

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA

Relación del valor de calprotectina fecal con el estado de actividad de la enfermedad en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín y en el Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N° 1 de la ciudad de Quito, durante los años

2015 al 2018

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

AUTORA:

Verónica de los Ángeles Fierro Castillo

DIRECTORA:

Dra. Marjorie Paola Ordoñez Arce.

DIRECTOR METODOLÓGICO:

Msg. Carlos Enrique Carrera Reyes.

QUITO, 2019

Título

Relación del valor de calprotectina fecal con el estado de actividad de la enfermedad en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín y en el Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N° 1 de la ciudad de Quito, durante los años 2015 al 2018.

Dedicatoria

A mis queridos hijos, Josué Alejandro y Juan Diego Gómez Fierro por su inocencia y amor.

A mí amada madre, padre y hermanas, Dra. Nancy del Carmen Castillo Luzón, Sr. Alexander Fierro Silva, Ing. Priscila Fierro Castillo y Srta. Josselyn Escaleras Castillo, por apoyar mis sueños.

A mi amado esposo Dr. Diego Fernando Gómez Correa por su amor incondicional, tiempo y espera.

“Yo te estaré buscando en miles de mundos y durante diez mil vidas hasta encontrarte”

Dra. Verónica Fierro Castillo.

Agradecimientos

Agradezco profundamente a toda mi familia por su apoyo incondicional y tiempo.

A mi coordinador de Postgrado. Dr. Galo Pazmiño, por todo el compromiso con los médicos postgradistas de Gastroenterología y endoscopia.

A mi directora de tesis Dra. Marjorie Ordoñez, por su tiempo, conocimientos e instrucción para la finalización de este trabajo.

A mi tutor metodológico Msc. Carlos Carrera, por su colaboración y guía.

A los servicios de Gastroenterología del Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N° 1 de la ciudad de Quito por permitirme realizar la investigación.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por ser la cede de estudios para mi formación profesional.

A todos mis compañeros del Postgrado de Gastroenterología, siempre los recordaré.

Dra. Verónica Fierro Castillo.

Resumen

Introducción: La actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal se mide a través de índices clínicos y endoscópicos, la calprotectina fecal puede ser un marcador menos invasivo y costoso para la monitorización de la actividad clínica y endoscópica.

Objetivo: Correlacionar los valores de calprotectina fecal con el estado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo. La muestra corresponde a pacientes adultos con diagnóstico de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn. Se categorizó el estado de actividad clínico con la escala de Truelove & Witts (Colitis Ulcerativa) y el índice Harvey-Bradshaw (Enfermedad de Crohn). El estado de actividad endoscópica se categorizó con el score endoscópico Mayo (Colitis Ulcerativa) y el CDEIS (Enfermedad de Crohn). Se realizó un análisis descriptivo y correlacional entre el grado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y la calprotectina fecal, usando la prueba de correlación de Spearman.

Resultados: La correlación entre CF y la actividad de la enfermedad usando la Escala de Truelove-Witts (CU) fue moderada ($r: 0.443; p < 0.05$), mientras que entre CF y el grado de actividad usando el Índice de Harvey-Bradshaw (EC) fue baja ($r: 0.327; p = 0.05$). La correlación entre la CF y el score endoscópico de Mayo (CU) fue moderada ($r: 0.475; p < 0.05$); en tanto que la correlación entre CF y la actividad del CDEIS (EC), muestra una relación muy baja estadísticamente no significativa ($r: 0.04; p = 0.817$).

Conclusiones: La calprotectina fecal se correlaciona de moderadamente con el grado de actividad clínica y endoscópica en Colitis Ulcerativa, mientras que su correlación es baja con el grado de actividad clínica en Enfermedad de Crohn. No se encontró correlación entre la calprotectina fecal y la actividad endoscópica en Enfermedad de Crohn, posiblemente por el subtipo frecuente de afectación ileal.

Palabras clave: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Colitis Ulcerativa, Enfermedad de Crohn, Calprotectina Fecal.

Abstract

Introduction: The activity of inflammatory bowel disease is measured through clinical and endoscopic indices; fecal calprotectin may be a less invasive and expensive marker for monitoring clinical and endoscopic activity.

Objective: To correlate the values of fecal calprotectin with the state of activity of inflammatory bowel disease.

Methodology: Retrospective observational study. The sample corresponds to adult patients diagnosed with ulcerative colitis or Crohn's disease. The clinical activity status was categorized with the Truelove & Witts scale (Ulcerative Colitis) and the Harvey-Bradshaw index (Crohn's disease). The state of endoscopic activity was categorized with the May endoscopic score (Ulcerative Colitis) and the CDEIS (Crohn's Disease). A descriptive and correlational analysis was performed between the degree of activity of inflammatory bowel disease and fecal calprotectin, using the Spearman correlation test.

Results: The correlation between CF and disease activity using the Truelove-Witts Scale (CU) was moderate ($r: 0.443$; $p < 0.05$), while between CF and the degree of activity using the Harvey-Bradshaw Index (EC) was low ($r: 0.327$; $p = 0.05$). The correlation between the CF and the May endoscopic score (CU) was moderate ($r: 0.475$; $p < 0.05$); while the correlation between CF and CDEIS activity (EC) shows a very low relationship statistically not significant ($r: 0.04$; $p = 0.817$).

Conclusions: Fecal calprotectin correlates moderately with the degree of clinical and endoscopic activity in Ulcerative Colitis, while its correlation is low with the degree of clinical activity in Crohn's Disease. No correlation was found between fecal calprotectin and endoscopic activity in Crohn's disease, possibly due to the frequent subtype of ileal involvement.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Fecal Calprotectin.

Tabla de Contenidos

Título.....	II
Dedicatoria.....	III
Agradecimientos.....	IV
Resumen.....	V
Tabla de Contenidos.....	VII
Lista de Tablas.....	IX
Lista de Figuras.....	XI
Lista de Gráficos.....	XII
Lista de Abreviaturas.....	XIII
Capítulo I.....	1
Introducción e información general.....	1
Capítulo II Revisión bibliográfica.....	5
Colitis Ulcerativa.....	5
Incidencia.....	5
Factores de riesgo.....	6
Características clínicas.....	8
Evolución natural de la enfermedad.....	11
Diagnóstico.....	16

Clasificación de la actividad.....	26
Tratamiento.....	33
Enfermedad de Crohn.....	47
Incidencia.....	47
Factores de riesgo.....	48
Características clínicas.....	51
Evolución natural de la enfermedad.....	55
Diagnóstico.....	60
Tratamiento.....	74
Calprotectina Fecal.....	105
Capítulo III Métodos.....	114
Capítulo IV Resultados.....	119
Capítulo V Discusión.....	140
Capítulo VI Conclusiones y recomendaciones.....	148
Bibliografía.....	152

Lista de Tablas

Tabla 1 Manifestaciones extraintestinales de la Colitis Ulcerativa	12
Tabla 2: Definición de términos en la evaluación de la actividad de la Colitis Ulcerativa	27
Tabla 3 Índice de Truelove y Witts.....	30
Tabla 4 Score endoscópico de Mayo	31
Tabla 5: Manifestaciones extraintestinales de la Enfermedad de Crohn	56
Tabla 6 Índice de Harvey - Bradshaw.....	72
Tabla 7: Definición de términos en la evaluación de la actividad de la Enfermedad de Crohn ...	74
Tabla 8 Metas sugeridas de concentraciones mínimas terapia de mantenimiento con Anti – TNF	99
Tabla 9 Interpretación del Coeficiente de Correlación de Spearman	118
Tabla 10. Características basales de los pacientes incluidos en el análisis (con un valor cuantitativo de Calprotectina Fecal)	121
Tabla 11. Complicaciones más frecuentes asociadas a una Enfermedad Inflamatoria Intestinal.	124
Tabla 12. Manifestaciones extraintestinales asociadas a una Enfermedad Inflamatoria Intestinal.	125
Tabla 13. Número de mediciones de CF por paciente, 2015 a 2018	131
Tabla 14. Interpretación de los resultados de actividad clínica en relación con un gold estándar (score endoscópico)	134
Tabla 15. Interpretación del resultado de la valoración de actividad clínica (Índice de Truelove) en relación con el Score Endoscópico de Mayo en pacientes con colitis ulcerativa	135

Tabla 16. Interpretación del resultado de la valoración de actividad clínica (Índice de Harvey – Bradshaw) en relación con el Score CDEIS en pacientes con enfermedad de Crohn	136
Tabla 17 Relación entre el resultado del score endoscópico, la actividad clínica y valor de CF	138
Tabla 18 Número de VP, FN, FP y VN para una actividad y valor de CF determinada	139

Lista de Figuras

Figura 1: Colitis ulcerativa Severa.....	20
Figura 2: Colitis ulcerativa Leve.....	20
Figura 3: Úlceras aftosas pequeñas.....	65
Figura 4: Úlceras de aspecto estrellado	65
Figura 5: Aspecto adoquinado	65
Figura 6. Diagrama de pacientes analizados.....	116

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Distribución por cuartiles en la edad de los pacientes incluidos en el análisis.....	120
Gráfico 2. Número de pacientes diagnosticados por año que contaban con un valor cuantitativa de calprotectina fecal (N: 72 pacientes).....	123
Gráfico 3. Grados de actividad en pacientes con Colitis Ulcerativa.....	126
Gráfico 4. Grados de actividad en pacientes con Enfermedad de Crohn.....	127
Gráfico 5. Scores endoscópicos en pacientes con Colitis Ulcerativa	128
Gráfico 6. Scores endoscópicos en pacientes con Enfermedad de Crohn	129
Gráfico 7. Año de diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y año de registro de calprotectina fecal	130
Gráfico 8. Intervalo de tiempo entre la colonoscopia y la realización de calprotectina fecal (N: 95 pacientes)	137

Lista de Abreviaturas

EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EC	Enfermedad de Crohn
CU	Colitis Ulcerativa
CF	Calprotectina fecal
PCR	Proteína C reactiva
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
HBI	Harvey – Bradshaw Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
PSC	Colangitis esclerosante primaria
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
S	Sensibilidad
E	Especificidad
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

Capítulo I.

Introducción e información general

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal idiopática es una entidad caracterizada por la activación inmunitaria crónica o recurrente que involucra una respuesta inflamatoria intestinal (B. Sands & Siegel, 2017). El espectro de presentaciones clínicas de la enfermedad intestinal inflamatoria incluye a la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (Hood & Jedel, 2017) que comparten muchas similitudes desde el punto de vista clínico, de hecho, no es posible diferenciar una de otra en el 10% de casos (B. Sands & Siegel, 2017), (algunos autores suman a estas presentaciones a la colitis indeterminada (Dipasquale & Romano, 2017)). La incidencia estimada de la enfermedad en países occidentalizados es de 5 por cada 100 000 personas (Lichtenstein, Hanauer, & Sandborn, 2009), en Sudamérica la incidencia estimada es del 0 a 3,5 por cada 100 000 habitantes, mientras que su prevalencia es del 0,9 al 41,4 por cada 100000 personas (Ng et al., 2017). Puesto a que la enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad infrecuente y de diagnóstico complejo, en Ecuador no existen datos propios acerca de la incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa tienen una presentación clínica caracterizada por dolor abdominal, diarrea y sangrado rectal, aunque también pueden estar presentes la pérdida de peso, fiebre, fatiga, náusea o vómito y manifestaciones extraintestinales que involucran ojos, boca, piel, hígado, páncreas, región perianal, sistemas pulmonar, osteomuscular y hematológico (Gecse & Vermeire, 2018) (Su et al., 2018).

Los síntomas y signos tienen periodos de remisión y exacerbación que son dependientes de factores genéticos, ambientales e inmunitarios (Su et al., 2018). Sin tratamiento, estos pacientes tienen una tasa de mortalidad más alta que la población general con una tasa de mortalidad estandarizada de 1.52 (en Taiwan hasta 4.97) (Su et al., 2018).

Diversos ensayos clínicos han calculado índices para calcular la actividad de la enfermedad, dos de los más citados son: el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) y el Índice de Harvey – Bradshaw (HBI, Harvey – Bradshaw Index), estos scores se basan en síntomas subjetivos y tienen la ventaja de abordar los outcomes (objetivos) reportados por las pacientes con respecto a la actividad de su enfermedad (Regueiro & Hashash, 2018) además del Índice endoscópico de severidad de la enfermedad de Crohn y el índice de Ruggert este último como herramientas más comúnmente usada en la evaluación de la recurrencia de la enfermedad en pacientes con Enfermedad de Crohn luego de una intervención quirúrgica. (Gajendran, Loganathan, Catinella, & Hashash, 2018)

En cuanto a la colitis ulcerosa, existen varios instrumentos para medir la actividad de la enfermedad que varían en sus parámetros, algunos toman en consideración parámetros clínicos, endoscópicos y/o histológicos. Entre los scores usados están Montreal (que delinea la severidad usando parámetros clínicos, sin embargo, su mayor desventaja es la naturaleza dinámica de la enfermedad), uno de los índices más utilizados es el de Truelove y Witts usada por el Colegio Americano de Gastroenterología, la Organización de la Colitis (ECCO) y la Sociedad Japonesa de Gastroenterología. Otro instrumento ampliamente usado es la

puntuación de Mayo que usa parámetros clínicos y endoscópicos; y el Índice de Endoscópico de Colitis Ulcerativa (Ungaro, Mehandru, Allen, Peyrin-Biroulet, & Colombel, 2017).

La medición de factores de inflamación para la medición de actividad como la velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva carecen de sensibilidad y especificidad, son invasivas y están sujetas a variabilidad (B. Sands & Siegel, 2017).

Se ha observado que la excreción fecal de calprotectina (proteína de unión al calcio y el cinc en neutrófilos) es un marcador sensible de inflamación intestinal que también podría relacionarse con las recidivas y la respuesta al tratamiento con biológicos (Lewis, 2011). Un punto de corte de 50 $\mu\text{g/g}$ se ha adoptado para adultos y niños sobre los 4 años para diferenciar una enfermedad inflamatoria intestinal de otras formas de inflamación, además este valor se ha usado para una futura evaluación endoscópica en la práctica clínica con una especificidad del 60% y una sensibilidad del 92% (Lin et al., 2014).

La calprotectina fecal tiene una correlación significativa con los scores endoscópicos de la enfermedad tanto para la colitis ulcerativa como para la enfermedad de Crohn, un punto de corte de 250 $\mu\text{g/g}$ sugiere la presencia de úlceras extensas con una sensibilidad del 60.4% y una especificidad del 79.5%, un valor predictivo positivo (VPP) de 78.4% y un valor predictivo negativo (VPN) del 62% en la enfermedad de Crohn, mientras que un valor mayor a 250 $\mu\text{g/g}$ tiene una sensibilidad de 71%, especificidad 100%, VPP de 100% y VPN del 71% en la colitis ulcerosa (Mumolo et al., 2018).

Por tanto la monitorización de la enfermedad pretende ser cada vez menos invasiva, por lo cual el biomarcador calprotectina fecal se presenta útil para la valoración de la actividad de la enfermedad en conjunto con el resto de estudios disponible.

Por lo expuesto se plantea la pregunta de investigación ¿El valor de calprotectina fecal se relaciona con el estado de actividad de la enfermedad en los pacientes con un diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal?, ante esta interrogante el presente es un estudio analítico y longitudinal de corte retrospectivo, cuyo objetivo general fue determinar la correlación entre los valores de calprotectina fecal con el estado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, con objetivos específicos como la correlación entre el grado de actividad de la Colitis Ulcerativa y el valor de calprotectina fecal; la correlación entre el grado de actividad de la Enfermedad de Crohn y el valor de calprotectina fecal y la utilidad de la calprotectina fecal para determinar el estado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal tomando como referencia a los scores endoscópicos más usados en la práctica clínica, y las hipótesis fueron la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre el valor de calprotectina fecal y el grado de actividad de la Colitis Ulcerativa, la correlación estadísticamente significativa entre el valor de calprotectina fecal y el grado de actividad de la Enfermedad de Crohn y finalmente considerar a la calprotectina fecal como una prueba útil para determinar el estado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal tomando como referencia a los scores endoscópicos más usados en la práctica clínica.

Los datos se recolectaron del historial clínico de los pacientes ingresados al sistema electrónico con los diagnósticos: Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa, correspondientes a los Hospitales Carlos Andrade Marín de Quito y Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1 de la ciudad Quito, durante los años 2015 a 2018. Se seleccionó la población por un método no probabilístico de tipo intencional, y se realizó un análisis descriptivo y correlacional.

Capítulo II

Revisión Bibliográfica

Colitis Ulcerativa

Esta variante de la EII afecta principalmente al intestino grueso, y se caracteriza por la presencia de cuadros repetitivos de síntomas inflamatorios generados en la mucosa del colon (M. A. Peppercorn & Kane, 2019). Aunque al momento no se ha determinado su etiología exacta, en su génesis posiblemente están involucrados factores genéticos (es posible que diferentes genes confieran susceptibilidad, especificidad de la enfermedad y fenotipo), del sistema inmunitario y del medio ambiente (exposiciones microbianas, saneamiento, contaminación, alimentación y exposición a fármacos (Gajendran et al., 2019) (Su et al., 2018).

Incidencia.

Debuta más frecuentemente en la edad adulta joven, con una pico de incidencia más alto entre los 20 a 40 años (Ko et al., 2019, p.). Las áreas donde la enfermedad se reporta más frecuentemente son Norteamérica y en el Norte Europeo (Osterman & Lichtenstein, 2017), y recientemente se ha reportado un aumento de la incidencia en el sur de Asia (Gajendran et al., 2019). Una revisión sistemática reciente que incluye datos desde 1990 por regiones geográficas estima una prevalencia por 100 000 en Sudamérica de 4.7 en Sao Paulo, Brasil

hasta 44.3 en Barbados, si se consideran las estimaciones más altas (Ng et al., 2017). No existe información acerca de la prevalencia en Ecuador.

Factores de riesgo.

Entre los que tienen una mayor asociación están:

El antecedente familiar, 10 a 20% presentan al menos un familiar afectado en particular de primer grado, entre los parientes de primer grado entre los judíos es tres veces mayor que entre los familiares de pacientes no, es importante anotar que estudios poblacionales muestran que las diferencias étnicas y raciales atribuyen el riesgo mayormente a las influencias del medio ambiente, hábitos alimentarios y estilo de vida, más que las diferencias genéticas en sí mismas judíos (Kalla, Ventham, Satsangi, & Arnott, 2014).

Basados en la asociación genómica, se ha reportado que el locus TNFSF15 (TL1A) incrementa el riesgo de CU severa, otros estudios reportan asociación con los polimorfismos en los genes IL1B, ABCB1/MDR17, HSP708 y HDA-DR como predictores de una enfermedad severa (Gajendran et al., 2019).

Se acepta en general que la estimulación antigénica dada por bacterias, virus u hongos comensales pueden provocar una inflamación crónica en pacientes susceptibles, a través de cuatro mecanismos: a) la adhesión o invasión de los enterocitos y la generación de enterotoxinas, b) disbiosis aumentando la concentración de proteobacterias y actinobacterias, c) hipersensibilidad inmunitaria de las bacterias intestinales y d) una mayor respuesta inmunitaria del huésped incluso a bacterias no patógenas (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Entre los factores ambientales se ha asociado principalmente al cese del tabaquismo en especial dentro de los dos primeros años, se ha relacionado el aparente efecto protector del tabaquismo activo (OR 0.58, 95% IC 0.45 a 0.75) a efectos sobre la modulación de la inmunidad celular y humoral, por el contrario el riesgo permanece aumentado con la suspensión del tabaquismo hasta por 20 años después (Gajendran et al., 2019).

Se ha descrito la asociación con la alimentación occidentalizada (carne procesada, azúcares refinados, etc.), con la hipersensibilidad a la leche de vaca en la niñez y el consumo incrementado en grasa total, grasa animal y ácidos grasos poliinsaturados (Gajendran et al., 2019).

Entre los factores inmunitarios humorales, se ha encontrado una mayor producción de IgG2 e IgG3, los pacientes con CU presentan a menudo anticuerpos contra antígenos alimentarios, bacterianos y auto antígenos. Además, existe una asociación creciente con otros trastornos auto inmunitarios: enfermedad tiroidea, diabetes mellitus y anemia perniciosa. La alteración en la inmunidad celular innata (monocitos – macrófagos y células dendríticas) puede conducir a un procesamiento bacteriano anómalo y a un aumento importante en la producción de monocitos circulantes y de macrófagos en la mucosa; mientras que la alteración en la inmunidad celular adaptativa más específica incluye a linfocitos intraepiteliales (en su mayoría CD8+) que pueden ser citotóxicos y activos en la supresión de la respuesta inmunitaria local (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Se ha reportado que el estrés aumenta los episodios de recaída en pacientes con una CU inactiva, modelos animales en ratas muestran que es estrés aumenta la permeabilidad

intestinal mediada por acción colinérgica y además potencia la inflamación intestinal (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Otro elemento protector es el antecedente de apendicetomía secundaria a una condición inflamatoria (apendicitis o linfadenitis mesentérica) antes de los 20 años, en un estudio de cohorte el riesgo de desarrollar CU disminuyó en un 55% (Gajendran et al., 2019).

Características clínicas.

Aunque existen casos de inflamación colónica de inicio agudo, en general la sintomatología es insidiosa, se ha reportado un intervalo promedio 9 meses desde el debut de los síntomas hasta que se determina el diagnóstico. A modo general, los síntomas se correlacionan con la actividad (gravedad) y dependen de la extensión de la patología (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Durante la evaluación endoscópica es importante delinear el margen proximal de la inflamación (Gajendran et al., 2019). Se considera como proctitis ulcerativa a la inflamación limitada al recto (o a menos de 10 a 20 cm del ano). Si la enfermedad involucra el recto y el colon sigmoideo sin afectar al colon descendente se define como proctosigmoiditis ulcerativa. La Colitis Ulcerativa distal o del lado izquierdo es aquella que se extiende más allá del recto y proximal a la flexura esplénica del colon. Se define a una colitis extensa si la inflamación se extiende proximal a la flexura esplénica proximal del colon, pero respeta el ciego; mientras que, la pancolitis es la enfermedad que se extiende proximal a la flexura esplénica y que envuelve el ciego (Ko et al., 2019, p.) (MacDermott, 2019).

En la proctitis se puede reportar hematoquezia con o sin las deposiciones acompañada de urgencia para realizar la deposición, a diferencia del sangrado hemorroidal, en la proctitis ulcerativa se observa además urgencia, tenesmo, moco y podría existir incontinencia, además como resultado de la inflamación rectal las deposiciones son de pequeño volumen (M. A. Peppercorn & Kane, 2019) (Gajendran et al., 2019). El 70% de pacientes con proctitis o proctosigmoiditis reportan diarrea (reducción de la función de la bomba Na/K ATPasa, permeabilidad de la mucosa y alteración de fosfolípidos de membrana) incluso nocturna acompañada de urgencia y sensación de tenesmo o de incontinencia (secundarios a la distensibilidad del recto y la pérdida de capacidad de reservorio) (Osterman & Lichtenstein, 2017).

En la afectación proctosigmoiditis, se observa sangre mezclada con las heces o diarrea sanguinolenta abundante acompañada de moco, que a menudo parecen salsa de anchoas (Osterman & Lichtenstein, 2017) (M. A. Peppercorn & Kane, 2019).

En la colitis izquierda se puede encontrar estreñimiento y heces duras secundaria al enlentecimiento real del tránsito proximal (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Se ha reportado en general dolor abdominal difuso, localizado en hemiabdomen inferior o en fosa iliaca izquierda, de tipo retortijón (en relación con la distensión de la pared inflamada durante la contracción muscular) (Osterman & Lichtenstein, 2017).

La gravedad se asocia a síntomas de afectación sistémica como náusea y vómito, disminución de peso (pérdida de proteínas – hipoalbuminemia, hipercatabolismo y disminución de síntesis de proteínas en estados de inflamación), fiebre, astenia, disnea y

edema periférico (hipoalbuminemia y anemia) (Osterman & Lichtenstein, 2017) (M. A. Peppercorn & Kane, 2019).

La combinación de anemia, pérdida de peso mayor a 5 Kg en el último año y tener más de 4 deposiciones por día tiene un Likelihood ratio (LR) positivo de 14.6 para el diagnóstico de CU, mientras que tener anemia y 4 deposiciones al día tiene un LR de 7.87 (Ford et al., 2015).

Examen físico.

El paciente con enfermedad leve es a menudo normal, y puede existir dolor abdominal leve a la palpación sin asociarse a síntomas de peritonismo. Los ruidos intestinales no están alterados. Los pacientes con crisis graves pueden tener alteración de sus signos vitales (fiebre, ortostatismo, disminución de peso), palidez, el dolor del abdomen es moderado a la palpación y los ruidos están alterados pudiendo pasar de la hiperactividad o la hipoactividad; se puede presentar un estado de desgaste muscular y pérdida de grasa subcutánea, aftas orales, edema periférico y lesiones perianales leves (Osterman & Lichtenstein, 2017) (M. A. Peppercorn & Kane, 2019) . En el otro extremo está la colitis fulminante donde existe signos de irritación peritoneal, esta condición se describirá más adelante.

Las manifestaciones fuera del intestino se encuentran al menos en 10% de las personas que padecen una EII en su presentación inicial, sin embargo en el transcurso de la enfermedad se encuentran hasta en el 25% de pacientes (M. A. Peppercorn & Kane, 2019), se puede afectar cualquier aparato o sistema, los más frecuentes son la afectación

dermatológica, ocular, bucal, articular y hepática pudiendo manifestarse antes, durante o después de las agudizaciones de la enfermedad intestinal (Osterman & Lichtenstein, 2017).

En Tabla 1 se describen las manifestaciones extraintestinales más frecuentes.

Evolución natural de la enfermedad.

En su evolución existen episodios agudización y remisión de forma intermitente, en un estudio de seguimiento hasta 25 años después el 90% de pacientes presentan recaídas (Bitton et al., 2003). La mitad de los pacientes tienen una presentación inicial leve, mientras que el 6 al 19% debutan con una presentación grave de la enfermedad (Osterman & Lichtenstein, 2017). Con el tratamiento, la mayor parte de los pacientes tienen un curso de la enfermedad con exacerbaciones intermitentes y periodos largos de remisión sintomática completa (M. A. Peppercorn & Kane, 2019).

Entre los factores que influyen en el curso de la enfermedad se encuentran la edad al momento del diagnóstico, el grado y tiempo de curación de la mucosa en respuesta al tratamiento, la extensión del intestino involucrada, severidad de la presentación y la historia de apendicectomía (M. A. Peppercorn & Kane, 2019).

Los pacientes adultos mayores tienen menos riesgo de recaída y regresión. Mientras que aquellos que requieren terapia corticoide tienen un mayor riesgo de recaída y colectomía (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Tabla 1 Manifestaciones extraintestinales de la Colitis Ulcerativa

Manifestaciones dermatológicas	Frecuencia	Observación
Hipersensibilidad, fotosensibilidad y urticaria secundaria a fármacos		En particular a la Sulfasalazina, seguido de Mesalazina
Eritema nudoso	2 – 4%	Durante la fase de actividad de la colitis
Pioderma gangrenoso	1 – 2 %	En fase activa o de inactividad
Ulceras aftosas orales	10%	Con el periodo de actividad
Estomatitis angular		Anemia, déficit de vitamina B
Queilitis / glositis / pelagra		
Síndrome de Sweet / Piodermitis vegetante de Hallopeau		Infrecuentes
Melanoma		
Manifestaciones oftalmológicas	Frecuencia	Observaciones
Epiescleritis	5 – 8%	En el periodo de actividad
		En periodo de actividad o inactividad. Sin tratamiento puede progresar a ceguera
Uveítis	5 – 8%	
Iritis		
Conjuntivitis		
Manifestaciones musculoesqueléticas	Frecuencia	Observaciones
Artropatía periférica asimétrica (tipo I)	35%	Aumenta con el grado de actividad, es oligoarticular y afecta a las articulaciones grandes
Artropatía periférica simétrica (tipo II)	24%	Independiente del grado de actividad, simétrica y

		poliarticular, de articulaciones pequeñas
Sacroileítis – Artropatía axial	10 – 15%	Independiente de la actividad
Espondilitis anquilosante	1 – 2%	Independiente de la actividad
Osteopenia		Asociada al consumo de corticoides, baja actividad física y producción de citocinas
Osteonecrosis (necrosis avascular aséptica)	4%	Se asocia mayormente al consumo de corticoides, otro es el uso simultáneo de nutrición parenteral total
Manifestaciones hepatobiliares	Frecuencia	Observaciones
Aumento de aminotransferasas y fosfatasa alcalina		En crisis graves. Se normalizan con la remisión
Hígado graso		
Enfermedad hepática autoinmune		Debe descartarse si las pruebas hepáticas permanecen anormales persistentemente o si hay signos de hepatopatía crónica.
Colangitis esclerosante primaria	3%	Es independiente de la colitis subyacente, y hay mayor riesgo de cáncer colorrectal y de colangiocarcinoma.
Manifestaciones hematológicas	Frecuencia	Observaciones
Hipercoagulabilidad		Se manifiesta más frecuentemente como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, también se

Anemia		puede presentar como un tromboembolismo arterial Por déficit de hierro, por un estado de inflamación crónica o en relación con hemólisis autoinmunitaria
Leucemia		
Otras manifestaciones	Frecuencia	Observaciones
Amiloidosis sistémica secundaria		Puede provocar insuficiencia renal
Pericarditis, pleuropericarditis		En relación con Mesalazina
Afectación pulmonar		Fibrosis, vasculitis, alveolitis, serositis, etc.
Afectación renal		Falla renal, nefrolitiasis

Fuente:

- Singh, S., Nagpal, S. J. S., Murad, M. H., Yadav, S., Kane, S. V., Pardi, D. S., ... Loftus, E. V. (2014). Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 12(2), 210-218.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.033>
- Osterman, M. T., & Lichtenstein, G. R. (2017). Chapter 116. Ulcerative Colitis. En *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: Vol. II* (pp. 2023-2061.e12). España: Elsevier.
- Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A. P., Ng, N., Umopathy, C., ... Hashash, J. G. (2019). A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month: DM*.
<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>

- Peppercorn, M. A., & Kane, S. V. (2019, noviembre). Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults [Base de datos]. Recuperado 31 de marzo de 2019, de www.uptodate.com.

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019).

Los pacientes hispanos tienden a debutar con la enfermedad a una edad mayor, son en su mayoría mujeres y tienen una pancolitis como presentación inicial (Mendoza Ladd et al., 2016), al respecto se ha descrito una mayor severidad en los hispanos que nacieron fuera de USA que aquellos nacidos en USA (Damas et al., 2013).

La afectación progresiva es característica de la CU. Una excepción la presentan los pacientes con colitis del colon izquierdo puesto que hasta el 75% pueden presentar un patrón salteado, llevando a un diagnóstico erróneo de EC (Osterman & Lichtenstein, 2017). En un reporte de serie de casos su debut el 40% de pacientes tuvo proctitis, 30% afectación del colon izquierdo y el otro 30% pancolitis, la progresión de la enfermedad sigue un curso gradual en el 14 al 16% de pacientes desde la proctitis a la pancolitis. A modo general aquellos con un compromiso localizado en el colon distal presentan una mejor evolución que aquellos con una afectación extensa del colon. En 10 años, 50 a 55% remitirán, mientras que el 37% tendrán un curso crónico e intermitente, el 6% un curso continuo y 1% tendrá un periodo de baja actividad seguido de un incremento severo (Cosnes, Gower-Rousseau, Seksik, & Cortot, 2011) (Fumery et al., 2018).

Un metaanálisis demostró que los pacientes con una curación temprana de la mucosa definida por un subscore endoscópico de Mayo de 0 a 1 a las 8 semanas en pacientes

tratados con Infliximab se asoció con un menor riesgo de colectomía a las 54 semanas y más altas tasas de remisión sintomática, remisión libre de corticoides y una curación subsecuente de la mucosa a las 30 y 54 semanas (J. F. Colombel et al., 2011).

Liverani et al. ha propuesto que los pacientes con un mayor riesgo de recaída son aquellos con una edad temprana al inicio de la enfermedad, enfermedad extensa, recaídas anteriores múltiples y una valor de calprotectina fecal (CF) mayor a 190 $\mu\text{g/g}$ en test repetidos (Liverani, Scaioli, Digby, Bellanova, & Belluzzi, 2016).

Antes de la introducción de corticoides la tasa de mortalidad era del 35% y actualmente es del 2%, esto implica una mortalidad que no es mayor que los controles (Cosnes et al., 2011). Los pacientes hospitalizados con infección por *C. difficile* tienen una mortalidad de 3 a 4 veces mayor y un riesgo de colectomía 2.5 veces más alto. (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Diagnóstico.

Aunque su presentación clínica es reconocible (diarrea crónica por más de 4 semanas y comprobación de actividad en la colonoscopia con cambios crónicos inflamatorios en las biopsias) (M. A. Peppercorn & Kane, 2019), el diagnóstico se obstaculiza por la falta de criterios estandarizados, y debido a que las técnicas de diagnóstico requieren exámenes invasivos y test serológicos costosos, esto implica además que sólo se diagnostique a una fracción de la población enferma, (B. Sands & Siegel, 2017).

El diagnóstico se basa la suma de criterios clínicos, hallazgos endoscópicos y comprobación histológica; y en el uso de exámenes para el descarte otras patologías con

presentaciones clínicas similares puesto que los pacientes con CU pueden presentar una exacerbación secundaria a una colitis aguda de causa infecciosa (coprocultivo, toxinas A y B para *C. difficile* [consumo de antibióticos o inhibidores de bomba de protones, edad avanzada o con la referencia de colocación de sonda nasogástrica], infección por *E. Coli* 0157:H7, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Aeromonas hydrophila* [agua no potable] y *Listeria monocytogenes* [leche sin pasteurizar] o parasitaria [amebiana, esquistosomiasis], de transmisión sexual [causante de proctitis entre ellas gonococo, linfogranuloma venéreo y *Chlamydia*], oportunistas en inmunodeprimidos [HIV, Citomegalovirus, complejo *Mycobacterium avium*]) (Osterman & Lichtenstein, 2017).

La enfermedad aterosclerótica, episodios anteriores de isquemia, una historia de irradiación en la cavidad abdominopélvica y la exposición a AINEs, sugieren una isquemia colónica crónica. La colitis por radiación puede presentarse semanas o años tras la irradiación pélvica o abdominal. Cuando compromete al recto y sigmoides la presentación endoscópica es similar a la CU, sin embargo, los hallazgos histológicos muestran infiltrados eosinofílicos, atipia epitelial, fibrosis y telangiectasia capilar. El antecedente de resección quirúrgica de una asa intestinal o el hallazgo histológico de una hiperplasia linfoide prominente invitan al diagnóstico de una colitis por derivación (M. A. Peppercorn & Kane, 2019) y en aquellos con un trasplante de médula ósea el diagnóstico diferencial incluye una enfermedad de injerto contra huésped.

Si el paciente presenta síntomas recurrentes se debe realizar una evaluación diagnóstica para excluir condiciones alternativas o comorbilidades como causa de los síntomas (MacDermott, 2019).

Los cambios hematológicos se observan generalmente en la enfermedad extensa activa o distal grave, entre ellos anemia (por déficit de hierro o por supresión medular secundaria a inflamación crónica o fármacos inmunosupresores), leucocitosis o trombocitosis (Conrad, Roggenbuck, & Laass, 2014). Otros hallazgos en relación con la reducción de volumen son: aumento de creatinina, de nitrógeno ureico, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Se puede encontrar hipoalbuminemia que es un marcador de enfermedad severa y un predictor de colectomía y pobre respuesta a biológicos (Gajendran, Loganathan, Catinella, & Hashash, 2018). Otro hallazgo de utilidad es la elevación de factores inflamatorios para el seguimiento de cambios clínicos: entre ellos la proteína C reactiva (PCR), velocidad de eritrosedimentación ($VSG \geq 30$ mm/hora), lactoferrina fecal y la CF (Gajendran et al., 2019) (M. A. Peppercorn & Kane, 2019). El 3% presentará pruebas hepáticas aumentadas de forma persistente (en especial fosfatasa alcalina) y esto debería iniciar una investigación para colangitis esclerosante primaria) (Osterman & Lichtenstein, 2017).

En cuanto a la serología, el patrón usual en la CU es anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) positivo y anticuerpos perinucleares antineutrófilos citoplasmáticos (p-ANCA) negativo, y en la EC ASCA negativo y p-ANCA positivo (Gajendran et al., 2019).

En la proctitis o compromiso difuso del colon (pancolitis), en especial en presencia de hipoalbuminemia o reactantes de fase aguda elevados, se debería realizar una evaluación radiológica del intestino delgado con el fin de diferenciar la CU de la EC, incluso puede que no sea posible llegar a un diagnóstico definitivo hasta después de evidenciar la afectación del intestinal delgado o la presencia de complicaciones perianales (Osterman & Lichtenstein, 2017).

La ileocolonoscopía con biopsia es la única forma de realizar un diagnóstico definitivo de CU y además el estándar de oro para realizar un monitoreo de la actividad y respuesta al tratamiento (Gajendran et al., 2019).

A la colonoscopia en la presentación leve de la enfermedad la mucosa se ve eritematosa y edematosa, siendo el signo más temprano la disminución o pérdida del patrón vascular normal (y puede ser el único signo en la enfermedad inactiva) (Véase figura A), mientras que con el avance de la enfermedad se torna granular, friable, hemorrágica, con exudado mucopurulento y úlceras mucosas de tamaño variables (milímetros a centímetros de forma puntiforme, irregulares serpiginosa o lineal siguiendo la línea de bandas del colon, existiendo una separación evidente entre el intestino inflamado y no inflamado, la enfermedad se puede extender en profundidad hasta la lámina propia), en la enfermedad grave la mucosa sangra espontáneamente y pueden existir áreas denudadas por la presencia de úlceras graves (Véase figura B) (Corte et al., 2015) (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Hasta el 75% de pacientes con una CU del colon izquierdo presentan una inflamación alrededor del apéndice cecal denominada parche rojo pericecal o parche cecal (S. H. Park, Loftus, & Yang, 2014).

La inflamación ileal (ileitis de lavado a contracorriente) puede ser vista en pacientes con CU y colitis activa del lado derecho, esta ileitis es difusa a diferencia de la ileitis en parches de la EC (M. A. Peppercorn & Kane, 2019).



Figura 1: Colitis ulcerativa Severa

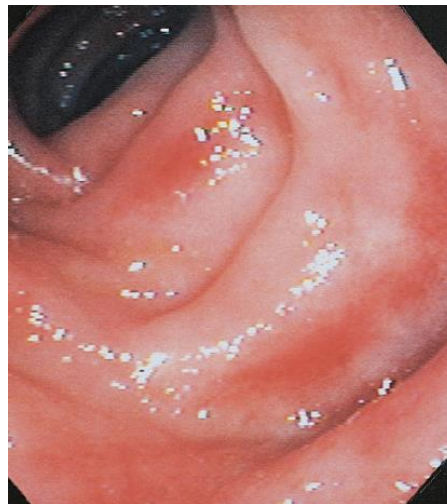


Figura 2: Colitis ulcerativa Leve

Fuente: Osterman, M. T., & Lichtenstein, G. R. (2017). Espectro de gravedad de la CU. [Figura], Recuperado de Osterman, M. T., & Lichtenstein, G. R. (2017) Chapter 116. Ulcerative Colitis. En Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: Vol. II (pp. 2023-2061.e12). España: Elsevier.

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

La formación de pseudopólipos es típica por la regeneración epitelial, y le dan al colon un aspecto empedrado, estos no experimenten regresión con el tratamiento. Se requiere una evaluación histológica para diferenciarlos de pólipos neoplásicos (Osterman & Lichtenstein, 2017).

La colonoscopia es necesaria además para evaluar a aquellos pacientes cuyos síntomas son desproporcionados para el grado establecido de CU, y para la vigilancia de cáncer colorrectal (Osterman & Lichtenstein, 2017). El mejor marcador para el cáncer colorrectal es la displasia que se encuentra hasta en el 90% de pacientes (Laine et al., 2015).

Aunque una evaluación endoscópica no se puede realizar en cada evaluación, se recomienda cuando se requieren tomar decisiones clínicas importantes como evaluar la eficacia al término de una terapia de inducción o al considerar un cambio debido a la ausencia de respuesta. Los pacientes que logran una curación de la mucosa tienen menos tasas de hospitalización, menor necesidad de usar corticoides y menores tasas de colectomía (Bressler, Marshall, et al., 2015).

Se debe evitar realizar una colonoscopia en los pacientes hospitalizados con una colitis severa pues existe el riesgo de provocar un megacolon tóxico, en estos pacientes se debería realizar una sigmoidoscopia flexible (M. A. Peppercorn & Kane, 2019).

Cuando existe una CU el riesgo de un cáncer colorrectal es 2%, 8% y 18% después de 10, 20 y 30 años de la enfermedad, entre los factores de riesgo en estos pacientes se han relacionado: la extensión del intestino comprometido, el grado de actividad histológica y la duración (el riesgo incrementa de forma significativa a partir de los 8 años del diagnóstico), la historia familiar de cáncer de colon y recto, el diagnóstico concomitante de colangitis esclerosante primaria, y de estenosis, el acortamiento del colon secundaria a una inflamación de larga data y pseudopólipos (Laine et al., 2015). Los pacientes con colangitis esclerosante primaria y CU deben realizar una colonoscopia anualmente; y en aquellos que han tenido una EII por 8 años o más cada 1 a 3 años (Gajendran et al., 2019).

En una colonoscopia de vigilancia por un antecedente de cáncer de colon, se recomienda una endoscopia con luz blanca (alta definición) con la obtención de al menos 32 biopsias al azar para todos los segmentos del colon (biopsia de 4 cuadrantes cada 10 cm)

o por cromoendoscopia con biopsias seleccionadas con o sin biopsias al azar (Laine et al., 2015).

En los pacientes con lesiones resecables por endoscopia (pólipos, lesiones displásicas no polipoideas) se recomienda una colonoscopia de vigilancia después de la remoción completa de la lesión, aquellos pacientes con una displasia endoscópicamente invisible se recomienda la vigilancia a través de una cromoendoscopia con colonoscopia de alta definición (Gajendran et al., 2019).

La cápsula endoscópica colónica tiene una sensibilidad (S) del 89% y una especificidad (E) del 75% para la detección de una CU en actividad, esta técnica está contraindicada en los pacientes con una estenosis colónica conocida, desórdenes de deglución y un antecedente de obstrucción intestinal (Sung et al., 2012).

Una vez contralada la enfermedad activa, se debe realizar una colonoscopia con múltiples biopsias a lo largo del colon (y se debería intentar la biopsia del íleon terminal) para establecer el grado de la enfermedad y excluir una EC u otras complicaciones (Osterman & Lichtenstein, 2017). Para un diagnóstico confiable se recomiendan al menos dos biopsias tomadas de 6 diferentes lugares (íleon terminal, colon ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto), que incluye a la mucosa de apariencia normal (Annese et al., 2013) y en pacientes con síntomas que involucran la parte superior del tracto gastrointestinal se recomienda una endoscopia para descartar una EC. La evaluación de mucosa y submucosa se puede realizar también mediante endoscopia de alta definición, de magnificación, con imágenes de banda estrecha (filtros de luz verde y azul), cromoendoscopia y endomicroscopia (Gajendran et al., 2019).

Durante las reagudizaciones puede ser mejor una colonoscopia en un intestino no preparado para evitar la hiperemia secundaria a enemas repetitivos. Este procedimiento se evita en las crisis graves dado el riesgo de perforación intestinal (Osterman & Lichtenstein, 2017).

El aspecto macroscópico entre una colitis infecciosa aguda y una CU puede ser similar, en este escenario el aspecto histológico es útil, se pueden usar los siguientes criterios para la diferencia histológica con una colitis infecciosa o una colitis autolimitada con una probabilidad del 80%: distorsión y atrofia de las criptas, mayor espacio entre las criptas (menos de 6 por mm), superficie irregular de la mucosa, presencia de cúmulos de linfocitos en la base y un infiltrado inflamatorio crónico. No sería posible distinguir una CU crónica sobreinfectada de una colitis infecciosa, excepto en casos de una infección amebiana (se verían los parásitos) o una infección vírica (Citomegalovirus, en donde se verían los cuerpos de inclusión intranuclear) (Osterman & Lichtenstein, 2017).

La gravedad de la inflamación a nivel microscópico no se correlaciona con la sintomatología. A nivel de microscopía según el estadio de la enfermedad se pueden encontrar los siguientes hallazgos (F. Magro et al., 2013):

- En la enfermedad temprana (a 2 semanas de inicio de la enfermedad): plasmocitosis basal (hasta en 38% de pacientes, distorsión de las criptas (hasta el 20% de pacientes) este hallazgo ayuda a diferencia la CU de la colitis aguda (en este última las criptas son normales y no existe inflamación aguda).
- Enfermedad quiescente o clínicamente inactiva: se observan características de cronicidad de la lesión: menor densidad, distorsión y atrofia de las criptas,

además de metaplasia de las células de Paneth (Annese et al., 2013) (Langner et al., 2014).

La mucosa sana se caracteriza por la ausencia de infiltrado inflamatorio y la resolución de la distorsión de las criptas.

- Enfermedad severa activa, Con la extensión de las úlceras se observa además compromiso de la submucosa, incluso hasta la muscular de la mucosa. Puesto que durante la inflamación aguda las células que sufren cambios regenerativos aparentan células displásicas (cuboides con núcleos grandes excéntricos y nucléolos prominentes), se debería realizar una colonoscopia durante un periodo de remisión, para no confundir el diagnóstico (Osterman & Lichtenstein, 2017).

La presencia de plasmocitosis basal puede ser un predictor de recaída en pacientes con CU aparentemente bien controlados con una curación completa de la mucosa (Bessissow et al., 2012).

En los pacientes con una crisis grave una radiografía simple de abdomen tiene utilidad para la detección de la extensión de la enfermedad (en la enfermedad extensa rara vez se observan heces en el contenido luminal), la dilatación marcada de asas colónicas (colitis fulminante o megacolon tóxico) o aire libre subdiafragmático en posición supina (perforación intestinal) (Panes et al., 2013).

El enema de bario con doble contraste permite visualizar detalles finos de la mucosa, y en el escenario de una estenosis colónica, un estudio baritado otorga información acerca de

la localización, extensión y diámetro, y permite una visualización indirecta cuando el endoscopio no puede pasar a través de una estenosis (Gajendran et al., 2019).

- En la Colitis Ulcerativa temprana se observa una mucosa granular como resultado del edema e hiperemia,
- Con la enfermedad activa se pueden ver úlceras en gemelos o en botón de camisa en tangente
- En la enfermedad severa engrosamiento de las austraciones y pérdida de estas en el colon ascendente y transversal (aspecto tubular) y finalmente un aspecto empedrado por la presencia de pseudopólipos, estenosis del calibre luminal o acortamiento del colon.

En el descarte de una EC se sugiere un enema baritado gastroduodenal y estudio del tránsito intestinal para valorar el íleon terminal. El enema de bario debe evitarse en los pacientes severamente enfermos puesto que se puede precipitar un íleo con megacolon tóxico (M. A. Peppercorn & Kane, 2019).

La tomografía computarizada de abdomen no es sensible para detectar anomalías de la mucosa en la CU temprana, sin embargo, es de elección en aquellos con CU y dolor abdominal agudo, fiebre o signos peritoneales para excluir una complicación. El hallazgo principal en la CU es el aumento del grosor de la pared colónica de 8 mm en promedio (Deepak & Bruining, 2014). La tomografía computarizada y la resonancia magnética tienen una sensibilidad menor que el enema de bario en la detección de una enfermedad mucosa temprana sutil, pero son equivalentes en la enfermedad establecida y severa (Mowat et al., 2011).

La colonografía por resonancia magnética ha demostrado ser una técnica no invasiva sin irradiación con una aproximación diagnóstica precisa para la evaluación de la actividad de la CU, usando un índice simplificado para detectar la actividad por Resonancia Magnética (que evalúa edema, adenopatías, signo del peine que es la dilatación segmentaria de los vasos rectos en un asa intestinal) mayor o igual a 2, tiene una S del 83% y una E del 82% (Ordás et al., 2013).

Clasificación de la actividad.

Los instrumentos para medir el grado de actividad varían en sus parámetros, algunos toman en consideración parámetros clínicos, endoscópicos y/o histológicos, sin embargo, en general las clasificaciones son inespecíficas, por lo que en presencia de otros trastornos (p.ej. síndrome de intestino irritable) se podrían obtener puntuaciones elevadas, además muy pocos instrumentos han tenido evaluaciones prospectivas (Osterman & Lichtenstein, 2017).

Cuando se usan los scores de actividad, la actividad endoscópica e histológica se correlacionan de forma cercana en la enfermedad severa e la enfermedad inactiva, pero existen disparidades en cuanto a la enfermedad leve, y se ha demostrado una sensibilidad más alta en la graduación histológica que en la graduación endoscópica, de hecho, existe una pobre correlación entre la extensión determinada por la imagen de colonoscopia y la extensión determinada por hallazgos histológicos de la enfermedad ($r = 0,39$) (Lemmens et al., 2013) (Feagins, Melton, Iqbal, Dunbar, & Spechler, 2013).

Evaluar la actividad de forma objetiva es crucial para guiar el manejo clínico y predecir los objetivos a largo plazo (Gajendran et al., 2019).

Los términos que se puede usar para la evaluación de la actividad de la CU se describen en la Tabla 2.

Uno de los instrumentos más usados es el de Truelove y Witts (Osterman & Lichtenstein, 2017), un defecto de esta escala es que es más aplicable en pacientes con colitis extensa, sin embargo, es la escala mejor validada y más comúnmente usada (Gajendran et al., 2019), el Índice se describe en la Tabla 2.

Tabla 2: Definición de términos en la evaluación de la actividad de la Colitis Ulcerativa

Remisión clínica o sintomática: se determina con una frecuencia normal de las heces (para las guías de Toronto ≤ 3 /día), ausencia de sangrado rectal y ausencia de urgencia. Se usa en la práctica clínica.

Remisión completa: Incluye una remisión sintomática (frecuencia normal de las deposiciones, ausencia de sangrado rectal, ausencia de urgencia) y endoscópica (aparición endoscópica de la mucosa colónica normal o quiescente) por tanto, requiere una documentación de la curación de la mucosa.

La curación endoscópica de la mucosa involucra una mucosa normal, borrosidad vascular o cambios crónicos (como pólipos inflamatorios, cicatrices) sin friabilidad. Se usa en ensayos clínicos.

Registro de la remisión: cese de sangrado rectal y un score de Mayo o de Índice de Actividad de la Enfermedad para Colitis Ulcerativa (Basado en el Score de Truelove y Witts) de 0 a 1. Se usa en ensayos clínicos.

Respuesta: recuperación clínica o endoscópica y mediante la medición del índice de actividad que se usó en el ensayo clínico. Usualmente en los ensayos clínicos se considera como respuesta más del 30% de mejoría en el índice de actividad con menor sangrado rectal y mejoría en los scores de endoscopia.

Recaída: Exacerbación de los síntomas (sangrado rectal, aumento en el número de deposiciones y a la sigmoidoscopia un hallazgo de anomalías en la mucosa) en un paciente con remisión clínica.

Recaída temprana: 3 meses después de alcanzar la remisión con tratamiento.

Recaída infrecuente: menor o igual a 2 episodios al año

Recaída frecuente: más de 2 episodios al año

Recaída continua: síntomas persistentes sin que se haya alcanzado la remisión.

Colitis refractaria a esteroides: si los síntomas no mejoran con una dosis de 40 mg de prednisona al día, administrados vía oral al menos 2 semanas o esteroides intravenosos al menos por 1 semana.

Colitis dependiente de esteroides: si en los pacientes no se puede disminuir la dosis de corticosteroides por bajo una dosis que tenga una equivalencia a 10 mg de prednisona al día, dentro de 3 meses de haber iniciado los corticoides sin una enfermedad recurrente activa (F. Magro et al., 2013).

Colitis refractaria a inmunomoduladores: cuando existe actividad o recaída de la enfermedad, pese al uso de tiopurinas (Azatioprina 2 a 2,5 mg/Kg/día o 6 – mercaptopurina 1 a 1,5 mg/Kg/día) por al menos 3 meses.

Falla 5 – ASA: Incapacidad para lograr y mantener una remisión completa libre de corticoides a pesar del tratamiento óptimo por vía oral, rectal o su combinación con terapia 5 – ASA.

Falla de Tiopurinas: Incapacidad para una remisión completa sin la necesidad de corticoides, a pesar de la optimización de la dosis.

Falla biológica:

Falla primaria: incapacidad para lograr una remisión completa sin la necesidad de corticoides a pesar de la optimización de la dosis.

Falla secundaria: incapacidad para mantener una recisión completa libre de corticoides después de lograr una respuesta sintomática.

Fuente:

- Bressler, B., Marshall, J. K., Bernstein, C. N., Bitton, A., Jones, J., Leontiadis, G. I., ... Williams, C. (2015). Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology*, 148(5), 1035-1058.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.001>.
- Ko, C. W., Singh, S., Feuerstein, J. D., Falck-Ytter, C., Falck-Ytter, Y., Cross, R. K., ... Weizman, A. (2019). AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 156(3), 748-764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>.
- Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A. P., Ng, N., Umapathy, C., ... Hashash, J. G. (2019). A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month: DM*. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>

Elaborado por: Dra. Verónica Fierro C.

Tabla 3 Índice de Truelove y Witts

	Leve	Moderada	Severa
Deposiciones con sangre al día	< 4	4 o más si	> 6 y
Frecuencia cardiaca	< 90	≤ 90	> 90 o
Temperatura	< 37,5	≥ 37,8	> 37,8 o
Hemoglobina	> 11,5	≥ 10,5	< 10,5 o
VSG	< 20	≤ 30	> 30 0
PCR	Normal	≤ 30	> 30

Fuente: Ko, C. W., Singh, S., Feuerstein, J. D., Falck-Ytter, C., Falck-Ytter, Y., Cross, R. K., ... Weizman, A. (2019). AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 156(3), 748-764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>.

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Por otro lado, el Score de Mayo y el índice de actividad de la enfermedad de la Colitis Ulcerativa (IAECU) combinan parámetros clínicos (número de deposiciones, hemorragia rectal), endoscópicos y la evaluación del médico. Ninguna escala ha sido formalmente validada (Osterman & Lichtenstein, 2017).

La puntuación endoscópica de Mayo (subpuntuación endoscópica de Mayo) evalúa la etapa de colitis ulcerosa, basándose en la exploración endoscópica (Hallazgos endoscópicos de la puntuación completa de Mayo) y puede utilizarse por sí sola.

La siguiente tabla muestra la decodificación de los hallazgos endoscópicos, con algunas imágenes de ejemplo.

Tabla 4 Score endoscópico de Mayo

Score	Hallazgos en la mucosa intestinal
Mayo 0	Mucosa normal enfermedad inactiva
Mayo 1	Actividad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)
Mayo 2	Actividad moderada (eritema marcado, pérdida del patrón vascular, friabilidad, erosiones)
Mayo 3	Actividad severa (Sangrado espontáneo, ulceraciones largas)

Fuente: Italian Group for the study of the Inflammatory Bowel Disease. (2016, octubre 15). Info MAYO | Partial. Recuperado 19 de noviembre de 2019, de IG-IBD Scores Calculators in Gastroenterology website: <https://www.igibdscores.it/en/info-mayo-endoscopic.html>

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Los pacientes individuales pueden tener una actividad similar de la enfermedad, pero diferir en el perfil de riesgo para diferentes resultados. La mayoría de pacientes tiene periodos de actividad o remisión. Aunque en general los pacientes con una actividad leve a moderada requieren menos frecuentemente una colectomía, ciertas características clínicas

pueden predecir un curso agresivo de la enfermedad, como: edad menor a 40 años al momento del diagnóstico, enfermedad extensa, actividad endoscópica severa (presencia de úlceras profundas), manifestaciones extraintestinales y marcadores de inflamación elevados (como la VSG o la PCR) (Bressler, Marshall, et al., 2015) (Ko et al., 2019, p.)

En una publicación reciente, la American Gastroenterological Association propone la clasificación del grado de actividad de la CU como: actividad leve a moderada, y actividad moderada a severa basado en los criterios de Truelove & Witts y en el Score de la Clínica Mayo (Ko et al., 2019, p.):

Leve a moderada:

Menos de 4 a 6 deposiciones por día

Sangrado rectal leve a moderado

Ausencia de síntomas constitucional

Baja carga inflamatoria general

Ausencia de características clínicas de alta actividad inflamatoria

Moderada a severa

Más de 6 deposiciones por día

Sangrado rectal prominente

Mayor carga inflamatoria general

Además de la clasificación en leve, moderada y severa, se debe tener presente la colitis fulminante y el megacolon tóxico, ambas son entidades de diagnóstico clínico. La colitis fulminante se caracteriza por fiebre mayor a 38.3°C, frecuencia cardíaca mayor a 120 lpm, leucocitosis mayor a 10500, anemia, distensión abdominal y signos de peritonitis, y se suma el diagnóstico de megacolon tóxico cuanto se evidencia una distensión del colon transversal mayor a 6 cm, y afectación sistémica con deshidratación, hipotensión, alteración del estado de conciencia o anomalías electrolíticas, esto implica una disrupción de la función neuromuscular del colon que llega a su dilatación y perforación (Osterman & Lichtenstein, 2017) (Gajendran et al., 2019).

Tratamiento.

Los hallazgos detectados a la endoscopia no se relacionan necesariamente con los síntomas (Osterman & Lichtenstein, 2017), tanto la severidad de la enfermedad como su extensión anatómica son criterios para seleccionar el tratamiento apropiado (Ko et al., 2019, p.).

En general, si la enfermedad está más allá de la flexura esplénica del colon, se considera “distal” y entra dentro de la terapia tópica. Si se extiende proximal a la flexura esplénica entonces se indica la terapia sistémica.

Aquellos pacientes con una CU severa (Índice de Truelove and Witts) deben ser hospitalizados.

Los objetivos del tratamiento son:

- Una mejor calidad de vida

- Lograr una remisión libre de corticoides
- Minimizar el riesgo de cáncer

Enfermedad Leve a Moderada.

Proctitis Ulcerativa.

Inducción de la remisión: La terapia con 5-ASA tópica alcanza una remisión hasta en 90% de pacientes con proctitis y proctosigmoiditis, esta tasa alcanza el 93% en el caso de enemas de Mesalazina (MacDermott, 2019).

La primera línea de tratamiento incluye a las formulaciones tópicas de 5 – ASA (aminosalicílicos), no existe diferencia en cuanto a formulación y efectividad. En la proctitis se inicia con supositorios tópicos que son más efectivos localmente y alcanzan una mayor concentración en la mucosa rectal frente a la terapia oral (Gajendran et al., 2019), alcanzan una respuesta más precoz y requiere una dosis menos frecuente (MacDermott, 2019).

En pacientes con una proctitis ulcerativa leve a moderada que eligen la terapia rectal sobre la terapia oral, se sugiere supositorios de Mesalazina (Bressler, Marshall, et al., 2015) (Ko et al., 2019), 1 gramo dos veces al día, tomando en consideración que los supositorios son efectivos únicamente en los primeros 5 a 8 cm distales al recto (MacDermott, 2019).

Mantenimiento de la remisión: La terapia de mantenimiento se recomienda en aquellos que tiene más de una recaída al año, (Gajendran et al., 2019), no se recomienda en los

pacientes con un primer episodio de proctitis ulcerativa que responde al tratamiento (MacDermott, 2019).

Si se alcanzó la remisión con 5-ASA tópico se recomienda que el régimen de mantenimiento sea con supositorios 5-ASA. Si se alcanzó la remisión con 5-ASA oral o se tienen múltiples recaídas con la terapia tópica se debe tratar con 5-ASA oral para mantener la remisión (Gajendran et al., 2019).

La discontinuación del tratamiento se considera si la remisión estuvo presente por 2 años y son reacios a tomar la medicación (MacDermott, 2019).

Los pacientes intolerantes a las formulaciones 5-ASA se pueden beneficiar del uso de corticoides en supositorios (que actúan también en los primeros 5 a 8 cm del recto distal) (MacDermott, 2019).

Proctosigmoiditis ulcerativa.

Inducción de la remisión: En la proctosigmoiditis ulcerativa izquierda leve a moderada o proctitis, se sugiere usar enemas de Mesalazina (o supositorios) antes que Mesalazina oral, a una dosis de 4 g una o dos veces al día. La Mesalazina en enemas ha demostrado ser superior a la terapia oral o con esteroides tópicos en cuanto a eficacia y a perfil de efectos secundarios (MacDermott, 2019) (Ko et al., 2019) según la bibliografía se pueden combinar con supositorios de Mesalazina (MacDermott, 2019).

La mejoría sintomática completa puede tomar 6 semanas o más, por tanto se recomienda continuar el tratamiento por 6 a 8 semanas con una titulación gradual y discontinuación si es tolerada (MacDermott, 2019).

Si no existe respuesta a la medicación 5-ASA tópica en 4 a 6 semanas, se puede combinar con terapia oral de 5-ASA (evitando la Sulfasalazina en pacientes con artritis), en cuanto a la combinación con esteroides tópicos, aunque hay poca evidencia para realizar esta recomendación. La medicación oral en los casos leves se inicia a bajas dosis y se aumentan hasta la dosis máxima efectiva tolerada; mientras que aquellos pacientes con síntomas moderados, con terapia corticoide previa, recaídas frecuentes, previamente tratados con Mesalazina oral, terapia rectal o múltiples medicamentos, se pueden beneficiar de una dosis inicial oral más alta. Si hay una falla de respuesta a la combinación con 5-ASA oral y 5-ASA / corticoides tópicos, se requiere la terapia con corticoides orales (MacDermott, 2019).

Los pacientes con intolerancia a los enemas de retención tienen como alternativa terapéutica los preparados 5-ASA en espuma si están disponibles (MacDermott, 2019). En pacientes con proctosigmoiditis leve a moderada o proctitis que está siendo tratada con terapia rectal que son intolerantes o refractarios a los supositorios de Mesalazina, se sugiere el uso de terapia corticoide más que la ausencia de terapia para la inducción de la remisión (Ko et al., 2019).

Los pacientes con intolerancia a las formulaciones 5-ASA podrían beneficiarse del uso de espumas o enemas de esteroides dos veces al día en combinación con supositorios de

esteroides, si hay respuesta se puede titular hasta lograr un régimen de una vez en la noche (MacDermott, 2019).

Mantenimiento de la remisión: La terapia de mantenimiento y su discontinuación tiene las mismas indicaciones que en los pacientes con proctitis, revisadas anteriormente.

Si se alcanzó la remisión con 5-ASA tópico se recomienda que el régimen de mantenimiento sea con enemas 5-ASA cada noche. Se debe evitar en mantenimiento con terapia esteroidea (MacDermott, 2019).

Si se alcanzó la remisión con 5-ASA tópico se recomienda que el régimen de mantenimiento sea con supositorios 5-ASA. Si se alcanzó la remisión con 5-ASA oral o se tienen múltiples recaídas con la terapia tópica se debe tratar con 5-ASA oral para mantener la remisión (Gajendran et al., 2019).

Colitis Extensa o del Lado Izquierdo.

Inducción de la remisión: La primera línea de tratamiento son los enemas 5-ASA > 1g/día combinados con 5-asa oral (Bressler, Marshall, et al., 2015) (Gajendran et al., 2019) (Ko et al., 2019), los enemas son preferidos a la terapia con supositorios para alcanzar la flexura esplénica del colon. La terapia oral 5-ASA no hay demostrado ser mejor que 5-ASA tópico en términos de inducción de remisión o tiempo de remisión, pero la combinación oral más tópica es más efectiva que cualquier de ellas sola. En una colitis activa leve a moderada, la preparación 5 – ASA oral varía según la guía: dosis entre 2 a 4,8 g / día (Bressler, Marshall, et al., 2015), dosis estándar oral de Mesalazina (2 a 3 g/día) o prodrogas 5-ASA, antes que una dosis baja de Mesalazina, Sulfasalazina o no tratamiento y

dosis mayor a 3 g si existe una respuesta subóptima (Ko et al., 2019) de 4,8 g/ día (Gajendran et al., 2019).

En pacientes que se tratan con Mesalazina oral, se sugiere usar una dosis al día antes que múltiples dosis al día (Bressler, Marshall, et al., 2015) (Ko et al., 2019).

En la CU leve a moderada se sugiere la dosis estándar oral de Mesalazina o prodrogas 5-ASA, antes que budesónida MMX o la liberación controlada ileal de budesónida para la inducción de la remisión (Ko et al., 2019).

Los medicamentos 5-ASA ejercen su efecto en 2 a 4 semanas y son efectivos en 40 a 80% de los pacientes (MacDermott, 2019), pero la remisión sintomática puede tomar hasta 8 semanas (Gajendran et al., 2019).

En caso de intolerancia a la sulfasalazina, se ha reportado que hasta un 80% de estos pacientes son capaces de tolerar otras formulaciones de 5-ASA, comparada con sulfasalazina, Mesalazina tiene una eficacia similar pero con menos efectos adversos (Gajendran et al., 2019).

En la CU leve a moderada no se recomienda el uso de probióticos (Bressler, Marshall, et al., 2015). (Ko et al., 2019).

En la CU leve a moderada sin infección por *Clostridium difficile*, se recomienda que el trasplante de microbiota fecal se realice en el contexto de un ensayo clínico (Bressler, Marshall, et al., 2015) (Ko et al., 2019, p.).

Un metaanálisis mostró que 5-ASA tópicos son más efectivos que los corticoides tópicos para la remisión sintomática, endoscópica o histológica, sin embargo los corticoides tópicos (en espuma o supositorios) están indicados como una opción de segunda línea en aquellos con una respuesta inadecuada o que son intolerantes a 5-ASA tópicos (Bressler, Marshall, et al., 2015) (Gajendran et al., 2019). En pacientes que tomaban de inicio 5 – ASA que alcanzaron la remisión con corticoides orales, se sugiere una preparación 5 – ASA de al menos 2 g / día mientras se evalúa la remisión completa libre de corticoides (Bressler, Marshall, et al., 2015).

En una CU leve a moderada refractaria para optimizar la administración de 5 – ASA oral y rectal, se sugiere adicionar prednisona oral o budesónida MMX (Ko et al., 2019).

Los corticoides orales están indicados si el sangrado rectal está presente por más de 10 a 14 días o si la remisión completa no se ha alcanzado luego de 40 días de terapia. La elección corticoide oral inicial recomendada en Budesonida MMX 9 mg al día durante 8 semanas (más efectiva en la remisión clínica y endoscópica), esta formulación de Budesonida usa una tecnología de liberación colónica para extender su liberación a lo largo del colon (S. Danese, Siegel, & Peyrin-Biroulet, 2014) (Fernando Magro et al., 2017) (MacDermott, 2019). Ante la ausencia de respuesta a Budesonida oral, otra alternativa es Prednisona oral que ha demostrado ser más efectiva que la Sulfasalazina dentro de las 2 semanas de terapia, a una dosis de 40 mg al día, los corticoides deben ser titulados hasta su discontinuación después de la estabilidad del pacientes por 2 a 4 semanas, la titulación se realiza en 8 semanas con la disminución de 5 a 10 mg cada semana hasta alcanzar una dosis de 20 mg y luego se procede a una disminución de 2.5 mg cada semana. Un retiro

más precoz del corticoide se asocia con una insuficiencia adrenal (Kornbluth & Sachar, 2010) (MacDermott, 2019)

En los pacientes que son refractarios a 5-ASA y corticoides en máximas dosis se sugiere una evaluación para determinar la causa de la persistencia de los síntomas entre ellas: un diagnóstico alternativo o concomitante, la ausencia de adhesión a la terapia por parte del paciente o el compromiso extenso del colon a pesar del uso de una terapia a dosis óptimas con 5-ASA oral y tópica y corticoides orales y sistémicos en quienes se puede requerir tratamiento con un agente inmunomodulador (ciclosporina) o biológico como Infliximab (MacDermott, 2019) (Gajendran et al., 2019).

Mantenimiento de la remisión: se recomienda en todos los pacientes con colitis del lado izquierdo, colitis extensa o pancolitis una vez que se alcanza la remisión.

Los pacientes que alcanzan la remisión con 5-ASA deben continuar con la misma medicación para mantener la remisión (Bressler, Marshall, et al., 2015) (Gajendran et al., 2019). Una opción es 5-ASA oral 3 a 3.6 g/día (MacDermott, 2019).

Sin embargo, si existen factores de pobre pronóstico como: edad de inicio joven, colitis extensa, úlceras profundas, que requieren 2 o más ciclos de esteroides en un año o que tienen dependencia esteroidea, las guías de Toronto sugieren el tratamiento con tiopurinas o biológicos (anti-TNF- α o anti-integrinas) (Bressler, Marshall, et al., 2015).

Si la remisión se alcanzó con corticoides se recomienda como opciones de mantenimiento 5-ASA, tiopurinas o biológicos (Gajendran et al., 2019).

No es recomendable la utilización de corticoides por vía oral para mantener la remisión completa, por su ineffectividad para esta indicación y los efectos adversos asociados (Bressler, Marshall, et al., 2015).

Otras drogas para el tratamiento sintomático.

En pacientes con una diarrea intermitente leve sin signos de toxicidad sistémica, los antidiarreicos puede ser beneficiosos, en especial para disminuir los episodios nocturnos. La elección terapéutica es la Loperamida por su seguridad y eficacia (MacDermott, 2019).

El dolor abdominal en un episodio de colitis activa leve sin signos de toxicidad sistémica puede tratarse con anticolinérgicos (hioscina), se debe evitar el uso de opiáceos que pueden enmascarar los signos y síntomas de un abdomen agudo y por su potencial adictivo. Los AINEs pueden exacerbar una EII (MacDermott, 2019).

Enfermedad Moderada a Severa.

El tratamiento es multidisciplinario e involucra una terapia médica agresiva, un soporte nutricional adecuado, consulta temprana con un cirujano colorrectal si se sospecha un megacolon tóxico.

Terapia de remisión: En aquellos con una CU activa moderada a severa, se recomienda la terapia oral corticoide como primera línea de terapia (Bressler, Marshall, et al., 2015), 40 mg de prednisona al día o esteroides intravenosos (100 mg de hidrocortisona cada 8 horas o 20 mg de metilprednisolona cada 8 horas) (Gajendran et al., 2019).

En una revisión sistemática la respuesta a glucocorticoides fue del 67%, 27 pacientes requirieron una colectomía (M. A. Peppercorn, 2019).

La recomendación de combinación con altas dosis de 5-ASA (Mesalazina 4,8 g/día) o terapia tópica combinada con 5-ASA o esteroides no se apoya en ensayos clínicos randomizados, pero hay reportes de mejoría sintomática (M. A. Peppercorn, 2019).

Si la enfermedad no se controla adecuadamente se deben evitar las dosis repetidas de ciclos de corticoides y considerar el escalamiento de la terapia (Ko et al., 2019, p.). El 10% de pacientes requiere inmunomoduladores o terapia biológica para lograr controlar la enfermedad (Ko et al., 2019, p.). Es importante identificar a los pacientes que tiene características sugestivas de una evolución agresiva pues estos podrían beneficiarse de una terapia inicial más agresiva o de intensificación de la terapia más temprana si los síntomas no se controlan adecuadamente (Ko et al., 2019, p.).

Por tanto, ante la ausencia de respuesta la siguiente opción es la terapia biológica, las drogas anti-TNF han demostrado ser efectivas, el agente más ampliamente usado es Infliximab. La combinación Azatioprina + Infliximab ha demostrado ser más efectiva que Azatioprina o Infliximab separadas, para lograr la remisión clínica y la curación endoscópica a la semana 16 (Panaccione et al., 2014). Si estos medicamentos fallan, otra opción es Vedolizumab que es una molécula inhibidora de antiadhesión y actúa bloqueando la integrina $\alpha4\beta7$ en el intestino (Feagan et al., 2013) (J.-F. Colombel et al., 2017).

Algunos pacientes requieren el uso de antibióticos (Ciprofloxacino + Metronidazol) en especial si existe fiebre de alto grado, leucocitosis con un conteo de neutrófilos inmaduros mayor a 700/mcL y signos de peritonismo o megacolon, no se indica en paciente con una colitis severa sin signos de toxicidad sistémica (M. A. Peppercorn, 2019). El uso de corticoides no debe retrasarse hasta obtener el resultado de los cultivos (Mowat et al., 2011).

No se indica el reposo intestinal en ausencia de una enfermedad fulminante, si hay malnutrición se indica el soporte enteral (se requieren ácidos grasos de cadena corta para el metabolismo y reparación de las células epiteliales del colon). Se debe discontinuar otra terapia como anticolinérgicos, antidiarreicos, AINEs u opiáceos por el riesgo de inducir un megacolon tóxico (M. A. Peppercorn, 2019).

Terapia de mantenimiento: Los pacientes que usaron terapia de inducción con corticoides, deben ser intercambiados a una dosis equivalente de corticoide oral para en 3 a 5 días y continuar por 2 a 4 semanas de estabilidad para iniciar la titulación progresiva para evitar una insuficiencia adrenal, luego se puede hacer la transición a tiopurinas (5-ASA) (M. A. Peppercorn, 2019).

Se considera a un paciente con una CU dependiente de corticoides, si no es posible la titulación a menos de 10 gramos dentro de 3 meses del inicio de corticoides sin enfermedades intercurrentes, o si ocurre una recaída dentro de los 3 meses de discontinuar los corticoesteroides. Los pacientes con una CU dependiente de corticoides, con una CU con 2 recaídas que requieran corticoides en 12 meses a pesar de una dosis óptima de 5-ASA oral o aquellos que no toleran la medicación 5-ASA debe ser tratado con azatioprina

o un anti-TNF para mantener la remisión (Ordás et al., 2013) (Timmer, Patton, Chande, McDonald, & MacDonald, 2016).

Los pacientes que usan terapia biológica para inducir la remisión deben continuar con la misma droga, ya sea un agente anti-TNF- α o Vedolizumab. Los agentes anti-TNF- α son considerados los agentes más efectivos para el mantenimiento de la remisión de la CU (Gajendran et al., 2019).

En la actualidad no hay evidencia confiable para guiar la elección de un agente biológico sobre otro, en un metaanálisis Infliximab, Adalimumab, Golimumab y Vedolizumab fueron mejores que el placebo, hasta el momento no hay estudios comparativos de un agente sobre otro (Silvio Danese et al., 2014)

Colitis Ulcerativa Fulminante.

Esta entidad se caracteriza por la presencia de una CU severa con más de 10 deposiciones al día, sangrado continuo, dolor abdominal agudo, distensión y síntomas sistémicos de toxicidad (fiebre y anorexia). Estos pacientes están en riesgo de desarrollar un megacolon tóxico o una perforación intestinal (M. A. Peppercorn, 2019). Otras revisiones aumentan otros criterios como 6 o más deposiciones con sangre al día y uno de los siguientes: frecuencia cardíaca mayor a 90, temperatura mayor a 37.8°C, hemoglobina < 10.5 g/dL o VSG > 30 mm/h (A. Dignass et al., 2012).

La piedra angular del tratamiento corresponde a los corticoides intravenosos (Metilprednisolona a una dosis de 20 mg cada 8 horas o Hidrocortisona 100 mg 4 veces al día) con una tasa de respuesta del 65% (Gajendran et al., 2019), si no hay respuesta a los 3

días, la terapia de rescate se realiza con Ciclosporina o Infliximab, ambas igualmente eficaces (Laharie et al., 2012) (Duijvis et al., 2016). Ante la ausencia de respuesta, se debe realizar una colectomía sin demora con un bajo umbral, puesto que el retraso en la cirugía aumenta las complicaciones postoperatorios y la mortalidad después de 7 días (Laharie et al., 2012) (Duijvis et al., 2016).

Otras importantes medidas terapéuticas incluyen: líquidos intravenosos, reemplazo electrolítico, tratamiento antibiótico de amplio espectro (Ciprofloxacino más Metronidazol), si existe dilatación intestinal descompresión con una sonda nasogástrica, no mantener en NPO, apoyo nutricional, sigmoidoscopia flexible para descartar la infección por citomegalovirus, coprocultivo y toxina para *Clostridium difficile*, profilaxis antitrombótica con enoxaparina, soporte nutricional, mantener la Hemoglobina sobre 8 g/dL y evitar anticolinérgicos, opioides y AINEs (Autenrieth & Baumgart, 2012) (Lynch et al., 2013) (A. U. Dignass et al., 2015).

Indicaciones de Tratamiento Quirúrgico.

Entre las indicaciones de cirugía electiva se encuentran: la falla en el tratamiento médico, cáncer colorrectal o lesiones displásicas irresecables por vía endoscópica (Laine et al., 2015).

Entre las indicaciones de cirugía quirúrgicas de emergencia se encuentran: perforación, hemorragia incontrolable, enfermedad fulminante con falla en la terapia médica y megacolon tóxico (Laine et al., 2015).

Monitorización de la Colitis ulcerativa.

Para el seguimiento de la enfermedad activa en la CU, la colonoscopia con biopsias es la prueba estándar. El tiempo de realización del estudio en pacientes que responden al tratamiento clínico, la curación de la mucosa debe determinarse endoscópicamente o mediante Calprotectina fecal en **3 a 6 meses** después del inicio de la terapia, sin embargo, dependerá de la clínica y la terapia elegida. (Maaser et al., 2019).

La reevaluación endoscópica.

Se realiza cuando recaída severa, actividad persistente de la enfermedad, nuevos síntomas inexplicables y antes del cambio de tratamiento. Se emplea la sigmoidoscopia para la mayoría de pacientes (Maaser et al., 2019).

Enfermedad de Crohn

Representa un entidad inflamatoria crónica de etiología desconocida que puede afectar todo el tracto gastrointestinal, siendo más frecuentes la afección distal del intestino delgado y proximal del intestino grueso (M. A. Peppercorn & Kane, 2018).

Incidencia.

Existe una alta variación en la presencia de EC considerando la región geográfica, condiciones medioambientales, la inmigración y los grupos étnicos (Gajendran et al., 2018). La incidencia estimada en países occidentalizados es de 5 por cada 100 000 personas (Lichtenstein, Hanauer, & Sandborn, 2009), una revisión sistemática reciente que incluye datos desde 1990 por regiones geográficas estima una prevalencia por 100 000 en Sudamérica de 0.9 en Sao Paulo, Brasil) hasta 41.4 en Southwest, Puerto Rico si se consideran las estimaciones más altas (Ng et al., 2017). La incidencia real está afectada por el sesgo implícito en la incidencia encontrada en los centros de referencia, la falta de criterios estandarizados, el coste de los medios de diagnóstico y la reasignación del diagnóstico a CU (o viceversa) que ocurre hasta en el 9% de pacientes en los 2 primeros años (B. Sands & Siegel, 2017).

Con respecto al sexo la incidencia es ligeramente mayor en mujeres 1.3:1, relación que está invertida en la población pediátrica (B. Sands & Siegel, 2017), en otras revisiones no se ha encontrado diferencias con respecto al sexo (Gajendran et al., 2018). Se observan dos picos de aumento de incidencia con respecto a la edad entre 15 a 30 años y en la séptima década de vida, sin embargo, se reportan casos en cualquier momento de la vida.

Factores de riesgo.

Entre las posibles asociaciones causales se han postulado a microorganismo como Clamidia, Listeria monocitógenas, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas, reovirus, etc. La disbiosis intestinal también puede contribuir a su aparición, secundaria a una disminución de Firmicutes en la microbiota intestinal (B. Sands & Siegel, 2017) y al aumento de Escherichia Coli adherente-invasiva (Gajendran et al., 2018).. Entre los factores asociados con esta desequilibrio se han mencionado una familia numerosa, exposición temprana a mascotas y animales de granja, la lactancia, higiene, dieta y el estrés (Gajendran et al., 2018).

En cuanto al origen genético se ha demostrado que existe una interacción entre la genético y el medio ambiente, incluso en un huésped con la predisposición genética la microbiota no patógena podría provocar una respuesta inflamatoria inapropiada, entre las alteraciones genéticas se ha postulado a la afección en la función de la barrera intestinal, la regulación de factores inmunitarios en la mucosa, la hipersensibilidad de Linfocitos T (B. Sands & Siegel, 2017).

Los genes identificados con una asociación más fuerte son NOD2, IL23R y ATG16L1 (Gajendran et al., 2018). Estudios en gemelos indican un componente genético más determinante en la EC (Gajendran et al., 2018). El riesgo relativo en una familiar de primer grado para desarrollar la enfermedad es de 8 a 10 veces más alto frente a la población en general (Cho & Brant, 2011). En cuanto a la etnia los judíos askenazíes (de Europa del Este) tiene un riesgo de 2 a 4 veces más alto en comparación con los no judíos (B. Sands & Siegel, 2017).

En el trasfondo autoinmune se ha relacionado la interacción entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno, un componente importante de la patología. En estas interacciones se evidencia la producción de IL2 e IL3 y de las citocinas inflamatorias IL1 y TNF que induce la formación de granulomas, activa a los neutrófilos y contribuyen a la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales de los vasos intestinales que permite el paso de los granulocitos y células mononucleares a la mucosa que producen sustancias proinflamatorias y la destrucción tisular (B. Sands & Siegel, 2017).

Entre los factores ambientales se describe que la lactancia materna disminuye el riesgo de una EII, y es más frecuente en personas con un estatus socioeconómico más alta en teoría por la menor exposición a antígenos ambientales (hipótesis de la higiene) (B. Sands & Siegel, 2017).

En cuanto a los fármacos el consumo de AINEs a altas dosis y por larga data, se asocia como un factor desencadenante y agravante de la EII, y la ingesta de antibióticos durante la lactancia y la niñez temprana aumenta el riesgo ya sea por la alteración de la microbiota y la respuesta inmunitaria en desarrollo o por la susceptibilidad del huésped a las infecciones, otros medicamentos implicados con un riesgo potencial para la ocurrencia de la EC son la aspirina (OR 6.14, 95% CI 1.8 – 21.3) y los anticonceptivos orales que aumentan en 1.5 veces el riesgo (B. Sands & Siegel, 2017) (Gajendran et al., 2018).

El consumo de fibra proveniente de las frutas tiene una relación inversa para el desarrollo de la enfermedad (OR 0.59, 95% CI 0.39 – 0.90), en este estudio no se observó una relación con respecto al consumo de fibra proveniente de cereales, granos enteros o legumbres (Ananthakrishnan, Khalili, Konijeti, et al., 2013).

Se ha encontrado que los pacientes con altos de vitamina D tienen un menor riesgo (OR 0.54, 95% CI 0.30 – 0.99) (Ananthakrishnan et al., 2012), mientras que los niveles menores a 20 ng/mL tienen una relación con un aumento de riesgo de EC en la que se requiere hospitalización y cirugía (Ananthakrishnan, Cagan, Gainer, et al., 2013).

A diferencia de la CU, los pacientes que fuman tienen dos veces más riesgo de tener la EC (OR 1.76; 95% CI 1.40 – 2.22), estos pacientes además tienen un inicio más temprano de la enfermedad, mayor requerimiento de inmunosupresores, mayor riesgo de intervenciones quirúrgicas y de recidiva después de la intervención (Gajendran et al., 2018).

El estilo de vida en relación con las interrupción en las horas de sueño (Ananthakrishnan, Long, Martin, Sandler, & Kappelman, 2013), el estrés, ansiedad y depresión (Ananthakrishnan, Khalili, Pan, et al., 2013) tienen que ver con el desarrollo de la enfermedad, las tasas de ansiedad y depresión son de casi el doble en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, con una incidencia del 19 y 21% respectivamente (Mikocka-Walus, Knowles, Keefer, & Graff, 2016). En cambio, la actividad física ha demostrado ser un factor protector con una reducción del riesgo hasta de un 44% en las personas que realizan una actividad física rigurosa (Khalili et al., 2013).

Algunos estudios han demostrado que los pacientes en quienes se ha realizado una apendicectomía por una apendicitis aguda o linfadenitis mesentérica tiene una más alta incidencia de EC, sin embargo esta asociación sigue siendo debatida (Gajendran et al., 2018).

Características clínicas.

La mayoría de pacientes presentará un curso intermitente y crónico de la enfermedad. La diarrea crónica es la referencia clínica más frecuente de la enfermedad activa, aunque podría estar ausente en algunos pacientes o fluctuar en el tiempo (M. A. Peppercorn & Kane, 2018) (Lichtenstein et al., 2018a). El dolor abdominal cólico, intermitente o continuo es una características frecuente sin importar la distribución de la enfermedad y puede llegar a ser intenso (M. A. Peppercorn & Kane, 2018). La presencia de sangrado rectal evidente es infrecuente y la hemorragia aguda es muy rara. Los síntomas inespecíficos como la pérdida de peso de 10 al 20% y fiebre que generalmente es de bajo grado son comunes y pueden ser los únicos síntomas en la presentación inicial, sin embargo si la pérdida de peso es desproporcionada con respecto a la enfermedad debe sospecharse una causa neoplásica y una fiebre de alto grado debe iniciar la búsqueda de un absceso intraabdominal o un proceso infeccioso (B. Sands & Siegel, 2017) (Gajendran et al., 2018) Dado que los pacientes pueden experimentar síntomas leves e inespecíficos el diagnóstico puede retrasarse más de 2 años (B. Sands & Siegel, 2017).

La localización de la EC tiene a ser estable, pero puede extenderse en el 6 al 14% de pacientes en el transcurso del tiempo (Lichtenstein et al., 2018a).

Presentación típica.

En la afectación del fleon, los síntomas son insidiosos y puede debutar como una obstrucción intestinal secundaria o a una estenosis fibrosa con el subsecuente dolor abdominal cólico intermitente, náusea y vómito, cuando la afectación es extensa e

involucra el yeyuno suele producirse malabsorción y esteatorrea. La exploración física abdominal puede detectar distensión o una masa palpable por los episodios obstructivos.

Por otro lado, si hay una inflamación activa se puede evidenciar anorexia, fiebre, diarrea y pérdida de peso con la referencia de dolor en el cuadrante inferior derecho que simula una apendicitis (B. Sands & Siegel, 2017) (Gajendran et al., 2018).

En la presentación típica de la afectación del colon, el tenesmo es menos frecuente excepto en los casos infrecuentes de proctitis. La gravedad de la diarrea en ocasiones con sangre se correlaciona con la extensión de la colitis y la gravedad de la inflamación (B. Sands & Siegel, 2017).

La naturaleza transmural de la enfermedad conduce a la formación de fisuras y estenosis, aunque estas son manifestaciones más bien tardías de la enfermedad. Las fisuras que terminan en fondos de saco se denominan tractos sinusales mientras que las que se abren a otros órganos cubiertos de un epitelio toman el nombre de fístulas. La serositis produce adherencias entre los órganos intraabdominales, sin embargo la perforación es infrecuente (B. Sands & Siegel, 2017).

Las fístulas entre segmentos del intestino son frecuentes, y suelen ser asintomáticas (M. A. Peppercorn & Kane, 2018). Las fístulas son sintomáticas y pueden causar complicaciones con respecto a su localización y órganos involucrados, por ejemplo si ocurre entre el íleon proximal y el retroperitoneo la formación de un flegmón puede presionar el uréter y producir hidronefrosis alitiásica o un absceso del psoas acompañado de dolor en el flanco derecho, fiebre y marcha antiálgica; si se produce entre el intestino y

la vejiga se pueden evidenciar infección polimicrobianas recurrentes del tracto urinario, neumaturia y fecaluria. El 25% de pacientes tendrá un absceso intraabdominal en algún momento, caracterizada por la presencia de fiebre en picos, dolor abdominal a la palpación y signos de peritonismo (B. Sands & Siegel, 2017).

Las estenosis habitualmente son asintomáticas hasta que el calibre luminal causa una obstrucción parcial que se evidencia por náusea y vómito, dolor abdominal cólico posprandial con el consiguiente miedo a comer, distensión abdominal posprandial, dificultad para canalizar flatos, hasta que se produce la obstrucción completa (Hashash & Regueiro, 2019). Las estenosis tienden a recidivar luego de una resección intestinal (B. Sands & Siegel, 2017).

En la enfermedad perianal precede en un 24% a las manifestaciones intestinales hasta con 4 años (B. Sands & Siegel, 2017). Se puede presentar como:

- Lesiones cutáneas (maceración, úlceras superficiales, abscesos y marcas cutáneas indoloras y grandes conocidas como “orejas de elefante” o dolorosas, duras y sensibles),
- Lesiones del conducto anal (fisuras excéntricas, úlceras o estenosis); o,
- Fístulas perianales presentes en el 15 al 35% de pacientes, cuando se afecta una glándula anal el resultado más frecuente es una fístula perianal baja que es mínimamente sintomática; por otro lado puede ocurrir una fistulización perianal extensa con múltiples aberturas hacia la región perianal, vagina (habitualmente con el antecedente de histerectomía y presencia de leucorrea con salida de gas y heces

por el canal vaginal, dispareunia y dolor perineal), labios mayores, escroto, glúteos o muslos (B. Sands & Siegel, 2017).

Al examen físico la fístula vaginal puede ser difícil de encontrar, pero existe sensibilidad en la pared vaginal posterior.

Presentación atípica:

Afectación gastroduodenal hasta en el 15% de pacientes (M. A. Peppercorn & Kane, 2018), puede darse con un dispepsia por el retraso en el vaciamiento gástrico o un dolor epigástrico secundario a úlcera negativa para *Helicobacter pylori*, o con saciedad precoz, náusea y vómito y pérdida de peso en el caso de una estenosis o edema (B. Sands & Siegel, 2017). La formación de fístulas entre el colon y el duodeno o el estómago se evidencia por vómito fecaloide o diarrea secundaria al sobrecrecimiento bacteriano.

Afectación esofágica se produce en menos del 2% de pacientes, y se presentan con disfagia, odinofagia, dolor torácico subesternal, pirosis y pérdida de peso secundarias a estenosis o fístulas traqueobronquiales (B. Sands & Siegel, 2017).

Afectación orofaríngea: con la presencia de úlceras aftosas (B. Sands & Siegel, 2017).

Afectación apendicular: se caracteriza por la inflamación granulomatosa idiopática focal que simula una apendicitis aguda, tiene un pronóstico favorable pues la tasa de recidiva luego de la apendicectomía es sólo del 6% (B. Sands & Siegel, 2017), una complicación posible es la fístula enterocutánea.

Manifestaciones extraintestinales (Lichtenstein et al., 2018a) (Gajendran et al., 2018) (M. A. Peppercorn & Kane, 2018): entre el 6 al 25% de pacientes tienen una complicación extraintestinal. Y de aquellos que las presentan una cuarta parte tienen más de una manifestación extraintestinal (B. Sands & Siegel, 2017).

Cuando los síntomas aumentan o cambian se sospecha una inflamación persistente, y se estudian otras causas como infecciones, una complicación de su enfermedad de base o una patología funcional. Un resumen de las manifestaciones extraintestinales se presenta en la Tabla 5.

Evolución natural de la enfermedad.

Aproximadamente 25% de pacientes pueden presentarse con colitis, 25% con ileitis y 50% con ileocolitis (M. A. Peppercorn & Kane, 2018). La evolución puede tomar dos formas: una enfermedad fistulosa agresiva o una enfermedad cicatrizante indolente, sin embargo, la diferencia no es siempre clara (Gajendran et al., 2018).

Se ha demostrado que a largo plazo, únicamente el 20 al 30% de pacientes con EC tienen un curso indolente o una enfermedad no progresiva, mientras que hasta el 50% de pacientes presentará alguna complicación intestinal (estenosis, absceso, fístula o flegmón) dentro de los 20 años del diagnóstico (Lichtenstein et al., 2018a). El riesgo de desarrollo de una fístula es del 33% a los 10 años y del 50% a los 20 años del diagnóstico, esta precede el diagnóstico en el 45% de pacientes (Gajendran et al., 2018).

Tabla 5: Manifestaciones extraintestinales de la Enfermedad de Crohn

Sistema afectado	Frecuencia	Observación
Manifestaciones musculoesqueléticas	(20%)	
Hipocratismo digital		
Artropatía pauciarticular	6%	≤ 4 articulaciones afectadas
Artropatía poliarticular	4%	≥ 5 articulaciones afectadas
Rigidez y dolor articular		Afectación asimétrica y migratoria, en su gran mayoría no deformante, FR negativo
Espondilitis anquilosante idiopática	3 – 10%	
Sacroileítis simétrica bilateral	4 – 18%	
Sepsis articular (cadera)		Complicación del absceso del psoas hasta la cápsula acetabular
Necrosis aséptica de la cadera		Con o sin el uso de corticoides
Osteomielitis		Extensión directa de una fístula vs. diseminación hematológica bacteriana
Osteopenia - osteoporosis		
Enfermedades óseas metabólicas		
Manifestaciones oftalmológicas		
Epiescleritis – Escleritis – Iritis		
Uveítis	6%	Requiere una consulta oftalmológica urgente (cefalea, dolor ocular y visión borrosa)
Manifestaciones cutáneas (10%)		Observaciones
Eritema nudoso		Nódulos subcutáneos sensibles, asociado al agravamiento de la enfermedad intestinal

Sistema afectado	Frecuencia	Observaciones
Pioderma gangrenoso		Pápula que progresa a una úlcera con bordes socavados, sin un brote asociado a los síntomas intestinales
Aftas bucales		
Queilitis angular		
Granulomas cutáneos		Retroauriculares, perineales, pies, piernas, pene y vulva
Panarteritis nudosa cutánea		
Epidermolisis ampollosa		
Manifestaciones reumatológicas		
Vasculitis granulomatosa		
Vasculitis leucocitoclástica		
Síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila)		
Periostitis		
Amiloidosis		
Manifestaciones hepatobiliares		
Cálculos biliares		
Colangitis esclerosante primaria	5%	En menor cantidad respecto a la Colitis Ulcerativa, se observa alteración de las pruebas hepáticas, pericolangitis en la biopsia y una colangiografía normal
Esteatosis hepática		
Hepatitis autoinmunitaria		

Manifestaciones renales	Frecuencia	Observaciones
Cálculos de ácido úrico y oxalato		Hiperoxaluria por aumento en la absorción luminal intestinal de oxalato de sodio
Nefropatía membranosa, glomerulonefritis y amiloidosis renal		
Nefritis intersticial		En relación al uso de Mesalazina
Manifestaciones vasculares	Frecuencia	Observaciones
Tromboembolismo venoso / arterial		Estado de hipercoagulabilidad
Otras asociaciones patológicas	Frecuencia	Observaciones
Anemia		Múltiples causas
Amiloidosis secundaria / Sarcoidosis		
Asma – EPOC		Tejido linfocítico asociado a los bronquios
Miocardopatía		Malabsorción intensa
Enfermedad pulmonar intersticial / Pleuropericarditis / endocarditis		
Pancreatitis		En asociación con el uso de Tiopurinas
Pancreatitis granulomatosa / insuficiencia pancreática		
Esclerosis múltiple / Enfermedad celiaca / Artritis reumatoide		

Fuente:

- Peppercorn, M. A., & Kane, S. V. (2018, noviembre). Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults [Base de datos]. Recuperado 31 de marzo de 2019, de www.uptodate.com.

- Sands, B. E., & Siegel, C. A. (2017). Chapter 115. Chron's Disease. En Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: Vol. II (pp. 1990-2022.e10). España: Elsevier.
- Kalla, R., Ventham, N. T., Satsangi, J., & Arnott, I. D. R. (2014). Crohn's disease. BMJ, 349, g6670. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6670>.

Elaborado por: Autora (Fierro,2019)

Se ha descrito que en la EII se pueden presentar periodos de 10 a 20 años de remisión en la enfermedad (67% y 20% respectivamente) (M. A. Peppercorn & Kane, 2019) (M. A. Peppercorn & Kane, 2018), así como también se han identificado factores que pueden determinar un curso más severo de la enfermedad como la edad del paciente al diagnóstico (menor a los 40 años), el grado de lesión de la mucosa (estenosis o úlceras penetrantes), la extensión en el compromiso del intestino y el grado severidad de la enfermedad en el momento inicial, la adiposidad visceral puede ser un marcador para el riesgo aumentado de enfermedad penetrante (M. A. Peppercorn & Kane, 2018) (Lichtenstein et al., 2018a).

Se ha postulado además el índice de Lémann para cuantificar el grado de daño intestinal involucrado que puede provocar complicaciones y una cirugía subsecuente (Lichtenstein et al., 2018a).

Hasta el 80% de pacientes requerirá hospitalizarse en el transcurso de su enfermedad, pero la tasa de hospitalización anual disminuye en los años posteriores a su diagnóstico. El riesgo acumulado de cirugía abdominal mayor a los 10 años en la EC es del 30% luego de la era biológica (Lichtenstein et al., 2018a), el riesgo de una segunda resección en 10 años es también del 30% (Frolkis et al., 2014).

La tasa de mortalidad estandarizada es 1.4 veces más alta que en la población general, las causas de este aumento son la enfermedad gastrointestinal, cáncer gastrointestinal, enfermedad pulmonar y cáncer pulmonar (Lichtenstein et al., 2018a).

Diagnóstico.

Ningún hallazgo individual aislado es específico de la EII, y el diagnóstico debe sustentarse en la combinación de la historia clínica, resultados de serología, apariencia de imagen y endoscópica y en los hallazgos histopatológicos (Gecse & Vermeire, 2018). Además, el trabajo diagnóstico incluye a los mismos diagnósticos diferenciales mencionados en el apartado de CU (causas infecciosas y sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con resecciones intestinales y estenosis), bypass desde una fístula, síndrome del intestino irritable, disfunción del esfínter anorrectal, intolerancia alimentaria, obstrucción o estenosis intestinal, fármacos, además de las patologías formadoras de granulomas (tuberculosis, yersinia y linfoma) (Gajendran et al., 2018) (Lichtenstein et al., 2018a) y de dolor localizado en la fosa iliaca derecha (B. Sands & Siegel, 2017).

Diferenciar la CU y la EC localizada en el colon puede ser complejo, son claves para esta distinción el patrón de afectación en parches, el recto no está comprometido, úlceras en el colon profundas, lineales o serpiginosas, la presencia de estenosis, fístulas o inflamación granulomatosa. Otro hallazgo diagnóstico es la presencia de ileitis en un paciente con colitis extensa (Lichtenstein et al., 2018a).

La evaluación de laboratorio involucra una evaluación de la inflamación, anemia, deshidratación y malnutrición (Lichtenstein et al., 2018a). Un tercio de pacientes presenta

en su biometría hemática: anemia que puede tener múltiples causas (ferropénica, pérdida de sangre, propia de enfermedades inflamatorias, por déficit de vitamina B12 o de folato); la presencia de formas en banda implica una posibilidad de un absceso. El resto de datos analíticos puede ser normal (B. Sands & Siegel, 2017). En los pacientes sintomáticos puede existir una elevación de los marcadores de inflamación, su medición es sensible y se usa para monitorizar la inflamación (respuesta al tratamiento), para predecir el curso de la enfermedad y para clasificar el subgrupo de pacientes (Gajendran et al., 2018). Hasta un 40% de pacientes con EII leve tienen una PCR y VSG normales (Lichtenstein et al., 2018a). La evaluación de PCR tiene un rol más consistente en la monitorización de pacientes tratados con Infliximab para predecir la ausencia de respuesta (S 67%, E 65%), la normalización del PCR con esta terapia a la semana 14 se asocia con una respuesta continua o remisión en la terapia de mantenimiento (Fernando Magro et al., 2014).

Los estudios serológicos no están indicados para establecer el diagnóstico de EII (Mitsuyama et al., 2016). En ensayos clínicos se ha relacionado el anti *Saccharomyces cerevisiae*, con una E del 95% pero una S menor al 50% (Gecse & Vermeire, 2018), otros estudios serológicos mencionados son los anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) y anticuerpos contra CBir1 y OmpC (Gajendran et al., 2018).

El análisis coprológico debe incluir un coprocultivo, busca de huevos y parásitos, toxinas para *Clostridium difficile* antes de los estudios endoscópicos y baritado. Puede encontrarse sangre oculta en heces hasta en el 50% de pacientes (B. Sands & Siegel, 2017).

Las radiografías abdominales permiten la detección de un engrosamiento, obstrucción o perforación intestinal, por tanto es uno de los primeros elementos diagnósticos para la evaluación del paciente con abdomen agudo y antecedente de EC (Gajendran et al., 2018).

La serie gastroduodenal y la enteroclisia con enema de bario permiten reconocer hallazgos anatómicos de la enfermedad como úlceras, patrón de la mucosa desde vellosidades gruesas hasta el aspecto adoquinado, tractos sinusales intramurales, fístulas y estenosis fijas. En presencia de una estenosis secundaria a un espasmo del músculo liso y edema asociado a la inflamación activa, se puede evidenciar “el signo de la cuerda”, que es un segmento intestinal estrechado en medio de asas de intestino notablemente distanciadas (B. Sands & Siegel, 2017). La enteroclisia del intestino delgado tiene una S del 95% y una E del 96% en la determinación de la afección del intestino delgado comparado con la enteroclisia por resonancia magnética, sin embargo su especificidad es del 80% para la detección de fístulas y abscesos intraabdominales comparado con los hallazgos intraoperatorios (Gajendran et al., 2018).

El ultrasonido transabdominal es útil en el descarte de otras etiologías de dolor en el abdomen como los trastornos biliares y ginecológicos, y para el drenaje de abscesos guiado por ecografía, el hallazgo más confiable que puede aportar el ultrasonido en la EC es el aumento en el grosor de la pared del intestino (> a 3 mm) (Gajendran et al., 2018). El ultrasonido Doppler color y de contraste aumentado provee una información detallada acerca de la vascularidad de pared y extraintestinal en los pacientes con EC (Strobel, Goertz, & Bernatik, 2011). La elastografía por ultrasonido podría ser útil para evaluar las estenosis intestinales (B. Sands & Siegel, 2017).

Las técnicas endoscópicas permiten observar y documentar el aspecto de la mucosa, la extensión / localización y obtener biopsias. Se recomienda tomar biopsias incluso de la mucosa sana para identificar la extensión de la enfermedad, además un objetivo de la terapia es la curación de la mucosa durante la terapia médica (scores endoscópicos) y la evaluación del íleo para determinar la recurrencia endoscópica postoperatoria después de un año (Lichtenstein et al., 2018a).

La endoscopía digestiva alta se indica únicamente en pacientes con síntomas y signos digestivos superiores (Annunziata, Caviglia, Papparella, & Cicala, 2012).

En cuanto a la colonoscopia, siempre debe intentarse la canulación y biopsia del íleon terminal pues aumenta la sensibilidad y especificidad del examen, la precisión diagnóstica aumenta además cuando se toman múltiples biopsias tanto de la pared intestinal afectada como de la sana en el colon derecho, izquierdo y recto. (Gajendran et al., 2018) (M. A. Peppercorn & Kane, 2018).

En la enfermedad temprana se pueden observar una mucosa normal o con úlceras aftosas puntiformes pequeñas (Figura 5), en la enfermedad moderada las úlceras se unen aumentando de tamaño volviéndose estrelladas (Figura 7), con la progresión se pueden observar el aspecto adoquinado, úlceras lineales, serpiginosas (Figura 6) y el estrechamiento intestinal. La afectación segmentaria del intestino un hallazgo importante para la realización del diagnóstico (Gajendran et al., 2018) y los pseudopólipos pueden ser un hallazgo frecuente también en la EC (M. A. Peppercorn & Kane, 2018).

Los pacientes con un compromiso colónico tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal, tomando en consideración: la duración de la enfermedad, el grado de extensión, el antecedente de colangitis esclerosante primaria (CEP), la referencia de familiares con cáncer colorrectal y la severidad de la inflamación colónica (Lichtenstein et al., 2018a). De igual forma, los pacientes con un compromiso del intestino delgado tienen un riesgo aumentado (hasta 18 veces mayor) de adenocarcinoma (Laukoetter et al., 2011).

Debe realizarse una colonoscopia de vigilancia en pacientes que tienen un mínimo de 8 años con la enfermedad y un compromiso del 30% o más de su colon. Los pacientes con CEP deben iniciar la colonoscopia de vigilancia en el momento en el que se realiza el diagnóstico independientemente de la distribución de la enfermedad. (Lichtenstein et al., 2018a).

Si existe acceso a un colonoscopio con luz blanca de alta definición, existe evidencia insuficiente que respalde la recomendación de una cromoendoscopia en todos los pacientes (Mohammed et al., 2015) (Iannone et al., 2017).

Los pacientes con EC tienen una incidencia aumentada de otros tipos de cáncer, entre ellos: carcinoma de células escamosas en el año y piel, metaplasia duodenal, cáncer testicular, leucemia, etc. aunque la fuerza de estas asociaciones no es clara (M. A. Peppercorn & Kane, 2018).

El ultrasonido endoscópico del área perianal puede obviar la necesidad de una exploración quirúrgica y es una alternativa en pacientes que no puede tolerar una resonancia magnética (M. A. Peppercorn & Kane, 2018).



Figura 4: Úlceras de aspecto estrellado



Figura 3: Úlceras aftosas pequeñas



Figura 5: Aspecto adoquinado

Fuente: Sands, B. E., & Siegel, C. A. (2017). Aspecto endoscópico de la Enfermedad de Crohn. [Figura], Recuperado de Sands, B. E., & Siegel, C. A. (2017) Chapter 115. Crohn's Disease. En Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: Vol. II (pp. 2023-2061.e12). España: Elsevier.

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

La enteroscopia profunda no se parte de la evaluación de rutina, sin embargo, puede considerarse en pacientes que requieren biopsias adicionales para realizar el diagnóstico. Por otro lado, el procedimiento endoscópico mediante enteroscopia con balón, permite la obtención de biopsias y la dilatación por balón de zonas de estenosis (Tontini, Vecchi, Neurath, & Neumann, 2014).

La cápsula endoscópica puede ser útil para la detección de la enfermedad que afecta al intestino delgado en aquellos con un alto índice de sospecha (valor predictivo negativo del 96%) (B. Hall, Holleran, Costigan, & McNamara, 2013), sin embargo, se debe realizar antes una imagen del intestino delgado y la evaluación de su permeabilidad para disminuir el riesgo de una retención (S.-K. Park et al., 2015). La realización de una videoendoscopia por cápsula no es costo efectiva si existe una colonoscopia y una enterografía por tomografía computarizada o serie gastroduodenal con bario negativas (Levesque et al., 2010).

En su evaluación histológica, el hallazgo distintivo es la inflamación intestinal focalizada, que puede afectar la totalidad de las capas del intestino. En una misma muestra de biopsia puede observarse variabilidad en el grado de inflamación debido a la intercalación de segmentos afectados y sanos (B. Sands & Siegel, 2017).

Hallazgos tempranos: las primeras lesiones son úlceras superficiales pequeñas puntiformes hasta 3 mm rodeadas por un halo eritematoso, asociadas a complejos linfoepiteliales conocidas como úlceras aftosas, estas úlceras pueden ser transitorias, reversibles y ocurren habitualmente en la mucosa normal, sin embargo, puede haber embotamiento de vellosidades en el intestino circundante (B. Sands &

Siegel, 2017). Otro hallazgo temprano son los granulomas no caseificantes, escasos, dispersos y no son exclusivos de la EC. Se encuentra en 10% al 30% de pacientes (Gajendran et al., 2018) (M. A. Peppercorn & Kane, 2018). Pueden estar presentes en el tejido intestinal afectado por úlceras pequeñas y en el sano, en cualquier de las capas intestinales e incluso en los ganglios linfáticos mesentéricos, y se han reportado en tejido extraintestinal (hígado, piel y oculares) (B. Sands & Siegel, 2017).

Hallazgos tardíos: con la cronicidad las úlceras aftosas pueden conglomerarse formando úlceras estrelladas, lineales o serpiginosas de mayor tamaño que pueden extenderse hasta la muscular propia. El aspecto adoquinado ocurre con el entrecruzamiento de úlceras lineales y transversales, con edema submucoso, que encierran áreas de mucosa sana. La característica transmural de la EC por lo general no se aprecia en las muestras de biopsia que son superficiales o focales (B. Sands & Siegel, 2017). La presencia de agregados linfocíticos puede observarse en la submucosa, pero cuando se observan por fuera de la muscular propia es un hallazgo que corrobora la EC, incluso en ausencia de granulomas, pueden encontrarse incluso en la muscular propia (B. Sands & Siegel, 2017). Puede observarse una fibrosis evidenciada por el aumento en el grosor irregular de la pared del intestino que junto con la hipertrofia de la capa muscular de la mucosa contribuye a la formación de estenosis (B. Sands & Siegel, 2017). Por último, se puede encontrar una envoltura grasa sobre la superficie serosa intestinal, secundaria a la hipertrofia del tejido adiposo y mesentérico, secundaria a la inflamación local y a la infiltración transmural de linfocitos (B. Sands & Siegel, 2017). El hallazgo de

metaplasia del píloro en el íleon terminal contribuye al diagnóstico de la EC, y se cree secundaria a un linaje de células asociadas a una úlcera (glándulas papilares, células acinares y proteínas en trébol) (B. Sands & Siegel, 2017).

La tomografía computarizada no muestra alteraciones de la mucosa en estadios tempranos, sin embargo, puede ser útil para la detección y drenaje de abscesos. La resonancia magnética pélvica, es la mejor prueba para evaluar la enfermedad perianal y los abscesos perirectales (B. Sands & Siegel, 2017).

La enterografía por tomografía computarizada es comparable en sensibilidad a la enterografía por resonancia magnética (Lichtenstein et al., 2018a).

La enterografía por tomografía computarizada (CTE) tiene una S del 95,2% para detectar la afectación del intestino delgado, las características que sugieren inflamación son: el realce de la mucosa, engrasamiento de la pared, signo de peine y adenopatías, para la detección de la afectación del intestino grueso tiene una S del 60 al 90% y una E del 90 al 100% (Gajendran et al., 2018). Debe ser considerado el examen de primera elección para el estudio del intestino delgado si se sospecha un absceso (M. A. Peppercorn & Kane, 2018).

La enterografía resonancia magnética (MRE) proporciona alto contraste a los tejidos blandos, obtiene imágenes estáticas y dinámicas y evita la radiación ionizante. Posee una S del 78% y una E del 83% para la detección de la afectación en el intestino delgado. Para la detección de colitis por EC tiene una S del 78 al 100% y una E del 46 al 100% (Gajendran et al., 2018). Se prefiere por la ausencia de radiación en pacientes menores de 35 años, para

monitorizar la respuesta al tratamiento y en quienes requerirán evaluaciones repetidas. De todas las imágenes diagnósticas mencionadas esta técnica tiene la aproximación más alta para detectar estenosis (Lichtenstein et al., 2018a) (M. A. Peppercorn & Kane, 2018).

Son signos de enfermedad activa: el aumento en el grosor, el aumento del realce de la pared del intestino, presencia de edema submucoso, úlceras, el aumento del grosor de la vasa recta (llamado signo del peine) y linfadenopatías (B. Sands & Siegel, 2017) (Gajendran et al., 2018). Su mayor utilidad clínica está en los pacientes con colitis en quienes no se ha podido completar una colonoscopia, en pacientes que no requieren una biopsia, con comorbilidades severas y cuando se sospechan complicaciones extraluminales (Gajendran et al., 2018).

Tanto la CTE como la MRE tienen una exactitud $> 90\%$ para la detección preoperatoria de abscesos (Seastedt et al., 2014). Donde se encuentran disponibles la enterografía por tomografía o resonancia está volviéndose el estándar en imagen para el estudio de pacientes en quienes se sospecha esta enfermedad (M. A. Peppercorn & Kane, 2018).

La evaluación de las mutaciones genéticas es una herramienta de investigación, hasta el momento sin utilidad diagnóstica, clínica o pronóstica (Gajendran et al., 2018).

Clasificación de la actividad.

No existe un estándar de oro para la evaluación clínica de la actividad (Lichtenstein et al., 2018a). Se han usado algunas escalas para valorar los índices de actividad sin embargo existe una importante variación metodológica, y las mediciones subjetivas no reflejan bien la inflamación intestinal como una causa de los síntomas. Diversos ensayos

clínicos han calculado índices para calcular la actividad de la enfermedad, dos de los más citados son: La clasificación de Montreal que es ampliamente usada en la práctica clínica y en la investigación sin embargo existen datos limitados en cuanto a su confiabilidad interobservador en la EC (Spekhorst et al., 2014), su mayor desventaja es la inestabilidad de la extensión de la enfermedad en un periodo de tiempo (Gajendran et al., 2018).

El Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI, Crohn's Disease Activity Index) y el Índice de Harvey – Bradshaw (HBI, Harvey – Bradshaw Index), estos scores se basan en síntomas subjetivos y tienen la ventaja de abordar los objetivos reportados por las pacientes con respecto a la actividad de su enfermedad (Sandborn, 2014).

El CDAI se usa de forma rutinaria en la mayoría de ensayos clínicos para cuantificar los síntomas de los pacientes y definir la respuesta o remisión de la enfermedad. Se categoriza a la enfermedad activa en leve moderada y severa, la dificultad en esta escala radica en que los datos se toman durante 7 días lo que dificulta su utilidad en la práctica clínica. (Vermeire, Schreiber, Sandborn, Dubois, & Rutgeerts, 2010).

Índice Harvey-Bradshaw: El índice Harvey-Bradshaw (HBI) fue concebido como una versión simplificada del CDAI, ya que el índice de actividad se correlaciona con el índice del Harvey-Bradshaw y permitir una evaluación más simple de la actividad de la enfermedad de Crohn en ensayos clínicos a largo plazo y facilitar las mediciones estandarizadas de la actividad de la enfermedad y las comparaciones entre centros (Vermeire et al., 2010).

El índice considera cinco parámetros, exclusivamente clínicos. Para cada parámetro se asigna una puntuación específica. Se especifica en la Tabla 6.

Además de los parámetros clínicos los pacientes se pueden estratificar en la categoría de riesgo bajo o moderado / alto para evaluar el estado inflamatorio con:

- Evaluación endoscópica de úlceras mucosas, estenosis y extensión de la enfermedad.
- Parámetros de laboratorio: PCR y/o Calprotectina fecal.
- Presencia o ausencia de compromiso del tracto gastrointestinal superior.

Los pacientes de bajo riesgo con la EC, tienen las siguientes características (Sandborn, 2014):

- Ausencia de síntomas o estos son leves
- Proteína C reactiva y/o CF normales o con una elevación leve
- Diagnóstico a una edad mayor a 30 años
- Inflamación intestinal de distribución limitada
- Ulceración superficial o ausencia de úlceras en la colonoscopia
- Ausencia de complicaciones perianales
- Sin resecciones intestinales previas
- Ausencia de enfermedad penetrante o estenosante

Tabla 6 Índice de Harvey - Bradshaw

Parámetro	Valor del índice
1. Bienestar general del paciente(para el día anterior)	0 = muy bien 1 = ligeramente por debajo 2 = pobre 3 = muy pobre 4 = terrible
2. Dolor abdominal (para el día anterior)	0 = ninguno 1 = leve 2 = moderado 3 = severo
3. Número de deposiciones líquidas por día (para el día anterior)	puntuación 1 por ocurrencia
4. Masa abdominal	0 = ninguno 1 = dudoso 2 = definido 3 = definido y sensible
5. Complicaciones (puntaje 1 por ítem)	Artralgia / Uveítis / Eritema nudoso / Úlceras aftosas / Pioderma gangrenoso / Fisura anal / Fístula (entre el intestino y piel alrededor del ano) / Abscesos
Interpretación de la puntuación del índice Harvey-Bradshaw	
Remisión:	<5
Enfermedad leve	5-7
Enfermedad moderada:	8-16
Enfermedad severa:	> 16

Fuente: Vermeire, S., Schreiber, S., Sandborn, W. J., Dubois, C., & Rutgeerts, P. (2010). Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The*

Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 8(4), 357-363. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.01.001>.

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019).

Los pacientes inicialmente categorizados como de bajo riesgo pueden ser recategorizados si desarrollan complicaciones o no responden al tratamiento inicial. Otros factores pronósticos asociados a un curso más complicado incluyen el daño intestinal identificado por estudios de imagen, las manifestaciones extraintestinales, número de exacerbaciones, necesidad de glucocorticoides y hospitalizaciones resultantes.

Los pacientes de alto riesgo con EC moderada a severa, tienen las siguientes características (Sandborn, 2014):

- Diagnóstico a una edad menor a 30 años
- Uso del tabaco
- PCR y/o CF elevados
- Úlceras profundas en la colonoscopia
- Afectación de segmentos largos de intestino delgado y/o grueso
- Enfermedad perianal
- Manifestaciones extraintestinales
- Historia de resección intestinal

Se incluye en este grupo a los pacientes que no han respondido a glucocorticoides (refractarios) o quienes tuvieron recaídas después de lograr una remisión clínica luego de una terapia de inducción con corticoides.

Se pueden usar los términos especificados en la Tabla 7 para la evaluación de la actividad.

Tratamiento.

Los síntomas no se correlacionan bien con la presencia de una inflamación activa, por tanto, no deben ser el único criterio para guiar la terapia. Se requieren además criterios endoscópicos y de imagen para evitar errores de sub o sobretratamiento (Lichtenstein et al., 2018a). Existe además mediciones objetivas de la inflamación que permiten monitorizar la respuesta inflamatoria, por tanto, al momento se usa el concepto de “tratar por objetivos”.

Tabla 7: Definición de términos en la evaluación de la actividad de la Enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn Leve a Moderada. Paciente ambulatorio que tolera la alimentación, no existen signos de deshidratación, o signos de toxicidad sistémica (fiebre alta, escalofrío o postración), no hay masas dolorosas, no signos de obstrucción intestinal, ni pérdida de peso > 10%.

Enfermedad de Crohn Moderada a Severa. Falla de respuesta al tratamiento para enfermedad leve a moderada; o, presencia de fiebre, dolor abdominal, pérdida de peso significativa (> 10%), náusea y vómito intermitente sin signos obstrucción intestinal, o anemia significativa.

Enfermedad severa. Falla de respuesta al tratamiento con corticoides convencionales o agentes biológicos en el ambulatorio; **o**, fiebre alta, náusea y vómito persistentes, evidencia de obstrucción intestinal, peritonismo (abdomen en tabla o sensibilidad de rebote), caquexia o absceso intraabdominal.

Remisión clínica (CDAI < 150). Pacientes asintomáticos y sin secuelas sintomáticas inflamatorias, este estado se puede lograr luego de la terapia médica o intervención quirúrgica. Los pacientes que requieren corticoides para permanecer asintomáticos no se consideran en remisión (corticoide – dependientes).

Respuesta: en ensayos clínicos se ha definido de forma estándar como una reducción de CDAI de 100 puntos de la línea de base (CDAI – 100), aunque en otros se ha usado una reducción menos estricta de 70 menos la línea de base.

Respuesta completa en el caso de fístula: cese del drenaje y cierre de la fístula.

Respuesta parcial en el caso de fístula: reducción en el número, tamaño, drenaje o disconfor asociado a una fístula

Recaída: aumento de síntomas en quien está en remisión clínica, se confirma mediante laboratorio, imagen o colonoscopia.

Recaída temprana: dentro de los 3 meses de alcanzar la remisión.

Recaída infrecuente: menos de 1 vez al año.

Recaída frecuente: más de 2 veces por año.

Recaída continua: con EC activa sin un periodo de remisión.

Recurrencia: reaparición de lesiones en la mucosa después de una resección quirúrgica.

Recurrencia clínica: aparición de síntomas y recurrencia endoscópica, luego de una resección quirúrgica completa del segmento intestinal afectado.

Extensión de la enfermedad:

Enfermedad localizada: compromiso intestinal total de < 30 cm.

Enfermedad extensa: el compromiso intestinal total excede 100 cm

Área gris en cuanto a extensión: compromiso intestinal total entre 30 y 100 cm

Fuente:

- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month: DM*, 64(2), 20-57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>;
- Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*, 113(4), 481. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Ko, C. W., Singh, S., Feuerstein, J. D., Falck-Ytter, C., Falck-Ytter, Y., Cross, R. K., ... Weizman, A. (2019). AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 156(3), 748-764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>.

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Entre los factores que guían el tratamiento están la localización, severidad y manifestaciones extraintestinales, así como las características del paciente (edad, género,

etc.). Se ha demostrado que la aproximación de una terapia inicial más agresiva con una disminución posterior es mejor que la terapia inicial menos agresiva (Gajendran et al., 2018)

La mayoría de los pacientes requerirá un esfuerzo activo para identificar la terapia que logre un adecuado control de la inflamación intestinal (Lichtenstein et al., 2018a). Aproximadamente la mitad de pacientes en algún punto alcanzará la remisión clínica, si esta remisión dura al menos 1 año, existe un 80% de posibilidades que se mantenga el siguiente año, mientras que si hubo una enfermedad activa existe una probabilidad del 70% de tener una enfermedad activa el año siguiente (Gajendran et al., 2018).

La terapia de mantenimiento reduce la hospitalización, la necesidad de cirugía dentro de 1 año y permite una mejor calidad de vida. La mayoría de quienes son tratados con corticoides para inducir la remisión tienen una recaída dentro del primer año sin una terapia de mantenimiento (Gajendran et al., 2018).

Objetivos del tratamiento:

- Curación de la mucosa determinada por endoscopia
- Mantener la remisión sintomática, endoscópica e histológica con un buen control
- Tener una mejor calidad de vida
- Prevenir la recurrencia de complicaciones (estenosis y fístulas)

AGA propone actualmente guiar la terapia mediante el establecimiento de objetivos medibles de la enfermedad como los hallazgos endoscópicos, alejándose del uso de los

objetivos reportados por el paciente (como el uso del CDAI) (Bojic, Bodger, & Travis, 2017). Sin embargo, pocos ensayos clínicos han incorporado mediciones objetivas de curación endoscópica de la mucosa como objetivos primarios, e incluso las terapias más efectivas disponibles en la actualidad fallan el lograr estos objetivos en la mayoría de pacientes estudiados en los ensayos clínicos (Lichtenstein et al., 2018a).

En general el tratamiento puede tener una aproximación de “ascenso” en la cual se usan fármacos menos potentes y se incorporan fármacos más potentes (potencialmente más tóxicos) si los primeros son inefectivos. Esta aproximación puede usarse en los pacientes que cumplen criterios de bajo riesgo. La segunda aproximación es de “descenso” en la cual se inicia con la terapia más potente (inmunomoduladores y biológicos) de forma temprana, esta aproximación se puede usar en los pacientes de alto riesgo (Regueiro & Hashash, 2018).

Actividad Leve.

Localización Ileocecal.

Terapia de inducción: Budesonida de liberación ileal es de mayor efectividad que placebo y Mesalazina (Gajendran et al., 2018). Las formulaciones orales de corticoides se usan para la enfermedad leve a moderada, pero no son consistentemente efectivas en sanar la mucosa y se usan como un puente entre el control sintomático y el uso de inmunomoduladores / agentes biológicos (Lichtenstein et al., 2018a) (Gajendran et al., 2018). La dosis usada es de 9 mg / día por 4 a 8 semanas; puede luego ser titulada por

incrementos de 3 mg cada 2 a 4 semanas por un total de 8 a 12 semanas de terapia (Regueiro & Hashash, 2018).

Si no existe una respuesta adecuada a Budesonida se puede usar Prednisona (40 mg/día por una semana con una disminución gradual de 5 a 10 mg por semana para discontinuarlo en uno o dos meses; sin embargo, los pacientes que fallan en la respuesta a corticoides orales se reclasifican como de moderado a alto riesgo. Otra opción es escalar la terapia a una tiopurina o a un fármaco biológico de forma similar al tratamiento de la enfermedad moderada a severa (Regueiro & Hashash, 2018).

El tratamiento con 5-ASA oral (Sulfasalazina 3 a 6 g/día, Mesalazina ≥ 1.5 g/día) está indicado en el tratamiento de la enfermedad ileocolónica leve en quienes se prefiere evitar el tratamiento con corticoides (Regueiro & Hashash, 2018). La Sulfasalazina no es útil en el compromiso aislado del intestino delgado, enfermedad rectal o del colon sigmoides (Lichtenstein et al., 2018a), Otras revisiones mencionan que el uso de 5-ASA puede ser un tratamiento mínimamente efectivo cuando se compara con placebo y es menos efectivo que la budesonida (Gajendran et al., 2018) por lo que el tratamiento es controversial (Regueiro & Hashash, 2018).

No se recomienda el uso de antibióticos (Ciprofloxacino, Metronidazol y antimicobacterianos) dado sus efectos secundarios y a que no existe evidencia fuerte que apoye su uso (Lichtenstein et al., 2018a).

Localización colónica.

Terapia de inducción: Se recomiendan los corticoides sistémicos como la Prednisona (40 mg/día por una semana con la discontinuación gradual mencionada anteriormente) (Regueiro & Hashash, 2018).

Según AGA, la Sulfasalazina (3 a 6 g al día durante 16 semanas) es una terapia efectiva (Lichtenstein et al., 2018a).

Terapia de mantenimiento para la localización ileal y colónica: No se recomienda la terapia de mantenimiento si el paciente está asintomático y tiene una EC leve (Lichtenstein et al., 2018a), luego de la discontinuación del corticoide, se sugiere el seguimiento por colonoscopia en 6 a 12 meses además de la vigilancia clínica (Regueiro & Hashash, 2018).

Si se alcanzó la remisión con un agente 5-ASA ese se continua como terapia de mantenimiento y se realiza una colonoscopia de control en 6 a 12 meses. Cabe recordar que el tratamiento con 5-ASA es controversial (Regueiro & Hashash, 2018).

Localización rectal y del colon sigmoides.

Terapia de inducción: Se indican las formulaciones tópicas (supositorios o enemas) 5-ASA para la etapa de inducción. Aunque el uso de Mesalazina tópica es frecuente en la EC es de beneficio limitado (Lichtenstein et al., 2018a).

Terapia de mantenimiento: También se indican las formulaciones tópicas (supositorios o enemas) 5-ASA para la etapa de mantenimiento (Lichtenstein et al., 2018a).

Localización oral.

Terapia de inducción: Ocurre en el 20 a 30% de pacientes, el hallazgo más común son úlceras aftosas en labios y mucosa oral que pueden producir dolor. La medicación tópica con Triamcinolona puede proveer alivio (Regueiro & Hashash, 2018).

Localización gastroduodenal y esofágica.

Terapia de inducción: Se asocia a un pobre pronóstico. El tratamiento inicial de elección incluye inhibidor de bomba de protones, antagonistas H2 y sucrato, si existe una respuesta subóptima se puede escalar a corticoides sistémicos, inmunomoduladores y agentes anti-TNF (Gajendran et al., 2018). Estos pacientes deben evitar el consumo de AINEs (Laube et al., 2018).

Actividad Moderada a Severa.

Localización Ileocecal.

Terapia de inducción: Se recomienda Budesonida (9 mg/día) que es más efectiva que placebo y 5-ASA en este escenario. Los corticoides sistémicos se usan en la enfermedad moderada a severa. Sin embargo, los pacientes tratados con corticoides tienen más eventos adversos que el tratamiento con placebo o 5-ASA a bajas dosis, esta diferencia desaparece cuando se usan 5-ASA a dosis altas (Gajendran et al., 2018). Un 50% al 70% de pacientes presenta remisión a las 8 a 17 semanas con 0.5 a 0.75 mg/kg de Prednisona (o 40 mg) al día; dosis de 1 mg/Kg logran tasas de respuesta hasta del 80 al 90% (la titulación de los esteroides para su discontinuación es similar a la descrita en la CU).

En ausencia de tratamiento inmunomodulador o biológico, hasta el 50% de pacientes tratados con esteroides llegarán a ser “dependientes o resistentes a esteroides” (Gajendran et al., 2018) (Lichtenstein et al., 2018a), los corticoides convencionales no sanan la mucosa y deben ser usados con prudencia (Lichtenstein et al., 2018a).

- Enfermedad refractaria a esteroides: Aquellos con una enfermedad activa pese al uso de Prednisolona a una dosis de 0.75 mg/Kg/día por 4 semanas.
- Enfermedad dependiente de esteroides: Aquellos en los que no es posible reducir los corticoides bajo una dosis equivalente a 10 mg al día de prednisolona (o Budesonida menos de 3 mg/día) dentro de los 3 meses de haber iniciado los corticoides sin la recurrencia de una enfermedad activa; también se incluye a quienes tienen una recaída dentro de 3 meses de detener los esteroides.

Las tiopurinas (Azatioprina, 6 mercaptopurina) y el metrotexate como terapia sola no se recomiendan en el tratamiento de inducción de una EC moderada a severa (Chande, Tsoulis, & MacDonald, 2013), además puesto que las tiopurinas alcanzan su máxima eficacia a los 3 a 4 meses se recomienda el uso concomitante con esteroides o agentes anti-TNF (Gajendran et al., 2018).

Ante la falla de tratamiento con 5-ASA, esteroides o inmunomoduladores, los agentes anti-TNF está recomendada para la terapia de inducción y mantenimiento en la enfermedad moderada a severa. Infliximab es el agente más comúnmente usado (5 mg/Kg, semanas 0, 2 y 6, luego una dosis similar de mantenimiento cada 8 semanas en adelante). Como monoterapia o en combinación con Azatioprina es más efectiva que Azatioprina sola en los

pacientes sin respuesta a la primera línea de terapia y que no han recibido tratamiento inmunosupresor o biológica (Gajendran et al., 2018) (Lichtenstein et al., 2018a).

Antes de empezar el uso de agentes biológicos, se recomienda un tamizaje de tuberculosis activa o latente y otras infecciones como histoplasmosis, blastomicosis y hepatitis B. En pacientes de alto riesgo para tuberculosis se recomienda un tamizaje incluso antes del uso de corticoides e inmunomoduladores. Si se detecta una tuberculosis latente está indicado el inicio de quimioprofilaxis por algunas semanas o meses antes de la administración de anti TNF. Si el paciente es portador positivo se recomienda la terapia con agentes antivirales antes y durante el tratamiento con terapia inmunomoduladora y biológica (Lichtenstein et al., 2018a).

En los pacientes que continúan sintomáticos tras la terapia biológica, se debe evaluar la mucosa con un estudio de imagen transversal (CTE o RME) o colonoscopia y se deben investigar otras entidades que simulen la actividad de una EII (infección por *Clostridium difficile* y Citomegalovirus).

Las moléculas de anti-adhesión (Natalizumab y Vedolizumab) están aprobadas para la terapia de inducción y terapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad moderada a severa que no han alcanzado la remisión con anti-TNF (Gajendran et al., 2018). Con Natalizumab existe el riesgo de una leucoencefalopatía multifocal progresiva secundaria a la reactivación del virus de John Cunningham, por lo que se recomienda el test de este anticuerpo antes de su administración (Vennegoor et al., 2016) (Lichtenstein et al., 2018a).

El último fármaco mencionado en las guías AGA es el Ustekinumab (anticuerpo anti-p40) que puede ser usado para la terapia de inducción ante la falla de respuesta al tratamiento con corticoides, inmunomoduladores o agentes anti-TNF, sin tener un mayor riesgo de infecciones o neoplasias (Feagan et al., 2016) (Papp et al., 2015).

Otros fármacos con ciclosporina, micofenolato o trácrolimus no están recomendados en el tratamiento (Lichtenstein et al., 2018a)

Los pacientes con síntomas refractarios a la terapia médica pueden requerir una resección quirúrgica (Hashash & Regueiro, 2019).

Enfermedad Colónica.

Terapia de inducción: Se puede usar la terapia anti-TNF (Infliximab o Adalimumab) sola (en especial en mayores de 60 años, pacientes varones jóvenes, con el antecedente de infección por Epstein Barr virus o con un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas y cáncer). Otra opción es la terapia en combinación con un inmunomodulador que es de mayor efectividad que un agente anti-TNF aislado, por el efecto sinérgico y debido a que evita la inmunogenicidad contra la terapia biológica (Hashash & Regueiro, 2019). Los inmunomoduladores como terapia aislada no tienen ningún rol en la terapia de inducción en la enfermedad moderada a severa (Gajendran et al., 2018).

Se recomienda además un control colonoscópico en 6 a 12 meses (Hashash & Regueiro, 2019).

En los pacientes que requieren una respuesta de tratamiento rápida se puede usar corticoides (Prednisona a la dosis descrita) como una terapia de inducción corta y como un puente para el tratamiento con una tiopurina o terapia biológica.

Si no hay respuesta con la terapia anti-TNF, se puede usar una terapia anti-integrina (Vedolizumab o Natalizumab) o cirugía lo cual depende de la severidad y la preferencia del paciente (Sandborn et al., 2013) (B. E. Sands et al., 2014). No se ha estudiado la asociación de Vedolizumab combinado con esteroides (Gajendran et al., 2018). Vedolizumab se prefiere en pacientes mayores a 60 años o que tienen antecedentes de cáncer o complicaciones infecciosas, mientras que se prefiere el uso de Natalizumab en pacientes con una esclerosis múltiple coexistente. Natalizumab no debe ser usado en pacientes con compromiso inmunitario, consumidores de inmunosupresores o en terapia con anti-TNF, los corticoides, tiopurinas, anti-TNF y micofenolato se discontinúan al menos 2 meses antes del inicio de Natalizumab (Hashash & Regueiro, 2019).

Terapia de mantenimiento para la enfermedad ileal o colónica: No se recomienda el uso convencional de corticoesteroides para la terapia de mantenimiento debido a los efectos colaterales significativos (pérdida de la densidad ósea, trastornos del ánimo, insomnio, hipertensión, hiperglicemia, glaucoma de ángulo cerrado, acné, aumento de peso, hipoadrenalismo, están en relación con un aumento de complicaciones como abscesos y fístula) y están contraindicados en pacientes con abscesos o fístulas.

En general no se recomienda el uso de corticoides más allá de 3 meses sin el intento de introducir un fármaco inmunomodulador (Azatioprina, 6-Mercaptopurina o Metrotexate) o

terapia biológica (anti-TNF). Budesonida no debe ser usada más allá de 4 meses (Lichtenstein et al., 2018a) (Regueiro & Hashash, 2018).

La Sulfasalazina y la Mesalazina no son agentes efectivos para mantener la remisión (Gajendran et al., 2018).

Las tiopurinas y el metrotexate son inmunomoduladores efectivos en el mantenimiento de la remisión (Chande et al., 2013). Las tiopurinas están indicadas como terapia de mantenimiento en los siguientes escenarios: al mismo tiempo que inicia la terapia corticoide, después de dosis repetidas de corticoides o en los pacientes dependientes de esteroides en este último escenario con o sin una terapia anti-TNF (Lichtenstein et al., 2018a) o para los pacientes que dejan de responder a la terapia anti-TNF (Hashash & Regueiro, 2019). Se sugiere el test de genotipo TMPT (tiopurine metiltransferasa) antes del uso de tiopurinas (Hashash & Regueiro, 2019).

La dosis de Azatioprina en ensayos clínicos a 2 a 2.5 mg/Kg, y la de 6-mercaptopurina a 1.5 mg/Kg, ha sido efectiva. Una desventaja de las tiopurinas y el metrotexate es que la respuesta clínica no es evidente sino hasta después de 12 semanas (Lichtenstein et al., 2018a). Por tanto se requiere el uso concomitante de corticoides con una reducción gradual de los corticoides después de haber usado tiopurinas por uno o dos meses (Hashash & Regueiro, 2019). Aproximadamente el 10% de pacientes descontinúan la terapia debido a los efectos secundarios entre ellos: reacciones alérgicas, pancreatitis aguda (3 al 7% de pacientes), mielosupresión, hepatotoxicidad (2%) y un mayor riesgo de cáncer cutáneo distinto al melanoma (RR 4.27, 95% CI 3.08 – 5.92) y linfomas (RR 5.28, 95% CI 2.01 –

13.9). Se puede disminuir su perfil de riesgo intercambiando entre azatioprina y 6-mercaptopurina (Gajendran et al., 2018).

El metrotexate es una alternativa para mantener la remisión como un agente alternativo en pacientes que no toleran las tiopurinas y puede ser preferible en los pacientes con una artropatía en el contexto de la EC. La dosis recomendada de inicio es de 25 mg por semana intramuscular con una respuesta clínica en 3 meses, por lo tanto, también se requiere la administración concomitante de corticoides con una discontinuación gradual que incluya este periodo. Luego de la respuesta se puede cambiar a una vía oral subcutánea o intramuscular a una 15 mg por semana (Hashash & Regueiro, 2019). Aunque es mejor tolerado que las tiopurinas, no está libre de efectos secundarios (estomatitis, náusea, diarrea, alopecia, leucopenia, neumonitis intersticial y fibrosis hepática), es además abortivo y teratógeno. El uso concomitante de AINEs puede aumentar la concentración sérica del metrotexate y por tanto su toxicidad (J. J. Hall, Bolina, Chatterley, & Jamali, 2017). Se recomienda además la suplementación con ácido fólico 1 mg/día.

Cuando existe falla ante un inmunomodulador, está indicada la terapia anti-TNFs para la terapia de mantenimiento (Infliximab cada 8 semanas) (Gajendran et al., 2018). Si la terapia de inducción se logró con anti-TNF la recomendación seguir con el mismo agente como terapia de mantenimiento y asociarlo con una Tiopurina por uno o dos años (individualizando el riesgo de cada paciente en especial varones y pacientes jóvenes), para reducir el riesgo de inmunogenicidad y pérdida de respuesta (Lichtenstein et al., 2018a) (Hashash & Regueiro, 2019).

No está recomendado el cambio electivo (sin indicación clara) de terapia de mantenimiento desde Infliximab a Adalimumab puesto que estos pacientes presentan un peor resultado (Assche et al., 2012).

Si se usó Vedolizumab, Natalizumab o Ustekinumab para la terapia de inducción, se deben mantener estos fármacos para la terapia de mantenimiento (Lichtenstein et al., 2018a). Natalizumab puede usarse como para la terapia de mantenimiento si los anticuerpos séricos para el virus JC son negativos y no se debe usar en conjunto con otra terapia inmunosupresora por el aumento de riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, este examen debe repetirse cada 6 meses y el tratamiento interrumpido si el resultado es positivo (Bloomgren et al., 2012).

No está clara la duración de una terapia de mantenimiento con fármacos anti-TNF o inmunomoduladores, pero los pacientes de alto riesgo con una enfermedad moderada a severa requerirán el uso de al menos un agente de por vida. En cuanto al uso de tiopurinas se recomienda el cese o la disminución después de 12 a 24 meses en varones jóvenes, menores de 60 años y con antecedente de cáncer cutáneo (distinto al melanoma), antes de la discontinuación total se realiza una colonoscopia para corroborar la curación de la mucosa y niveles de anti-TNF para confirmar su dosis óptima (Hashash & Regueiro, 2019).

Localización gastroduodenal y esofágica.

Terapia de inducción: Prednisona es la primera línea de tratamiento a una dosis similar a la administrada con afectación más distal de la enfermedad, se espera una respuesta en 2

semanas, en pacientes dependientes a corticoides se recomiendan inmunomoduladores (Tiopurinas) y ante la refractariedad agentes anti-TNF con o sin tiopurinas (Hashash & Regueiro, 2019) (Gajendran et al., 2018).

Actividad Severa / Fulminante.

Localización Ileocecal.

Terapia de inducción: En esta clasificación están los pacientes con síntomas persistentes pese a la administración de esteroides o agentes anti-TNF, o aquellos con fiebre alta, vómito frecuente, peritonismo o caquexia son considerados portadores de una enfermedad severa y requiere hospitalización para descartar una obstrucción intestinal o un absceso (Gajendran et al., 2018).

Si la obstrucción intestinal es parcial y no causada por estrangulación o adherencia, se sugiere el manejo médico con hidratación intravenosa, succión nasogástrica y alimentación parenteral, si además no existe una dilatación proximal del intestino delgado y no hay estenosis mayores de 10 cm se inicia el manejo médico con glucocorticoides intravenosos, la cirugía se reserva para los pacientes sin respuesta a la terapia médica y para aquellos con evidencia de isquemia intestinal (Hashash & Regueiro, 2019).

La terapia inicial de elección son los corticoides sistémicos, metilprednisolona intravenosa 40 a 60 mg/día (Lichtenstein et al., 2018a) si no existe contraindicación como una infección añadida (*Clostridium difficile* o citomegalovirus), si el paciente responde al tratamiento y tolera la vía oral se puede realizar la transición a Prednisona 40 mg/día (Hashash & Regueiro, 2019). Infliximab se reserva para aquellos con falla de respuesta a

los corticoides, algunos expertos recomiendan la cirugía si la terapia médica no es efectiva en 2 a 6 semanas, mientras otros la recomiendan ante la falla a los corticoides sistémicos (A. Dignass et al., 2012). Es importante aclarar que los pacientes con una enfermedad severa y un score CDAI mayor a 450 fueron excluidos de los ensayos para el tratamiento con anti-TNF (Lichtenstein et al., 2018a). Ante la falla de los agentes anti-TNF como se menciona anteriormente se recomienda el uso de anti-integrinas (Lichtenstein et al., 2018a).

Si el paciente se presenta con un compromiso sistémico (fiebre y escalofrío, dolor en cuadrante inferior derecho con leucocitosis) se debe pensar en una peritonitis localizada por microperforación vs apendicitis. En el primer caso se requiere reposo intestinal y terapia antibiótica empírica con la consulta a un cirujano colorrectal. En estos pacientes el manejo de corticoide es controversial, si no estuvo con estos fármacos no se recomienda su uso por el riesgo de enmascaramiento de deterioro clínico (Hashash & Regueiro, 2019).

Los pacientes con un absceso intraabdominal se deben tratar con antibioticoterapia y drenaje percutáneo o quirúrgico, seguido de la resección quirúrgica del segmento intestinal involucrado (Hashash & Regueiro, 2019).

Está recomendada la profilaxis tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en los hospitalizados con EC (Mowat et al., 2011).

Enfermedad extensa del intestino delgado.

La afectación intestinal es mayor de 100 cm en el intestino delgado. Se debe tratar con corticoides sistémicos combinados con inmunomoduladores y soporte nutricional

apropiado. Se debe considerar la terapia temprana con anti-TNF si existe además de la enfermedad extensa un pobre pronóstico (Gajendran et al., 2018).

Con un anti-TNF se logra tasas de remisión en quienes tenían la EC menos de 2 años fue del 60%, mientras que las tasas de remisión en aquellos con la enfermedad por 4 años del 40%. El inicio temprano de anti-TNF solo o combinado con inmunomoduladores se asocia con tasas más altas de remisión (Gajendran et al., 2018).

Enfermedad de Crohn Fistulizante.

Terapia de inducción: La Mesalazina y los corticoides son inefectivos para tratar la enfermedad fistulizante (Lichtenstein et al., 2018a).

El drenaje quirúrgico (indicado en fístulas de alto gasto como en la derivación del intestino proximal, resección intestinal o cierre de una fístula quirúrgica) o percutáneo del absceso se debe realizar de forma rápidamente y antes del inicio de la terapia biológica o inmunosupresora (Nguyen et al., 2012) (Gajendran et al., 2018). Las fístulas de bajo gasto habitualmente pueden resolverse con terapia médica (Lichtenstein et al., 2018a).

Antes del uso de terapia inmunomoduladora o biológica se deben excluir la presencia de un absceso con la ayuda de una imagen (Lichtenstein et al., 2018a).

Las fístulas perianales se clasifican como: simples cuando tienen un tracto único y están localizadas distalmente a la línea dentada en el esfínter anal; o, complejas que puede ser transesfintérica, supraesfintérica o interesfintérica y tener múltiples tractos. En el tratamiento de las fístulas perianales simples uso de antibiótico (Metronidazol,

Ciprofloxacino o Levofloxacino por 4 a 8 semanas) puede ser efectivo (Lichtenstein et al., 2018a).

Si la mucosa del recto no está comprometida, los pacientes con fístulas simples responden bien a la fistulotomía o la cirugía de colgajo de avance mucosa, en cambio, si existe un compromiso de la mucosa rectal pueden beneficiarse de la colocación de un setón (Lichtenstein et al., 2018a).

Las tiopurinas (Azatioprina, 6-mercaptopurina) pueden ser efectivas y deben considerarse para tratar la EC fistulizante (Lichtenstein et al., 2018a) en combinación con un fármaco anti-TNF por al menos 12 a 24 meses antes de discontinuar la tiopurina (Hashash & Regueiro, 2019).

En el tratamiento de las fístulas perianales complejas el manejo óptimo incluye la cirugía y agentes anti-TNF; Infliximab como terapia de inducción a 5 mg/Kg en las semanas 0, 2 y 6 lleva al cierre en un mes en la mayoría de pacientes). Además, la colocación de un setón (en el caso de las fístulas complejas con o sin la presencia de un absceso) se debe realizar antes de la terapia inmunosupresora con Infliximab para aumentar su eficacia (Lichtenstein et al., 2018a). La combinación de Infliximab con antibióticos es más efectiva que el uso de Infliximab solo.

Infliximab está aprobado para el tratamiento de la enfermedad fistulizante (fístulas perianales, enterocutáneas y rectovaginales) que no ha respondido a la terapia convencional (Lichtenstein et al., 2018a). La terapia con Infliximab logran una disminución mayor o igual al 50% en la cantidad de fístulas en un periodo de 4 semanas, como terapia de

mantenimiento logra el cierre de todas las fístulas comparadas con 9% del placebo. No existe evidencia para el uso de inmunomoduladores en el manejo de la fístula. (Gajendran et al., 2018).

Si la enfermedad es refractaria a los tratamientos mencionados se puede realizar una derivación proximal para permitir que el recto o la región perianal sanen, y luego iniciar una nueva terapia con Infliximab con o sin la combinación de un inmunomodulador. En algunos escenarios fue necesaria una colectomía o una proctocolectomía con una ostomía permanente (Lichtenstein et al., 2018a).

El tratamiento de las fístulas rectovaginales involucran la monoterapia con inmunomoduladores o anti-TNF o su combinación como terapia de inducción, sumado al tratamiento antibiótico si existe una infección activa para curar la mucosa inflamada, y luego pasar a la resolución quirúrgica (Lichtenstein et al., 2018a).

El tratamiento de la fístula enterovesical o colovesical se realiza con inmunomoduladores y anti-TNF o ambos. Una infección recurrente del tracto urinaria es una indicación relativa de tratamiento quirúrgico (Lichtenstein et al., 2018a).

Las fístulas enteroentéricas asintomáticas requiere tratamiento médico con inmunomoduladores o anti TNF o ambos, y, las sintomáticas como las gastrocólicas o coloduodenales, requerirán tratamiento quirúrgico si el tratamiento médico falla o se desarrolla un absceso (Lichtenstein et al., 2018a).

En aquellos pacientes con una enfermedad fistulizante pero ausencia de infección, no se recomienda la terapia antibiótica (Hashash & Regueiro, 2019).

Tratamiento de la Enfermedad Refractaria a Esteroides.

Se debe evaluar la posible causa de la refractariedad (infecciones, hipersensibilidad medicamentosa entre otras) luego se puede realizar la transición a inmunomoduladores, agentes anti-TNF o Vedolizumab dependiendo de la extensión, respuesta anterior y la preferencia del paciente (Gajendran et al., 2018).

Terapia de mantenimiento: En el tratamiento de las fístulas perianales complejas y fístulas rectovaginales Infliximab es además como terapia de mantenimiento 5 mg/Kg cada 8 semanas (Lichtenstein et al., 2018a).

Tratamiento Quirúrgico.

Está indicado en la enfermedad refractaria a terapia médica, perforación intestinal, obstrucción intestinal persistente o recurrente, absceso abdominal en el que no se puede realizar un drenaje percutáneo, hemorragia intratable, displasia o cáncer (Gajendran et al., 2018).

Se puede considerar la cirugía en la enfermedad sintomática localizada en un segmento corto del intestino (Lichtenstein et al., 2018a).

Otras Terapias.

En los pacientes con bajo riesgo de progresión, se puede usar el tratamiento sintomático con antidiarreicos (Loperamida 2 a 4 mg después de un episodio de diarrea), si no hay una respuesta adecuada (completa) a la terapia de primera elección, con una vigilancia cercana

de alivio inadecuado, empeoramiento de la inflamación o progresión de la enfermedad (Lichtenstein et al., 2018a).

Los pacientes con una EC moderada a severa y aquellos en riesgo de una obstrucción intestinal no deben recibir agentes antidiarreicos (Regueiro & Hashash, 2018).

No está recomendado usar antibióticos, ni probióticos como parte de la terapia de inducción o la terapia de mantenimiento en la EC luminal (no fistulizante).

Tratamiento para modificar el curso de la enfermedad.

El inicio temprano de la terapia inmunomoduladora y de agentes biológicos en la enfermedad extensa asociada a un pobre pronóstico, puede influir en el curso de la enfermedad. Entre los factores de pobre pronóstico en el momento del diagnóstico están: edad joven, compromiso intestinal extenso, necesidad de uso de corticoides y presencia de enfermedad perianal (Gajendran et al., 2018).

Otros escenarios para el uso temprano de biológicos son, la enfermedad discapacitante, definida por el requerimiento de 2 o más cursos de terapia esteroidea, hospitalización o requerimiento de inmunomoduladores o cirugía en los primeros 5 años haberse realizado el diagnóstico; y, la enfermedad severa definida por el desarrollo de una enfermedad perianal compleja, cualquier resección colónica, 2 o más resecciones del intestino delgado y la confección de una ostomía definitiva dentro de los 5 años del diagnóstico (Gajendran et al., 2018).

Usar un agente anti-TNF además disminuye la recurrencia endoscópica postoperatoria (Lichtenstein et al., 2018a).

Tratamiento de la Enfermedad Recidivante luego del tratamiento.

Hay una alta tasa de recaída en quienes descontinúan la terapia anti-TNF (50% a los 2 años) (Torres et al., 2015).

Factores de riesgo independientes de recaída incluyen: hombre, sin resección quirúrgica, leucocitos $>$ a 6000 y hemoglobina \leq 14,5 g/dL, PCR \geq 5 y CF mayor \geq 300 μ g/g (Hashash & Regueiro, 2019).

En la recaída temprana se puede realizar un segundo curso de corticoides (Regueiro & Hashash, 2018) o el inicio de un agente inmunomodulador (Gajendran et al., 2018). La recaída moderada a severa requiere el inicio de un agente anti TNF. Infliximab es más efectivo que la Azatioprina en quienes no han recibido biológicos o inmunomoduladores, por otro lado, el tratamiento combinado de estos dos agentes es más efectivo. Si existe una respuesta inadecuada el siguiente paso es Vedolizumab (Gajendran et al., 2018).

Tratamiento de la Enfermedad Recidivante luego de una resección intestinal.

Después de una resección del intestino delgado la profilaxis está indicada en presencia de riesgo de recurrencia: tabaquismo activo después de la cirugía, pacientes con antecedente de enfermedad penetrante: fístulas, abscesos o perforación) y aquellos con una cirugía anterior. En pacientes de alto riesgo el tratamiento más efectivo para la prevención de la recurrencia postoperatoria es un agente anti-TNF dentro de las 4 semanas para

prevenir la recurrencia, aunque los datos son al momento escasos se podría asociar un fármaco inmunomodulador para prevenir la inmunogenicidad (Lichtenstein et al., 2018a).

Tras la resección las tiopurinas son usadas para prevenir la recurrencia clínica y endoscópica siendo más efectivas que la Mesalazina, sin embargo, no son efectivas para prevenir la recurrencia endoscópica severa. Los anti-TNF están indicados además si existe falla o intolerancia a las tiopurinas para reducir el riesgo de recurrencia clínica y endoscópica (Hashash & Regueiro, 2019). La evidencia es escasa para la recomendación acerca de Vedolizumab o Ustekinumab en el contexto postoperatorio (Hashash & Regueiro, 2019).

El uso de antibióticos imidazólicos (Metronidazol y Ornidazol a dosis de 1 a 2 gramos por día) ayuda a para prevenir la recurrencia después de una resección del intestino delgado, sin embargo el efecto desaparece cuando se retiran estos medicamentos (Lichtenstein et al., 2018a).

Puede ser razonable no tratar si existe un bajo riesgo de recurrencia, con un control colonoscópico 6 meses después de la cirugía. Si existe el antecedente de una enfermedad penetrante sin una resección quirúrgica ni medicación anterior, se puede administrar Tiopurinas con o sin Metronidazol y realizar un control colonoscópico en 6 meses. Si existe recurrencia se debe iniciar un agente anti-TNF.

Si existe una resección en los últimos 10 años se debe administrar anti-TNF postoperatorio con o sin un inmunomodulador y realizar un control colonoscópico en 6 meses (Lichtenstein et al., 2018a).

Monitoreo terapéutico del tratamiento farmacológico con Inmunomoduladores y Biológicos.

Dado que las concentraciones de los fármacos inmunomoduladores y/o biológicos, pueden variar debido a la severidad de la enfermedad, el grado de inflamación, uso de inmunomoduladores, sexo del paciente, índice de masa corporal, así como la variabilidad en el aclaramiento de la droga por mecanismos inmunes y no inmunes, el monitoreo terapéutico de los fármacos se usa para chequear la concentración de los fármacos y evaluar la presencia de anticuerpos antidrogas durante la terapia de inducción o mantenimiento. Este monitoreo se realiza cuando un paciente está en remisión o tiene un control subóptimo de la enfermedad (Feuerstein et al., 2017).

Las recomendaciones de monitoreo terapéutico de drogas se aplican en pacientes con una enfermedad activa y síntomas de EII confirmados con hallazgos objetivos de marcadores bioquímicos, endoscópicos o radiológicos de inflamación activa; o, en pacientes asintomáticos, pero con hallazgos endoscópicos o radiológicos de inflamación objetiva (Feuerstein et al., 2017).

Los estudios de los que se sugieren estas concentraciones no fueron diseñados para evaluar a los pacientes con una pérdida de respuesta secundaria. Para pacientes asintomáticos que muestran actividad en la endoscopia o con enfermedad perianal en quienes se realiza un monitoreo reactivo de terapia farmacológica, las metas de las concentraciones mínimas pueden ser mayores, en estos pacientes puede ser mejor escalar en el índice de terapia antes que cambiar la terapia (Feuerstein et al., 2017).

Tabla 8 Metas sugeridas de concentraciones mínimas terapia de mantenimiento con Anti – TNF

Droga	Concentración
Infliximab	≥ 5
Adalimumab	≥ 7.5
Certolizumab	≥ 20
Golimumab	Desconocido

Fuente: Feuerstein, J. D., Nguyen, G. C., Kupfer, S. S., Falck-Ytter, Y., Singh, S., Gerson, L., ... Yang, Y.-X. (2017). American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 153(3), 827-834. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.032>

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Cuando existe una falla en el tratamiento farmacológico por biológicos, existen 3 posibles causas: una falla mecánica, una falla farmacocinética no inmune y una falla farmacocinética inmune.

En la falla mecánica, el paciente no responde a pesar de concentraciones óptimas, y se relaciona probablemente con mediadores inflamatorios no bloqueados por un fármaco en particular, por tanto, es probable que no exista respuesta terapéutica a otras drogas de la misma clase.

La falla farmacocinética no inmune, ocurre cuando el fármaco tiene concentraciones subterapéuticas y ausencia de anticuerpos antidrogas. Se evidencia un aclaramiento farmacológico rápido, en el contexto de una carga inflamatoria alta.

En la falla farmacocinética inmune, existen concentraciones bajas o indetectables y títulos altos de anticuerpos antidrogas neutralizantes (Feuerstein et al., 2017).

Existen diferentes pruebas comerciales para medir la concentración y anticuerpos, dada la variabilidad para medir la concentración farmacológica entre estas pruebas se recomienda usar el mismo ensayo para evaluar a un paciente, en cuanto a la búsqueda de anticuerpos antidrogas el reporte es variable y no estandarizado entre las diferentes pruebas (Feuerstein et al., 2017).

Recomendaciones:

- En los adultos tratados con agentes anti-TNF, se sugiere el monitoreo terapéutico farmacológico para guiar los cambios del tratamiento.
- Si hay una enfermedad quiescente en los tratados con anti-TNF, no se recomienda el monitoreo terapéutico farmacológico de rutina.
- En quienes iniciaron tiopurinas, se sugiere la prueba TPMT (actividad enzimática o genotipo) de rutina, para guiar la dosis de tiopurina. Análisis de laboratorio de rutina como una biometría hemática, se deben realizar independientemente del resultado de los test TPMT.
- En pacientes adultos tratados con tiopurinas con una EII activa o efectos adversos secundarios a toxicidad por tiopurinas, se sugiere un monitoreo de los metabolitos de tiopurina para guiar un cambio de terapia (se sugiere una meta de 6-tioguanina entre 230 a 450 pmol/8 x 10⁸ hematíes cuando se usa como monoterapia, se desconoce el punto de corte óptimo de este metabolito cuando se usan tiopurinas y anti – TNF en combinación).

- En aquellos con una enfermedad quiescente tratados con tiopurinas, no se recomienda el monitoreo rutinario de metabolitos de tiopurinas.

Aunque en la guía de la AGA no se hace referencia al periodo de tiempo óptimo para medir las concentraciones mínimas, el panel recomienda que el nivel de concentración mínima de Infliximab y Adalimumab se mida de forma cercana a la siguiente dosis (por ejemplo, dentro de las siguientes 24 horas).

Cuando se detecta un nivel de anticuerpos antidrogas se desconoce qué nivel es clínicamente significativo. Si se encuentran títulos bajos estos podrían ser transitorios y no neutralizantes por lo que se podría acortar el tiempo entre cada dosis y/o escalarla. Si en cambio existen altas dosis de anticuerpos y no se encuentran concentraciones mínimas detectables, se recomienda cambiar a una droga diferente de la misma clase. Lamentablemente, los datos actuales no permiten identificar puntos de corte óptimos de altas y bajas concentraciones de anticuerpos antidrogas en los ensayos comercialmente disponibles (Feuerstein et al., 2017)

Inmunizaciones.

A pesar de su estado de inmunosupresión, todos los pacientes deben ser vacunados para influenza e infección neumocócica. Las vacunas que contienen virus vivos (varicela, SRP, fiebre amarilla, influenza con virus vivos atenuados, polio oral y BCG) están contraindicadas en pacientes con terapia inmunosupresora en los últimos 3 meses o en quienes se planea iniciar la terapia inmunosupresora en las siguientes 6 semanas (Reich, Wasan, & Farraye, 2016).

La vacuna del herpes zóster se debe administrar en todos los pacientes no inmunocomprometidos sobre los 50 años y en aquellos con dosis bajas de inmunosupresión (azatioprina menos de 3 mg/Kg/día) (Rubin et al., 2014) (Farraye, Melmed, Lichtenstein, & Kane, 2017).

Se debe realizar un screening de Hepatitis B antes de iniciar una terapia anti-TNF, los individuos seronegativos para Hepatitis B deben ser vacunados (Reich et al., 2016).

Otras vacunas apropiadas que se deben administrar antes de la terapia con biológicos son: antineumocócica, papilomavirus e vacuna inactivada de influenza (Farraye et al., 2017).

Screening.

Se deben realizar las siguientes pruebas de screening:

- Cáncer cervicouterino, citología cervical anual (MacDermott, 2019).
- Cáncer de piel (melanoma) (Clowry et al., 2017).
- Osteoporosis, se realiza una evaluación periódica (determinación por las guías de la población general) ante las siguientes condiciones en el contexto de esta enfermedad: postmenopausia, uso de corticoides, uso acumulativo anterior de corticoides mayor a 3 meses, historia de fracturas por un trauma menor y mayores de 60 años (Farraye et al., 2017).
- Ansiedad y depresión (MacDermott, 2019)
- Anemia, se debe realizar una medición de hematocrito cada 6 a 12 meses.

En la evaluación del déficit de hierro con ferritina, se debe medir además el PCR

puesto que ambos son reactantes de fase aguda, una ferritina menor a 100 mg/L es sugestiva de un déficit de hierro (Mowat et al., 2011).

- Efectos adversos de la terapia: control de creatinina a los 6 y 12 meses y luego de cada año, control de biometría en pacientes usando azatioprina en el primer mes o hasta que se alcance la dosis de mantenimiento cada 3 meses (MacDermott, 2019).

- Actividad de la enfermedad: la calprotectina, una revisión sistemática mostró que los pacientes con dos o más mediciones aumentadas tienen una probabilidad del 53 a 83% de recaída en los siguientes 2 a 3 meses (Heida, Park, & van Rheenen, 2017).

Monitorización de la enfermedad de Crohn.

Posterior a 12 semanas del inicio de la terapia médica debe evaluarse clínicamente al paciente. La respuesta endoscópica se recomienda 6 meses de la terapia médica (Maaser et al., 2019).

La reevaluación endoscópica.

Cuando hay recaída de la enfermedad, actividad persistente, nuevos síntomas inexplicables y antes de cambiar el tratamiento. Cuando se programa el retiro o reducción paulatina de la terapia de mantenimiento se requiere evaluar esta posibilidad a través de la clínica, laboratorio, endoscopia e imagen. Para evaluar la curación de la mucosa es necesario visualizar vía endoscópica. Los estudios de imagen y serología son útiles cuando hay partes del intestino que no se pueden alcanzar con colonoscopia (Maaser et al., 2019).

Monitorización de pacientes clínicamente asintomáticos.

En pacientes con remisión clínica y bioquímica el monitoreo debe ser entre 3 y 6 meses para prever una recaída temprana, ya que la CF puede elevarse antes de que aparezcan síntomas.

Monitorización de pacientes clínicamente sintomáticos.

La colonoscopia es el estudio de elección para evaluar actividad de la enfermedad de colon sintomática EC o CU. Con los estudios de imagen se evalúa el fenotipo y podrían ser una alternativa para evaluar la actividad.

Si hay un brote agudo severo la sigmoidoscopia es una buena opción.

Endoscopia de vigilancia de cáncer colorrectal en pacientes con EII.

La colonoscopia de tamizaje debe realizarse 8 años después del inicio de los síntomas en todos los pacientes. En pacientes con colangitis esclerosante primaria (PSC) la colonoscopia es anual independientemente, extensión, de actividad duración de la enfermedad.

Cuando hay factores de riesgo alto como estenosis o displasia en los últimos 5 años, colitis extensa con inflamación severa activa la colonoscopia se realiza anualmente.

Cuando los factores de riesgo son intermedios (colitis extensa con actividad leve o moderada, pólipos inflamatorios o un familiar con antecedentes de cáncer colorrectal [CCR] de primer grado diagnosticado a los 50 años de edad o más la colonoscopia se realiza en 2 a 3 años.

Cuando no hay riesgo alto ni intermedio la colonoscopia se realiza en 5 años.

Calprotectina Fecal

Para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal se requiere conocimiento de la clínica, actividad de la enfermedad, extensión y complicaciones, sin por embargo por lo invasivo que resulta un estudio endoscópico se ha visto la necesidad de usar biomarcadores que disminuyan la frecuencia de métodos invasivos (Guardiola et al., 2018).

La Calprotectina fecal es una proteína fijadora de calcio derivada predominantemente de los neutrófilos, su concentración la materia fecal es proporcional a la presencia de neutrófilos en el intestino, resiste a la degradación bacteriana y estable a temperatura ambiente durante días (Guardiola et al., 2018). Es un marcador sensible de inflamación intestinal que tiene valor predictivo negativo alto para descartar la EII en pacientes sintomáticos que no tienen este diagnóstico, y una alta sensibilidad para diagnosticar la enfermedad haciéndola una herramienta que priorizar la endoscopia (Ayling & Kok, 2018). Su rendimiento como una herramienta de predicción depende del contexto clínico, las características del kit usado y de los puntos de corte y de la probabilidad pretest de la actividad de la enfermedad (Ma et al., 2019).

Representa uno de los marcadores no invasivos más sensitivos para distinguir la enfermedad inflamatoria de los desórdenes funcionales y es una prueba clínica útil puesto que está presente en las heces hasta 7 días a temperatura ambiente (Mumolo et al., 2018).

Factores que influncian en los niveles de calprotectina fecal.

Algunos factores pueden influenciar los niveles de CF como la limpieza colónica, edad, dieta, ejercicio y la cantidad de moco o sangre en las deposiciones (Calafat et al., 2015).

Además existen variaciones diurnas en su valor y a que aumenta cuando se alarga el intervalo entre cada deposición en el 30% de pacientes, por lo que se recomienda que para el diagnóstico se realice más de una medición (Kristensen, Malmstrøm, Skar, Røseth, & Moum, 2016).

Tiene baja especificidad para discriminar entre CU y EC, y una inflamación intestinal secundaria a otras causas (colitis infecciosa, consumo de anti-inflamatorios no esteroidales o inhibidores de bomba de protones, daño relacionado a drogas, cáncer colorrectal, diverticulitis) (Mumolo et al., 2018). El sangrado aumenta la CF y se ha calculado que se requiere una pérdida de 300 mL/día al lumen intestinal en el contexto de un cáncer colorrectal para producir una elevación hasta 150 $\mu\text{g/g}$ (Ayling & Kok, 2018).

La mayor parte de productores de los test concuerdan en un punto de corte en adultos de 50 $\mu\text{g/g}$. El valor aumenta con la edad debido a los cambios en la alimentación y en el estilo de vida, cambios inflamatorios de la mucosa gastrointestinal en relación con la edad y cambios en la inmunidad celular y humoral, por tanto algunos autores recomiendan considerar como punto de corte 112 $\mu\text{g/g}$ en adultos mayores a 65 años de edad (Ayling & Kok, 2018).

Alteración de la Calprotectina fecal secundaria a fármacos.

Los AINEs provocan enteropatía lo que explica la elevación de CF en pacientes asintomáticos, sin embargo, la elevación es modesta ($< 100 \mu\text{g/g}$), la normalización del valor ocurre dos semanas después de la suspensión del fármaco. (Guardiola et al., 2018).

Los inhibidores de la bomba de protones causan elevación modesta de la CF pero se requieren estudios para una recomendación formal (Cohen, 2016).

Distinción entre Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Síndrome de Intestino Irritable.

El punto de corte de 50 $\mu\text{g/g}$ se ha adoptado para adultos y niños sobre los 4 años para diferenciar una EII de otras formas de inflamación, además este valor se ha usado para una futura evaluación endoscópica en la práctica clínica con una E del 60% y una S del 92%. (Lin et al., 2014).

Otros autores comentan que la CF como herramienta para la diferenciación entre una EII y un SII tiene una S 93% y E 96% usando la colonoscopia como estándar. Los pacientes con un nivel de CF $< 40 \mu\text{g/g}$ tienen un 1% de posibilidad de tener una EII (Rheenen, Vijver, & Fidler, 2010) (Yang, Clark, & Park, 2014) (Menees, Powell, Kurlander, Goel, & Chey, 2015).

Diagnóstico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Se han propuesto como puntos de corte para la práctica que un nivel $< 50 - 100 \mu\text{g/g}$ tienen la probabilidad de una enfermedad quiescente, mientras que aquellos con una concentración $> 250 \mu\text{g/g}$ probablemente tengan una inflamación activa (Bressler, Panaccione, Fedorak, & Seidman, 2015), y para los pacientes en el rango de incertidumbre entre 100 a 250 $\mu\text{g/g}$, la combinación con PCR u otros síntomas clínicos puede mejorar la detección de inflamación endoscópica (Bodelier et al., 2017).

En un estudio de 433 pacientes con una concentración entre 50 a 100 $\mu\text{g/g}$, 2.3% tuvieron finalmente EII, sus mediciones subsecuentes mostraron un patrón de incremento, el resto de pacientes se siguió por 3,6 años y no tuvo la enfermedad (Zayyat, Appleby, & Logan, 2011). En pacientes con una sospecha clínica, pero colonoscopia negativa, en ningún paciente con una calprotectina $< 100 \mu\text{g/g}$ se encontró una enfermedad en el intestino delgado por cápsula endoscópica vs. el 43% de pacientes de aquellos con una calprotectina $> 100 \mu\text{g/g}$ (Koulaouzidis, Douglas, Rogers, Arnott, & Plevris, 2011).

En un estudio de 161 pacientes el valor entre 100 y 200 $\mu\text{g/g}$ tuvo un valor predictivo negativo (VPN) de 97.5% para realizar el diagnóstico de una patología luminal (no fistulizante), el diagnóstico de EII se realizó en 4 (2.5%) después de un seguimiento de 3.5 años (Seenan, Thomson, Rankin, Smith, & Gaya, 2015).

Por tanto, un valor menor a 50 $\mu\text{g/g}$ es útil para diferenciar la EEI de un SII, un valor entre 50 a 200 $\mu\text{g/g}$ invita a realizar exámenes complementarios, y se podría realizar un diagnóstico con un valor mayor a 200 $\mu\text{g/g}$.

Monitorización de la actividad de la enfermedad.

Existe una fuerte correlación de la inflamación vista por endoscopia y la FC en la CU (Maaser et al., 2019). Un estudio retrospectivo reportó que en pacientes con CU que tenían síntomas leves no se observó un incremento de CF, mientras que la enfermedad moderada a severa, se encontró elevación significativa (Mahdipour et al., 2019), un hallazgo similar se encontró en un estudio retrospectivo en pacientes con enfermedad de Crohn en los cuales un aumento en el nivel de CF se correlacionó con la progresión de la enfermedad

(hospitalización y resección) la media de CF fue de 432 $\mu\text{g/g}$ versus aquellos que no tuvieron la progresión que tuvieron una media de 115 $\mu\text{g/g}$ (Kennedy et al., 2019).

Considerar un punto de corte de 250 $\mu\text{g/g}$ se ha recomendado en un meta-análisis que contempla el escalamiento de la terapia con una S de 80% y una E del 82% (Li et al., 2015). Además, la CF tiene una correlación significativa con los scores endoscópicos tanto para CU como para EC, un punto de corte de 250 $\mu\text{g/g}$ sugiere la existencia de úlceras extensas con una S del 60.4% y una E del 79.5%, un valor predictivo positivo (VPP) de 78.4% y VPN del 62% en la EC, mientras que un valor mayor a 250 $\mu\text{g/g}$ tiene una S de 71%, E 100%, VPP de 100% y VPN del 71% para la detección de una CU activa (Mumolo et al., 2018).

Se correlaciona mejor con los marcadores endoscópicos e histológicos de la EC que con la actividad clínica (Sipponen & Kolho, 2015). Un metaanálisis de 744 pacientes (17 estudios) reportó que un punto de corte de 250 $\mu\text{g/g}$ la CF tiene una S del 80% y una E del 82% para diagnosticar la presencia de actividad (Lin et al., 2014), estos resultados también implican que un 18% de pacientes sin actividad serán sobretratados (sin requerirlo) y un 20% de pacientes con actividad el tratamiento será diferido. En ese mismo metaanálisis con el punto de corte de 100 $\mu\text{g/g}$ tiene una S de 84% y E del 66%, y con un punto de corte de 50 $\mu\text{g/g}$ la S es del 92% y la E del 60% (Lin et al., 2014).

En un estudio reciente se demostró que la concentración de calprotectina tienen una buena exactitud diagnóstica para la actividad endoscópica, mejor en CU que en EC. S 85%, E 79% con un punto de corte de 102 $\mu\text{g/g}$ en CU y una S 71%, E 75% con un punto de corte de 1022 $\mu\text{g/g}$ en la EC (Jusué, Chaparro, & Gisbert, 2018).

Un meta-análisis que compara la efectividad de la calprotectina teniendo como estándar de oro la colonoscopia concluyó que un nivel elevado tuvo una S del 87% y una E del 67% para una EC activa, los estudios usados en este metaanálisis tuvieron puntos de corte desde 57 a 280 $\mu\text{g/g}$ (Mosli et al., 2015). En otro metaanálisis se reportó una S del 87.3% y una E del 77,1% para la predicción de presencia de actividad en CU, la mejor S se consiguió con un punto de corte de 50 $\mu\text{g/g}$ y la mejor E con un punto de corte $>$ a 100 $\mu\text{g/g}$. En estos metaanálisis se estimó un área bajo la curva ROC de 0.88 (Rokkas, Portincasa, & Koutroubakis, 2018).

Cuando se eligen puntos de corte entre 50 a 70 $\mu\text{g/g}$, la CF tiene una S, E y VPN más alto comparado con una PCR \geq 5 mg/L (Ma et al., 2019).

Se ha hipotetizado que la calprotectina no tiene un rol en la predicción de la actividad de la EC en el intestino delgado. En un estudio de cohorte que comparó la calprotectina con endoscopia o cápsula endoscópica (con un punto de corte de 50 $\mu\text{g/g}$, S 83%, E del 53% definida por cápsula endoscópica), se mantuvo la sensibilidad de la endoscopia usando puntos de corte bajos, sin embargo esto compromete la especificidad (Kopylov et al., 2016) (Qiu et al., 2015).

Predicción de la remisión.

La curación endoscópica de la mucosa corresponde a la ausencia de friabilidad en la CU y la ausencia de ulceraciones o erosiones en CU y EC (Peyrin-Biroulet et al., 2014).

El valor de CF es predictivo de remisión cuando está por debajo de 50 μg . (Osterman & Lichtenstein, 2017). El punto de corte de 100 $\mu\text{g/g}$ se puede usar para la predicción de la

remisión histológica en la EII (Boon, Day, Mulder, & Gearry, 2015) (Mooiweer et al., 2015).

Un estudio que involucró a pacientes con CU y EC menciona que la calprotectina puede ser útil para monitorizar la remisión de los pacientes con EEI, en este se realizó un seguimiento de 6 meses, con un punto de corte $> 261 \mu\text{g/g}$ la calprotectina tuvo una S del 87,2% y una E de 85,3% para predecir la recaída clínica; y, con un punto de corte $< 174 \mu\text{g/g}$ se determinó una S del 91,9% y una E de 87,2% para la predicción la curación de la mucosa (Kostas et al., 2017). Otros estudios que usan un punto de corte de $< 250 \mu\text{g/g}$ para predecir la curación de la mucosa muestran una S que va del 67 al 82% y una E que va del 62 al 71% (Ayling & Kok, 2018).

Predicción de la recaída.

Se ha investigado la utilidad de este marcador para predecir el riesgo de recidiva, el umbral ideal aún no se ha definido, sin embargo, en pacientes asintomáticos demostró que el incremento de calprotectina se correlacionó con una recidiva en los siguiente 2 a 3 meses, mientras que los valores normales se correlacionaron con una probabilidad de remisión en el mismo intervalo de tiempo (Heida et al., 2017). En este estudio realizado en niños no se establece un punto de corte para el monitoreo, sin embargo, los autores proponen que un nivel inferior a $250 \mu\text{g/g}$ es indicativo de una remisión, un valor mayor de $500 \mu\text{g/g}$ es indicativo de una recidiva de la enfermedad, mientras que los valores entre 250 y $500 \mu\text{g/g}$ indican la necesidad de una medición más frecuente (Heida et al., 2017). Otros autores mencionan que la CF mayor $\geq 300 \mu\text{g/g}$ es un factor de riesgo independiente de recaída (Hashash & Regueiro, 2019).

En un metaanálisis que usó la CF con puntos de corte desde > 50 a $340 \mu\text{g/g}$ demostró una S del 75% y E del 71% en la predicción de una recaída (Mao et al., 2012).

CF que se usa como un factor predictivo de recaída cuando es su valor en mayor a $250 \mu\text{g/g}$ (Osterman & Lichtenstein, 2017). La S y E reportadas fue de 77% y 71% respectivamente para la recaída de la CU (Mao et al., 2012).

En pacientes con una remisión inducida por Infiximab, la $CF > 160 \mu\text{g/g}$ tiene una S del 91,7% y una E del 82.9% en la predicción de una recaída (Ferreiro-Iglesias et al., 2016) (Molander et al., 2015).

En otro estudio se demostró que el nivel subterapéutico de Infiximab ($< 2 \mu\text{g/mL}$) y una $CF > 250 \mu\text{g/g}$ identificó con precisión al 87% de quienes tenían EC, que recayó en los siguientes 20.4 meses (Roblin et al., 2017). Es útil como un predictor de recaída el aumento de la CF con la medición seriada (Ferreiro-Iglesias, Barreiro-de Acosta, Lorenzo-Gonzalez, & Dominguez-Muñoz, 2018), de igual modo la medición seriada normal disminuye el riesgo de recaída del 6 al 20% comparado con los pacientes con valores elevados (Heida et al., 2017).

Recaída postoperatoria.

Algunos estudios sugieren que la CF puede ser usada para monitorizar la recurrencia postoperatoria después de la resección ileocólica por EC (Wright et al., 2015). Niveles $> 100 \mu\text{g/g}$ indican la recurrencia endoscópica con una S del 89% (Boschetti et al., 2015).

En el estudio POCER (Wright et al., 2015) en aquellos pacientes que tuvieron una resección se midió la calprotectina cada 2 meses por 1 año, la concentración $< 51 \mu\text{g/g}$ a

los 6 meses tuvo un valor predictivo negativo del 79% para la remisión, una concentración $> 100 \mu\text{g/g}$ indica una recaída endoscópica con una S del 89% y una E del 58% (VPN del 91%). Por tanto, la medición de CF tiene un uso potencial en quienes se de realizar una endoscopia y un escalamiento de la terapia en sospecha de una recaída.

Capítulo III

Métodos

Tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo.

Muestra.

El universo del estudio corresponde a los pacientes con un diagnóstico confirmado de Enfermedad Inflamatoria Intestinal que recibieron atención médica en el Hospital Carlos Andrade Marín y en el Hospital Especialidades Fuerzas Armadas N° 1 de la ciudad de Quito desde el 01 de enero del 2015 hasta 31 diciembre del 2018.

La selección de la muestra es No probabilística de tipo intencional, y se consideraron todos aquellos pacientes con un registro electrónico de diagnóstico definitivo de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, con las siguientes codificaciones del Código Internacional de Enfermedades CIE 10:

- K50 Enfermedad de Crohn (Enteritis Regional)
- K500 Enfermedad de Crohn del intestinal delgado
- K501 Enfermedad de Crohn del intestino grueso
- K508 Otros tipos de Enfermedad de Crohn
- K509 Enfermedad de Crohn, No especificada
- K51 Colitis Ulcerativa
- K510 Pancolitis ulcerativa (Crónica) – Enterocolitis (Crónica) Ulcerativa

- K511 Ileocolitis (Crónica) Ulcerativa - Colitis del lado izquierdo
- K512 Proctitis (Crónica) Ulcerativa
- K513 Rectosigmoiditis (Crónica) Ulcerativa
- K514 Pseudopoliposis del colon
- K515 Proctocolitis mucosa
- K518 Otras Colitis Ulcerativas
- K519 Colitis ulcerativa, sin otra especificación

Criterios de inclusión.

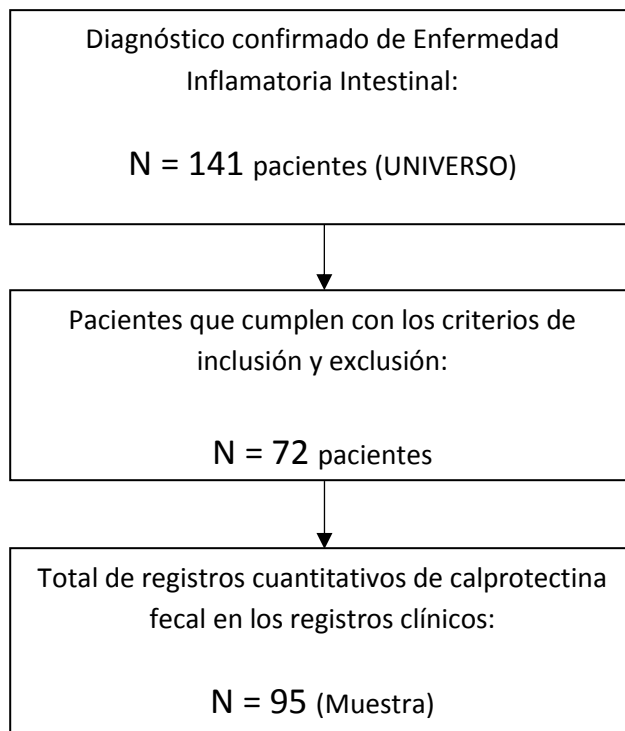
- Todos los pacientes ingresados en el Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital de las Fuerzas Armadas N° 1, desde el 01 de enero 2015 al 31 de diciembre 2018 con un diagnóstico de Colitis Ulcerativa y Enfermedad de Crohn.
- Pacientes mayores de edad.
- Tener un registro de un valor de calprotectina fecal al menos por 1 ocasión.

Criterios de exclusión.

- Presencia de una enterocolitis infecciosa (muestras positivas para Salmonella, Shigella, Campylobacter u otras bacterias).
- Malignidad concomitante, en particular de origen gastrointestinal.
- Pacientes en quienes no se ha realizado un test de calprotectina fecal, o este no se encuentre en su registro clínico electrónico.
- Pacientes cursando un embarazo
- Historia de resección intestinal

- Pacientes en consumo de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos dentro de las últimas 2 semanas.

Figura 6. Diagrama de pacientes analizados



Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Procedimientos de recolección de información.

Se recolectaron datos secundarios de los historiales clínicos digitales de los softwares electrónicos del Hospital Carlos Andrade Marín (AS400) y del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas del Ecuador N° 1 de la ciudad de Quito (Hosvital).

Se recogieron datos demográficos (sexo, edad) y clínicos para determinar las características clínicas de la enfermedad (duración, localización, manifestaciones extraintestinales, comorbilidades, etc.).

Para caracterizar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal se usó la referencia de la evaluación global del médico tratante o la información descrita acerca de los síntomas y signos del paciente. Se usaron la escala de Truelove & Witts y el score endoscópico Mayo para Colitis Ulcerativa y el índice Harvey-Bradshaw y el CDEIS (Crohn's Disease Index of Severity) para Enfermedad de Crohn.

La base de datos para este trabajo se construyó en el Software SPSS versión limitada de acceso gratuito.

Plan de análisis de datos.

Para el análisis correlacional entre el grado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y el valor de calprotectina fecal, se realizará la prueba de correlación de cuya interpretación de valores se describe en la Tabla 9.

Para la determinación de la utilidad de la prueba se calcularán:

- La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo se calcularán usando como prueba de referencia el resultado de los scores endoscópicos más utilizados en la práctica clínica (Escala de Mayo para los pacientes con Colitis Ulcerosa y la CDEIS Crohn's Disease Index of Severity para los pacientes con Enfermedad de Crohn).

- El Odds Ratio Diagnóstico (DOR) se usando la fórmula:

$$(\text{sensibilidad} / [1 - \text{sensibilidad}]) / ([1 - \text{especificidad}] / \text{especificidad})$$

Tabla 9 Interpretación del Coeficiente de Correlación de Spearman

Coeficiente	Interpretación
0	Relación nula
0 – 0.2	Relación muy baja
0.2 – 0.4	Relación baja
0.4 – 0.6	Relación moderada
0.6 – 0.8	Relación alta
0.8 – 1	Relación muy alta
1	Relación perfecta

Fuente: Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5), 1763-1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Capítulo IV

Resultados

El presente estudio se desarrolló en el Hospital Carlos Andrade Marín y en el Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N° 1 de la ciudad de Quito, durante los años 2015 al 2018. Del total de historias clínicas electrónicas con un Código Internacional de Enfermedades CIE 10 relacionado con un diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal únicamente 72 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados demográficos.

El 38.9 % de pacientes fueron mujeres y 61.1% de pacientes hombres, con una edad promedio de 50.4 años (rango 23 a 86 años) (Gráfico 1).

Frecuencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

La enfermedad inflamatoria intestinal más frecuentemente diagnosticada en el grupo de análisis (72 pacientes) fue colitis ulcerativa con un 59.7% de pacientes (43), seguida de la enfermedad de Crohn en el 40.3% de pacientes (29). Se describe en la Tabla 10.

Subtipos de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Los subtipos de enfermedad inflamatoria intestinal en el subgrupo de la colitis ulcerativa fueron la pancolitis ulcerativa y la colitis ulcerativa distal o del lado izquierdo, mientras que en el subgrupo de la enfermedad de Crohn la afectación más frecuente correspondía a la ileocolónica y del íleon. La descripción de la frecuencia de cada condición se describe en la Tabla 10.

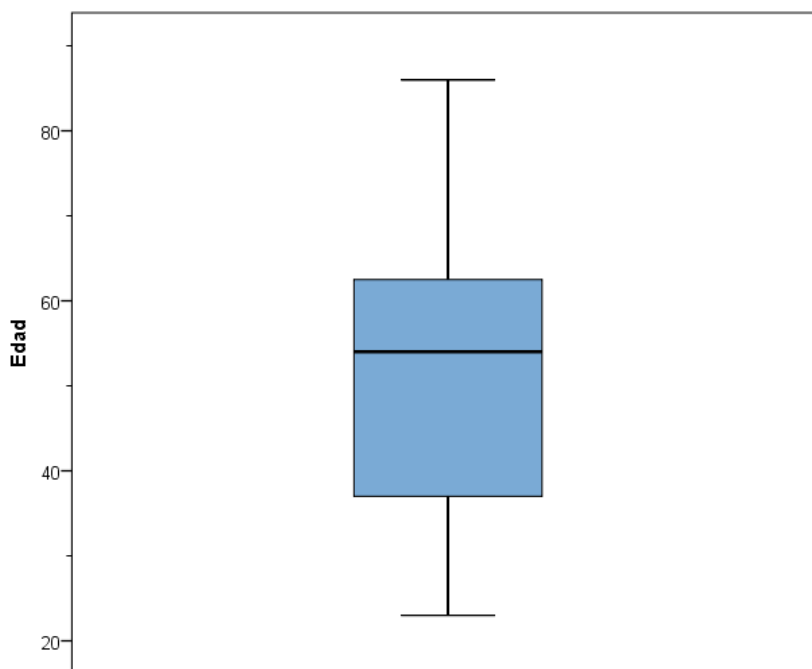


Gráfico 1. Distribución por cuartiles en la edad de los pacientes incluidos en el análisis

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Tabla 10. Características basales de los pacientes incluidos en el análisis (con un valor cuantitativo de Calprotectina Fecal)

Característica	Número (Porcentaje)
Sexo Masculino – n (%)	44 (61.1%)
Sexo Femenino – n (%)	28 (38.9%)
Edad promedio de la EII	50.4 años
Edad promedio de Colitis Ulcerativa	48.8 años
Edad promedio de Enfermedad de Crohn	52.8 años
Tipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal	
Colitis ulcerativa – n (%)	43 (59.7%)
Enfermedad de Crohn – n (%)	29 (40.3%)
Duración promedio de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	
Colitis Ulcerativa	4.8 años
Enfermedad de Crohn	5 años
Localización de la enfermedad	
Colitis ulcerativa	
Proctitis ulcerativa – n (%)	4 (9.3%)
Proctosigmoiditis ulcerativa – n (%)	1 (2.3%)
Colitis ulcerativa distal (izq.) – n (%)	5 (11.6%)
Pancolitis ulcerativa – n (%)	30 (69.8%)

Sin evidencia de afectación en los registros clínicos durante la medición de calprotectina fecal	3 (7%)
Localización de la enfermedad	
Enfermedad de Crohn	
Enfermedad perianal – n (%)	1 (3.4%)
Íleon – n (%)	12 (41.4%)
Colon – n (%)	3 (10.4%)
Ileocolónica – n (%)	13 (44.8%)

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Número de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal diagnosticados anualmente.

Los pacientes con un diagnóstico confirmado de Enfermedad Inflamatoria intestinal que tenían un registro de atención en los hospitales incluidos en este estudio desde el año 2015 a 2018, presentaban un tiempo variable de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. El inicio de la enfermedad para este estudio se consideró cuando se registró en su historial electrónico un diagnóstico confirmatorio (Gráfico 2).

La duración promedio de la enfermedad en los pacientes incluidos en el análisis (es decir que contaban con una medición de calprotectina fecal) es de 4.8 años.

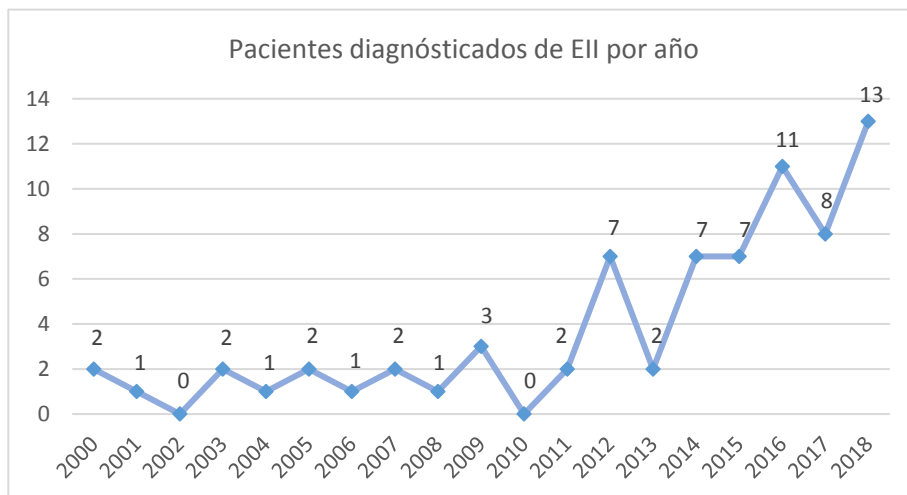


Gráfico 2. Número de pacientes diagnosticados por año que contaban con un valor cuantitativo de calprotectina fecal (N: 72 pacientes)

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Complicaciones más frecuentes en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

El análisis retrospectivo realizado abarcó 4 años, en este periodo de tiempo se reportaron complicaciones en un 13 de 72 pacientes. En los registros de pacientes con colitis ulcerativa solo 1 paciente presentó obstrucción intestinal como una complicación asociada a su enfermedad. El escenario es diferente en los pacientes con enfermedad de Crohn que presentaron como complicación asociada más frecuente a la estenosis intestinal (34.5%) seguida por la obstrucción intestinal (6.9%), fístula rectovaginal (3.4%) y fístula anal (3.4%). Se detallan las complicaciones encontradas en la Tabla 11.

Tabla 11. Complicaciones más frecuentes asociadas a una Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Complicación	Número (Porcentaje)
Colitis Ulcerativa	
Obstrucción intestinal – n (%)	1 (2.3%)
Enfermedad de Crohn	
Obstrucción intestinal – n (%)	2 (6.9%)
Estenosis intestinal – n (%)	10 (34.5%)
Fístula rectovaginal – n (%)	1 (3.4%)
Fístula anal – n (%)	1 (3.4%)

* Dos pacientes con enfermedad de Crohn presentaron más de 1 complicación en distintas etapas de evolución de su enfermedad: estenosis intestinal y obstrucción intestinal; y estenosis intestinal y fístula anal.

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Manifestaciones extraintestinales más frecuentes en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

De los 72 pacientes analizados, el 55.6% (40 pacientes) presentó una manifestación extraintestinal de la enfermedad y de estos 7 (9.7%) presentaron más de una manifestación extraintestinal. En la Tabla 12 se encuentran el detalle de los sistemas más frecuentemente comprometidos con la patología asociada.

Tabla 12. Manifestaciones extraintestinales asociadas a una Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Manifestaciones extraintestinales		Porcentajes
Pacientes con Colitis Ulcerativa		Condición asociada
Hematológicas – n (%)	8	Anemia (18.6%)
Musculoesqueléticas – n (%)	5	11.6%, de estos: Dolor articular (9.3%), Artropatía Axial (2.3%)
Dermatológicas – n (%)	2	4.7%, de estos: Queilitis (2.3%), Pioderma Gangrenoso (2.3%)
Hepatobiliares – n (%)	5	11.6%, de estos: Hepatitis Autoinmune (7%), Colangitis Esclerosante Primaria (4.7%)
Reumatológicas – n (%)	7	16.3%, de estos: Artritis Reumatoidea (4.7%), Sacroileítis (4.7%), Espondilitis Anquilosante (7%)
Pacientes con Enfermedad de Crohn		Condición Asociada
Hematológicas – n (%)	4	Anemia (13.8%)
Musculoesqueléticas – n (%)	7	24.2%, de estos: Dolor articular (20.7%), Poliartralgias (3.4%)
Hepatobiliares – n (%)	1	Colangitis Esclerosante Primaria (3.4%)
Reumatológicas – n (%)	3	10.3%, de estos: Artritis Reumatoidea (3.4%), Espondilitis Anquilosante (6.9%)

* 7 pacientes con colitis ulcerativa presentaron más de una manifestación extraintestinal

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Grados de actividad de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Colitis Ulcerativa.

En general, el grado de actividad de los pacientes que padecen una colitis ulcerativa fue valorado con el Índice de Truelove Witts, el grado encontrado con mayor frecuencia es actividad leve (39%), seguido de actividad moderada (30.5%) y remisión clínica (22%). Gráfico 3.

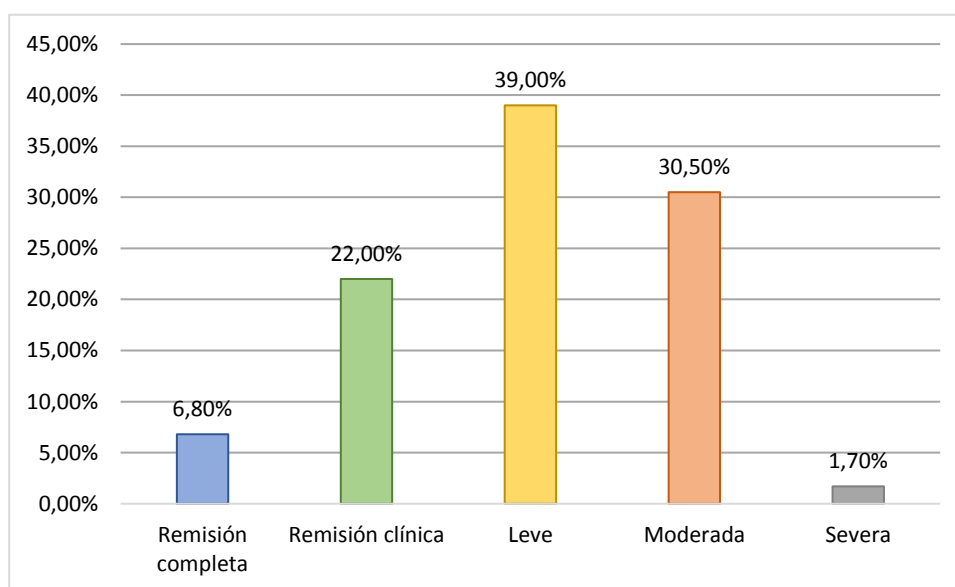


Gráfico 3. Grados de actividad en pacientes con Colitis Ulcerativa

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Enfermedad de Crohn.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, la actividad más frecuentemente es la remisión completa (33.3%), seguida de la actividad de leve (25%), actividad moderada (22.2%). Gráfico 4.

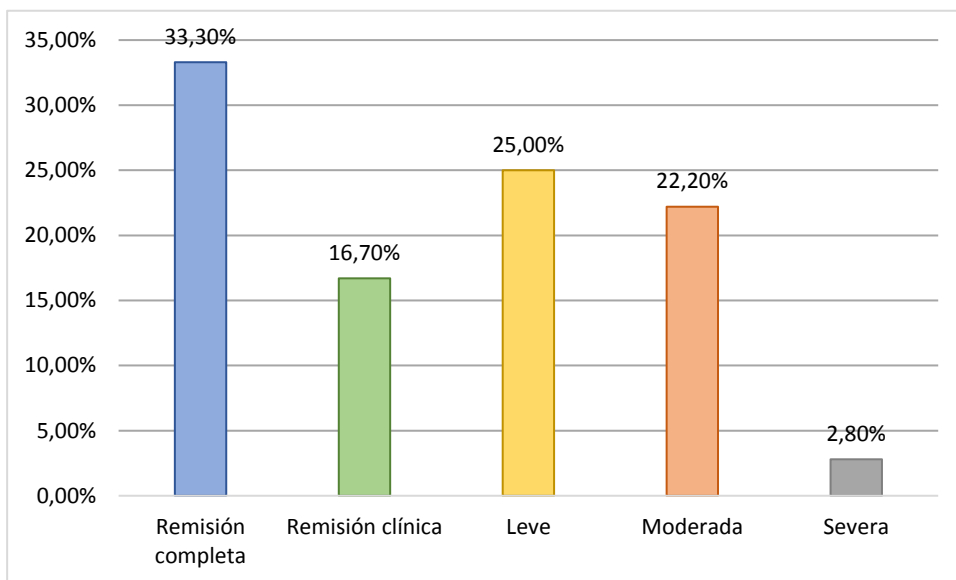


Gráfico 4. Grados de actividad en pacientes con Enfermedad de Crohn

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Actividad de la enfermedad determinada por Scores endoscópicos.

El score endoscópico que define el grado de actividad endoscópica se tomó de los reportes de colonoscopia registrados en los historiales electrónicos.

El score endoscópico de los pacientes que padecen una Colitis Ulcerativa con mayor frecuencia, es una Escala de Mayo Moderada (62.7%), seguido de una Leve (22%) y Normal (8.5%), mientras en los pacientes con Enfermedad de Crohn, el score endoscópico más frecuentemente es un CDEIS en remisión (56%), seguido de actividad leve (30.6%) y actividad moderada (13.9%).

Al momento del análisis ningún paciente con enfermedad de Crohn presentaba un CDEIS de actividad severa. (Gráficos 5 y 6)

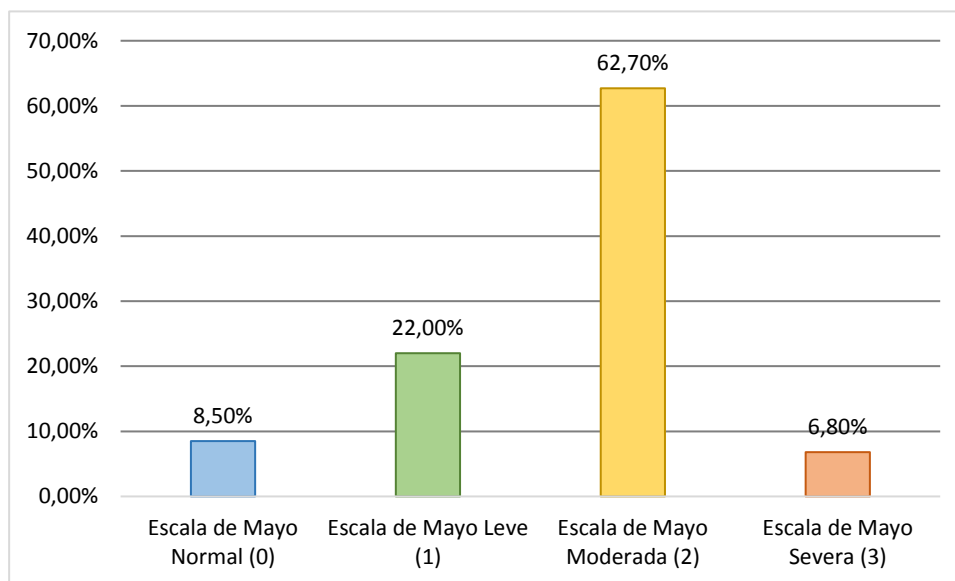


Gráfico 5. Scores endoscópicos en pacientes con Colitis Ulcerativa

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

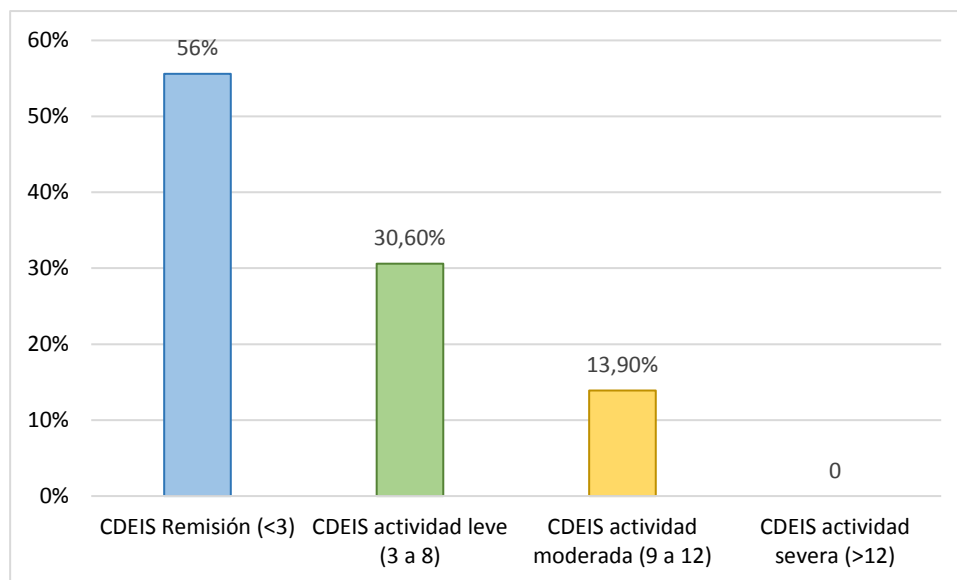


Gráfico 6. Scores endoscópicos en pacientes con Enfermedad de Crohn

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Calprotectina fecal en los pacientes incluidos en el estudio.

Es importante acotar que el 100% de las mediciones se realizaron únicamente desde el año 2016 al 2018, siendo el 58.9% de los datos correspondientes al año 2018. (Gráfico 7).

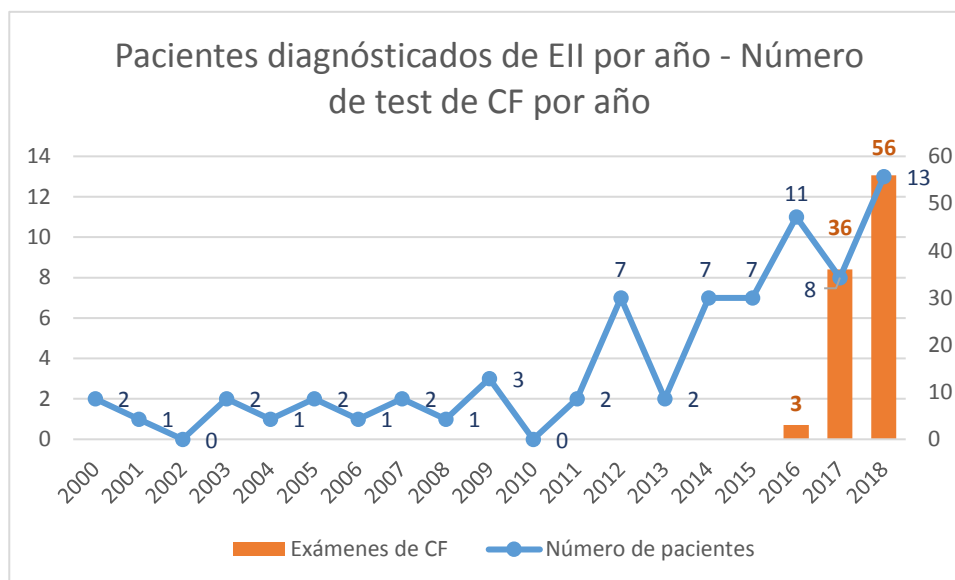


Gráfico 7. Año de diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y año de registro de calprotectina fecal

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

En 23 de los 72 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, existe más de un registro de calprotectina fecal por paciente. Puesto que el objetivo del estudio es el de correlacionar el valor de calprotectina fecal con el grado de actividad de la enfermedad, se

consideraron todas las mediciones cuantitativas de calprotectina fecal (95 en total); y los datos clínicos registrados en la historia clínica que permiten establecer la actividad en el momento de la medición de calprotectina fecal. Esto fue considerado dada la naturaleza crónica de la enfermedad inflamatoria intestinal, puesto que varias mediciones de calprotectina fecal durante la evolución de la enfermedad pueden ser útiles para analizar la relación entre el valor de este marcador y el grado de actividad.

Para la interpretación de las pruebas de correlación se tuvo la precaución de no volver a analizar datos ya ingresados.

Tabla 13. Número de mediciones de CF por paciente, 2015 a 2018

Descripción	Número
Pacientes con una sola medición de CF	72
Pacientes con una segunda medición de CF	21
Pacientes con una tercera medición de CF	2

* CF: calprotectina fecal

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Para los 21 pacientes que tuvieron una segunda medición de Calprotectina fecal, el tiempo promedio de medición entre la primera y segunda prueba fue de aproximadamente 10 meses (rango entre 2.9 a 23.7 meses), y para los 2 pacientes que tuvieron una tercera medición de

Calprotectina fecal, el tiempo promedio de medición entre la segunda y tercera prueba fue de 7.5 meses (rango de 5.7 a 9.2 meses).

Correlación entre el valor de calprotectina fecal y el grado de actividad de la Colitis Ulcerativa medida por el Índice de Truelove.

Cuando se realiza el análisis entre el grado de actividad de la Colitis Ulcerativa y su relación con el valor de calprotectina fecal, se obtiene una relación positiva moderada mediante la Correlación de Spearman ($r = 0.443$; $p = 0,000445$), con lo cual se acepta la hipótesis de relación.

Correlación entre el valor de calprotectina fecal y el grado de actividad de la Enfermedad de Crohn medida por el Índice de Harvey-Bradshaw

Al analizar la correlación entre el grado de actividad de la Enfermedad de Crohn y el valor de calprotectina fecal, se obtiene una relación positiva baja con la Correlación de Spearman (coeficiente de correlación = $0,327$; $p = 0,050$), con lo cual se acepta la hipótesis de correlación.

Siendo así para los datos encontrados en los registros electrónicos de los pacientes de este estudio, existe una correlación entre el valor de calprotectina fecal y el grado de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal, que es de mayor significancia estadística en los pacientes con Colitis Ulcerativa.

Correlación entre el valor de calprotectina fecal y el score endoscópico de Mayo para Colitis Ulcerativa.

Para los datos registrados de estos pacientes al analizar la correlación entre la calprotectina fecal y el score endoscópico de Mayo para Colitis Ulcerativa se obtiene una relación positiva moderada (coeficiente de relación = 0,475; $p = 0,000143$).

Correlación entre el valor de calprotectina fecal y el score endoscópico de CDEIS para Enfermedad de Crohn.

Por otro lado, para la muestra de pacientes la correlación entre el valor de calprotectina fecal y el Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) para la enfermedad de Crohn, muestra una relación muy baja estadísticamente no significativa (coeficiente de correlación = 0,040; $p = 0,816892$).

A diferencia de las correlación moderada demostrada entre el valor de Calprotectina Fecal y el Score endoscópico de Mayo, para los pacientes con Enfermedad de Crohn la relación entre el valor de calprotectina fecal y el Score CDEIS la relación es muy baja.

Utilidad de la calprotectina fecal para determinar el estado de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal tomando como referencia a los scores endoscópicos más usados en la práctica clínica.

Para determinar la utilidad de la calprotectina fecal mediante las características de la prueba (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y odds ratio) se estableció como estándar de oro un score endoscópico: Score Endoscópico de Mayo para Colitis Ulcerativa y Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) para la enfermedad de Crohn. La información para la determinación de estos scores se obtuvo del reporte endoscópico de los registros electrónicos de cada paciente. Tabla 14

Tabla 14. Interpretación de los resultados de actividad clínica en relación con un estándar de oro (score endoscópico)

Descriptor	Característica
Verdadero positivo (VP)	Cuando el grado de actividad clínica (leve, moderada o severa para Colitis Ulcerativa; o leve a moderada, moderada a severa o severa para Enfermedad de Crohn), fue coincidente con el grado de actividad endoscópica demostrada por el estándar de oro
Falso positivo (FP)	Cuando el grado de actividad clínica (leve, moderada o severa para Colitis Ulcerativa; o leve a moderada, moderada a severa o severa para Enfermedad de Crohn), NO fue coincidente con el grado de actividad endoscópica demostrada por el estándar de oro

Falso negativo (FN)	Cuando el estado de remisión, NO fue coincidente con la remisión endoscópica demostrada por el estándar de oro
Verdadero negativo (VN)	Cuando el estado de remisión, fue coincidente con la remisión endoscópica demostrada por el estándar de oro

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Se obtuvieron las siguientes combinaciones para los registros de pacientes con Colitis Ulcerativa, para cada grado de grado de actividad: Tabla 15

Tabla 15. Interpretación del resultado de la valoración de actividad clínica (Índice de Truelove) en relación con el Score Endoscópico de Mayo en pacientes con colitis ulcerativa

Registro	Actividad	Scores endoscópicos de Mayo	
1	Leve	Escala de Mayo Leve (1)	VP
2	Leve	Escala de Mayo Leve (1)	VP
3	Leve	Escala de Mayo Moderada (2)	FP
4	Leve	Escala de Mayo Moderada (2)	FP
5	Moderada	Escala de Mayo Moderada (2)	VP
6	Moderada	Escala de Mayo Moderada (2)	VP
7	Moderada	Escala de Mayo Moderada (2)	VP
8	Moderada	Escala de Mayo Moderada (2)	VP
9	Moderada	Escala de Mayo Severa (3)	FP
10	Moderada	Escala de Mayo Severa (3)	FP

11	Severa	Escala de Mayo Severa (3)	VP
12	Remisión clínica	Escala de Mayo Leve (1)	FN
13	Remisión clínica	Escala de Mayo Leve (1)	FN

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

En la Tabla 16 se describen las combinaciones obtenidas para los pacientes con Enfermedad de Crohn:

Tabla 16. Interpretación del resultado de la valoración de actividad clínica (Índice de Harvey – Bradshaw) en relación con el Score CDEIS en pacientes con enfermedad de Crohn

Registro	Actividad	Score endoscópico CDEIS	
1	Leve a moderada	CDEIS Remisión (<3)	FP
2	Moderada a severa	CDEIS actividad leve (3 a 8)	FP
3	Moderada a severa	CDEIS actividad leve (3 a 8)	FP
4	Moderada a severa	CDEIS actividad moderada (9 a 12)	VP
5	Moderada a severa	CDEIS Remisión (<3)	FP
6	Remisión clínica	CDEIS actividad leve (3 a 8)	FN
7	Remisión completa	CDEIS Remisión (<3)	VN

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

El cálculo de las características de la prueba, presenta algunas dificultades que se describen a continuación:

- No todos los pacientes que cuentan con un registro cuantitativo de calprotectina fecal en la muestra seleccionada, contaban con un procedimiento de colonoscopia concomitante que permita establecer un score endoscópico a la par con el valor de calprotectina fecal. El promedio de tiempo entre la realización de una colonoscopia y el registro de calprotectina fecal fue de 11.3 meses con un rango amplio entre 0 días (el mismo día) y 6 años con 7 meses. (Gráfico 8).

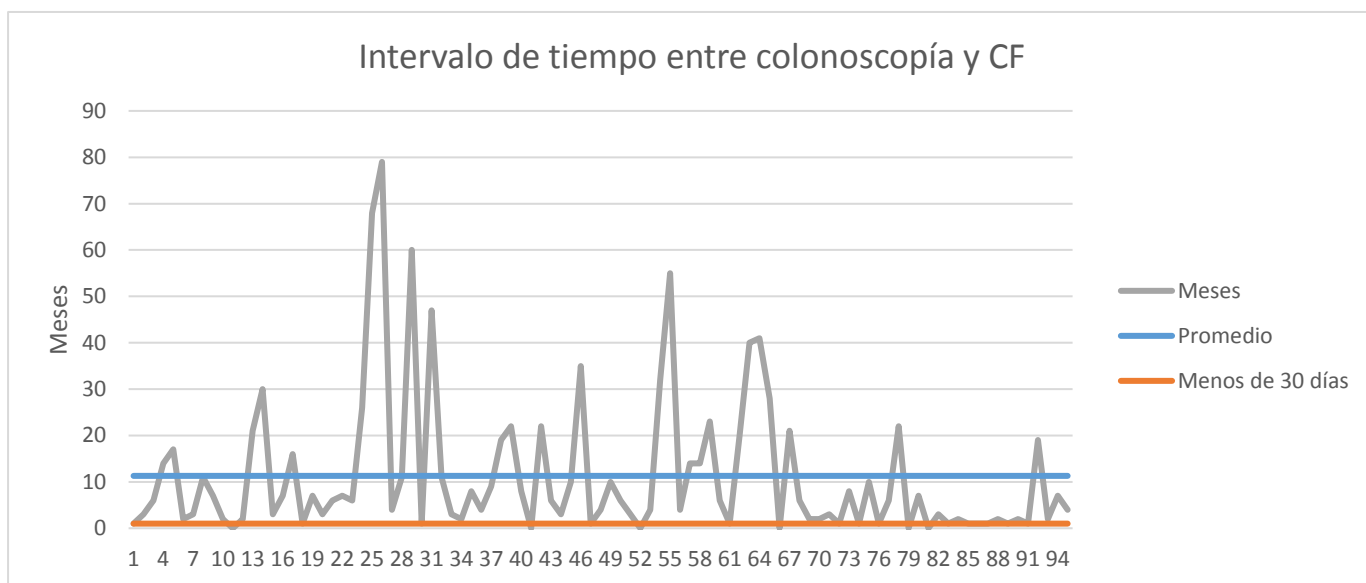


Gráfico 8. Intervalo de tiempo entre la colonoscopia y la realización de calprotectina fecal (N: 95 pacientes)

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

- Únicamente en 21% de los pacientes (20 de 95 registros) existe el reporte electrónico de una colonoscopia realizada menos de 30 días después de la realización de la prueba de Calprotectina Fecal, que permita realizar un análisis comparativo de la utilidad de la prueba frente a un estándar de oro. De los 20 registros, 13 corresponden a pacientes con Colitis Ulcerativa y 7 corresponden a paciente con Enfermedad de Crohn.

- El análisis de un punto de corte de Calprotectina Fecal para determinar la utilidad de esta prueba en la determinación del grado de actividad clínica de la enfermedad, no es posible dada la pequeña cantidad de pacientes para realizar un análisis en cada grupo de actividad.

A modo de ejemplo: Para una actividad leve en los pacientes con colitis ulcerativa para un punto de corte de calprotectina fecal de 50 µg/g, existen estos datos disponibles:

Tabla 17 Relación entre el resultado del score endoscópico, la actividad clínica y valor de CF

Scores endoscópicos	Actividad	Valor de Calprotectina fecal (µg/g)	
Escala de Mayo Leve (1)	Leve	138	VP
Escala de Mayo Leve (1)	Leve	551	VP
Escala de Mayo Moderada (2)	Leve	104	FP
Escala de Mayo Moderada (2)	Leve	465	FP

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Usando los datos de la Tabla 17, se construye la siguiente tabla de 2 x 2 para el posible cálculo de las características de la prueba:

Tabla 18 Número de VP, FN, FP y VN para una actividad y valor de CF determinada

	Con actividad leve (por clínica)	Sin Actividad leve (por score endoscópico)
Pacientes con $CF \geq 50 \mu\text{g/g}$	2	2
Pacientes con $CF < 50 \mu\text{g/g}$	0	0

Fuente: Bases de datos AS400 Hospital Carlos Andrade Marín y Hosvital del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1, Quito (Ecuador)

Elaborado por: Autora (Fierro, 2019)

Por lo expuesto, la muestra es insuficiente para realizar algún análisis estadístico de las características de la prueba (sensibilidad, especificada, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y odds ratio).

Capítulo V

Discusión

La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad crónica poco estudiada en Ecuador, de tal forma que no se han publicado estadísticas referentes a su prevalencia o incidencia, y la literatura disponible local es escasa, los trabajos publicados generalmente involucran series de casos o muestreos por conveniencia (Mayorga Garcés & Rodríguez Vélez, 2018) (Gómez, 2017, pp. 2014-2015) (Salazar & Isabel, 2018). La razón de esta falta de información radica principalmente en su evolución insidiosa y síntomas iniciales inespecíficos, por las que no es infrecuente realizar un diagnóstico erróneo o retardado en estos pacientes (Osterman & Lichtenstein, 2017). Sin embargo, su condición dinámica y la complejidad de su manejo hacen necesario que esta entidad sea considerada dentro del diagnóstico diferencial del paciente con dolor abdominal y diarrea crónica en la atención primaria y deba ser manejado de forma óptima por el médico especialista en Gastroenterología.

En el estudio realizado la relación entre hombres y mujeres se aproxima a un estudio español prospectivo realizado en el año 2010 en el que la relación fue 1.4 : 1 (Fernández et al., 2015) y difiere de la encontrada en otros países latinos, por ejemplo en un estudio mexicano de cohorte retrospectivo por un periodo de 15 años (2000 – 2017) se encontró una relación no significativa entre mujeres y hombres (1.1 : 1) (Yamamoto-Furusho et al., 2019), y de otro estudio chileno de cohorte retrospectivo realizado durante un periodo de 4 años, en el que la relación mujeres y hombres fue de 1.4 : 1, mostrando en cambio una prevalencia del sexo femenino (Simian et al., 2016). Es importante recordar que la incidencia de esta enfermedad en Sur América está

aumentado, se ha reportado en el Rochester Epidemiology Project un estudio retrospectivo de 40 años (Shivashankar, Tremaine, Harmsen, & Loftus, 2017), que la colitis ulcerativa es más frecuente en hombres y dado que la mayor parte de la muestra está conformada por pacientes con un diagnóstico de Colitis Ulcerativa, esto puede explicar la predominancia del sexo masculino en este estudio, por otro lado diferencia en la incidencia entre distintas regiones puede ser explicada por la variaciones en la exposición a factores de riesgo, en los sistemas de registro estadístico e incluso en las diferentes oportunidades de las poblaciones para el acceso a la salud (Ng et al., 2017).

El promedio de edad de los pacientes se corresponde con lo mencionado por Centers for Disease Control and Prevention de los EE UU que menciona a los pacientes de 45 años o mayores, como una rango de edad en mayor riesgo de padecer una enfermedad inflamatoria intestinal (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

La enfermedad inflamatoria intestinal más frecuente encontrada en el estudio fue la colitis ulcerativa seguida de la Enfermedad de Crohn, lo que concuerda con otros trabajos de tesis publicados en universidades ecuatorianas como el estudio de Mayorga y Rodríguez (2018) que incluye entre su población a pacientes de las ciudades de Cuenca, Quito y Guayaquil la proporción de colitis ulcerativa frente a enfermedad de Crohn fue de 2.5:1 (Mayorga Garcés & Rodríguez Vélez, 2018), así mismo el estudio publicado por Lascano (2016) que incluye a pacientes de la región litoral (Guayaquil) esta proporción es de 9:1 (Gómez, 2017, pp. 2014-2015). En general, a nivel mundial la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal se ha mantenido estable o ha disminuido en Norteamérica y Europa, sin embargo, desde 1990 la incidencia ha aumentado en países recientemente industrializados en África, Asia y Suramérica

incluido Brasil (el cambio de porcentaje anual para enfermedad de Crohn es + 11.1% y para colitis ulcerativa es de + 14.9% (Yang et al., 2014), otros estudios muestran que una más alta incidencia de colitis ulcerativa en Europa (24.3 por 100 000 personas al año) y en Asia y Medio Oriente (colitis ulcerativa incidencia de 6.0 frente a 5.0 por 100 000 personas-año); al compararlas con EE UU (colitis ulcerativa incidencia de 19.2 frente a 20.2 por 100 000 personas-año en la enfermedad de Crohn) (Ye, Pang, Chen, Ju, & Zhou, 2015). Algunos autores explican el aumento en la incidencia en algunos países por los factores de riesgo relacionados con la industrialización y la migración de las poblaciones desde los sectores rurales hacia ciudades más densamente pobladas, además, la heterogeneidad de los datos entre los países puede justificarse por la predisposición genética, las exposiciones ambientales particulares y los antecedentes socioeconómicos (Kaplan & Ng, 2017).

Del total de pacientes con Colitis ulcerativa, los subtipos más frecuentes fueron la pancolitis ulcerativa y la colitis ulcerativa distal o del lado izquierdo, lo que concuerda con otros estudios epidemiológicos latinoamericanos como el publicado por Simian (2016), en donde se describe una predominancia similar según la clasificación de Montreal: pancolitis 50%, seguida por colitis del lado izquierdo 22% (Simian et al., 2016), esto es similar además al estudio mexicano realizado por Yamamoto-Furusho en el cual la pancolitis afectaba al 59.1% de pacientes, seguida por la colitis del lado izquierdo en el 25.5% (World Gastroenterology Organisation, 2017). Sin embargo en un estudio más reciente del mismo autor Yamamoto-Furusho et al (2019) que abarca un estudio de cohorte durante 15 años, la extensión más frecuente continua siendo la pancolitis tanto en niños, adultos como en adultos mayores, en los adultos esta proporción alcanza el 62.2%, pero la segunda causa más frecuente es la proctosigmoiditis (24.8%) y la menos frecuente fue colitis del lado izquierdo (13%) (Yamamoto-Furusho et al., 2019).

En este estudio del total de pacientes con enfermedad de Crohn, el lugar de compromiso intestinal más frecuente corresponde a la afectación ileocolónica seguida de la afectación del íleon. Otros estudios latinoamericanos como el de Yamamoto (2017) en su estudio reporta en México una afectación similar más frecuente ileocolónica (49.1%), seguida de la afectación del íleon (28.4%). Sin embargo Simian (2016) reporta en una muestra de la población chilena una afectación más frecuente en el colon (44%), seguida de la afectación ileocolónica (28%) e ileal (27%). A nivel mundial, la distribución de la afectación es similar a la encontrado en este estudio, se reporta que aproximadamente 80% de los pacientes presenta una afectación del intestino delgado, usualmente del íleon distal, el 50% de los pacientes tiene ileocolónica y únicamente el 20% tiene una enfermedad limitada al colon (M. A. Peppercorn & Kane, 2018). Se ha explicado ya en párrafos anteriores la posible explicación de estas diferencias regionales.

Por otro lado, del total de pacientes con Enfermedad de Crohn la complicación más frecuente fue la estenosis intestinal. En algunas revisiones y en concordancia con estos resultados, se estima que las estenosis intestinales sintomáticas se desarrollan en más de un tercio de paciente con Enfermedad de Crohn dentro de los 10 primeros años de inicio de la enfermedad (Bessissow, Reinglas, Aruljothy, Lakatos, & Van Assche, 2018). En otros estudios poblaciones, hasta el 5% de los pacientes con enfermedad de Crohn tendrán en su presentación inicial un fenotipo de estenosis y hasta el 15% desarrollarán una estenosis en los siguientes 10 años (Bettenworth et al., 2019).

Otras complicaciones menos frecuentes en la población estudiada en este trabajo fueron: Obstrucción intestinal, fístulas rectovaginal y anal (3.4%). Las frecuencia de fístulas en este estudio difiere de la reportada en la literatura en donde las fístulas asociadas a la enfermedad de

Crohn, principalmente las perianales son una complicación frecuente, y afectan del 17 al 50% de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad, en el momento del diagnóstico hasta 1/3 de pacientes tienen evidencia de estenosis o complicación intestinal perforante (Zeitz et al., 2016), otros estudios poblacionales muestran que la incidencia acumulada de fístulas perianales va del 23 al 38% (Marzo et al., 2015).

En este estudio se encontró que las manifestaciones extraintestinales coincide con la prevalencia reportada que llega hasta el 50% de los pacientes (Luzoro, Sabat, Guzmán, & Frias, 2019). Las manifestaciones más frecuentes en los pacientes de este estudio fueron la anemia seguida por las manifestaciones musculoesqueléticas y reumatológicas; en cuanto a las revisiones en cuanto a la prevalencia de las manifestaciones extraintestinales varían según el lugar, por ejemplo en una revisión chilena publicada en el año 2014 se encontró que los manifestaciones articulares estuvieron presentes en el 34% de los pacientes con Colitis Ulcerativa y el 44% de los pacientes con Enfermedad de Crohn, las dermatológicas en el 3% y el 4% en la CU y la EC respectivamente ojos (Luzoro et al., 2019). En otras revisiones se comenta que las manifestaciones extraintestinales se presentan en general en la enfermedad inflamatoria intestinal hasta en el 20% al 30% de pacientes, en donde 15% a 20% tienen artralgias (Bernstein et al., 2010) (Hochberg et al., 2019).

La actividad más frecuentemente encontrada en los pacientes con Colitis Ulcerativa tomando como referencia el Índice de Truelove concuerda con la referencia de la American Gastroenterological Association, en donde se especifica que la mayoría de pacientes con CU tienen un curso leve a moderado caracterizado por periodos de actividad o remisión (Ko et al., 2019).

En cuanto a la Enfermedad de Crohn usando como referencia el Índice de Harvey – Bradshaw la actividad más frecuentemente encontrada en este estudio (remisión completa) difiere de otras publicaciones, sin embargo se debe considerar que la enfermedad tiene un curso crónico e intermitente, algunos pacientes tienen una sintomatología continua y progresiva, mientras que el 20% aproximadamente tendrán una remisión prolongada (M. A. Peppercorn & Kane, 2018). En cierto modo, el curso es impredecible en cada paciente (B. Sands & Siegel, 2017).

La evaluación objetiva de grado de inflamación de la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es una parte esencial del manejo de esta enfermedad. Aunque la colonoscopia es considerada el estándar de oro para esta documentación objetiva es un procedimiento costoso, invasivo, consumidor de tiempo y en algunos contextos no disponible rápidamente, haciendo complejo su uso de forma regular, se ha descrito que la calprotectina fecal se correlaciona fuertemente con la actividad endoscópica de la enfermedad con una alta sensibilidad (88%) y especificidad (73%) tanto para colitis ulcerativa como para la enfermedad de Crohn en pacientes sintomáticos (Reenaers et al., 2018). Se ha descrito a la calprotectina fecal como el marcador más sensible para la inflamación intestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal (Maaser et al., 2019).

El objetivo principal de este estudio fue correlacionar los niveles de calprotectina fecal con el grado de actividad de la enfermedad, previo a esto es importante mencionar que el 100% de las mediciones de CF se realizaron en los últimos 3 años a partir del año 2016, esto se debe probablemente a que las recomendaciones en las guías de práctica clínica para su uso como una herramienta coadyuvante en la monitorización de la enfermedad inflamatoria intestinal, son recientes (Lichtenstein et al., 2018b) (Matsuoka et al., 2018) (Maaser et al., 2019).

En este estudio, el análisis correlacional entre el valor de calprotectina fecal y el grado de actividad tanto de la Colitis Ulcerosa como de la enfermedad de Crohn medida a través del Índice de Truelove y el Índice de Harvey – Bradshaw respectivamente demostró mediante el coeficiente de Spearman la existencia de correlación significativa.

Se ha descrito que la calprotectina fecal se correlaciona mejor con la actividad endoscópica que con la actividad clínica en pacientes sintomáticos (Reenaers et al., 2018). Considerando de forma aislada a la Colitis Ulcerativa en el presente estudio, la correlación es igualmente moderada tanto para la actividad clínica como para la endoscópica en los pacientes con colitis ulcerativa, esto concuerda con lo descrito en las guías ECCO (2019) en donde se afirma que existe una fuerte correlación entre el valor de calprotectina y la inflamación endoscópica usando el score de Mayo, el grado de correlación descrito llega incluso a ser muy alta ($r: 0,9$) (Maaser et al., 2019)

El análisis correlacional entre el valor de calprotectina fecal y el grado de actividad de Enfermedad de Crohn determinado a través del Score CDEIS determinó una relación muy baja estadísticamente no significativa. Algunos autores han hipotetizado que el rendimiento de la CF en pacientes con enfermedad ileal o del intestino delgado aislado es pobre, debido a la ubicación más proximal de la enfermedad y la potencial menor afectación de la superficie de la mucosa (Ma et al., 2019), esto es significativo puesto que el 41.4% de pacientes incluidos en este estudio en el grupo de pacientes con Enfermedad de Crohn tenían una afectación ileal aislada.

En este estudio se pretendió analizar la actividad de la calprotectina fecal, evaluando las características de la prueba (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) frente a un estándar de oro (score endoscópico); sin embargo, los registros

en los cuales se realizó una medición de calprotectina fecal y una colonoscopia fueron escasos. Siendo así que, para cualquier punto de corte de calprotectina fecal que se intentó evaluar para un determinado nivel de actividad, la muestra de pacientes fue ínfima, en consecuencia un resultado estadístico confiable no fue posible.

Conocer la utilidad de la prueba frente a un Gold estándar es importante, sin embargo, este análisis sería posible siempre y cuando se realice la medición de calprotectina fecal y la evaluación endoscópica de forma simultánea. Las guías ECCO - ESGAR (2018) recomiendan que la evaluación del grado de actividad la curación de la mucosa debería ser determinada mediante una colonoscopia o por la medición de la calprotectina fecal.

En este estudio se encontraron las siguientes limitaciones: ausencia de un registro cuantitativo de Calprotectina fecal (CF) en varios registros de pacientes con un diagnóstico confirmado de Enfermedad Inflamatoria Intestinal; y, la escases de registros de CF realizados juntamente con el estudio endoscópico y viceversa.

Capítulo VI.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

- Existe correlación entre el grado de actividad y el valor de calprotectina fecal, medido por Truelove/ Witts para Colitis Ulcerativa y el índice de Harvey/ Bradshaw para Enfermedad de Crohn.

- De la correlación entre el valor de Calprotectina fecal y el score endoscópico de Mayo para Colitis Ulcerativa se obtiene una relación positiva moderada con lo cual se acepta la hipótesis de relación.

- La correlación entre el valor de calprotectina fecal y el Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) para la enfermedad de Crohn, muestra una relación muy baja estadísticamente no significativa, razón por la cual este resultado debe interpretarse con precaución puesto que los pacientes con Enfermedad de Crohn de afectación aislada del íleon en este estudio constituyen el 41.4% de los pacientes, y se ha postulado anteriormente el bajo rendimiento de la prueba en este subgrupo de pacientes.

- Únicamente el 21% de los registros estudiados cuentan con un reporte de colonoscopia y calprotectina fecal realizados con menos de 30 días de diferencia entre

ambos, este porcentaje de pacientes no permite realizar un análisis de la utilidad de la prueba de CF por la muestra reducida.

Recomendaciones

- Se recomienda adicionar en el protocolo de seguimiento de los pacientes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, la medición de Calprotectina Fecal para la monitorización de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal; y, la medición de forma seriada para predecir su probabilidad de recaída y remisión.

- Se recomienda que la medición de Calprotectina cuantitativa fecal entre un control y otro se realice en los 90 días posteriores al cambio terapia.

- Es recomendable el planteamiento de un estudio prospectivo en el que se pueda obtener la medición de Calprotectina Fecal y de forma simultánea se realice un procedimiento endoscópico para evaluar la utilidad de esta prueba en nuestra población.

- Se recomienda realizar un formato único de reporte endoscópico que permita unificar los criterios actuales de clasificación endoscópica de la actividad de la enfermedad, entre todos los profesionales involucrados en el cuidado de los pacientes con un diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

- No se recomienda la prueba de Calprotectina fecal cualitativa para la monitorización de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ya que no se puede comparar con el grado de actividad clínica o endoscópica ni predecir la persistencia de la remisión o el riesgo de recaída de la enfermedad.

- En cuanto a las políticas públicas de salud, dada la naturaleza crónica y el aumento de la prevalencia de la enfermedad, así como la afectación en la calidad de vida de los pacientes se debe realizar el esfuerzo administrativo necesario para contar con esta prueba en las instituciones de referencia para el tratamiento de esta condición médica.

Bibliografía

- Ananthakrishnan, A. N., Cagan, A., Gainer, V. S., Cai, T., Cheng, S.-C., Savova, G., ... Liao, K. P. (2013). Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(9), 1921-1927.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182902ad9>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Higuchi, L. M., Bao, Y., Korzenik, J. R., Giovannucci, E. L., ... Chan, A. T. (2012). Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 142(3), 482-489. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.040>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Korzenik, J. R., ... Chan, A. T. (2013). A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 145(5), 970-977.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.050>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Pan, A., Higuchi, L. M., de Silva, P., Richter, J. M., ... Chan, A. T. (2013). Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: Results from the Nurses' Health Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 11(1), 57-62.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.032>
- Ananthakrishnan, A. N., Long, M. D., Martin, C. F., Sandler, R. S., & Kappelman, M. D. (2013). Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 11(8), 965-971. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.021>
- Annese, V., Daperno, M., Rutter, M. D., Amiot, A., Bossuyt, P., East, J., ... European Crohn's and Colitis Organisation. (2013). European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel

disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(12), 982-1018.

<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>

Annunziata, M. L., Caviglia, R., Papparella, L. G., & Cicala, M. (2012). Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: A prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(6), 1618-1623. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2072-0>

Assche, G. V., Vermeire, S., Ballet, V., Gabriels, F., Noman, M., D'Haens, G., ... Rutgeerts, P. (2012). Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: Prospective randomised SWITCH trial. *Gut*, 61(2), 229-234. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300755>

Autenrieth, D. M., & Baumgart, D. C. (2012). Toxic megacolon. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(3), 584-591. <https://doi.org/10.1002/ibd.21847>

Ayling, R. M., & Kok, K. (2018). Chapter Six—Fecal Calprotectin. En G. S. Makowski (Ed.), *Advances in Clinical Chemistry* (pp. 161-190). <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.005>

Bernstein, C. N., Fried, M., Krabshuis, J. H., Cohen, H., Eliakim, R., Fedail, S., ... Watermeyer, G. (2010). World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(1), 112-124. <https://doi.org/10.1002/ibd.21048>

Bessissow, T., Lemmens, B., Ferrante, M., Bisschops, R., Van Steen, K., Geboes, K., ... De Hertogh, G. (2012). Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(11), 1684-1692. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.301>

Bessissow, T., Reinglas, J., Aruljothy, A., Lakatos, P. L., & Van Assche, G. (2018). Endoscopic management of Crohn's strictures. *World Journal of Gastroenterology*, 24(17), 1859-1867. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i17.1859>

- Bettenworth, D., Bokemeyer, A., Baker, M., Mao, R., Parker, C. E., Nguyen, T., ... Stenosis Therapy and Anti-Fibrotic Research (STAR) Consortium. (2019). Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: A systematic review. *Gut*, 68(6), 1115-1126. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318081>
- Bitton, A., Sewitch, M. J., Peppercorn, M. A., deB Edwardes, M. D., Shah, S., Ransil, B., & Locke, S. E. (2003). Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: A longitudinal study. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(10), 2203-2208. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07717.x>
- Bloomgren, G., Richman, S., Hotermans, C., Subramanyam, M., Goelz, S., Natarajan, A., ... Bozic, C. (2012). Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 366(20), 1870-1880. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107829>
- Bodelier, A. G. L., Jonkers, D., van den Heuvel, T., de Boer, E., Hameeteman, W., Masclee, A. A. M., & Pierik, M. J. (2017). High Percentage of IBD Patients with Indefinite Fecal Calprotectin Levels: Additional Value of a Combination Score. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(2), 465-472. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4397-6>
- Bojic, D., Bodger, K., & Travis, S. (2017). Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in Inflammatory Bowel Disease: New Data. *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(suppl_2), S576-S585. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw187>
- Boon, G. J., Day, A. S., Mulder, C. J., & Gearry, R. B. (2015). Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World Journal of Gastroenterology*, 21(40), 11469-11480. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11469>
- Boschetti, G., Laidet, M., Moussata, D., Stefanescu, C., Roblin, X., Phelip, G., ... Nancey, S. (2015). Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence

- in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(6), 865-872. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.30>
- Bressler, B., Marshall, J. K., Bernstein, C. N., Bitton, A., Jones, J., Leontiadis, G. I., ... Williams, C. (2015). Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology*, 148(5), 1035-1058.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.001>
- Bressler, B., Panaccione, R., Fedorak, R. N., & Seidman, E. G. (2015). Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(7), 369-372.
- Calafat, M., Cabré, E., Mañosa, M., Lobatón, T., Marín, L., & Domènech, E. (2015). High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis: What is the best timing for stool sampling? *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(5), 1072-1076. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000349>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019, marzo 21). Data and Statistics. Inflammatory Bowel Disease Prevalence (IBD) in the United States. Recuperado 7 de noviembre de 2019, de Inflammatory Bowel Disease (IBD) website: <https://www.cdc.gov/ibd/data-statistics.htm>
- Chande, N., Tsoulis, D. J., & MacDonald, J. K. (2013). Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD000545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.pub4>
- Cho, J. H., & Brant, S. R. (2011). Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 140(6), 1704-1712. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.046>
- Clowry, J., Sheridan, J., Healy, R., Deady, S., Keegan, D., Byrne, K., ... Lally, A. (2017). Increased non-melanoma skin cancer risk in young patients with inflammatory bowel disease on immunomodulatory therapy: A retrospective single-centre cohort study. *Journal of the*

European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 31(6), 978-985.

<https://doi.org/10.1111/jdv.14105>

Cohen, M. (2016). Proton pump inhibitors may cause elevation in faecal calprotectin levels. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 66(648), 350. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X685813>

Colombel, J. F., Rutgeerts, P., Reinisch, W., Esser, D., Wang, Y., Lang, Y., ... Sandborn, W. J. (2011). Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 141(4), 1194-1201.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.054>

Colombel, J.-F., Sands, B. E., Rutgeerts, P., Sandborn, W., Danese, S., D'Haens, G., ... Feagan, B. G. (2017). The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, 66(5), 839-851.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311079>

Conrad, K., Roggenbuck, D., & Laass, M. W. (2014). Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), 463-466. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.028>

Corte, C., Fernandopulle, N., Catuneanu, A. M., Burger, D., Cesarini, M., White, L., ... Travis, S. (2015).

Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(5), 376-381.

<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv047>

Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785-1794.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>

Damas, O. M., Jahann, D. A., Reznik, R., McCauley, J. L., Tamariz, L., Deshpande, A. R., ... Sussman, D. A. (2013). Phenotypic manifestations of inflammatory bowel disease differ between Hispanics and

- non-Hispanic whites: Results of a large cohort study. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(2), 231-239. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.393>
- Danese, S., Siegel, C. A., & Peyrin-Biroulet, L. (2014). Review article: Integrating budesonide-MMX into treatment algorithms for mild-to-moderate ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(10), 1095-1103. <https://doi.org/10.1111/apt.12712>
- Danese, Silvio, Fiorino, G., Peyrin-Biroulet, L., Lucenteforte, E., Virgili, G., Moja, L., & Bonovas, S. (2014). Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: A systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 160(10), 704-711. <https://doi.org/10.7326/M13-2403>
- Deepak, P., & Bruining, D. H. (2014). Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterology Report*, 2(3), 169-177. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou026>
- Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., Windsor, A., Colombel, J.-F., Allez, M., ... Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *Journal of Crohn's & Colitis*, 6(10), 991-1030. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
- Dignass, A. U., Gasche, C., Bettenworth, D., Birgegård, G., Danese, S., Gisbert, J. P., ... European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. (2015). European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(3), 211-222. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>
- Duijvis, N. W., Ten Hove, A. S., Ponsioen, C. I. J., van den Brink, G. R., Buskens, C. J., Bemelman, W. A., ... Löwenberg, M. (2016). Similar Short- and Long-term Colectomy Rates with Ciclosporin and Infliximab Treatment in Hospitalised Ulcerative Colitis Patients. *Journal of Crohn's & Colitis*, 10(7), 821-827. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw031>

- Farraye, F. A., Melmed, G. Y., Lichtenstein, G. R., & Kane, S. V. (2017). ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(2), 241-258. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.537>
- Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Sands, B. E., Hanauer, S., Colombel, J.-F., Sandborn, W. J., ... GEMINI 1 Study Group. (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 369(8), 699-710. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>
- Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J. R., ... Rutgeerts, P. (2016). Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1946-1960. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>
- Feagins, L. A., Melton, S. D., Iqbal, R., Dunbar, K. B., & Spechler, S. J. (2013). Clinical implications of histologic abnormalities in colonic biopsy specimens from patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(7), 1477-1482. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281f4ae>
- Fernández, A., Hernández, V., Martínez-Ares, D., Sanromán, L., de Castro, M. L., Pineda, J. R., ... EpiCom Group. (2015). Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterología Y Hepatología*, 38(9), 534-540. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.03.001>
- Ferreiro-Iglesias, R., Acosta, M. B., Santiago, M. O., Gonzalez, A. L., Peña, C. A. de la, Estevez, A. B., & Dominguez-Muñoz, J. (2016). Fecal Calprotectin as Predictor of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(2), 147-151. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000312>
- Ferreiro-Iglesias, R., Barreiro-de Acosta, M., Lorenzo-Gonzalez, A., & Dominguez-Muñoz, J. E. (2018). Accuracy of Consecutive Fecal Calprotectin Measurements to Predict Relapse in Inflammatory Bowel Disease Patients Under Maintenance With Anti-TNF Therapy: A Prospective Longitudinal

Cohort Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 52(3), 229-234.

<https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000774>

Feuerstein, J. D., Nguyen, G. C., Kupfer, S. S., Falck-Ytter, Y., Singh, S., Gerson, L., ... Yang, Y.-X. (2017).

American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 153(3), 827-834.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.032>

Ford, A. C., Moayyedi, P., Bercik, P., Morgan, D. G., Bolino, C., Pintos-Sanchez, M. I., & Reinisch, W.

(2015). Lack of utility of symptoms and signs at first presentation as predictors of inflammatory bowel disease in secondary care. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(5), 716-724.

<https://doi.org/10.1038/ajg.2015.117>

Frolkis, A. D., Lipton, D. S., Fiest, K. M., Negrón, M. E., Dykeman, J., deBruyn, J., ... Kaplan, G. G. (2014).

Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *The American Journal of Gastroenterology*, 109(11), 1739-1748.

<https://doi.org/10.1038/ajg.2014.297>

Fumery, M., Singh, S., Dulai, P. S., Gower-Rousseau, C., Peyrin-Biroulet, L., & Sandborn, W. J. (2018).

Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review.

Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 16(3), 343-356.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016>

Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and

update on Crohn's disease. *Disease-a-Month: DM*, 64(2), 20-57.

<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>

Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A. P., Ng, N., Umaphathy, C., ... Hashash, J. G.

(2019). A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month: DM*.

<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>

- Gecse, K. B., & Vermeire, S. (2018). Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: Imitations and complications. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(9), 644-653.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30159-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30159-6)
- Gómez, A. (2017). Enfermedad inflamatoria intestinal en Hospital Teodoro Maldonado Carbo periodo 2014-2015 (Thesis, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina). Recuperado de <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/32298>
- Guardiola, J., Lobatón, T., Cerrillo, E., Ferreiro-Iglesias, R., Gisbert, J. P., Domènech, E., ... en representación de GETECCU. (2018). Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia Y Hepatologia*, 41(8), 514-529.
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.029>
- Hall, B., Holleran, G., Costigan, D., & McNamara, D. (2013). Capsule endoscopy: High negative predictive value in the long term despite a low diagnostic yield in patients with suspected Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal*, 1(6), 461-466.
<https://doi.org/10.1177/2050640613508551>
- Hall, J. J., Bolina, M., Chatterley, T., & Jamali, F. (2017). Interaction Between Low-Dose Methotrexate and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Penicillins, and Proton Pump Inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy*, 51(2), 163-178. <https://doi.org/10.1177/1060028016672035>
- Hashash, J. A., & Regueiro, M. (2019, julio). Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease. Recuperado 15 de agosto de 2019, de [Www.uptodate.com website: https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/overview-of-medical-management-of-high-risk-adult-patients-with-moderate-to-severe-crohn-disease?search=crohn%20disease&topicRef=4069&source=see_link](https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/overview-of-medical-management-of-high-risk-adult-patients-with-moderate-to-severe-crohn-disease?search=crohn%20disease&topicRef=4069&source=see_link)

- Heida, A., Park, K., & van Rheenen, P. F. (2017). Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review and practical guide. *Inflammatory bowel diseases*, 23(6), 894-902.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001082>
- Hochberg, M. C., Gravallese, E. M., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., & Weisman, M. H. (2019). The gastrointestinal tract in rheumatic disease. En *Rheumatology* (Seventh Edition, pp. 298-304). Recuperado de <https://www-clinicalkey-es.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/#!/content/book/3-s2.0-B9780702068652000397?scrollTo=%23hl0000305>
- Iannone, A., Ruospo, M., Wong, G., Principi, M., Barone, M., Strippoli, G. F. M., & Di Leo, A. (2017). Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 15(11), 1684-1697.e11.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.11.021>
- Jusúe, V., Chaparro, M., & Gisbert, J. P. (2018). Accuracy of fecal calprotectin for the prediction of endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*, 50(4), 353-359. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.022>
- Kalla, R., Ventham, N. T., Satsangi, J., & Arnott, I. D. R. (2014). Crohn's disease. *BMJ*, 349, g6670.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g6670>
- Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 152(2), 313-321.e2.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>

- Kennedy, N. A., Jones, G.-R., Plevris, N., Patenden, R., Arnott, I. D., & Lees, C. W. (2019). Association Between Level of Fecal Calprotectin and Progression of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.02.017>
- Khalili, H., Ananthakrishnan, A. N., Konijeti, G. G., Liao, X., Higuchi, L. M., Fuchs, C. S., ... Chan, A. T. (2013). Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: Prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*, 347, f6633. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6633>
- Ko, C. W., Singh, S., Feuerstein, J. D., Falck-Ytter, C., Falck-Ytter, Y., Cross, R. K., ... Weizman, A. (2019). AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 156(3), 748-764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>
- Kopylov, U., Yung, D. E., Engel, T., Avni, T., Battat, R., Ben-Horin, S., ... Koulaouzidis, A. (2016). Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(10), 1137-1144. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000692>
- Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(3), 501-523; quiz 524. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.727>
- Kostas, A., Siakavellas, S., Kosmidis, C., Takou, A., Nikou, J., Maropoulos, G., ... Bamias, G. (2017). Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23, 7387-7396. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i41.7387>
- Koulaouzidis, A., Douglas, S., Rogers, M. A., Arnott, I. D., & Plevris, J. N. (2011). Fecal calprotectin: A selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(5), 561-566. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.551835>

- Kristensen, V., Malmstrøm, G. H., Skar, V., Røseth, A., & Moum, B. (2016). Clinical importance of faecal calprotectin variability in inflammatory bowel disease: Intra-individual variability and standardisation of sampling procedure. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(5), 548-555. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1117650>
- Laharie, D., Bourreille, A., Branche, J., Allez, M., Bouhnik, Y., Filippi, J., ... Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. (2012). Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 380(9857), 1909-1915. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61084-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61084-8)
- Laine, L., Kaltenbach, T., Barkun, A., McQuaid, K. R., Subramanian, V., Soetikno, R., & SCENIC Guideline Development Panel. (2015). SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 148(3), 639-651.e28. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.031>
- Langner, C., Magro, F., Driessen, A., Ensari, A., Mantzaris, G. J., Villanacci, V., ... European Crohn's and Colitis Foundation. (2014). The histopathological approach to inflammatory bowel disease: A practice guide. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 464(5), 511-527. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1543-4>
- Laube, R., Liu, K., Schifter, M., Yang, J. L., Suen, M. K., & Leong, R. W. (2018). Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(2), 355-364. <https://doi.org/10.1111/jgh.13866>
- Laukoetter, M. G., Mennigen, R., Hannig, C. M., Osada, N., Rijcken, E., Vowinkel, T., ... Bruewer, M. (2011). Intestinal cancer risk in Crohn's disease: A meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 15(4), 576-583. <https://doi.org/10.1007/s11605-010-1402-9>

- Lemmens, B., Arijs, I., Van Assche, G., Sagaert, X., Geboes, K., Ferrante, M., ... De Hertogh, G. (2013). Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(6), 1194-1201.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280e75f>
- Levesque, B. G., Cipriano, L. E., Chang, S. L., Lee, K. K., Owens, D. K., & Garber, A. M. (2010). Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 8(3), 261-267, 267.e1-4.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.10.032>
- Li, F., Ma, J., Geng, S., Wang, J., Liu, J., Zhang, J., & Sheng, X. (2015). Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PloS One*, 10(3), e0119574.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119574>
- Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., & Sandborn, W. J. (2009). Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(2), 465-483.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2008.168>
- Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018a). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, 113(4), 481-517. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V., Isaacs, K. L., Regueiro, M. D., Gerson, L. B., & Sands, B. E. (2018b). ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*, 113(4), 481. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Lin, J.-F., Chen, J.-M., Zuo, J.-H., Yu, A., Xiao, Z.-J., Deng, F.-H., ... Jiang, B. (2014). Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(8), 1407-1415. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000057>

Liverani, E., Scaioli, E., Digby, R. J., Bellanova, M., & Belluzzi, A. (2016). How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), 1017-1033.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1017>

Luzoro, A., Sabat, P., Guzmán, L., & Frias, F. (2019). Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30(4), 305-314.

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.06.001>

Lynch, R. W., Lowe, D., Protheroe, A., Driscoll, R., Rhodes, J. M., & Arnott, I. D. R. (2013). Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: Data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(8), 935-945.

<https://doi.org/10.1111/apt.12473>

Ma, C., Battat, R., Khanna, R., Parker, C. E., Feagan, B. G., & Jairath, V. (2019). What is the role of C-reactive protein and fecal calprotectin in evaluating Crohn's disease activity? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 38-39, 101602. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2019.02.004>

Maaser, C., Sturm, A., Vavricka, S. R., Kucharzik, T., Fiorino, G., Annese, V., ... European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. (2019). ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's & Colitis*, 13(2), 144-164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>

MacDermott, R. P. (2019, julio). Management of mild to moderate ulcerative colitis in adults.

Recuperado 13 de agosto de 2019, de www.uptodate.com website: <https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/management-of-mild-to-moderate-ulcerative-colitis-in->

[adults?search=ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/management-of-mild-to-moderate-ulcerative-colitis-in-adults?search=ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)

- Magro, F., Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, G. J., ... European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2013). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(10), 827-851.
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001>
- Magro, Fernando, Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., ... Rieder, F. (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649-670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
- Magro, Fernando, Rodrigues-Pinto, E., Santos-Antunes, J., Vilas-Boas, F., Lopes, S., Nunes, A., ... Macedo, G. (2014). High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment. *Journal of Crohn's & Colitis*, 8(2), 129-136.
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.07.005>
- Mahdipour, M., Shafaghi, A., Mansour-Ghanaei, F., Hojati, A., Joukar, F., & Mavaddati, S. (2019). Fecal calprotectin role in diagnosis of ulcerative colitis and treatment follow-up. *Journal of Coloproctology*, 39(2), 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.10.012>
- Mao, R., Xiao, Y., Gao, X., Chen, B., He, Y., Yang, L., ... Chen, M. (2012). Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(10), 1894-1899. <https://doi.org/10.1002/ibd.22861>
- Marzo, M., Felice, C., Pugliese, D., Andrisani, G., Mocci, G., Armuzzi, A., & Guidi, L. (2015). Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 21(5), 1394-1403. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i5.1394>

- Matsuoka, K., Kobayashi, T., Ueno, F., Matsui, T., Hirai, F., Inoue, N., ... Shimosegawa, T. (2018). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*, 53(3), 305-353. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1439-1>
- Mayorga Garcés, A. S., & Rodríguez Vélez, V. E. (2018). Respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y su calidad de vida en la ciudad de Quito, Cuenca y Guayaquil en el periodo enero – abril 2018. Recuperado de <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/15389>
- Mendoza Ladd, A., Jia, Y., Yu, C., Elhanafi, S., Dwivedi, A., Liu, J., ... Zuckerman, M. J. (2016). Demographic and Clinical Characteristics of a Predominantly Hispanic Population with Inflammatory Bowel Disease on the US-Mexico Border. *Southern Medical Journal*, 109(12), 792-797. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000571>
- Menees, S., Powell, C., Kurlander, J., Goel, A., & Chey, W. (2015). A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. *American Journal of Gastroenterology*, 110(3), 444-454. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6>
- Mikocka-Walus, A., Knowles, S. R., Keefer, L., & Graff, L. (2016). Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(3), 752-762. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000620>
- Mitsuyama, K., Niwa, M., Takedatsu, H., Yamasaki, H., Kuwaki, K., Yoshioka, S., ... Torimura, T. (2016). Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), 1304-1310. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1304>
- Mohammed, N., Kant, P., Abid, F., Rotimi, O., Prasad, P., Hamlin, J., ... Subramanian, V. (2015). OC-028 High definition white light endoscopy (HDWLE) versus high definition with chromoendoscopy

- (HDCE) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: A randomised controlled trial. *Gut*, 64(Suppl 1), A14-A15. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309861.28>
- Molander, P., Färkkilä, M., Ristimäki, A., Salminen, K., Kempainen, H., Blomster, T., ... Sipponen, T. (2015). Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(1), 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.012>
- Mooiweer, E., Severs, M., Schipper, M. E. I., Fidder, H. H., Siersema, P. D., Laheij, R. J. F., & Oldenburg, B. (2015). Low fecal calprotectin predicts sustained clinical remission in inflammatory bowel disease patients: A plea for deep remission. *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(1), 50-55. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju003>
- Mosli, M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., ... Feagan, B. G. (2015). C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(6), 802-819; quiz 820. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.120>
- Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., Ahmad, T., Arnott, I., Driscoll, R., ... IBD Section of the British Society of Gastroenterology. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 60(5), 571-607. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224154>
- Mumolo, M. G., Bertani, L., Ceccarelli, L., Laino, G., Di Fluri, G., Albano, E., ... Costa, F. (2018). From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World Journal of Gastroenterology*, 24(33), 3681-3694. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3681>
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., ... Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A

systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769-2778.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

Nguyen, D. L., Sandborn, W. J., Loftus, E. V., Larson, D. W., Fletcher, J. G., Becker, B., ... Bruining, D. H. (2012). Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 10(4), 400-404.

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.11.023>

Ordás, I., Rimola, J., García-Bosch, O., Rodríguez, S., Gallego, M., Etchevers, M. J., ... Panés, J. (2013). Diagnostic accuracy of magnetic resonance colonography for the evaluation of disease activity and severity in ulcerative colitis: A prospective study. *Gut*, 62(11), 1566-1572.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303240>

Osterman, M. T., & Lichtenstein, G. R. (2017). Chapter 116. Ulcerative Colitis. En *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: Vol. II* (pp. 2023-2061.e12). España: Elsevier.

Panaccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., Márquez, J. R., Scott, B. B., Flint, L., ... Rutgeerts, P. (2014).

Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146(2), 392-400.e3.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>

Panes, J., Bouhnik, Y., Reinisch, W., Stoker, J., Taylor, S. A., Baumgart, D. C., ... Laghi, A. (2013). Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's & Colitis*, 7(7), 556-585.

<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.020>

Papp, K., Gottlieb, A. B., Naldi, L., Pariser, D., Ho, V., Goyal, K., ... Krueger, G. (2015). Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 14(7), 706-714.

- Park, S. H., Loftus, E. V., & Yang, S.-K. (2014). Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(9), 2050-2057. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3129-z>
- Park, S.-K., Ye, B. D., Kim, K. O., Park, C. H., Lee, W.-S., Jang, B. I., ... Kim, H. J. (2015). Guidelines for Video Capsule Endoscopy: Emphasis on Crohn's Disease. *Clinical Endoscopy*, 48(2), 128-135. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.48.2.128>
- Peppercorn, M. A. (2019, julio). Management of severe ulcerative colitis in adults. Recuperado 13 de agosto de 2019, de [Www.uptodate.com website: https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/management-of-severe-ulcerative-colitis-in-adults/print?search=ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4](https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/management-of-severe-ulcerative-colitis-in-adults/print?search=ulcerative%20colitis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)
- Peppercorn, M., A., & Cheifetz, A., S. (2019, mayo 1). Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease in adults. Recuperado 7 de noviembre de 2019, de [Www.uptodate.com website: https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease-in-adults?search=enfermedad%20inflamatoria%20intestinal&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease-in-adults?search=enfermedad%20inflamatoria%20intestinal&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
- Peppercorn, M. A., & Kane, S. V. (2018, noviembre). Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults [Base de datos]. Recuperado 31 de marzo de 2019, de [Www.uptodate.com website: https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=crohn%20disease&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H12689029](https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?search=crohn%20disease&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H12689029)

- Peppercorn, M. A., & Kane, S. V. (2019, noviembre). Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults [Base de datos]. Recuperado 31 de marzo de 2019, de Wwww.uptodate.com website: https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?search=colitis&topicRef=4051&source=see_link#H1575040140
- Peyrin-Biroulet, L., Reinisch, W., Colombel, J.-F., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Diamond, R., ... Sandborn, W. J. (2014). Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*, 63(1), 88-95. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304984>
- Qiu, Y., Mao, R., Chen, B., He, Y., Zeng, Z., Xue, L., ... Chen, M. (2015). Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: A meta-analysis of prospective studies. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(2), 315-322. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000262>
- Reenaers, C., Bossuyt, P., Hindryckx, P., Vanpoucke, H., Cremer, A., & Baert, F. (2018). Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. *United European Gastroenterology Journal*, 6(8), 1117-1125. <https://doi.org/10.1177/2050640618784046>
- Regueiro, M., & Hashash, J. A. (2018). Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults UpToDate [Wwww.uptodate.com]. Recuperado 31 de marzo de 2019, de Wwww.uptodate.com website: https://www-uptodate-com.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-low-risk-crohn-disease-in-adults?search=overview%20of%20medical%20management%20of%20mild%20chron%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

- Reich, J., Wasan, S., & Farraye, F. A. (2016). Vaccinating Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 12(9), 540-546.
- Rheenen, P. F. van, Vijver, E. V. de, & Fidler, V. (2010). Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ*, 341, c3369. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3369>
- Roblin, X., Duru, G., Williet, N., Del Tedesco, E., Cuilleron, M., Jarlot, C., ... Paul, S. (2017). Development and Internal Validation of a Model Using Fecal Calprotectin in Combination with Infliximab Trough Levels to Predict Clinical Relapse in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(1), 126-132. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000986>
- Rokkas, T., Portincasa, P., & Koutroubakis, I. E. (2018). Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: A diagnostic accuracy meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases: JGLD*, 27(3), 299-306. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.273.pti>
- Rubin, L. G., Levin, M. J., Ljungman, P., Davies, E. G., Avery, R., Tomblyn, M., ... Kang, I. (2014). 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*, 58(3), e44-e100. <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>
- Salazar, J., & Isabel, P. (2018). Evaluación del impacto del retardo del diagnóstico sobre la evolución clínica y endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, atendidos en dos centros de atención médica en Quito—Ecuador, desde enero 2009 hasta marzo 2017. Recuperado de <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/15540>
- Sandborn, W. J. (2014). Crohn's disease evaluation and treatment: Clinical decision tool. *Gastroenterology*, 147(3), 702-705. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.022>

- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Hanauer, S., Colombel, J.-F., Sands, B. E., ... Parikh, A. (2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 369(8), 711-721. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>
- Sands, B. E., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Colombel, J.-F., Sandborn, W. J., Sy, R., ... Hanauer, S. (2014). Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*, 147(3), 618-627.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.008>
- Sands, B. E., & Siegel, C. A. (2017). Chapter 115. Chron's Disease. En *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: Vol. II* (pp. 1990-2022.e10). España: Elsevier.
- Sands, B., & Siegel, C. (2017). Capítulo 115. Enfermedad de Crohn. En *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades Digestivas y Hepáticas* (10ma Edición, pp. 1990-2023). Barcelona. España: Feldman, Friedman & Brandt.
- Seastedt, K. P., Trencheva, K., Michelassi, F., Alsaleh, D., Milsom, J. W., Sonoda, T., ... Nandakumar, G. (2014). Accuracy of CT enterography and magnetic resonance enterography imaging to detect lesions preoperatively in patients undergoing surgery for Crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, 57(12), 1364-1370. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000244>
- Seenan, J. P., Thomson, F., Rankin, K., Smith, K., & Gaya, D. R. (2015). Are we exposing patients with a mildly elevated faecal calprotectin to unnecessary investigations? *Frontline Gastroenterology*, 6(3), 156-160. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2014-100467>
- Shivashankar, R., Tremaine, W. J., Harmsen, W. S., & Loftus, E. V. (2017). Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 15(6), 857-863. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.039>

- Simian, D., Fluxá, D., Flores, L., Lubascher, J., Ibáñez, P., Figueroa, C., ... Quera, R. (2016). Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World Journal of Gastroenterology*, 22(22), 5267-5275. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i22.5267>
- Singh, S., Nagpal, S. J. S., Murad, M. H., Yadav, S., Kane, S. V., Pardi, D. S., ... Loftus, E. V. (2014). Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 12(2), 210-218. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.033>
- Sipponen, T., & Kolho, K.-L. (2015). Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 50(1), 74-80. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.987809>
- Spekhorst, L. M., Visschedijk, M. C., Alberts, R., Festen, E. A., van der Wouden, E.-J., Dijkstra, G., & Weersma, R. K. (2014). Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20(41), 15374-15381. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15374>
- Strobel, D., Goertz, R. S., & Bernatik, T. (2011). Diagnostics in inflammatory bowel disease: Ultrasound. *World Journal of Gastroenterology*, 17(27), 3192-3197. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i27.3192>
- Su, H.-J., Chiu, Y.-T., Chiu, C.-T., Lin, Y.-C., Wang, C.-Y., Hsieh, J.-Y., & Wei, S.-C. (2018). Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *Journal of the Formosan Medical Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.005>
- Sung, J., Ho, K. Y., Chiu, H. M., Ching, J., Travis, S., & Peled, R. (2012). The use of Pillcam Colon in assessing mucosal inflammation in ulcerative colitis: A multicenter study. *Endoscopy*, 44(8), 754-758. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1309819>

- Timmer, A., Patton, P. H., Chande, N., McDonald, J. W. D., & MacDonald, J. K. (2016). Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD000478. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4>
- Tontini, G. E., Vecchi, M., Neurath, M. F., & Neumann, H. (2014). Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 8(4), 261-269. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.004>
- Torres, J., Boyapati, R. K., Kennedy, N. A., Louis, E., Colombel, J.-F., & Satsangi, J. (2015). Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 149(7), 1716-1730. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.055>
- Turkay, C., & Kasapoglu, B. (2010). Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: Where do we stand now? An update. *Clinics*, 65(2), 221-231. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000200015>
- Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L., & Colombel, J.-F. (2017). Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*, 389(10080), 1756-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
- Vennegoor, A., van Rossum, J. A., Leurs, C., Wattjes, M. P., Rispens, T., Murk, J. L. a. N., ... Killestein, J. (2016). High cumulative JC virus seroconversion rate during long-term use of natalizumab. *European Journal of Neurology*, 23(6), 1079-1085. <https://doi.org/10.1111/ene.12988>
- Vermeire, S., Schreiber, S., Sandborn, W. J., Dubois, C., & Rutgeerts, P. (2010). Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 8(4), 357-363. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.01.001>

- World Gastroenterology Organisation. (2017, mayo 29). WGO Handbook on Inflammatory Bowel Disease (IBD): Navigating Evolving Disease. Recuperado de World Digestive Health Day website: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/image/WGOF/WGOF_180220_WDHD2017_WGOHandbook_FINAL.pdf
- Wright, E. K., Kamm, M. A., De Cruz, P., Hamilton, A. L., Ritchie, K. J., Krejany, E. O., ... Geary, R. B. (2015). Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*, 148(5), 938-947.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.026>
- Yamamoto-Furusho, J. K., Sarmiento-Aguilar, A., Toledo-Mauriño, J. J., Bozada-Gutiérrez, K. E., Bosques-Padilla, F. J., Martínez-Vázquez, M. A., ... Bermudez-Villegas, E. F. (2019). Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine*, 98(27). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016291>
- Yang, Z., Clark, N., & Park, K. (2014). Effectiveness and Cost-Effectiveness of Measuring Fecal Calprotectin in Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 12(2), 253-262.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.028>
- Ye, Y., Pang, Z., Chen, W., Ju, S., & Zhou, C. (2015). The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(12), 22529-22542.
- Zayyat, R., Appleby, R. N., & Logan, R. P. H. (2011). Can we improve the negative predictive value of faecal calprotectin for the diagnosis of IBS in primary care? *Gut*, 60(Suppl 1), A49-A50. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.239301.97>
- Zeit, J., Fournier, N., Labenz, C., Biedermann, L., Frei, P., Misselwitz, B., ... Group, for the S. I. B. D. C. S. (2016). Risk Factors for the Development of Fistulae and Stenoses in Crohn Disease Patients in

the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflammatory Intestinal Diseases*, 1(4), 172-181.

<https://doi.org/10.1159/000458144>