



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INFECCIONES
CONFIRMADAS EN PACIENTES CON
COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DRA. DISTEPHANY MONSERRAT YARESI FLOREZ MEDELLÍN

ASESOR DE TESIS

DRA. FRANCISCA MARTÍNEZ SILVA





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JESÚS ARENAS OSUNA

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

Profesor titular del Curso de Gastroenterología UNAM

Médico adscrito U.M.A.E. Hospital de Especialidades

“Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Distephany Monserrat Yaresi Florez Medellín

Médico Residente del tercer año en la especialidad de Gastroenterología

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Número de Registro: R-2017-3501-51

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
I. RESUMEN.	4
II. ANTECEDENTES.	6
III. MATERIAL Y MÉTODOS.	13
IV. RESULTADOS.	15
V. DISCUSIÓN.	20
VI. CONCLUSIÓN.	22
VII. BIBLIOGRAFÍA	23
VIII. ANEXOS.	28

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE INFECCIONES CONFIRMADAS EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

RESUMEN

Antecedentes: La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) se caracteriza por un curso variable con periodos de remisión y recaídas, en algunos casos graves o refractarias al tratamiento convencional y frecuentemente precipitadas por infecciones, lo que hace indispensable el estudio de los factores asociados a su desarrollo.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, en pacientes de 16-75 años con CUCI de Enero 2009 - Marzo 2017. El grupo de casos incluyó pacientes con infecciones confirmadas, se asignó aleatoriamente un control por caso. Las variables estudiadas fueron edad, género, índice de masa corporal, antecedente de tabaquismo, diabetes mellitus tipo 2, niveles séricos de albumina y leucocitos, extensión, actividad clínica y tratamiento de la CUCI. Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva, Chi cuadrada, U de Mann-Whitney, se calculó razón de momios (OR).

Resultados: Se estudiaron 88 pacientes. La media de edad fue 41 años, género masculino, albumina sérica < 3.35 gr/L, leucocitos séricos $> 4.03 \times 10^9$ /L y actividad clínica grave demostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de infecciones confirmadas. Tratamiento con prednisona, azatioprina, infliximab y adalimumab se asoció con un OR para padecer infecciones confirmadas de 2.15, 1.73, 2.22 y 4.3 respectivamente.

Conclusiones: El género masculino, albumina sérica < 3.35 gr/L, leucocitos séricos $> 4.03 \times 10^9$ /L y actividad clínica grave se asociaron de manera independiente con el desarrollo de infecciones confirmadas.

Palabras claves: CUCI, infecciones, esteroides, tiopurinas, biológicos.

PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CONFIRMED INFECTIONS

ABSTRACT

Background: Ulcerative Colitis (UC) is characterized by a variable course, with remission periods and relapses, in some cases being severe or refractory to conventional treatment, frequently triggered by infections, making it necessary to study the factors associated to their development.

Methods: A retrospective case and control study was run from January 2009-March 2017, including patients between 16-75 years old with UC diagnosis. The case group was formed by patients with confirmed infections; a control was randomly assigned to each case. The variables studied were age, gender, body mass index, smoking history, type 2 diabetes mellitus, serum levels of albumin and leukocytes, disease extent, activity and treatment of UC. Statistical analysis: were used descriptive statistics, chi square, Mann-Whitney test and odds ratio (OR) was obtained. SPSS 23v, Epidat 3.1 and Excel 2013 were used.

Results: Overall, 88 patients were evaluated. The mean age was 41 years. Male gender, serum albumin <3.35 gr/L, serum leukocytes $>4.03 \times 10^9$ /L and severe clinical activity showed statistically significant association with the development of confirmed infections. Treatment with prednisone, azathioprine, infliximab and adalimumab were associated with an OR for confirmed infections of 2.15, 1.73, 2.22 and 4.3, respectively.

Conclusion: Patients with UC, male gender, serum albumin <3.35 gr/L, serum leukocytes $>4.03 \times 10^9$ /L and severe clinical activity were independently associated with the development of confirmed infections.

Keywords: UC, infections, steroids, thiopurine, biologic therapy.

II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Introducción

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica del colon descrita en 1859 por primera vez por el doctor Samuel Wilks¹. La CUCI es una condición que causa inflamación continua de la mucosa colónica, que característicamente comienza en el recto y se extiende proximalmente de forma continua, confluyente y concéntrica para afectar una extensión variable del colon o toda su superficie mucosa, caracterizándose por un curso con recaídas y remisiones^{2, 3}. Hasta el momento se desconoce la etiología precisa, se piensa que surge de la interacción entre factores genéticos, inmunológicos, ambientales, la microflora del tracto gastrointestinal y las propiedades inmunológicas de la mucosa del colon, por lo tanto, no hay disponible terapia médica curativa⁴.

En cuanto a la epidemiología, no existe predominio de género, generalmente se presenta en adultos de 30 a 40 años, un 20% de los pacientes tienen menos de 20 años al inicio del padecimiento⁵ y se ha demostrado un segundo pico en la incidencia después de la quinta década de la vida². La incidencia y prevalencia ha aumentado con el tiempo en todo el mundo^{2, 5}. La incidencia se estabilizó a finales del siglo XX para pacientes con CUCI en alrededor de 2 a 15/100,000 habitantes/año. Se han reportado las tasas de prevalencia e incidencia más altas en el norte de Europa con 24.3 y 505 casos por 100,000 habitantes respectivamente. Se dispone de menos datos de los países en vías de desarrollo⁵. En Norteamérica la tasa de incidencia es de 6 a 15.6 casos por 100,000 habitantes, con una prevalencia de 38 a 246 por 100,000 habitantes¹. Los reportes sobre la epidemiología de la CUCI en México son muy escasos. En 2004 Choquet y colaboradores registraron en un periodo de 10 años (1990 – 2000) 184 casos de CUCI, estimando aproximadamente 18 casos por año⁷. En el año 2009 Yamamoto - Furusho publicó un estudio realizado en el periodo de 1987 - 2006, se identificaron 848 nuevos casos de CUCI, la media de edad fue 31.3 ± 12.3 años, reportando una incidencia de 76.1 casos de 1997 al 2006, reflejando un incremento en la incidencia de 2.6 veces, comparado con el periodo entre 1987-1996⁸. Bosques - Padilla y colaboradores publicaron la

experiencia en pacientes con CUCI en el norte de México; la tasa ajustada de pacientes diagnosticados con CUCI al número de ingresos por año fue de 2.3, 2.6, 3.0, 3.6 y 4.1/1000 ingresos del 2004 al 2008 respectivamente, la media de nuevos casos se duplicó en 2008 comparado con el año 2004 ($p < 0.05$)⁹.

La creciente incidencia de la colitis ulcerosa en todo el mundo^{2, 4}, sugiere la importancia de algunos factores, dentro de los que destaca el tabaquismo, ya que se ha demostrado un mayor riesgo de padecerla en ex fumadores (OR 1.79, IC95% 1.37-2.34), comparado con fumadores activos que son menos propensos al desarrollo de la enfermedad, además de cursar con un padecimiento con un curso leve (OR 0.58, IC 95% 0.45-0.75)⁵.

El inicio de la CUCI es generalmente insidioso y los síntomas frecuentemente se presentan semanas o incluso meses antes de que el paciente busque atención médica¹¹. Los síntomas típicos incluyen diarrea acompañada de sangrado rectal en más del 90% de los pacientes, pueden presentarse otras manifestaciones como urgencia por evacuar, tenesmo rectal, exudado mucopurulento, evacuaciones nocturnas y dolor abdominal tipo cólico o localizado en fosa ilíaca izquierda previo a la defecación y aliviado con la misma¹²⁻²².

El cuadro clínico depende de la extensión macroscópica de la enfermedad en la colonoscopia, la cual se subdivide en proctitis, colitis izquierda y pancolitis basado en la clasificación de Montreal. Otro punto clave que determina la sintomatología es el grado de actividad de la enfermedad misma que se clasifica típicamente como leve, moderada, grave y remisión clínica. Existen numerosos índices de gravedad, el índice más simple, mejor validado y ampliamente utilizado para la identificación de CUCI grave continúa siendo el de Truelove y Witts²³, se considera CUCI grave cuando se presentan ≥ 6 evacuaciones con sangre en un día y se acompañan de alguno de los siguientes criterios; taquicardia (> 90 latidos por minuto), temperatura $> 37.8^{\circ}$ C, anemia (hemoglobina < 10.5 g/dl) o una PCR > 30 mm/h^{24,25}. El comportamiento clínico de la enfermedad, puede tomar diferentes cursos clínicos, lo cual fue demostrado por el estudio IBSEN²⁶. La frecuencia de las recaídas o “patrón de la enfermedad”, generalmente se define en los primeros

3 años del diagnóstico, y puede clasificarse como frecuente cuando se presentan ≥ 2 recaídas por año o poco frecuente cuando hay ≤ 1 recaída en un año ²⁷. Un 10% pueden presentar manifestaciones extraintestinales, especialmente artropatía axial o periférica, episcleritis y eritema nodoso ²⁸.

La evaluación por colonoscopia se considera parte del algoritmo para establecer el diagnóstico, determinar la extensión y estratificar la gravedad de la enfermedad. Ninguna característica endoscópica es específica para CUCI, las más útiles son la inflamación colónica continua con una clara delimitación y compromiso de la mucosa rectal ²⁹. En actividad leve se aprecia eritema, congestión vascular de la mucosa y disminución del patrón vascular. La colitis moderadamente activa se caracteriza por una pérdida completa del patrón vascular, sangre adherida a la superficie de la mucosa y erosiones, frecuentemente con una apariencia granular rugosa y friabilidad de la mucosa con sangrado al contacto leve. La gravedad de la CUCI por endoscopia está reflejada de mejor manera por la presencia de friabilidad de la mucosa, sangrado espontáneo y ulceraciones profundas ^{10, 25,30-33}.

En enfermedad de larga duración, la atrofia de la mucosa puede resultar en pérdida de las haustras, estenosis y pseudopólipos ³⁴.

Histológicamente se encuentran cambios en la arquitectura que incluyen ramificación, distorsión y atrofia de las criptas e irregularidad de la superficie, anomalías de las células epiteliales como depleción de mucina y metaplasia de las células de Paneth e inflamación con mayor celularidad, agregados linfoides basales y eosinófilos en la lámina propia y plasmocitosis basal. Adicionalmente, la actividad histológica de la enfermedad puede clasificarse en leve, moderada y severa ³⁵⁻⁴¹.

Al decidir la estrategia de tratamiento más apropiada para la CUCI se debe considerar el grado de actividad, extensión, el patrón y curso de la enfermedad, respuesta a terapias previas, perfil de efectos secundarios del tratamiento médico, además de las manifestaciones extraintestinales y la presencia de complicaciones. Por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado y basado en la respuesta clínica y tolerancia a las distintas opciones terapéuticas ⁴². Dentro del arsenal de medicamentos para el manejo de CUCI se cuenta con

fármacos de primera línea como los aminosalicilatos (5-ASA), como segunda línea o terapia de rescate está indicado el uso de inmunomoduladores, los cuales modulan la respuesta inmune por mecanismos directos o indirectos y de esta manera reducen o evitan la respuesta inmune inhibiendo o bloqueando una o varias vías. En la CUCI, se ha reconocido el gran beneficio de los inmunomoduladores en la inducción y mantenimiento de la remisión. Actualmente dentro de los medicamentos inmunomoduladores autorizados para el tratamiento de CUCI se encuentran los esteroides, tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina [6-MP]), fármacos biológicos, entre otros ⁴³.

El objetivo principal del tratamiento médico en CUCI es inducir y mantener la remisión de la enfermedad, la cual es determinada por el cese de la hemorragia rectal, mejoría del patrón de evacuaciones y la curación endoscópica definida por una puntuación Mayo endoscópica de cero o uno, con lo que se espera prevenir la discapacidad, disminuir la tasa de colectomía y de cáncer colorrectal ⁴².

El uso de esteroides se reserva para inducir la remisión en casos de CUCI con colitis izquierda o extensa y actividad de moderada a grave, donde los esteroides vía intravenosa durante 3-5 días se utilizan como terapia de primera instancia ⁴³. Después de conseguir inducción a la remisión debe instaurarse de forma temprana el tratamiento de mantenimiento ya sea con fármacos 5-ASA vía tópica, oral o en uso conjunto, y valorar la necesidad de agregar algún inmunomodulador con una estrecha monitorización ^{42, 44-45}.

En el caso de las tiopurinas, se encuentran indicadas en CUCI con dependencia a esteroides y en el tratamiento de manifestaciones extraintestinales, la máxima eficacia es alcanzada tres meses después del inicio de su administración. Existen estrategias para monitorizar el tratamiento y así identificar a los pacientes con un mayor riesgo de toxicidad, como la determinación de cambios en la biometría hemática (volumen corpuscular medio, cuenta de leucocitos totales, neutrófilos y niveles de hemoglobina); la cuantificación de 6-Tioguaninas y monitorización de la actividad de la tiopurin metiltransferasa (TPMT). La principal limitación para el uso de tiopurinas proviene de los efectos adversos (EA), presentes en el 15% de los casos. Los

EA más importantes son la mielosupresión, hepatotoxicidad, pancreatitis aguda, intolerancia gastrointestinal, reacciones alérgicas e infecciones, con una tasa de infección significativa reportada del 7.4%⁴⁵.

El tratamiento de la CUCI ha evolucionado rápidamente en los últimos 15 años desde la introducción del primer fármaco biológico, un anticuerpo monoclonal contra el Factor de Necrosis Tumoral alfa (anti-TNF- α). Los medicamentos biológicos han mejorado la eficacia clínica sobre otras terapias y se están utilizando más temprano en el curso de la enfermedad, en un intento por alterar la historia natural de esta patología. Actualmente los agentes anti-TNF- α aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de CUCI son infliximab y adalimumab, además de golimumab que aún no se encuentra aprobado para su uso en México. El uso de un biológico se debe considerar para la inducción en casos de actividad moderada a grave, en pacientes refractarios o dependientes a esteroides, manejo de manifestaciones extraintestinales o contraindicación del uso de tiopurinas. Una vez que la remisión es inducida, los agentes biológicos pueden continuarse como terapia de mantenimiento^{42,43}.

Dado el creciente uso de estos medicamentos, es importante revisar el perfil de seguridad de estos agentes. Uno de los principales problemas de seguridad es el riesgo de infecciones graves en el 8.29% de los pacientes. Particularmente predomina el riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo etiologías virales, por ejemplo, Epstein-Barr, Herpes Simple, Varicela Zóster y Citomegalovirus (CMV), este último presente en tejido colonico en pacientes con CUCI grave en 21-34% y en 33-36% de los casos refractarios a esteroides. Se ha demostrado que existe un mayor riesgo de infecciones granulomatosas bacterianas y fúngicas asociadas al uso de anti-TNF- α , ya que el factor de necrosis tumoral es necesario para el mantenimiento del granuloma, donde destaca la reactivación de la Tuberculosis (TB). Aunque el tamizaje previo al inicio del biológico y el tratamiento profiláctico reducen significativamente el riesgo de TB activa, los pacientes tratados con medicamentos anti-TNF- α siguen siendo susceptibles. Otras infecciones granulomatosas, por ejemplo, listeriosis, nocardiosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis se han publicado,

principalmente en mayores de 50 años y con al menos dos medicamentos inmunomoduladores.

La CUCI es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD), con una relación de riesgo de 2.9 en comparación con los controles sin la enfermedad. La terapia inmunosupresora con esteroides entre otros fármacos, es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de DACD; sin embargo, no está claro si los biológicos presentan algún riesgo específico ⁴⁵.

Actualmente existe un aumento de la incidencia de verrugas asociadas al virus del papiloma humano (VPH) o condilomas en pacientes que toman inmunomoduladores, no obstante, no hay datos que sugieran una asociación específica con el uso de biológicos ⁴⁵.

En nuestro país solo existe un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán donde se determinó la frecuencia de infecciones gastrointestinales concluyendo en una frecuencia de infecciones en pacientes con CUCI del 28%. La infección por *C. difficile* se presentó en 0.013%. Se encontraron otros patógenos como *Endolimax nana* (9.00%), *Entamoeba histolytica* (3.00%), CMV (2.00%), *Salmonella* (2.00%), *Shigella* (0,70%), *Toxoplasma gondii* (0,70%) e *Iodamoeba bütschlii* (0.70%), sin embargo, en dicho estudio no se valoraron los factores asociados al desarrollo de tales infecciones ⁴⁶.

Múltiples factores como la edad, desnutrición, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), aumento de la exposición a patógenos nosocomiales y cirugía abdominal pueden asociarse al desarrollo de infecciones en los pacientes con CUCI. Pacientes mayores de 65 años que reciben medicamentos anti-TNF- α pueden tener un mayor riesgo de infecciones graves, en comparación con los pacientes más jóvenes (11% vs 2.6%), apoyando aún más la implicación de la edad como factor de riesgo independiente ⁴⁵. Otro factor importante es la terapia inmunomoduladora, algunos estudios han demostrado que el tratamiento con esteroides, azatioprina o infliximab se relacionó con un OR para las complicaciones infecciosas de 3.4, 3.1 y 4.4 respectivamente, mencionándose que la combinación de dos o más de estos agentes incrementa el riesgo hasta

14.5 veces, esto impulsado principalmente por el uso de esteroides a dosis mayores de 10 mg al día, con algunos estudios reportando desarrollo de infecciones hasta en el 22% de pacientes con CUCI usuarios de esteroides.⁴⁴⁻

⁴⁵

La detección de pacientes con CUCI que se encuentran en alto riesgo de desarrollar infecciones potencialmente prevenibles debe realizarse rutinariamente durante su seguimiento, lo que da pie a la instauración de medidas preventivas oportunas, por ejemplo, el alentar la vacunación contra VPH, o la vacunación periódica contra influenza y neumococo. Idealmente, dicha evaluación debería llevarse a cabo durante el curso de la enfermedad y antes de la necesidad del inicio de inmunosupresión sistémica, ya que en general, las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas para los pacientes que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor y deben administrarse antes del inicio del mismo o después de su interrupción (≥ 3 meses para biológicos e inmunomoduladores, y 1 mes para esteroides)⁴⁵. De manera que realizar una evaluación integral y una adecuada caracterización de los pacientes con CUCI es indispensable previo a la toma de decisiones terapéuticas, ya que estas repercuten no sólo en la calidad de vida, sino influyen directamente en su morbimortalidad. Hasta el momento en México son escasos los datos para determinar los factores inherentes al paciente y propios de la enfermedad que se vinculan a un mayor desarrollo de infecciones, de manera que es indispensable el realizar estudios controlados que amplíen la información acerca de este tema y permitan diseñar acciones preventivas en este grupo creciente y susceptible de pacientes.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes de 16 a 75 años de edad con diagnóstico de colitis ulcerosa crónica idiopática, valorados del periodo comprendido de Enero 2009 – Marzo 2017 en la “Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del HE CMN La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social. El diagnóstico de CUCI fue confirmado en todos los participantes por criterios clínicos, endoscópicos, además de examen histopatológico.

Se excluyeron individuos sin expediente o con contenido insuficiente respecto a las variables en estudio y los que presentaban comorbilidades que condicionan inmunosupresión como la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cualquier tipo de neoplasia e inmunodeficiencias primarias o adquiridas.

Sujetos que desarrollaron alguna infección que fue confirmada mediante algún método ya sea serológico, bioquímico, histológico o de cultivo fueron catalogados como casos, si cursaron con más de un proceso infeccioso confirmado se tomó en cuenta el más grave o el que probablemente fue la fuente de otras infecciones. Se asignó de manera aleatoria un control por cada caso.

Las variables estudiadas fueron edad, género, índice de masa corporal, antecedente de tabaquismo, diabetes mellitus tipo 2, niveles séricos de albumina y leucocitos, extensión macroscópica por colonoscopia, actividad clínica basada en la clasificación de Truelove y Witts y tratamiento de la CUCI. En los casos las variables se estudiaron en el momento del desarrollo de la infección, y hasta la última consulta en los controles. La información fue reunida mediante la revisión de expedientes en una hoja de recolección de datos.

Para el análisis estadístico se emplearon frecuencias absolutas, proporciones, se comprobó la distribución de variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro Wilks, obteniéndose distribución no normal para todas las variables,

para variables nominales dicotómicas se aplicó Chi cuadrada y Chi cuadrada de tendencia, posteriormente para comparación de diferencias de medianas de las variables cuantitativas entre casos y controles se empleó la prueba U de Mann-Whitney, para la significancia estadística se consideró un valor de $P^* < 0.05$, se graficaron mediante box plot las variables cuantitativas con significancia estadística, se obtuvieron los riesgos relativos con razón de momios y se calcularon intervalos de confianza del 95% (IC). Se realizó análisis basado en modelos de regresión logística. El análisis estadístico se realizó en el software SPSS versión 23, Epidat 3.1 y Excel 2013.

IV. RESULTADOS

Se reunieron 152 pacientes con diagnóstico confirmado de CUCl, se excluyeron 17 ya que los expedientes no contaban con la información necesaria referente a las diferentes variables en estudio, reduciendo la población a 135 individuos que cumplieron los criterios de inclusión, de este grupo 44 desarrollaron infecciones confirmadas y se catalogaron como casos, se asignó de forma aleatoria un control por cada uno de los casos, finalmente se estudiaron 88 pacientes. La media de edad fue 41 años en los dos grupos (41 ± 13.27 vs. 41 ± 13.62 años de edad, $p = 0.92$) como se muestra en la tabla 1. El grupo de casos incluyó 32 hombres y 12 mujeres, el grupo control, se formó por 22 hombres y 22 mujeres, el género masculino se asoció a 2.66 veces mayor riesgo de padecer infecciones, con un intervalo de confianza de 95% y un valor de $p = 0.02$ estadísticamente significativa (Tabla 2). El IMC no demostró una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos (23.5 ± 5.2 vs. 24.9 ± 4.5 kg/m², $p = 0.62$), tabla 1. Entre los factores modificables, se estudió el tabaquismo, sin encontrarse asociación con el desarrollo de infecciones.

Tabla 1. Medidas de tendencia central, dispersión y prueba de hipótesis de edad e IMC para casos y controles.

	Casos			Control			p^*
	Media	Mediana	Desviación estándar	Media	Mediana	Desviación estándar	
IMC	23.50	23.10	5.20	24.90	24.55	4.50	0.62
Edad	41.09	42.00	13.27	41.39	41.00	13.62	0.92

*Prueba U Mann-Whitney.

Tabla 2. Asociación entre género e infecciones confirmadas en pacientes con CUCI

Genero	Caso	Control	Total	OR	IC95%	p*
Hombre	32	22	54	2.66	(1.09-6.48)	0.02
Mujer	12	22	34			

*Chi cuadrada.

Dentro de las comorbilidades, en el grupo de casos se detectaron 4 pacientes y 2 en el grupo control con DM tipo 2. Se estableció que pacientes con CUCI y DM tipo 2 presentan 2.1 veces mayor riesgo de padecer infecciones con respecto a sujetos sin diabetes mellitus (IC 95% (0.36-12.1), $p = 0.67$) como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 e infecciones confirmadas en pacientes con CUCI

DM tipo 2	Caso	Control	Total	OR	IC95%	p*
Con diabetes	4	2	6	2.1	(0.36-12.1)	0.67
Sin diabetes	40	42	82			

*Prueba exacta de Fisher.

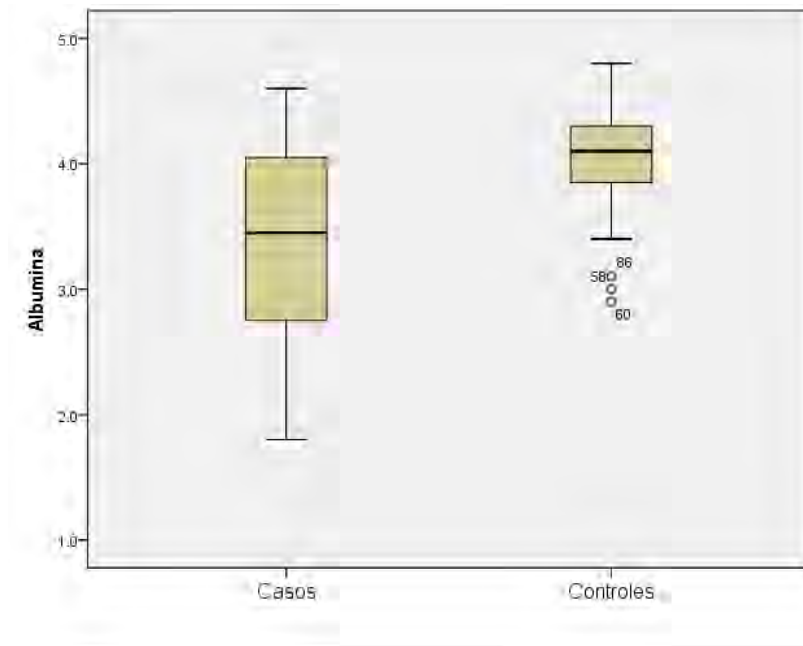
Referente a los parámetros bioquímicos evaluados, niveles séricos de albumina menores de 3.35 gr/L y leucocitos séricos por arriba de 4.03×10^9 /litro se asociaron a la presencia de infecciones con una diferencia estadísticamente significativa (3.35 ± 0.82 gr/L vs $4.03 \pm 0.45 \times 10^9$ /litro, $p = 0.00$), tabla 4, grafica 1.

Tabla 4. Medidas de tendencia central, dispersión y prueba de hipótesis de albumina y leucocitos para casos y controles.

	Casos			Control			p*
	Media	Mediana	Desviación estándar	Media	Mediana	Desviación estándar	
Albumina	3.35	3.45	0.82	4.03	4.10	0.45	0.00
Leucocitos	7.72	7.15	3.72	6.14	5.55	2.27	0.015

*Prueba U Mann-Whitney.

Grafica 1.



*Prueba U Mann Whitney.

Entre las características propias de la enfermedad, la extensión de la afección macroscópica de colon no mostró asociación con el desarrollo de infecciones, contrario a esto, destaca que se observó asociación estadísticamente significativa y una tendencia que a mayor nivel de actividad clínica de la CUCI se incrementa el riesgo de padecer infecciones confirmadas, con un OR 3.5 (IC 95% (0.591-21.24), $p = 0.036$) en presencia de actividad clínica grave, tabla 5.

Tabla 5. Asociación entre nivel de actividad clínica en CUCI e infecciones confirmadas.

Nivel de actividad	Casos	Controles	OR	IC95%	p^*
Remisión	11	13	Ref		
Leve	14	24	0.6894	(0.244-1.94)	0.036
Moderada	13	5	3.0727	(0.831-11.35)	
Grave	6	2	3.5455	(0.591-21.24)	

*Chi-cuadrada de tendencia

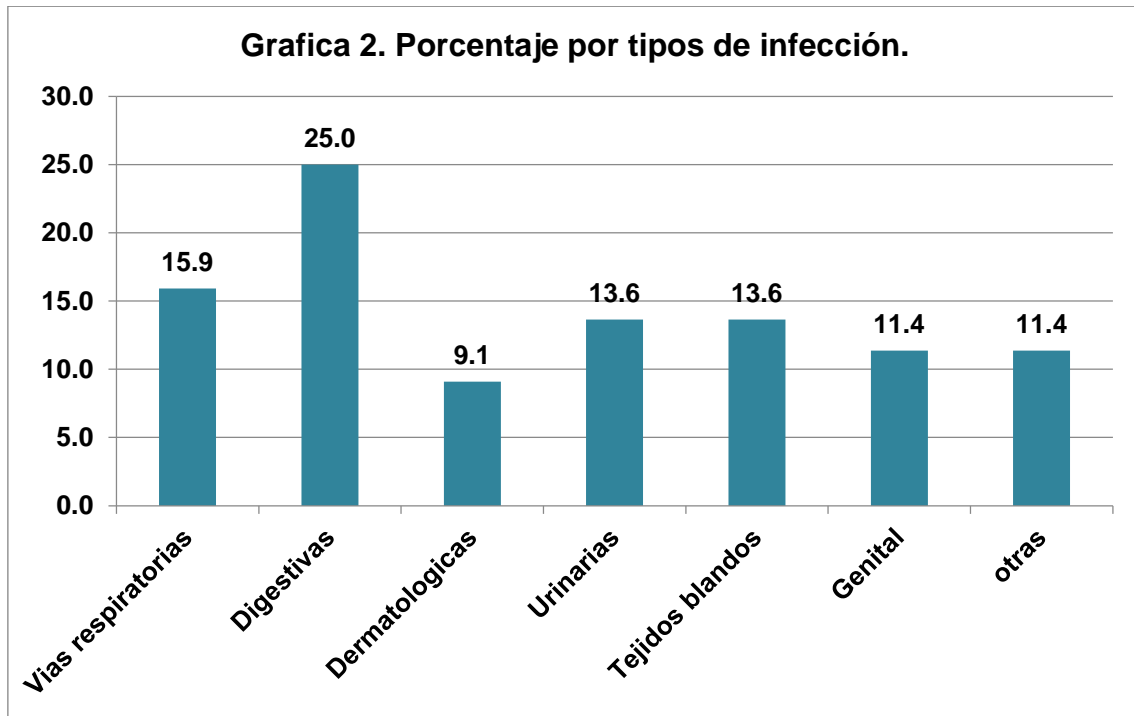
En cuanto al tratamiento de la CUCI, el uso de prednisona, azatioprina, infliximab o adalimumab se asoció con un OR para padecer infecciones de 2.15, 1.73, 2.22 y 4.3 respectivamente, tabla 6.

Tabla 6. Asociación entre el tratamiento de CUCI e infecciones confirmadas.

	Prednisona	Azatioprina	Adalimumab	Infliximab
Casos*	6	24	4	8
Controles*	3	18	1	4
OR	2.15	1.73	4.3	2.22
IC 95%	(0.5-9.24)	(0.74-4.03)	(0.46-40.11)	(0.61-8.00)
p	0.484	0.2	0.36	0.352

* Casos y controles que utilizaron el medicamento.

Respecto a las infecciones confirmadas, aquellas que se desarrollaron a nivel del tracto digestivo mostraron un claro predominio, presentándose en 25% (n=11) de los casos, seguidas en frecuencia por el sistema respiratorio en 15.9% (n=7), tracto urinario en 13.6% (n=6), tejidos blandos 13.6% (n=6), aparato genital en 11.4% (n=5), dermatológicas en 9.1% (n=4), entre otras, como focos sépticos orales, colangitis aguda, apendicitis abscedada que juntas representaron el 11.4% (n=5), grafica 2.



V. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que se realiza en México en el que se evalúan los factores asociados al desarrollo de infecciones confirmadas en pacientes con CUCI, finalmente se obtuvo que el género masculino, comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2, niveles séricos de albumina menores de 3.35 gr/L, leucocitos séricos por arriba de $4.03 \times 10^9/L$, actividad clínica grave de la CUCI y el uso de prednisona, azatioprina, infliximab y adalimumab como parte del tratamiento se asocian a padecer infecciones, sin embargo, una asociación estadísticamente significativa se observó solamente para variables como género masculino, niveles séricos de albumina y leucocitos, así como actividad clínica grave de la CUCI.

La colitis ulcerosa crónica idiopática es una enfermedad inflamatoria crónica del colon que afecta una extensión variable de su superficie mucosa, su curso se caracteriza por periodos de remisión clínica alternados con recaídas sintomáticas, estas últimas en algunos casos graves o refractarias al tratamiento convencional y frecuentemente precipitadas por infecciones, lo que incrementa la morbimortalidad, tasas de colectomía y condiciona distintos grados de discapacidad en este grupo de pacientes ¹⁻³. El objetivo principal del tratamiento médico es inducir y mantener la remisión de la enfermedad. Al elegir la estrategia de tratamiento más apropiada se deben considerar múltiples factores como el grado de actividad, extensión colónica, el patrón y curso de la enfermedad, respuesta a terapias previas, perfil de efectos secundarios del tratamiento médico, además de la presencia de manifestaciones extraintestinales y complicaciones ⁴². Para el tratamiento se cuenta con fármacos de primera línea como los aminosalicilatos y como segunda línea o terapia de rescate está indicado el uso de esteroides, tiopurinas y algunos biológicos, entre otros ⁴³. Estudios recientes realizados en pacientes con CUCI hospitalizados y sometidos a procedimientos quirúrgicos de urgencia como proctocolectomía definen como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones la edad mayor a 65 años, comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2, desnutrición, aumento de la exposición a patógenos nosocomiales, uso de nutrición parenteral total y cirugía abdominal reciente, otro factor descrito es

el tratamiento con esteroides, azatioprina o biológicos que se ha relacionado con un OR para las complicaciones infecciosas de 3.4, 3.1 y 4.4 respectivamente, mencionándose que la combinación de dos o más de estos agentes incrementa el riesgo hasta 14.5 veces, esto impulsado principalmente por el uso de esteroides a dosis mayores de 10 mg al día, con algunos estudios reportando desarrollo de infecciones hasta en el 22% de pacientes con CUCI usuarios de esteroides. ⁴⁴⁻⁴⁵

En este estudio la edad no mostro una asociación estadísticamente significativa con la predisposición a infecciones, como ha sido descrito por algunos autores. En cuanto al tratamiento, el uso de prednisona, azatioprina, infliximab y adalimumab se asociaron con un OR para padecer infecciones de 2.15, 1.73, 2.22 y 4.3 respectivamente. Se demostró que factores como IMC, extensión colónica de la CUCI y el antecedente de tabaquismo no se asocian con el desarrollo de infecciones. El ser portador de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, así como el tratamiento con prednisona, azatioprina, infliximab y adalimumab en pacientes con CUCI no se relacionaron de manera estadísticamente significativa, esto posiblemente relacionado al tamaño de muestra que condiciona intervalos de confianza amplios.

Múltiples infecciones se desarrollaron en la población estudiada, entre las más frecuentes destacó la afección del tracto digestivo representando el 25% (n=11), siguiéndole en orden de frecuencia el sistema respiratorio con un 15.9% (n=7), vías urinarias en 13.6% (n=6), tejidos blandos en 13.6% (n=6), aparato genital en 11.4% (n=5), entre otras, lo que indica que pacientes con CUCI se encuentran en un potencial estado de “susceptibilidad sistémica” y no solo a nivel digestivo ante la exposición a patógenos infecciosos.

Variabes como edad e IMC no reflejaron diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles, lo que agregó valor a los resultados obtenidos, ya que no se comportaron como variables de confusión. Se realizó análisis de regresión logística, que no mostro asociación entre variables y no mejoro la precisión del estudio por lo que no fue incluido.

Dentro de las limitantes del estudio se encuentran el tamaño de muestra y que no se trata de un estudio multicéntrico.

VI. CONCLUSIÓN

En pacientes con CUCI, factores como el género masculino, niveles séricos de albumina < 3.35 gr/L, leucocitos séricos $> 4.03 \times 10^9/L$ y actividad clínica grave de la enfermedad por Truelove y Witts se asociaron de manera independiente con el desarrollo de infecciones confirmadas. El tratamiento con prednisona, azatioprina, infliximab y adalimumab se asoció con un OR para padecer infecciones confirmadas de 2.15, 1.73, 2.22 y 4.3 respectivamente. En pacientes con diagnóstico de CUCI deben buscarse de manera intencionada y minuciosa la existencia de los factores previamente mencionados que se asocian al desarrollo de infecciones, ya que la presencia de los mismos puede favorecer la detección de grupos en riesgo que ameritan vigilancia estrecha e implementación de medidas oportunas como apoyo por el servicio de Nutrición para la mejora del estado nutricional y modificaciones del tratamiento, como reducción de dosis o retiro de fármacos no requeridos, así como la optimización del tratamiento en casos con actividad clínica grave de la enfermedad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Osterman MT, Lichtenstein GR. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. 9th ed. Philadelphia; Elsevier Inc. 2010. Chapter 112, Ulcerative Colitis; p. 1975-2013.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5-36.
3. Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones J.E, et al. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1982;27:533-7.
4. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics and ecotherapeutics. *Gastroenterology.* 2001;120:622-35.
5. Ungaro R, Mehandru S, Allen P, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet.* November 30, 2016;388(10039):101–102.
6. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DG, Zinsmeister AR, Offord KP, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking: A case-control study. *Gastroenterology.* 1996;110:1496-502.
7. Choquet A, Yamamoto-Furusho JK, Reyes E, Takahashi-Monroy T, Vargas-Voráčková F, Uscanga L. Predictores de colectomía en enfermos con colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI). Análisis de una cohorte de 184 casos. *Rev Invest Clin* 2004; 56(1):11-15.
8. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:221-4.

9. Bosques-Padilla FJ, Sandova-Garcia ER, Martinez-Vázquez MA, Garza-González E, Maldonado-Garza HJ. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Revista de Gastroenterología de México* 2011;76:34-38.
10. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J*. 1964;1:89-92.
11. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227-36.
12. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol*. 1983;18:987-91.
13. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, Holdstock G, et al. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut*. 1986;27:92-5.
14. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1988;29:342-5.
15. Drossman DA, Li Z, Leserman J. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol*. 1992;15:104-12.
16. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:353-9.
17. Rath HC, Andus T, Caesar I, Schölmerich. Initial symptoms, extra-intestinal manifestations and course of pregnancy in chronic inflammatory bowel diseases. *Med Klin (Munich)*. 1998;93:395-400.
18. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2124-9.
19. Illescas L, Garcia L, Faggioni F, Velasco L. Ulcerative colitis: A 52 years retrospective study. *Rev Gastroenterol Peru*. 1999;19:116-23.

20. Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518-32.
21. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: Diagnosis and management. *BMJ*. 2006;333:340-3.
22. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369:1641-57.
23. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-10.
24. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
25. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501–23.
26. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. 1963;4:299---315.
27. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: Clinical presentation and diagnosis. En: Satsangi J, Sutherland LR, editores. *Inflammatory bowel diseases*. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 169---81.
28. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:174-86.
29. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:11---24.
30. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*. 1987;92:181-5.

31. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Reliability and Initial Validation of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Gastroenterology* 2013;145:987-995
32. Thia KT, Loftus EV Jr, Pardi DS, Kane SV, Faubion WA, Tremaine WJ, et al. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: Interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;17: 1257-64.
33. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Gut.* 2012;61:1619-35.
34. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1 st year after presentation. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:318-32.
35. Therkildsen MH, Jensen BN, Teglbjaerg PS, Rasmussen, S.N. The final outcome of patients presenting with their first episode of acute diarrhoea and an inflamed rectal mucosa with preserved crypt architecture. A clinicopathologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:158-64.
36. Schmitz-Moormann P, Himmelmann GW. Does quantitative histology of rectal biopsy improve the differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis in adults? *Pathol Res Pract.* 1988;183:481-8.
37. Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology.* 1997;31: 60-6.
38. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon M F, Gilmour H M, Shepherd NA, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol.* 1997;50:93-105.
39. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1984;86:104-13.
40. Tanaka M, Saito H, Kusumi T, et al. Spatial distribution and histogenesis of colorectal Paneth cell metaplasia in idiopathic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1353-9.

41. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041-8.
42. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
43. J.F. Rahier, F. Magro, C. Abreu, A. Armuzzi, S. Ben-Horin, Y. Chowers, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* (2014);8(6):443-468.
44. Waqqas Afif, Edward V, Loftus Jr. Safety Profile of IBD Therapeutics: Infectious Risks. *Gastroenterology Clinics.* 2009;38(4):691-709.
45. Uri Kopylov, Waqqas Afif. Risk of Infections with Biological Agents. *Gastroenterology Clinics.* 2014;43(3):509-524.
46. J.K. Yamamoto-Furusho, J.L. de León-Rendón, L. Rodas. Frecuencia de infecciones en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática. *Revista de Gastroenterología de México.* 2012;77(4):186--192.

VIII. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	
Numero de Seguridad Social: <input style="width: 90%;" type="text"/>	
Nombre: <input style="width: 90%;" type="text"/>	
EDAD: <input style="width: 40px;" type="text"/>	SEXO: Masculino: <input type="checkbox"/> Femenino: <input type="checkbox"/>
Peso: <input style="width: 40px;" type="text"/>	Talla: <input style="width: 40px;" type="text"/>
Tabaquismo: No: <input type="checkbox"/> Si: <input type="checkbox"/> Activo: <input type="checkbox"/> Dosis: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Etilismo: No: <input type="checkbox"/> Si: <input type="checkbox"/> Activo: <input type="checkbox"/> Dosis: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Comorbilidades: DM 2: <input type="checkbox"/> HAS: <input type="checkbox"/> Otras: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
QX: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Tipo de EII: CUCI: <input type="checkbox"/>	
Edad al momento del diagnóstico: <input style="width: 40px;" type="text"/>	Extensión: <input style="width: 100px;" type="text"/>
Patrón de recaída: <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Manifestaciones extraintestinales: No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Tipo <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Actividad clínica (TLW): <input style="width: 150px;" type="text"/>	
Nivel de PCR: <input style="width: 40px;" type="text"/>	Albumina sérica: <input style="width: 40px;" type="text"/>
Hemoglobina: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Cuento de leucocitos: <input style="width: 40px;" type="text"/>	Neutrófilos totales: <input style="width: 40px;" type="text"/>
Linfocitos totales: <input style="width: 40px;" type="text"/>	
Actividad endoscópica: <input style="width: 100px;" type="text"/>	Actividad histológica: <input style="width: 100px;" type="text"/>
Tratamiento:	
• Mesalazina VO dosis: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
• Mesalazina dosis:	
o Enemas: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
o Supositorios: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
• Prednisona VO	
o Dosis <input style="width: 100px;" type="text"/>	Duración del tratamiento: <input style="width: 100px;" type="text"/>
• Azatioprina: <input type="checkbox"/> Metotrexato: <input type="checkbox"/>	
o Dosis <input style="width: 100px;" type="text"/>	Duración del tratamiento: <input style="width: 100px;" type="text"/>
• Biológico: Infliximab: <input type="checkbox"/> Adalimumab: <input type="checkbox"/>	
o Dosis <input style="width: 100px;" type="text"/>	Duración del tratamiento: <input style="width: 100px;" type="text"/>

Efectos adversos del tratamiento:

¿Ha desarrollado alguna infección, corroborada por estudios complementarios? Sí: No:

Si la respuesta fue si, responda la siguiente sección:

Fecha en que desarrollo el proceso infeccioso:

Especifique el tipo de infección:

- Vías respiratorias altas → Especifique
- Neumonía:
- Gastrointestinal: → Especifique
- Infección por Clostridium difficile:
- Infección por Citomegalovirus: Sitio de afección:
- Vías urinarias:
- Genital: → Especifique:
- Anorectales: → Especifique:
- Dermatológicas: → Especifique:
- Otros: → Especifique:

Microorganismos aislados:

Amerito Hospitalización: No Sí (Días de estancia hospitalaria:)

Amerito manejo quirúrgico: No Sí (Procedimiento realizado:)

Complicaciones post-quirúrgicas: No Sí (Especifique tipo de complicación:)