.3-43.7)	38.0(30.7-47.3)	0.028	0.30†
Linfocitos iniciales, x10 ³	4.6(1.9-9.3)	2.7(1.5-6.1)	0.036	0.32†
5 ASA rectal inicial	50(17-80)	27.5(11-48)	0.039	0.46†
Hemoglobina, g/dl (12 meses)	10.8(9.9-14.3)	14.1(11-16.6)	0.022	0.60††
Leucocitos, x10 ³ (12 meses)	11.5(7.8-17.1)	6.7(5.2-12.4)	0.12	0.58††
Neutrófilos, x10 ³ (12 meses)	7.10(4.4-9.0)	4.1(2.2-6.9)	0.006	0.61††
Monocitos, x10 ³ (12 meses)	0.70(0.5-2.4)	0.5(0.1-0.9)	0.019	0.15†
Albumina inicial, g/dl	3.5(1.8-4)	3.7(2.8-4.5)	0.37	-
PCR inicial, g/dl	0.3 (0.3-4.6)	3.3(0.3-8)	0.20	-

*U Mann-Whitney; **tamaño del efecto medido con la prueba g de Hades. † tamaño del efecto pequeño, †† tamaño del efecto mediano, ††† tamaño del efecto grande

Fuente: elaborado por el autor

Tabla 19 Prueba de U de Mann Whitney para comparación de variable con distribución no normal y remisión bioquímica de Colitis Ulcerativa

Características	Sin remisión Mdn (rango)	Con Remisión Mdn (rango)	p*	g**
Glóbulos blancos inicial	12.3(6.5-20.7)	5.6(4.5-7.5)	0.010	0.06†
Neutrófilos iniciales	6.2(3.0-17.2)	2.0(1.7-3.2)	0.005	0.04†
VSG*** 12 meses	20.0(4.0-56)	5.0(2.0-12.0)	0.027	0.25†

*U Mann-Whitney; **tamaño del efecto medido con la prueba g de Hedges. † tamaño del efecto pequeño, †† tamaño del efecto mediano, ††† tamaño del efecto grande.***Velocidad de eritrosedimentacion

Fuente: elaborado por el autor

En la siguiente tabla se encontró diferencia estadísticamente significativa (p: 0.04) entre la variable remisión histológica y la administración de 5 ASA vía oral (12 meses) debido a que la media 5 Asa vía oral (12 meses) en los pacientes sin remisión histológica es mayor (Mdn:38.5) que la media con remisión histológica (Mdn: 38.5) con un tamaño del efecto pequeño (g: 0.48)

Tabla 20 Prueba de U de Mann Whitney para comparación de variable con distribución no normal y remisión histológica de Colitis Ulcerativa

Características	Sin remisión Mdn (rango)	Con remisión Mdn (rango)	p*	g**
ASA vía oral 12 meses	38.5(21-66)	18.0(7-31)	0.04	0.48†

*U Mann-Withney; **tamaño del efecto medido con la prueba g de Hedges. † tamaño del efecto pequeño, †† tamaño del efecto mediano, ††† tamaño del efecto grande.

Fuente: elaborado por el autor

Se encontró diferencia estadísticamente significativa (p:0.05) entre la variable del número de evacuaciones al día y colectomía, debido a que la media de evacuaciones al día fue mayor en los pacientes que se realizó colectomía (mdn: 10) que los pacientes a los que no se les realizo colectomía (mdn: 3) con un tamaño del efecto grande.

Tabla 21 Prueba de U de Mann Whitney para comparación de variable con distribución no normal y colectomía en pacientes con Colitis Ulcerativa

Características	Colectomía: Si	Colectomía: No	p*	g**
	Mdn (rango)	Mdn (rango)		
Numero de evacuaciones al día	10(10-10)	3.0(1-8)	0.05	0.95†††
Monocito inicial	1.7(1.7-1.7)	0.6(0.0-1.6)	0.05	0.65††
Azatioprina 12 meses	2.8(2.08)	1.0(0.0-2.0)	0.05	0.86†††

*U Mann-Withney; **tamaño del efecto medido con la prueba g de Hedges. † tamaño del efecto pequeño, †† tamaño del efecto mediano, ††† tamaño del efecto grande.

Fuente: elaborado por el autor

Se corrió un análisis de regresión con el modelo hacia atrás y con razón de verosimilitud, sin embargo, el resultado fue un modelo no significativo.

9. Discusión

Colitis Ulcerativa (CU) es una afección crónica que afecta principalmente la mucosa de colon con grados de extensión y severidad variables, caracterizada por periodos de remisión y exacerbación; puede llevar a tratamiento prolongado, con complicaciones nutricionales y bio-psicosociales que impactan en la calidad de vida. No todos los pacientes alcanzan remisión sostenida a 24 meses del inicio del tratamiento y pueden ser sometidos a colectomía en los primeros 5 años.

En un estudio multicéntrico prospectivo (PROTECT) realizado en 10 hospitales pediátricos se encontró que un valor de PUCAI > de 45 puntos al tercer día de tratamiento predijo la falta de respuesta a los corticoesteroides intravenosos con una sensibilidad 92% y un valor predictivo negativo (VPN) del 94%. El estudio confirmó que el índice PUCAI puede funcionar como un índice de colitis grave ya que se mostró que la puntuación PUCAI por si sola puede guiar con precisión la intensificación del tratamiento recomendando un valor de corte de detección sensible de más de 45 puntos, en nuestro estudio no fue posible la medición

del valor PUCAI en el tercer día, sin embargo se comparó el valor PUCAI inicial con el valor PUCAI final no encontrando asociación estadísticamente significativa ($p:0.19$) entre ambas variables de acuerdo a la prueba de Fisher. Dicha escala es muy útil para hablar de exacerbación de la enfermedad, pero para hablar de remisión de la enfermedad deben siempre realizarse la evaluación endoscópica e histológica.

Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa ($p:0.42$) entre la variable de EII de inicio temprano y el valor PUCAI a los 24 meses. En el mismo estudio de PROTECT se reportó que la hemoglobina < 10 g/dl se asocia a mala respuesta al tratamiento, muy similar a lo encontrado en nuestro estudio donde se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables de remisión clínica en relación con la hemoglobina inicial debido a que la media de hemoglobina inicial en sin remisión clínica es menor (Mdn=10.9, rango=4.6) que la media de hemoglobina inicial en pacientes con remisión clínica (Mdn=12.7, rango=6.5).

Otros estudios como el de Khan N et al mencionan que los pacientes con albumina < 3.5 g/dl en el momento del diagnóstico tenían mayor probabilidad de ≥ 2 cursos de uso de CS (H ajustado = 1,7, IC del 95%: 1,3-2,3), como mayor probabilidad de uso de tiopurina o anti-TNF (H ajustado = 1,72, IC del 95%: 1,23-2,40) que los pacientes con nivel normal de albúmina, en otro estudio prospectivo Travis et al reporto que los pacientes con un nivel de PCR $>$ de 4.5g/dl tenían un valor predictivo para la colectomía, en nuestro estudio no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en las variables de albumina y PCR con la respuesta al tratamiento.

Se intento medir la concentración sérica de 25 (OH) D sin embargo no fue posible debido a la ausencia de este estudio en la mayoría de los pacientes tratados.

Aloi M et al menciona que la VSG no se asocia con remisión libre de esteroides también reportaron que la extensión de la enfermedad no asocia con la colectomía. En nuestro estudio se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.012$) en la remisión bioquímica en relación a la VSG (12 meses) debido a que la media de VSG (12 meses) en pacientes sin

remisión bioquímica es mayor (Mdn: 20) que la media con remisión bioquímica (Mdn: 5) con un tamaño del efecto pequeño (g: 0.25) esto podría ser por el tamaño de la muestra.

Encontramos asociación estadísticamente significativa (p: 0.05) entre la variable clasificación de Paris inicial y la variable clasificación de Paris (24 meses), con una asociación entre variables media (p:0.429) a través de las medidas direccionales de Lambda. El 65% de los pacientes a los 24 meses de tratamiento cursaba con pancolitis de los cuales a 1 paciente se le realizó colectomía no encontrándose asociación como lo mencionado anteriormente.

En cuanto a los hallazgos Histopatológicos Joshua E. y colaboradores concluyeron que la colitis ulcerativa medicamente refractaria se asoció con hallazgos iniciales de biopsia de criptitis severa, folículos linfoides y erosiones, en nuestro estudio el 90% de los pacientes no tenían remisión endoscópica y los hallazgos histológicos a los 24 meses fueron criptitis, infiltrado linfoplasmocitario y presencia de eosinófilos en la lámina propia, sin embargo el número de eosinófilos no se reportó en nuestro estudio, lo cual es de suma importancia ya que en el estudio de Zesos P. et al se demostró que la infiltración severa de eosinófilos en la lámina propia de las biopsias colónicas es el predictor más significativo de mala respuesta al tratamiento médico en pacientes con CU.

10. Conclusiones

Se puede concluir que en nuestra población a diferencia de otros estudios realizados la Enfermedad de Inicio Temprano y la escala PUCAI no son factores que se asocien a mala respuesta al tratamiento.

La albumina y la proteína C reactiva no son factores que se asocien a mala respuesta al tratamiento.

Los estudios bioquímicos tales como la velocidad de eritrosedimentación y hemoglobina deben considerarse como posibles factores asociados a mala respuesta al tratamiento inmunomodulares.

La extensión anatómica dada por la clasificación de Paris en la primera evaluación es un factor predictor de mala respuesta al tratamiento con inmunomoduladores.

La presencia de eosinófilos en la lámina propia podría ser un factor asociado a mala respuesta al tratamiento.

11. Referencias bibliográficas

1. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. Vol. 68, *Advances in Pediatrics*. Academic Press Inc.; 2021. p. 121–42.
2. Gonzalez YM, Ossa JC, Canales RP, Alliende GF, Cofre DC, Faundez R, et al. EII SLAGHNP. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;3(Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP).):226–41.
3. Grez C, Ossa JC. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PEDIATRÍA, UNA REVISIÓN. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2019 Sep;30(5):372–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S071686401930077X>
4. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2014. p. 463–6.
5. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. Vol. 357, *BMJ (Online)*. BMJ Publishing Group; 2017.
6. Ong C, Janelle Liwanag M, Kong Boo P, Med M, Affiliations F. Rapid Rise in the Incidence and Clinical Characteristics of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in a Southeast-Asian Cohort in Singapore: 1994-2015 Short Title:

Rising Incidence of Pediatric IBD Quak Seng Hock 2 MBBS MMed
(Pediatrics) MD FRCP (Glas) FRCPCH FAMS.

7. Larrosa-Haro A, Abundis-Castro L, Contreras MB, Gallo MJ, Peña-Quintana L, Targa Ferreira CH, et al. Epidemiologic trend of pediatric inflammatory bowel disease in Latin America: The Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (LASPGHAN) Working Group. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021 Oct 1;86(4):328–34.
8. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Vol. 474, Nature.* 2011. p. 307–17.
9. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Vol. 9, Nature Reviews Immunology.* 2009. p. 313–23.
10. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491(7422):119–24.
11. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: The importance of twin studies. *Vol. 17, Inflammatory Bowel Diseases.* 2011. p. 1–5.
12. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Vol. 12, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* Nature Publishing Group; 2015. p. 205–17.
13. Guo XY, Liu XJ, Hao JY. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment. *Vol. 21, Journal of Digestive Diseases.* Blackwell Publishing; 2020. p. 147–59.
14. Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis.
15. Cioffi M. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(1):13.
16. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and

- Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021 Apr 1;72(4):617–40.
17. Hummel TZ, ten Kate FJW, Reitsma JB, Benninga MA, Kindermann A. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jun;54(6):753–7.
 18. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013 Nov 1;7(10):827–51.
 19. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7(7):556–85.
 20. Rodriguez Martinez A., Velasco Rodriguez-Belvis M., Navas Lopez V.M. Enfermedad inflamatoria intestinal: colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada. In: *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)*. 5ª. España; 2021. p. 287–302.
 21. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R v., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *American Journal of Gastroenterology.* 2015 Sep 10;110(9):1324–38.
 22. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignaß A. Colitis ulcerosa - Diagnostische und therapeutische Algorithmen. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Aug 17;117(33–34):564–73.
 23. Hyams JS, Davis Thomas S, Gotman N, Haberman Y, Karns R, Schirmer M, et al. Clinical and biological predictors of response to standardised paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicentre inception cohort study. *The Lancet.* 2019 Apr 27;393(10182):1708–20.
 24. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, et al. Severe Pediatric Ulcerative Colitis: A Prospective Multicenter Study of Outcomes and Predictors of Response. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2282–91.

25. Li J, Wang F, Zhang HJ, Sheng JQ, Yan WF, Ma MX, et al. Corticosteroid therapy in ulcerative colitis: Clinical response and predictors. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 14;21(10):3005–12.
26. Khan N, Patel D, Shah Y, Trivedi C, Yang YX. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(45):7945–8108.
27. Schechter A, Griffiths C, Gana JC, Shaoul R, Shamir R, Shteyer E, et al. Early endoscopic, laboratory and clinical predictors of poor disease course in paediatric ulcerative colitis. Available from: <http://gut.bmj.com/>
28. Aloï M, D’Arcangelo G, Pofi F, Vassallo F, Rizzo V, Nuti F, et al. Presenting features and disease course of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2013;7(11).
29. Melson JE, Giusto D, Kwasny M, Eichenseer P, Jakate S, Keshavarzian A. Histopathology predictors of medically refractory ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2010 Sep;53(9):1280–6.
30. Hyams JS, Davis Thomas S, Gotman N, Haberman Y, Karns R, Schirmer M, et al. Clinical and biological predictors of response to standardised paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicentre inception cohort study. *The Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1708–20.

12. Anexos

Tabla 22 Cronograma de actividades:

Actividad	Mes												
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abril	May	Jul	Ago	
Inicio de anteproyecto	X												
Primera revisión		X											
Corrección final												X	
Entrega al grupo académico								X					
Inicio real del estudio									X				
Recolección de datos									X				
Captura de datos									X				
Análisis de datos										X			
Resultados preliminares												X	
Conclusiones y recomendaciones												X	
Informe final													X