



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACION

“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CALPROTECTINA FECAL PARA DETERMINAR EL
GRADO DE SEVERIDAD DE COLITIS ULCERATIVA INESPECÍFICA”

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:
JESSICA SARAENA SÁNCHEZ BRIONES

PARA OBTENER EL DIPLOMADO DE LA ESPECIALIDAD
GASTROENTEROLOGIA

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
111.2014_098_201

México, D.F.
2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS

DRA MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

La Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) es un padecimientos inflamatorio crónico con remisiones y exacerbaciones, con etiología aún desconocida y de origen multifactorial (factores genético, ambiental e inmunológico). Los principales síntomas son diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. La CUCI representa un problema de salud pública importante, ya que afecta las actividades laborales, educativas y sociales, así como la calidad de vida de la población que la padece. En general la incidencia de la CUCI a nivel mundial es de 0.5 a 24.5 por 100, 000 habitantes. No tenemos conocimiento de estudios de prevalencia en población adulta en nuestro país. La gravedad de la enfermedad se debe evaluar porque permite determinar si el tratamiento debe ser ambulatoria o intrahospitalario, seleccionar los fármacos que deben emplearse, elegir las dosis optimas, definir en qué momento se debe modificar la dosis o cambiar los medicamentos, evaluar la respuesta terapéutica, prevé riesgo de mala evolución o necesidad de colostomía, predecir entorno del enfermo y tratamiento. El índice de Truelove-Witts Modificado, es una herramienta que utilizamos en la consulta de gastroenterología para evaluar el grado de severidad de CUCI. Sin embargo es un índice semicuantitativo, que no nos permite de manera adecuada valorar objetivamente al paciente. Por otro la calprotectina fecal es una proteína sintetizada por neutrófilos que se eleva como respuesta a procesos inflamatorio intestinal, por ejemplo en CUCI activa. Ante lo anterior es necesario un marcador no invasivo, con valores objetivos y mayor sensibilidad para evaluar el grado de severidad de CUCI, que es lo que buscamos con este estudio, saber si la calprotectina fecal es un marcador que sirve para evaluar el grado de severidad de CUCI. Se realizó un estudio prospectivo, experimental en el cual se incluyeron pacientes mayores de 18 años de género masculino y femenino, con diagnóstico de CUCI que sean derechohabientes de ISSSTE HRLALM. Se evaluó la actividad de CUCI por medio del índice de Actividad de Truelove-Witts Modificado. La valoración de índice se realiza sumando los puntos de cada variable, designando < 11 puntos inactividad de CUCI, 11-15 puntos actividad leve, 16-21 puntos actividad moderada y mayor a 22-27 puntos actividad grave. Se determinó los niveles de calprotectina fecal. Posteriormente se relacionaron con el grado de severidad de CUCI por Índice de actividad de Truelove-Witts modificado. Analizamos si la calprotectina puede ser un marcador de severidad de CUCI por medio de una ONOVA unifactorial. Al llevar a cabo esta prueba estadística detectamos que hay diferencia significativa con una $p < 0.001$ entre todos los grupos, lo que sugiere es que la calprotectina si puede ser usada como marcador de severidad de CUCI y que sería útil para diferenciar entre los diferentes grados de severidad.

ABSTRACT

Chronic Idiopathic Ulcerative Colitis (CUCI) is a chronic inflammatory disease with remissions and exacerbations, with still unknown and multifactorial etiology (genetic, environmental and immunological factors.) The main symptoms are bloody diarrhea and abdominal pain. CUCI represents a major public health problem, affecting employment, educational and social activities and quality of life of the population that suffers. Overall incidence of CUCI worldwide is 0.5 to 24.5 per 100,000 inhabitants. We are not aware of studies of prevalence in the adult population in our country. The severity of the disease should be evaluated to determine whether that treatment should be ambulatory or inpatient, select drugs to be used, choose the optimal dose, define when you should change the dose or change the medication, evaluate the therapeutic response, provides risk of poor outcome or need for colostomy, predict patient and treatment setting. The Truelove - Witts index Modified is a tool we use in gastroenterology consultation to assess the severity of CUCI. However it is a semiquantitative index, which does not allow us to adequately assess objectively the patient. On the other hand, fecal calprotectin is a protein synthesized by neutrophils which rises in response to inflammatory bowel processes such as active CUCI. Given the above, a non-invasive marker, objective values and increased sensitivity to assess the severity of CUCI, which is what we seek in this study, whether fecal calprotectin is a marker used to assess the degree of severity necessary of CUCI. An experimental study in which patients over 18 years of male and female gender were included, diagnosed with CUCI who are beneficiaries of ISSSTE HRLALM was performed. CUCI activity index by Truelove - Witts activity was evaluated Modified. The evaluation index is done by adding the points of each variable, designating < 11 points inactivity CUCI, 11-15 mild activity points, 16-21 points higher than moderate and severe activity activity points 22-27. Fecal calprotectin levels were determined. Later were related to the severity of CUCI Index by Truelove - Witts activity changed. We examine whether calprotectin may be a marker of severity of CUCI by a univariate Onova. In carrying out this statistical test to detect no significant difference with $p < 0.001$ between all groups, suggesting that calprotectin is whether it can be used as a marker of severity of CUCI and it would be useful to differentiate between different degrees of severity.

DEDICATORIA

A Dios Padre por demostrarme todos los días de su existencia en las cosas que fui y soy capaz de hacer siempre junto a él.

A mi Leonel por su enorme capacidad de asombro y ansias de vivir que me contagian, eres mi razón

A mis padres, incansables sabios, maestros de mi vida, ejemplo de templanza.

A mi esposo Leonardo, amigo, amante, compañero de mis días oscuros y de luz.

A mi hermano Johnny por ser mi Sol.

A mi hermana Jazmín por ser mi Luna.

A mi maestra Dra. Xóchitl García Samper, por la enseñanza en todos los sentidos.

A mi asesor Jorge Sandoval Basilio, por el apoyo en el último peldaño de mi carrera.

A todo el personal del H. R. L. Adolfo López Mateos por hacer de mi estancia en ese recinto más llevadera y fructífera.

INDICE

1. Resumen	4
2. Abstrac	5
3. Antecedentes.....	8
4. Justificación	17
5. Planteamiento del problema.....	18
6. Hipótesis	19
7. Objetivos	20
8. Material y métodos	21
9. Resultados	23
10. Discusión.....	27
11. Conclusión.....	28
12. Anexos	29
13. Bibliografía	32

“Evaluación de los niveles de Calprotectina fecal para determinar el grado de severidad de colitis ulcerativa inespecífica”

ANTECEDENTES

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) incluye a la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) y la Enfermedad de Crohn (EC) que se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con remisiones y exacerbaciones, con etiología aun desconocida y de origen multifactorial (factores genético, ambiental e inmunológico). Además, algunas personas en las que no está claro si padecen una u otra de estas dos, se las diagnostica de colitis indeterminada. Dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal, otros autores incluyen otras enfermedades diferentes, pero son estas tres las que habitualmente se consideran como parte de este grupo. (9)

COLITIS ULCEROSA CRONICA INESPECIFICA (CUCI O CU)

La colitis ulcerosa (CUCI) es una enfermedad idiopática crónica del tracto gastrointestinal que afecta al intestino grueso y es un trastorno importante en el marco del amplio grupo de condiciones denominadas enfermedades inflamatorias del intestino (EII). (8)

MANIFESTACIONES DE CUCI

Los principales síntomas son diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. Se hace una breve descripción de manifestaciones clínica, hallazgos endoscópicos/radiológicos, histopatológicos y marcadores serológicos en CU en el siguiente cuadro. (14)

Característica típica	COLITIS ULCERATIVA
Clínica	Diarrea con sangre, urgencia, pequeños volúmenes y frecuentes. Nauseas, febrícula o fiebre
Endoscópica/radiológica	<ul style="list-style-type: none">- Inflamación colonica difusa superficial- Involucra todo recto- Erosiones, úlceras- Sangrado espontaneo
Histopatológico	Inflamación difusa en mucosa y submucosa Distorsión de arquitectura de las criptas
Marcadores sericos	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
Marcador fecal	Calprotectina fecal

Tabla No. 1 Manifestaciones de CUCI. Bernsteincn. Inflamm Bowel Dis 2010; 16: 112-124

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE CUCI

La CUCI se asocia con diferentes manifestaciones clínicas extraintestinales y por lo menos una de ellas se observa en 20-40 % de estos pacientes. Se pueden dividir en tres grupos: 1) aquellas relacionadas con la enfermedad y que por lo tanto responden al tratamiento de la CUCI, 2) enfermedades autoinmunes que se asocian a la enfermedad inflamatoria intestinal y que son independientes de la evolución de la CUCI, reflejando predominancia de la enfermedad autoinmune. Y 3) aquellas complicaciones extraintestinales que están en relación con el curso de la enfermedad o son secundaria al tratamiento de la misma. (3)

La artritis se presenta en 12 % de los pacientes con CUCI. El tratamiento es sintomático a base de reposo, AINE y fisioterapia. La artritis axial se presenta en 2-6 % de pacientes, no se relaciona con actividad de la enfermedad. Osteoporosis/osteopenia: aumenta el riesgo con uso de esteroide.

Las manifestaciones pulmonares se presentan en 10-15 % de los pacientes. Pioderma gangrenoso afecta 1-10% de los paciente con CUCI. No coinciden con actividad de la enfermedad. El eritema nodoso coincide con la actividad de la enfermedad y se presenta de 3-10% en CUCI. (3)

COMPLICACIONES DE CUCI

Dentro de las diversas complicaciones encontramos la colitis fulminante, el megacolon toxico, la perforación y el sangrado. Dichas complicaciones representan emergencias quirúrgicas y conllevan a una morbilidad considerable. (3)

Colitis fulminante

Se presenta en aproximadamente 10% de los pacientes con CUCI y en hasta 30% de ellos ocurre como el inicio de la enfermedad; estos pacientes requieren de un abordaje agresivo farmacológico y nutricional. Si en 24 horas o 48 horas no se presenta algún progreso o las condiciones se deterioran, se deberá considerar la cirugía como paso inmediato.

Megacolon Tóxico

Cuando la distensión del colon transverso supera los 6 cm de diámetro y se asocia con toxicidad sistémica, se habla de megacolon toxico. Clínicamente se manifiesta con afección grave de estado general, presencia de dolos abdominal, hiperalgesia, aumento de las evacuaciones, fiebre, taquicardia y leucocitosis. La tasa de mortalidad alcanza 4%, cuando se asocia con perforación esta se puede elevar hasta 40%, implicando la necesidad de una intervención quirúrgica temprana. Otros factores asociados a mal pronóstico son duración e enfermedad, pH y niveles de bicarbonato sérico, potasio, calcio, fosforo y globulina séricas.

Perforación y hemorragia

La asociación entre colitis toxica y perforación ocurre en aproximadamente 2% de los pacientes con CU y se asocia con tasas de mortalidad considerable de 27 al 57% se prolonga entre mayor tiempo pase en la resolución quirúrgica. El diagnostico puede ser enmascarado por la terapia con altas dosis de esteroides, ocultando los datos de peritonitis.

La hemorragia grave es un evento afortunadamente raro, que ocurre de 0% hasta 6% del total de casos y representa 10% de todas las colectomías realizadas de urgencia. Puede presentarse a cualquier edad y en cualquier momento de la enfermedad, siendo mayormente afectada la de los pacientes jóvenes. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección. (3)

Cáncer colorectal

La mediana de edad de aparición es menos que enfermedad esporádica de Cancer colorectal (CCR) (40-50 vs 60 años). Su incidencia parece incrementarse 0.5 % por año después de 7-8 años de diagnóstico en pacientes con pancolitis, por lo que hay relación con el tiempo de evolución y extensión de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

La CUCI representa un problema de salud pública importante, ya que afecta las actividades laborales, educativas y sociales, así como la calidad de vida de la población que la padece. La incidencia de la CUCI varía desde el punto de vista geográfico y es mayor en el Norte y el Oeste de Europa, así como en el Norte de América. Las zonas geográficas de menor incidencia son África, América del sur, el Este de Europa y Asia (China). En general la incidencia de la CUCI a nivel mundial es de 0.5 a 24.5 por 100, 000 habitantes. No tenemos conocimiento de estudios de prevalencia en población adulta en nuestro país. Aunque si los hay en población pediátrica que es de 18-30 / 100 000 habitantes. Es indispensable la realización de encuestas epidemiológicas regionales como nacionales. (3)

Los datos epidemiológicos de la CUCI en poblaciones hispanicas son escasos, y a pesar de que recientemente se han publicado estudios desde Puerto Rico y Brasil, nos encontramos todavía lejos de conocer la prevalencia real de esta enfermedad en Centro y Suramérica. La precariedad de los sistemas de información de los servicios nacionales de salud, la alta prevalencia de enfermedades infecciosas intestinales, el carácter insidioso de los síntomas de la CUCI, la carencia de medios diagnósticos en algunas áreas geográficas, así como la poca familiaridad de los médicos con esta enfermedad, hacen del estudio epidemiológico de la CUCI en países en vías de desarrollo un verdadero reto. (11)

ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

La etiología de la CUCI es actualmente desconocido, pero probablemente multifactorial. El paradigma implica una compleja interacción de tres elementos: la predisposición genética, la inmunidad y los factores ambientales. (8)

PREDISPOSICION GENETICA

El riesgo en gemelos homocigotos de paciente con EII es de 6-16% para CUCI; en dicigotos es del 5%. Los hermanos no gemelos tienen riesgo incrementado de 10-20 veces para CUCI, mientras la historia familiar es positiva en el 5-20% en pacientes con CUCI.

Los estudios sugieren que existen genes susceptibles para CUCI en los que se encuentran involucrados 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 12, 17, 26, 27, 28 y 29. Se ha visto una asociación del gen IBD2 en el cromosoma 12 en CUCI. Lo mejor estudiado de estos genes son el antígeno de leucocitos humanos (HLA).

INMUNIDAD

La inmunidad humoral

El autoanticuerpo pANCA está presente en 60% a 85% de los pacientes con CUCI. Los estudios han sugerido que los pANCA puede estar asociada con una enfermedad más agresiva y con el desarrollo de reservoritis después de ileal anastomosis de bolsa anal (IPAA) en pacientes con CUCI.

Los anticuerpos contra antígenos bacterianos observados en CUCI incluyen anti- CBir1 y anti - OmpC. Anti - Cbir1 es un anticuerpo frente a flagelina de especies de Clostridium, que se encuentra en alrededor del 6% de la CUCI y también parece estar asociado con el desarrollo de pouchitis. (8)

FACTORES AMBIENTALES

Los factores psicosomáticos primero fueron implicados en la patogénesis de la CUCI en los años 1930, pero no hay buena evidencia directa para apoyar este concepto. Los estudios de casos y controles han documentado una asociación inversa entre la apendicetomía y la CUCI. La mayoría de otros estudios de casos y controles también han sugerido un efecto protector de la

apendicetomía en el riesgo CUCI. El fumador tiene 50% menos riesgo de padecer CUCI que el que nunca ha fumado. El efecto "protector" del tabaco es similar en ambos sexos. Fumadores intensos tienen menor riesgo que fumadores moderados. Ex fumadores: aumento del riesgo en cuanto dejan de fumar. Existen datos de mejoría del cuadro al volver a fumar y evidencias de que tanto fumar como el tratamiento con parches de nicotina inducen remisión en la forma activa de CUCI. (10)

Aunque infecciones específicas nunca han sido aprobadas en CUCI, estudios recientes informan que ante una infección gastrointestinal (probada por cultivo) con patógenos tales como Salmonella, Campylobacter o Shigella spp, puede elevar el riesgo de la CUCI, especialmente en el primer año después de la infección. También se ha vinculado C. difficile en la patogenia de CUCI. (6)

La "hipótesis de la higiene" es que el aumento de "higiene" en la infancia y la niñez conduce a una disminución de la exposición a microorganismos (ya sea patógena o no patógena), y desarrollo aberrante resultante del sistema inmune, que puede culminar en la CUCI. Por el momento, no se puede sacar conclusiones en relación con el papel de la higiene en la CUCI. (6)

DIAGNÓSTICO DE LA CUCI EN PACIENTES ADULTOS

El diagnóstico de la CUCI requiere un examen físico completo examen y revisión de los antecedentes del paciente. Varias pruebas, incluyendo análisis de sangre, examen de heces, endoscopia, biopsias, y los estudios de imagen ayudan a descartar otras causas y confirmar el diagnóstico.

En la mayoría de los casos CUCI, todos estos estadios son suficientes para el diagnóstico, sin embargo en 5-15% de los pacientes no es posible confirmar el diagnóstico por lo que se da el nombre de colitis indeterminada. (3)

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Rectorragia • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) • Dolor abdominal • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos • Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable • Exudado o ulceraciones • Hemorragia al roce o espontánea • Pseudopólipos y pólipos • Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfocitaria

Fuente: Lennard-Jones¹.

Tabla No. 2. Criterios de Lennard-Jonnes. GOMOLLÓN F, ET AL. GUÍA CLÍNICA GETECCU DEL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA ELABORADA CON LA METODOLOGÍA GRADE. GASTROENTEROL HEPATOL. 2012. Pag 5

La Sociedad Británica de Gastroenterología, considera los siguientes criterios histológicos para hacer el diagnóstico inicial de colitis ulcerativa: 1.- distorsión de las criptas, 2.- la disminución de la densidad criptica 3.-el aspecto pseudovelloso de la superficie colónica y 4.- Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario denso.

Histológicamente, se puede reportar 3 estados de la colitis ulcerativa:

- 1) **Colitis ulcerativa en fase activa**, se caracteriza por encontrar criptitis y microabscesos.
- 2) **Colitis ulcerativa en resolución**, se caracteriza por la disminución del infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, mientras que la criptitis y microabscesos desaparecen., así como las células caliciformes van disminuyendo.
- 3) **Colitis ulcerativa inactiva (quiescente)**, se caracteriza por presentar fibrosis y marcada pérdida de criptas, pudiendo persistir la distorsión arquitectural.(13)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el estudio diferencia de las CUCI hay muchas entidades a tomar en cuenta y el enfoque diagnóstico dependerá en gran medida del tipo de manifestaciones y presentaciones clínica de cada paciente. En el cuadro siguiente se hace una sinopsis de las principales entidades a considerar.

DIGNOSTICO DIFERENCIAL DE COLITIS ULCERATIVA			
DIAGNOSTICO	CARACTERISTICAS CLINICAS	CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS Y COLONOSCOPICAS	CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS
Colitis Ulcerativa	Diarrea con sangre	Colon proximal hasta el recto; fina ulceración de mucosa	Distorsión de criptas; aguda y crónica proceso inflamatorio difuso infiltrado celular; depleción de células en copa; agregados linfoides
Enfermedad de Crohn	Lesiones perianales es lo común; puede estar asociado a ileítis; franco sangrado es menos común que en colitis ulcerativa	Enfermedad segmentaria; preservación rectal; estenosis, fisuras, úlceras, fistulas; poco involucro de intestino delgado	Inflamación focal; involucro submucosa; granulomas; preservación de células en copa, inflamación transmural; fisuras
Colitis isquémica	Sucedo en el anciano; inicio súbito, dolor; usualmente resuelve espontáneamente en varios días	Angulo esplénico y sigmoides están involucrados mas frecuentemente, con impresiones digitales tempranas y ulceraciones después de 24-72 hrs; involucro rectal es raro	Necrosis de mucosa con células fantasma; congestión con globulos rojos; madrofagos cargados de hemosiderina y fibrosis (cuando la enfermedad es crónica)
Colitis microscópica	Diarrea acuosa; mucosa de apariencia normal en la colonoscopia	Usualmente normal	Inflamación crónica e infiltrado; aumento de linfocitos intraepiteliales (colitis

			linfocítica) y bandas de colagena subepiteleial (colitis colagenosa)
Colitis infecciosa	Instalación súbita; fuente identificable en la mayoría de los casos (p. ej. <i>Salmonella spp</i>); la mayoría predomina dolor (p. ej <i>Campylobacter spp</i>); los patógenos están presentes en las heces	Hallazgos inespecíficos	Arquitectura de las criptas es usualmente normal; edema; infiltrado neutrofilico superficial; abscesos de criptas
Colitis amebiana	Historia de viajes a aéreas endémicas; la amiba puede ser detecta en un espécimen de heces fresca pero el antígeno de amiba por ELISA es preferente	Discretas ulceras; ameboma o estenosis	Similar a colitis ulcerativa; amibas están presentes en la lamina propia o ulceras en forma de cuello de botella, identificado por tinción de acido Schiff
Proctitis gonocócica	Dolor rectal; pus	Cambios granulares en recto	Intenso infiltrado de polimorfonucleares; exudado ; purulento; diplococos gran negativos
Colitis pseudomembranosa	Historia de uso previos de antibióticos; características pseudomembranas pueden ser vistas en sigmoidoscopia; toxina de <i>Clostridium difficile</i> es detectada en heces	Pseudomembranas pueden ser vistas radiológicamente o por colonoscopia; mucosa edematosa con borde frágil	Puede parecerse a colitis isquémica aguda; demostrar exudado fibropurulento

Tabla No. 3. Diagnostico diferencial de CUCI. SLEINSENGER FORDTRAND.GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASE. 9A ED. SAUNDERS-ELSEIVER: 2010.

EVALUACION DE CUCI

La gravedad de la enfermedad se debe evaluar porque permite determinar si el tratamiento debe ser ambulatoria o intrahospitalario, seleccionar los fármacos que deben emplearse, elegir las dosis optimas, definir en que momento se debe modificar la dosis o cambiar los medicamentos, evaluar la respuesta terapéutica, elegir el persona participante en el estudio y tratamiento, estadificar los pacientes en proyectos de investigación, comparar los resultados de investigaciones clínicas, estimar el pronostico a corto y a largo plazo, prever el riesgo de mala evolución o de necesidad de colectomía y predecir repercusiones en el entorno del enfermo. (3)

INDICE DE SEVERIDAD TRUELOVE Y WITTS MODIFICADO

Es una herramienta para medir la actividad de CUCI, la cual está compuesto por 9 variables: número de deposiciones por día, la sangre en las heces, la temperatura, pulso, la hemoglobina, velocidad de sedimentación globular (VSG), albumina, leucocitos y potasio. Esta escala tiene varias limitaciones. Lo más notable, no define la "remisión clínica", "mejora", y "No cambio" o "empeoramiento" y no es cuantitativa. Aunque el índice de gravedad de Truelove y Witts es útil

para clasificar los pacientes en términos generales y por lo tanto puede ser utilizado como una entrada o criterios de exclusión para los ensayos clínicos, no es suficientemente discriminativa para medir los cambios en la enfermedad activa. En realidad este índice no ha sido validado en ningún estudio, y su utilización puede resultar controvertida. De hecho no se dispone de ningún índice de actividad de referencia (18)

Además de índice de Truelove y Witts modificado existen otros índices de valoración, que utilizan estudios complicados de realizar en la práctica clínica. (18)

Variable	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones	> 6	4-6	< 4
Sangre en las deposiciones	++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)			
Hombre	< 10	10-14	> 14
Mujer	< 10	10-12	> 12
Albumina (g/l)	< 30	30-32	> 32
Fiebre (°C)	> 38	37-38	< 37
Taquicardia (lat./min)	> 100	80-100	< 80
VSG	> 30	15-30	< 15
Leucocitos ($\times 1,000$)	> 13	10-13	< 10
Potasio (mEq/l)	< 3	3-3,8	> 3,8
Valoración del índice:			
Inactivo: < 11			
Brote leve: 11-15			
Brote moderado: 16-21			
Brote grave: 22-27			

Tabla No. 4. Índice de Truelove-Witts Modificado. GOMOLLÓN F, ET AL. GUÍA CLÍNICA GETECCU DEL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA ELABORADA CON LA METODOLOGÍA GRADE. GASTROENTEROL HEPATOL. 2012. Pag 4

CALPROTECTINA FECAL

La Calprotectina es una proteína de 36 kDa de calcio y zinc. Constituye el 5% de las proteínas de los granulocitos y alrededor de un 60% de las moléculas proteicas del citosol, encontrándose también en porcentajes menores en monocitos y macrófagos reactivos. Una de sus características es la alta afinidad por el calcio, lo que aumenta su estabilidad, permaneciendo casi inmodificable hasta 7 días a temperatura ambiente. Esta tiene una conocida actividad antimicrobiana, por competencia e inhibición de enzimas dependientes de zinc. Elevadas concentraciones de calprotectina está en procesos inflamatorios que involucran los neutrófilos. Particularmente en heces está relacionado con la migración de neutrófilos a tracto gastrointestinal y es marcador de inflamación intestinal. En conclusión, la calprotectina fecal fue el único marcador que discrimina de forma fiable un enfermedad inactiva de enfermedades leves, moderadas y altamente activo, destacando su utilidad para el monitoreo actividad (7). En un estudio de Gisbert et al midieron las concentraciones de calprotectina en pacientes que habían sufrido un recaída. Encontraron que la concentración era mayor en los que tenían recaída de los que no (239 + / - 150 frente a 136 + / - 158 $\mu\text{g} / \text{g}$, $p < 0,001$). El riesgo de recaída fue mayor en los pacientes que tenían alto las concentraciones de calprotectina ($> 150 \text{ mg} / \text{g}$) (30% frente a 7,8%, $P < 0.001$). La sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal ($> 150 \text{ g} / \text{g}$) para predecir la recaída fueron 69% y 69%, respectivamente. Como resultado, se concluyó que el determinación de la calprotectina fecal puede ser útil para predecir una recaída clínica inminente, especialmente durante los siguientes 3 meses de la remisión, en pacientes con CU. Se consideran que los niveles de calprotectina cambian con la edad, 50 g / g del nivel de corte sugerido se considera que es útil para todos los grupos de edad mayores de 4 años de edad. Sin embargo, hay 4 desventajas principales de calprotectina fecal a tener en cuenta:

- En algunos estudios, el tratamiento con dosis bajas de aspirina no aumentó los niveles de calprotectina fecal, aunque el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden

causar un aumento en los niveles de calprotectina debido a la inducida por AINE enteropatía en pacientes sin IBD.

- Cualquier sangrado en el cuerpo de más de 100 ml, incluyendo sangrados menstruales, podría aumentar calprotectina fecal.
- Algunos autores sugieren que, a pesar de que la calprotectina fecal se considera que se distribuye de manera uniforme, otros factores distintos a la enfermedad podría contribuir a la variación biológica individual.
- Dado que los niveles de aumento de la calprotectina fecal en cualquier condición que causa la migración de neutrófilos al intestino, incluyendo neoplasias e infecciones, la sensibilidad de la calprotectina fecal no es tan alto como se desea. (7)

Los falsos positivos pueden deberse a fenómenos de gastroenteritis aguda viral o bacteriana, habiendo se documentado casos de shigellosis con elevación de 30 veces el valor normal, pero estas cifras retornan rápidamente a los valores de base al resolverse la infección. Una situación particular que debe tenerse en cuenta es en el caso (sobre todo en pediatría) de infecciones de vías aéreas que puede generar ingesta de secreciones respiratorias, con la consiguiente elevación de la calprotectina en el tracto digestivo. En un 90% de pacientes con cáncer colorrectal, se obtuvieron valores altos de calprotectina, sin embargo no brinda información con respecto al estadio del tumor, tamaño, localización o grado de diferenciación histológica.(16) La sensibilidad de la calprotectina es de 90% aproximadamente, con una especificidad del 80% patología intestinal orgánica. (16)

TRATAMIENTO

Enfermedad leve-moderada Inducción a remisión

Los pacientes con CUCI distal leve a moderada pueden ser tratados con aminosalicilatos orales, mesalamina tópica, o esteroides tópicos. En pacientes refractarios a aminosalicilatos orales o corticosteroides tópicos, enemas o supositorios de mesalamina todavía puede ser efectiva. Es inusual que paciente que son refractarios a todos los agentes anteriores en dosis máximas, o que es enfermedad sistémica, puede requerir tratamiento con prednisona oral en dosis de hasta 40 - 60 mg por día, o infliximab con una inducción régimen de 5 mg / kg en las semanas 0, 2, y 6, aunque los dos últimos enfermedad.

Mantenimiento de remisión de enfermedad distal

Supositorios Mesalamina son efectivos en el mantenimiento de remisión en pacientes con proctitis, mientras que los enemas de mesalamina son efectivos en pacientes con colitis distal, incluso cuando se administra tan poca frecuencia como cada tercera noche.

Colitis activa leve-moderada extensa inducción a remisión

Los pacientes con CU Leve-moderada extensa deben comenzar tratamiento con sulfasalazina oral en dosis diarias dosis de hasta 4 - 6 g por día, o un aminosalicilato alternativa en dosis de hasta 4,8 g por días del ácido 5-aminosalicilato activa (5-ASA). Los esteroides orales se reservan para pacientes que son refractarios a aminosalicilatos orales en combinación con terapia tópica, o para pacientes cuyos síntomas son tan preocupantes como para exigir una rápida mejoría. 6-MP y azatioprinason efectivo para los pacientes que no responden a los esteroides orales, y siguen teniendo la enfermedad moderada, y no son tan agudamente enfermo como para requerir terapia intravenosa. Infliximab es un tratamiento efectivo para los pacientes que son refractarios o esteroides dependientes de esteroides a pesar de las dosis adecuadas de un thiopurine, o que son intolerantes a estos medicamentos

Mantenimiento de remisión en colitis Leve-moderada extensa

Una vez que el ataque agudo se controla, un régimen de mantenimiento es por lo general necesario, especialmente en pacientes con extensa o recidivante enfermedad. Sulfasalazina, olsalazina, mesalamina, balsalazida y son todo efectivos en la reducción de recaídas . Los pacientes no deben ser tratados crónicamente con esteroides. La azatioprina o 6-MP puede ser útiles como agentes ahorradores de esteroides. Infliximab es efectivo para mantener la mejoría y la remisión en los pacientes respondiendo al régimen de inducción infliximab.

Tratamiento en colitis Grave

El paciente con colitis severa refractaria al tratamiento oral máxima con prednisona, medicamentos aminosalicilatos orales y tópicos medicamentos pueden ser tratados con infliximab 5 mg / kg si la hospitalización urgente no es necesaria. El paciente que se presenta con la toxicidad debe ser admitido en el hospital para un curso de esteroides intravenosos. Si no se presenta significativamente mejora dentro de 3 - 5 días es una indicación para colectomía o el tratamiento con ciclosporina intravenosa en el paciente con colitis severa. A largo plazo la remisión en estos pacientes se mejora significativamente con mantenimiento de 6-MP. Infliximab es eficaz para evitar la colectomía en pacientes sin esteroides, pero su eficacia a largo plazo es desconocida

Recomendaciones para Cirugía

Las indicaciones absolutas para la cirugía son hemorragia masiva, perforación y documentado o se sospecha fuertemente carcinoma. Otras indicaciones para la cirugía son la colitis severa con megacolon tóxico que no responde a la dosis máxima convencional de tratamiento médico y los síntomas son severos pero médicamente intratable o intolerables a medicación.

JUSTIFICACION

En la colitis ulcerativa crónica inespecífica no se conoce la prevalencia de la enfermedad en nuestro país, sin embargo en el hospital ALM tenemos: 37 pacientes, los cuales son evaluados por medio de índice de actividad de Truelove y Witts modificado. Las desventajas de este índice de actividad es que maneja valores cualitativos, que no permiten valorar de una manera objetiva el grado de severidad de la enfermedad. Por lo tanto, evaluar los niveles de calprotectina fecal como marcador cuantitativo y no invasivo nos dará el grado de severidad con el que este cursando el paciente con CUCI. Lo que permitirá modificar conductas terapéuticas, seguimiento y recaídas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para evaluar la actividad de la colitis ulcerosa más frecuentemente se utiliza el índice de Truelove y Witts modificado, es un método fácil de aplicar, con parámetros accesibles a nuestra práctica clínica de gastroenterología y semicuantitativo (3). Por otro lado, la calprotectina fecal es una proteína que se utiliza como marcador no invasivo hasta el momento se ha empleado como prueba complementaria para evaluar diagnóstico de CUCI (2). Sin embargo, no contamos con una prueba cuantitativa, no invasiva que correlacione el grado de actividad de CUCI. Por lo tanto, se determinaron los niveles de calprotectina y los asociamos al índice de actividad de Truelove y Witts modificado con el fin de evaluar si la calprotectina es un marcador no invasivo para medir el grado de severidad de CUCI.

HIPOTESIS

Los niveles de calprotectina fecal sirven para determinar el grado de severidad de colitis ulcerativa.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar los niveles de calprotectina fecal para obtener un marcador que determine el grado de severidad de CUCI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Recolectar pacientes con CUCI derechohabientes del Hospital Regional Lic Adolfo López Mateos.
2. Medir el Índice de actividad de CUCI por medio de Índice de actividad de Truelove y Witts Modificado.
3. Determinar los niveles de calprotectina fecal en pacientes con CUCI.
4. Relacionar los niveles de calprotectina fecal con los grado de severidad de CUCI obtenidos por Índice de actividad de Truelove y Witts modificado

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, experimental en el cual se incluyó pacientes mayores de 18 años de género masculino y femenino, con diagnóstico de CUCI que sean derechohabientes de ISSSTE HRLALM.

Primeramente se evaluó la actividad de CUCI por medio de Índice de Actividad de Truelove y Witts modificado. El cual tiene las siguientes variables: el número de deposiciones se determinó preguntando directamente a paciente. Numero de > de 6 deposiciones equivale a 3 puntos (codificado con el número 2), 4-6 deposiciones equivale a 2 puntos (codificado con el número 1) y menos de 4 deposiciones fue un 1 punto (codificado como 0). La sangre en las deposiciones se evaluó como abundante (codificado como número 2), regular (codificado como número 1) o ausencia (codificado como 0) de esta como 3 puntos, dos puntos o un punto respectivamente. Hemoglobina se realizó por el método de cianometahemoglobina en equipo automatizado XE2100 para biometría hemática. Se otorgó valor de 3 puntos para hg en hombres menos de 10 g/l, dos puntos para 10-14 g/l y un punto para mayores de 14 g/l. En mujeres la hemoglobina tuvo un valor de 3 puntos con menos de 10 g/l, 2 puntos en valores 10-12 g/dl y un punto en mayores a 12 g/l. La albumina sérica se midió por el método fotometría en equipo automatizado ROCHE MODULAR-P. Valores por arriba de 32g/l será un puntos, de 30-32 g/l dos puntos y menos de 30 valor de 3 puntos. La temperatura se midió con termómetro de mercurio, el cual correspondió a valor de 3 puntos con temperatura mayor a 38 oC, dos puntos para 37-38 oC y un punto con menos de 37 oC. La frecuencia cardiaca se midió con la palpación y cuantificación de pulso radial, otorgando valor 3 puntos a mas de 100 lpm, dos puntos 100-80 lpm y menos de un punto menos de 80 lpm. La velocidad de sedimentación globular se midió por el método de sedimentación por cargas eléctricas en tubo de wintrobe. Valores por arriba de 30 mmhr será 3 puntos, de 30-15 mmhr: dos puntos, y menos de 15 mmHg un punto. Los leucocitos se medieron por método de impedancia eléctrica y citometria de flujo de forma automatizada en un XE2100 para biometrías hemáticas. Valores por arriba de 13 mil mm³ asigno 3 puntos, de 10-13 mil m³ dos puntos, y menos de 10 mil m³ un punto. El potasio se midió por método de fotometría automatizado en equipo ROCHE MODULAR -P. Valores mayores de 3.8 mEq/l fue un punto, de 3-3.8 mEq/L son dos puntos y menores de 3 mEq/l tres puntos. La valoración de índice se realizó sumando los puntos de cada variable, designando < 11 puntos inactividad de CUCI, 11-15 puntos actividad leve, 16-21 puntos actividad moderada y mayor a 22-27 puntos actividad grave. Se registró también el tratamiento que reciben los pacientes, codificando como 1 para los pacientes que reciben mesalazina; 2 para los que reciben adalimumab + mesalazina; 3 para infliximab + mesalazina; 4 para pacientes sin tratamiento y 5 para los pacientes que no toman ningún fármaco. El genero masculino se designo con el número 1 y el femenino como 2.

Calprotectina fecal se midió cuantitativamente por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA; Este ELISA de tipo sándwich mide la calprotectina cuantitativa. Todas las muestras de heces fueron procesadas dentro de 72 horas después de la recolección. De acuerdo con la fabricante, el punto de corte de calprotectina fecal para contar como positivo era >50 lg / g heces. Posteriormente a la determinación de los niveles de calprotectina fecal se relacionara con el grado de severidad de CUCI por Índice de actividad de Truelove y Witts modificado.

Los datos obtenidos para determinar el Indice de Truelove-Witts Modificado y los valores de calprotectina fecal se concentraron en la Tabla No. 12

Los criterios de exclusión fueron pacientes con cáncer colorrectal, o cualquier otro tipo de cáncer, la enfermedad de Crohn, colitis indeterminada, el embarazo, el consumo regular de aspirina y / o AINE (>2 tabletas / semana), paciente que presenten infección de vías respiratorias o gastroenteritis infecciosa comprobada por coprológico y /o coprocultivo.

Los criterios de eliminación fueron pacientes que se negaron a realizarse estudios de calprotectina o no contaron con valoración de Truelove y Witts, historia de la cirugía de resección colorrectal (hemicolecotomías, colectomía, proctocolectomía).

RESULTADOS

Se analizo a 37 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para participar en el estudio, con diagnóstico de colitis ulcerosa crónica (CUCI) del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. A los cuales se les realizo determinación de calprotectina fecal y clasifíco grado de severidad por medio del Índice de actividad de Truelove-Witts Modificado. Posteriormente, se analizo si la calprotectina fecal relacionaba con el grado de severidad según la clasificación semicuantitativa de Truelove- Witts Modificado. Y estos fueron los resultados.

En la tabla No. 12 se muestran las variantes utilizadas en cada paciente para poder clasificar a pacientes por grado de severidad con Índice de Truelove-Witts Modificado, además de niveles de calprotectina fecal, edad, genero y tratamiento administrado.

En base a la siguiente tabla realizamos el analisis estadístico. Primeramente hacemos un analisis descriptivo de los pacientes con CUCI.

Entre las variables demográficas y clínicas, se encontró que la distribución por género fue de 72.9% (27 pacientes) para el femenino y 27% (10 pacientes) para el masculino. Como se muestra en la tabla No. 5

genero	Freq.	Percent	Cum.
1	10	27.03	27.03
2	27	72.97	100.00
Total	37	100.00	

Tabla No. 5 Genero de los pacientes con CUCI del HRLAM

1. Masculino 2. Femenino

Posteriormente, se realizó otro análisis descriptivo para la variable edad, en la cual se calcularon las principales medidas de tendencia central como la media, desviación estándar SD, e intervalos de confianza de las principales variables estudiadas. Se encontró que la media de edad para el total de pacientes fue de 54 años, con una desviación estándar de 11.53 años. La edad máxima de los pacientes estudiados fue de 73 años y la mínima de 26 años.

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edad	37	54.05405	11.53243	26	73

Tabla No. 6. Promedio de edad en los pacientes con CUCI del HRLALM

Una vez que se termino el analisis descriptivo pasamos a clasificar a los pacientes con CUCI según al Índice de Truelo-Witts Modificado. El cual designa a los pacientes en tres categorías, CUCI inactivo con menos de 11 puntos; leves de 11-15 puntos y actividad moderada con 16-21 puntos. De los 37 pacientes estudiados, se clasificaron como CUCI leve a 11 pacientes (29.7%), codificados con el número 1. Solo 2 (5.4%) fueron considerados como CUCI moderado, codificado

con el número 2. 24 (65.8 %) pacientes con CUCI inactivo fueron controles, estos pacientes se codificaron con 0. (Tab. 7)

trulove_mod ificado	Freq.	Percent	Cum.
0	24	64.86	64.86
1	11	29.73	94.59
2	2	5.41	100.00
Total	37	100.00	

Tabla No. 7 Frecuencias de los pacientes clasificados con el Índice de Trulove-Witts Modificada. 0= CUCI inactivo (controles), 1= pacientes con CUCI leve y 2= pacientes con CUCI moderado.

Ya que los pacientes estaban clasificados por el Índice de Trulove-Witts Modificado, calculamos la media de los niveles de calprotectina para cada grupo. Para el grupo de pacientes con CUCI inactivo la media fue 136.8, para los de CUCI leve de 494 y para los de CUCI moderado de 1632. (Tab. 8, 9 y 10)

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
calprotect~a	24	136.2917	134.8543	15	490

Tabla No. 8 Niveles de Calprotectina Fecal en pacientes clasificados como CUCI inactivo

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
calprotect~a	11	494.0273	321.6532	131.2	1062

Tabla No. 9 Niveles de calprotectina fecal en pacientes clasificados como CUCI leve

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
calprotectina	2	1632	520.4306	1264	2000

Tabla No.10 Niveles de Calprotectina fecal en pacientes clasificados como CUCI moderado

Por ultimo, analizamos si la calprotectina puede ser un marcador de severidad de CUCI por medio de una ONOVA unifactorial. Al llevar a cabo esta prueba estadística detectamos que hay diferencia significativa con una $p < 0.001$ entre todos grupos, lo que sugiere es que la calprotectina si puede ser usada como marcador de severidad de CUCI y que seria util para diferenciar entre los diferentes grados de severidad. (Tab. 11 y Fig. 1)

Source	Analysis of Variance			F	Prob > F
	SS	df	MS		
Between groups	4585346.61	2	2292673.31	45.22	0.0000
Within groups	1723726.8	34	50697.847		
Total	6309073.41	36	175252.039		

Bartlett's test for equal variances: $\chi^2(2) = 12.4586$ Prob> $\chi^2 = 0.002$

Comparison of CALPROTECTINA by trulove_mo~o (Bonferroni)		
Row Mean- Col Mean	0	1
1	357.736 0.000	
2	1495.71 0.000	1137.97 0.000

Tabla No. 11 Calprotectina como marcador de severidad de CUCI

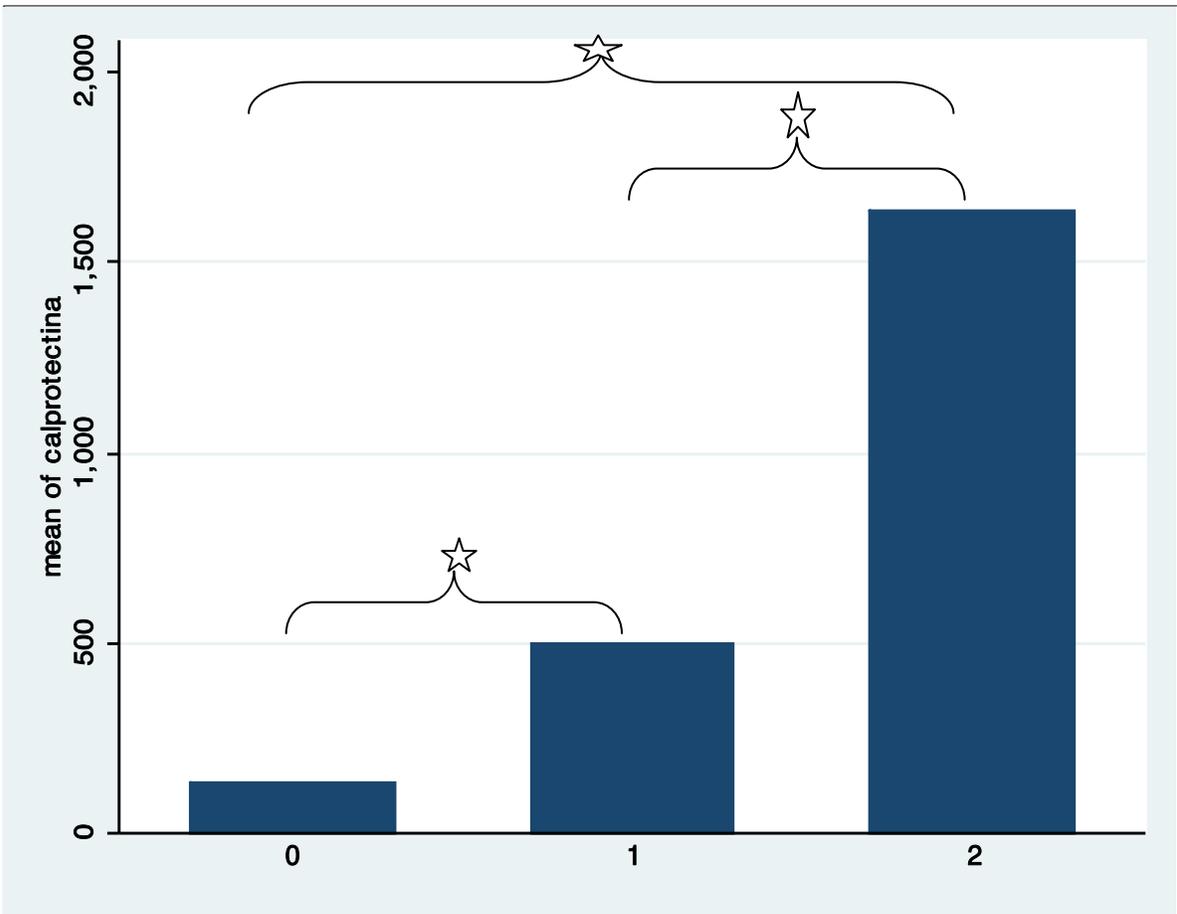


Figura No. 1 Niveles de calprotectina fecal y Grados de severidad de CUCI

DISCUSIÓN

A pesar de que las medias de calprotectina entre grupos fueron altamente significativos con una $p < 0.001$ los datos deben de tomarse con reserva dado que la población de estudio no fue grande y el grupo con CUCI moderado solo incluyo a 2 pacientes. El que el grupo de estudio no sea grande se debe a que es una enfermedad poco frecuente (11) y además todos están bajo tratamiento (Tabla No. 12), lo que limita tener pacientes con CUCI moderado o severo. De este último grupo no tuvimos ningún paciente.

La calprotectina anteriormente se había descrito como un indicador de recaídas (7), sin embargo no había sido estudiado para analizar el grado de severidad de CUCI, nosotros evidenciamos que la calprotectina puede servir como un marcador de severidad de CUCI. Además, la calprotectina sería un método cuantitativo, no invasivo en comparación a los métodos convencionales que se usan para evaluar el grado de actividad de CUCI como el Trulove y Witts modificado (16).

CONCLUSIONES

La calprotectina podría ser empleada como marcador para identificar el grado de severidad de CUCI.

La calprotectina permitiría diferenciar entre CUCI inactivo vs CUCI leve o moderado. Así mismo, podríamos distinguir entre un CUCI leve vs CUCI moderado.

ANEXOS**Tabla No. 12 Hoja de recolección de datos**

NOMBRE	ID	EDAD	GENERO	CALPROTECTINA
ARRIAGA SOLANO SALVADOR	1	44	1	53.3
CABRERA MEZA MARIA LUCIA	2	62	2	78.2
CORTES MARTINEZ HELINDA	3	63	2	373.4
COTA VALDEZ DORA ALICIA	4	57	2	68
GARCIA PERALTA YADIRA NATIVIDAD	5	33	2	776
GONZALEZ GARCIA ALEJANDRA	6	50	2	53.1
GONZALEZ GUZMAN BERNARDINO	7	55	1	58.9
GONZALEZ MORALES ROCIO	8	38	2	242.4
GUTIERREZ CARBAJAR MARIA LUISA	9	57	2	35.5
HERMAN SYLWIN JANIRA	10	73	2	141
HERNANDEZ CASTILLO VALDOMERO	11	48	1	79.7
JAIMEZ VAZQUE CLARA	12	63	2	260
JUAREZ AVELINO ANA LAURA	13	54	2	490
LAURRABAQUIO FLORES ARTURO	14	37	1	2000
LOPEZ BEDOLLA SOLEDAD	15	37	2	66.2
MAGOS MUÑOZ JUAN	16	41	1	15
MATIAS CRISANTOS JULIA	17	59	2	650
MERINO GARCIA ELPIDIO	18	55	1	822
MENDOZA TELLEZ CARLOS	19	52	1	84.2
MOGUEL CRUZ ROBERTO	20	63	1	1264
MOLOTLA GARCES GRISEL	21	31	2	70.7
NEYRA JAUREGUIR RAFAEL	22	47	1	60.7
PALOMARES AYALA MA ALEJANDRA	23	65	2	131.2
RAMIREZ FLORES HERLINDA	24	58	2	97.2
RAMIREZ GARCIA VIRGILIA	25	56	2	120
RODRIGUEZ GUTIERREZ MA ELENA	26	63	2	1062
RODRIGUEZ PEÑA MANUEL JEUS	27	58	1	36.5
ROSALES GUTIERREZ ESTHER	28	63	2	383
SAAVEDRA Y MONTAÑO MARIA	29	62	2	158.9
SANCHEZ ESTRADA OBDULIA	30	63	2	721.9
SANCHEZ SOLIS VERONICA	31	63	2	251
TOLEDO RODRIGUEZ ROSA MARTHA	32	56	2	85
TORRES HERNANDEZ MONSERRAT	33	26	2	139
ZARATE CHAVEZ MARTHA	34	65	2	253.8
BALTHAZAR CUELLAR MARIA LUISA	35	47	2	328.6
MARCHAN MORENO MARTHA	36	69	2	30.9
CASCATE LARA ALICIA	37	67	2	428

ID	TRUELOVE_MODIFICADO	EVACUACIONES	SANGRE	TEMPERATURA	FC
1	0	3	0	36	87
2	0	3	0	36	70
3	0	5	0	36	70
4	0	4	0	36	70
5	1	4	1	36.7	74
6	0	2	0	36	60
7	0	2	0	36	60
8	1	10	1	37	62
9	0	4	0	37	69
10	1	3	0	36	60
11	0	2	0	36	63
12	0	4	0	36	87
13	0	3	1	36	67
14	2	3	1	37.6	80
15	0	1	0	36	70
16	0	3	0	36	89
17	1	7	1	37	80
18	1	3	1	37	70
19	0	5	0	36	70
20	2	2	1	36.5	78
21	0	3	0	36	69
22	0	3	0	36	70
23	1	2	0	36	70
24	0	2	0	36	70
25	0	3	0	36	65
26	1	4	1	37	89
27	0	2	0	36	70
28	1	4	1	37.5	78
29	0	2	0	36	65
30	1	5	1	36.5	80
31	1	3	0	36	62
32	0	3	0	36	66
33	0	2	0	36	68
34	1	4	0	37	74
35	0	0	0	37	82
36	0	4	0	36	65
37	0	3	0	36	64

ID	HG	LEUCOS	VSG	POTASIO	ALBUMINA	TRATAMIENTO
1	14.8	5.3	0	4	4.7	3
2	14.8	6.1	0	4.2	4.7	4
3	14.3	7.5	28	4.4	4.6	2
4	14.7	6.7	14	4.9	4.8	1
5	12	5.4	28	4.4	4	1
6	15.6	6	17	3.9	4.6	1
7	15.6	6	17	3.9	4.6	1
8	13.9	7.7	8	4.5	4.2	4
9	12.8	5.1	5	4.3	4.1	2
10	13	6.1	0	4	4	1
11	16.6	6.6	36	4.2	4.7	1
12	11.4	8.3	10	3.5	3.8	1
13	16.2	6	15	4.5	5.2	3
14	12.3	7.9	35	3.1	2.3	2
15	13	7	2	4	4.5	1
16	15.4	5.4	0	4.3	4.7	2
17	14.4	5.5	11	4.2	4.4	1
18	13.7	6.2	38	4.4	4.1	2
19	16.4	6.9	0	4	4.9	1
20	11.5	9.1	27	3.7	2.8	2
21	14.4	8.8	17	4.4	4.4	3
22	15.6	6.3	12	4	4.2	2
23	8.5	8.1	34	3.9	2.7	5
24	14.3	6.2	15	4.4	4.7	3
25	13.1	6.1	15	4	4.2	1
26	14.2	6.7	42	3.7	4.5	1
27	15.8	6.7	1	4.6	4.7	1
28	13	4.9	41	3.9	4.1	1
29	12.1	5.1	15	4.2	4	1
30	14	5.6	55	4.2	4.7	2
31	11	6.1	30	4.2	4	1
32	15.4	8.6	2	4.4	5	1
33	13.2	7.8	4	3.9	4	1
34	13.4	6.4	45	4.2	4.8	1
35	14.5	6.3	37	4.1	4.1	1
36	13.3	4.6	29	4.4	4.5	1
37	13.1	7.1	25	4.4	4.4	1

BIBLIOGRAFÍA:

1. Serrano rl, peres cl, peres ft, rodriguez cg, miguel b, fernandez rm. Epidemiologic study on the current incidence of ibd in madrid. *Rev espenferm dig* 2009; 101(11): 768-772.
2. Bernesteincn, krabshutsjh, fedails h, malferttheiner, cohentt, eliakimr. Worl gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and manegement of ibd in 2010. *Inflamm bowel dis* 2010; 16: 112-124.
3. Sanjurjo-garcia jl, anranda-jimenez g, garduño-delgado r, treviño-garcia manzo n. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev gastroenterolmex* 2008; 72(3): 298-319.
4. Laukoetter gm, nava p, nursat a. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World j gastroenterol* 2008; 14(3): 401-407.
5. .abraham c, chojh. Inflammatory bowel disease. *N engl j med* 2009; 361: 2066-78.
6. Alis, tamboli cp. Advances in epidemiology and diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Current gastroenterology reports* 2008; 10: 576-584.
7. Turkey c. Ksapoglu b. No invasive methods in evaluation of disease inflammatory bowel disease: whe do we stand now. *Ann today clinics*. 2010; 65(2): 221-31
8. Sleinsengerfordtrand. *Gastrointestinal and liver disease*. 9a ed. Saunders-elsevier: 2010.
9. Baumgardt.c.inflamatory bowel disease: causas an immunology. *Tha lancer* 2007; 369 (9573): 1627-40.
10. Moreira alonsoma del carmen. *Colitis ulcerativacronicainespecifica y enfermedad de crohn*. Insituto for life long leang.2007. P 7
11. Yepes bij, carmona r, diaz f, mavir ji. Prevalencia y características demograficas de la enfermedad intestinal inflamatoria en cartagena colombia. *Rev colom gastro* 2010; 25(2): 107-111
12. Guevara p rodrigo, plama-renato. Enfermedadinflamatoria. *Colitis ulcerativacronicainespecifica y enfermedad de crohn*. Septiembre 2008. P
13. Arrevalo f. J. Ariastella, e. Monge. Biopsia de colon: caracteristicashistologicas en diferentes tipos de colitis cronica. *Revista de gastroenterologia de peru* 2008; v 28(2) p
14. Amezcuaaguerral.m. enfermedadinflamatoriaintestinal. *Resvista de especialidadesmedica y quirurgicas*. 2009. Vol. 10(2). P 10-19
15. Kaija-leenakolho, danurner. Fecal calprotectin and clinical disease activity in pediatrics ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013. Vol 2013. P 1-5
16. Sergio basteiro. Calprotectina. Aplicaciones en gastroenterologia. *Anuariofundacion dr. J. R. Villavicencio*.2004. No. Xii, p 087-088.
17. Kornbluth and sachar. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: americancollegio of gastro practice parametorscommitttee. *Am j. Gastroenterol* 2010; 105: 501-523.
18. D`haens et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trial of medical therapy in adult with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; vol 132(2). P 763-786.
19. d`haens g, sandbornwj, feaganbg, geboes k, hanauersb, irvineej, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132:763-86.
20. Gomollón f, et al. Guía clínica geteccu del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología grade. *Gastroenterol hepatol*. 2012