



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



Trabajo de grado

**Servicio de Coloproctología
Servicio de Gastroenterología
Servicio de Reumatología**

FRECUENCIA DE AUTOANTICUERPOS Y NIVELES DE CALPROTECTINA FECAL EN UN GRUPO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”

Autores

Ferney García, MD

María Consuelo Romero Sánchez Msc PhD

Carlos Martínez, MD

Isabel Ramírez, Bcl

Diana Muñoz. Bcl

Haroldo Juliao, MD

Rafael Raúl Valle Oñate. MD

Asesor temático

Carlos Martínez, MD

María Consuelo Romero Sánchez Msc PhD

2013



TABLA DE CONTENIDO TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
INTRODUCCIÓN	8
IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	9
FISIOPATOLOGIA.	11
Factores genéticos.	11
Factores microbiológicos.....	11
Respuesta inmune en la mucosa	12
CLINICA Y DIAGNOSTICO.....	13
Colitis Ulcerativa	13
Enfermedad de Crohn:	15
Identificación y formulación del problema:	21
Formulación del problema de investigación:	22
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS	24
METODOLOGIA:.....	25
TIPO DE ESTUDIO	25
UNIVERSO O POBLACIÓN DE REFERENCIA:	25
MUESTRA:	25
TÉCNICA E MUESTREO:	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:	25
Criterios Enfermedad Inflamatoria Intestinal:.....	25
Criterios De Inclusión:.....	26
Criterios De Exclusión.....	26
HIPÓTESIS:.....	26



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:	26
PLAN DE ANÁLISIS	31
ASPECTOS ÉTICOS	32
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES.....	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	65
Anexo 1. Procedimientos Para El Análisis De Niveles Séricos Y Determinaciones De Variables	65



LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación De Montreal Para Extensión De Cu	14
Tabla 2 Clasificación De Montreal Para Actividad De La Colitis Ulcerosa.....	16
Tabla 3 Clasificación De Montreal De La Enfermedad De Crohn	17
Tabla 4 Diferencias Clínicas Entre Cu Y Ecr.....	18
Tabla 5 Diferencias Macroscópicas Entre Cu Y Ecr.....	19
Tabla 6 Diagnóstico Histológico Entre Cu Y Ecr	20
Tabla 7 Definición de variables	27
Tabla 8 Descripción Estadística De Variables Demográficas.....	34
Tabla 9 Descripción Estadística De Variables de Laboratorio Analizadas	35
Tabla 10 Frecuencia Positiva De Variables Clínicas Asociadas a EII	36
Tabla 11 Frecuencia De Variables Endoscópica/Histológica Asociadas a EII	38
Tabla 12 Frecuencia De Extensión Endoscópica Asociadas a EII.....	39
Tabla 13 Frecuencia De Severidad Endoscópica Asociadas a EII	40
Tabla 14 Frecuencia De Actividad Endoscópica Asociadas a EII.....	41
Tabla 15 Frecuencia de Positiva de Autoanticuerpos ASCA	42
Tabla 16 Frecuencia de Autoanticuerpos P-anca	43
Tabla 17 Frecuencia de Autoanticuerpos P-ANCA	44
Tabla 18 Frecuencia de positiva de Calprotectina	46



RESUMEN ESTRUCTURADO

Título de la investigación:

“Frecuencia de autoanticuerpos y niveles de Calprotectina Fecal En Un Grupo De Pacientes Con Enfermedad Inflamatoria Intestinal”

Autores

- María Consuelo Romero Sánchez Msc PhD
 - spacolombia@gmail.com
- Ferney García, MD
 - ferneygarcia88@hotmail.com
- Carlos Martínez MD
 - camar1961@yahoo.com
- Isabel Ramírez, BCI
 - isorahe778@gmail.com
- Diana Muñoz. Bcl
 - dianammforero@hotmail.com
- Haroldo Juliao MD
 - haroldojuliao@etb.net.co
- Rafael Raúl Valle Oñate.MD
 - ravallo1@yahoo.com

Programa:

Coloproctología



Objetivo:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende dos entidades, la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (ECr). En Colombia no existen estudios que permitan conocer la prevalencia de autoanticuerpos asociados a inflamación intestinal en pacientes con EAS. Por lo que es necesario establecer en nuestro medio si dichas asociaciones existen con el fin de brindarle un mejor enfoque diagnóstico al paciente y racionalizar recursos. Se desea estimar la frecuencia de los niveles de anticuerpos séricos positivos asociados con inflamación de mucosa gastrointestinal en pacientes con, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de colon irritable asociado a diarrea. Se propone un estudio observacional de corte transversal en el cual se realizara inferencia de la frecuencia de autoanticuerpos y Calprotectina positivos en las diferentes patologías propuestas y se aplicaran pruebas de asociación entre los diferentes diagnósticos y actividad clínicos patológica

Metodología:

Se establecieron frecuencias absolutas y relativas para datos clínicos, paraclínicos y demográficos se usaron medidas de tendencia central y dispersión para cada indicador clínicos evaluados con datos continuos. Se realizaron asociaciones por prueba de Chi cuadrado entre el diagnóstico y actividad con los marcadores serológicos entre grupos por diagnóstico histológico con test no paramétricos de Kruskal Wallis y prueba de U Mann Whitney.

Resultados:

Cincuenta y dos pacientes, 9.62% con diagnóstico de Mucosa Normal, el 50.00% diagnóstico de Cu, 11.54% diagnóstico de ECr, en 35.77% Proctocolitis Crónica, 21.15% Colitis Inespecífica e Ileitis en un 1.92%.



Anticuerpos ASCAS IgG/ IgA fueron positivos para 7. Al comparar estos niveles de en EII frente a los otros grupos se obtuvo con una $p=0,05$ y los niveles de anticuerpos ANCAS con una $p=0,048$

La Calprotectina se presentó con niveles superiores en el 100% de los pacientes con EC. De los 38 pacientes con actividad de la patología, 15 fueron negativos frente a la Calprotectina fecal y 23 positivos. El 78,5% de los positivos altos se encontraban clasificados como patología activa, y el 21,5 en categoría quiescente. No se encontraron resultados de pacientes con niveles superiores a 250 mg/kg de Calprotectina en grado 0 de actividad patológica reflejando un buen valor predictivo positivo para la actividad de la enfermedad.

Conclusión: La frecuencia de autoanticuerpos P-ANCAS y ASCAS en CU es concordante con la literatura. Sin embargo, ASCAS en ECr reportaron una menor frecuencia. Los niveles de Calprotectina no poseen un gran valor diagnóstico para las entidades individuales que componen la EII pero estas concentraciones elevadas permiten diferenciarla la EII de otras colitis. Un diagnóstico histológico dudoso de EII en relación a la clínica y hallazgos endoscópicos con un valor de Calprotectina negativo nos sugiere otro diagnóstico diferente a EII. El grupo con clasificación patológica quiescente con niveles elevados de Calprotectina presenta riesgo de recidiva y /o pobre respuesta al tratamiento a mediano plazo. Los pacientes con índices clínicos más severos patológicamente presentaron niveles superiores altos de Calprotectina.

Palabras clave: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, P-ANCAS, ASCAS, Calprotectina



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



INTRODUCCIÓN

El curso clínico y la historia natural de las patologías que a continuación se van describir tales como, las que comprenden la enfermedad inflamatoria intestinal que están marcadas por periodos de remisión y exacerbación. Si bien los adelantos en los conocimientos de una base inmunitaria y genética han llevado a la creación de métodos terapéuticos novedosos, siguen siendo enfermedades no curables pero con adelantos en la calidad de vida de los pacientes; sin embargo las diferentes opciones terapéuticas, médicas, quirúrgicas y de apoyo diagnóstico por el laboratorio han mejorado su pronóstico global. En realidad desconocemos el curso de algunas de ellas y su asociación con autoanticuerpos relacionados en nuestra población. Así mismo, La utilidad de Calprotectina para la diferenciación de EII de otras enfermedades de tipo gastrointestinal ha sido demostrada en diversos estudios, además de lo reportado respecto a su utilidad en la predicción de recidivas y en el seguimiento de la actividad patológica de ECr y CU, datos que son desconocidos en nuestro medio.



IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La EII comprende dos tipos de entidades crónicas, la CU y la ECr. La evidencia acumulada sugiere que la enfermedad inflamatoria intestinal es el resultado de una inapropiada respuesta inflamatoria a la flora intestinal en el contexto de un paciente con susceptibilidad genética. ^[1]

La CU es la forma más común en relación con la segunda de las entidades que comprende este grupo, ECr, así mismo presenta diferentes características clínicas e histológicas. La ECr compromete todo el espesor de la pared del intestino y puede comprometer cualquier segmento del tracto digestivo; en contraste la colitis ulcerativa es una entidad confinada al colon con compromiso solamente de la mucosa. ^[1]

La incidencia y prevalencia de la CU varía de acuerdo a la localización geográfica siendo más frecuente en países desarrollados de Escandinavia, norte de Europa y Norteamérica; con bajas tasas de la enfermedad en Asia, África y Sur América; sin embargo la incidencia ha aumentado en países en desarrollo y esto se atribuye probablemente a cambios en hábitos dietéticos, ambientales y culturales que sugieren potenciales factores de riesgo. ^[1]

La incidencia en Estados Unidos de la CU es de 1.2 a 20.3 casos por 100,000; comparado con la ECr que presenta una incidencia de 0.03 a 15.6 casos por año. ^[2] Pocas publicaciones en Latinoamérica y Colombia describen la epidemiología de individuos con EII. En Colombia un estudio publicado en 1991 de 108 casos con EII entre 1.968 y 1.990 en dos centros de Bogotá demostró que 98 pacientes presentaron diagnóstico de CU y 10 de ECr. ^[3] El Dr Fabián Juliao y Et Al, en una



serie de 202 pacientes en el Hospital Pablo Tobón Uribe, entre agosto de 2001 y Julio de 2009, encontraron una relación de CU de 80.7 % y ECr del 15.8%.^[4] En Panamá en 1999 se publicó un estudio que documento 1,2 por 100000 habitantes por año para CU, no se detectaron casos de EC^[5]; en Argentina en un seguimiento durante 7 años la incidencia para colitis ulcerativa fue de 2.2 por 100000 por año con un solo caso de ECr. ^[6,7]

Las anomalías de la inmunidad adaptativa que diferencian la CU y la EC se definen por presencia de células T CD4. La ECr se caracteriza por un aumento de la población de células Th1 con el aumento en la producción de interferón- γ (INF- γ). En contraste, la CU presenta una respuesta Th2 atípica con la liberación de altos niveles IL-5 e IL-13, que induce citotoxicidad epitelial, apoptosis y disfunción de la barrera epitelial. Además de la presencia y sobreexpresión de los grupos de linfocitos Th1 y Th2 recientemente se han descrito un linaje celular adicional, las células Th17, productoras de IL-17 e IL-23, potentes inductores de la inflamación. ^[8]

La utilidad de las pruebas actuales de laboratorio radica en la evaluación del grado de actividad inflamatoria y en casos de un diagnóstico no claro permitiendo diferenciar entre CU y ECr, apoyado con los estudios de los anticuerpos p-ANCA y los ASCA. Su utilidad es mayor en el diagnóstico diferencial entre CU y EC y en los pacientes caracterizados como colitis inespecífica o no clasificada.

Otra herramienta bioquímica últimamente utilizada es La Calprotectina, una proteína fijadora de calcio y de zinc de 36 KD de peso molecular. Recientes estudios defienden el papel de la Calprotectina como regulador de la flora intestinal, especialmente previniendo la translocación bacteriana y controlando la displasia epitelial. Cuando existe un proceso inflamatorio se produce una migración leucocitaria a la luz intestinal a través de la mucosa inflamada, liberando



Calprotectina que aumentará su concentración en heces, pudiendo cuantificarse por métodos de ELISA. Se ha demostrado una excelente sensibilidad en el diagnóstico de la EII, tiene buena correlación con los índices de severidad histológica, colonoscópica, de medicina nuclear (gammagrafía con leucocitos marcados) y clínicos (Lloyd-Still Score). Es proporcional a la gravedad de las lesiones y a la extensión de las mismas. Sus niveles aumentan antes de presentar clínica en el brote agudo. Se ha usado para monitorizarla respuesta al tratamiento. [9]

FISIOPATOLOGIA.

Factores genéticos.

Dentro de los factores genéticos que influyen en el desarrollo de la enfermedad se encuentran variantes del gen NOD2 relacionado en forma importante con el desarrollo de la EC; así mismo dentro de los estudios de prevalencia genética se han encontrado cerca de 47 locus asociados con CU, 19 asociados con específicamente CU y 28 asociados con EC; dichos locus están implicados en la disfunción de la barrera epitelial, la apoptosis y la autofagia, además de presentarse efectos en la regulación transcripcional. [8]

Factores microbiológicos.

La integridad de la mucosa depende de la interacción equilibrada entre huésped y microorganismo. El sistema inmune del intestino es generalmente tolerante a la alta carga microbiana, pero una ruptura en este patrón de tolerancia es considerada como un factor central y preponderante en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal.

También se ha postulado que las alteraciones en la composición de la flora intestinal y defectos en inmunidad de la mucosa, o los dos factores combinados



podrían dar lugar a la CU, sin embargo la evidencia es aun escasa. Hay consenso en que la densidad de la microbiota es mayor en los pacientes con CU o EC que en los controles sanos, pero estos datos aun no son reproducibles.^[8]

Aunque anticuerpos contra antígenos bacterianos están presentes en las dos formas de enfermedad inflamatoria intestinal, son mucho más comunes y se encuentran en mayores títulos en pacientes con la enfermedad de Crohn, como los anti-I2, anti- OmpC, y anticuerpos anti-CBir1, además de anticuerpos contra antígenos micóticos como los anticuerpos anti- *Sacharomyces cerevisiae* (ASCA); mientras que en la colitis ulcerativa se ha visto mayor asociación con los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (p-ANCA).^[10]

Respuesta inmune en la mucosa

La homeostasis intestinal requiere que la respuesta inmune innata sobre la microbiota sea controlada; el reconocimiento inicial es realizado por los receptores “Toll-like” (TLRs) y por los NOD-2 (nucleotide-binding oligomerization domain). Este proceso de reconocimiento contribuye a la tolerancia, pero cuando el proceso de reconocimiento se encuentra alterado y descontrolado se presenta la inflamación.^[8]

La producción de citoquinas inflamatorias como interleucina-1 β , la interleucina-6, y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), esta aumentada en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Así mismo se encuentra elevación de IgM, IgA e IgG., siendo en colitis ulcerativa más marcada la presencia de anticuerpos IgG1.^[8]



CLÍNICA Y DIAGNOSTICO.

Colitis Ulcerativa

No existe un cuadro clínico uniforme en la CU. Hay factores como la extensión de la enfermedad y la severidad inflamatoria determinantes en el mismo.

Generalmente la presentación es insidiosa, con síntomas que aparecen y desaparecen con intervalos variables. El síntoma más frecuente en la CU en actividad es el sangrado rectal, con características variables. Se manifiesta como una escasa pérdida de sangre fresca con la evacuación, a veces mezclada con moco o pus, la presentación como una hemorragia rectal masiva es infrecuente. El dolor abdominal no es un síntoma frecuente; el dolor abdominal persistente e intenso debe hacer sospechar una complicación de la CU. La fiebre solo se presenta en los casos de enfermedad severa o complicadas, la pérdida de peso habitualmente no es importante y cuándo esto ocurre, por lo general, estamos en presencia de una enfermedad severa o crónicamente activa. ^[11]

La CU se puede clasificar según la extensión anatómica y según su curso clínico de acuerdo a la clasificación de Montreal (Tabla 1) ^[12]



Tabla 1 Clasificación De Montreal Para Extensión De Cu

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL PARA EXTENSIÓN DE CU		
	Extensión	Lugar
E1	Proctitis ulcerosa	Compromiso limitado al recto, distal a la unión recto sigmoidea.
E2	Colitis Ulcerosa izquierda (colitis distal)	Compromiso que se extiende Hasta el ángulo esplénico
E3	Colitis Ulcerosa Extensa (pancolitis)	Compromiso se extiende proximal al ángulo esplénico.

En la CU se pueden visualizar los cambios propios de la mucosa que pueden sugerir la presencia de un proceso inflamatorio activo, así como la extensión (Tabla 2); y el grado de severidad de acuerdo a los hallazgos endoscópicos así: En la colitis ulcerativa leve, la mucosa tiene un aspecto granular, eritematosa, con la friabilidad y la pérdida del patrón vascular. En la CU con actividad moderada se identifican erosiones o microulceraciones con friabilidad de la mucosa; mientras que en los brotes severos se observa sangrado fácil al contacto, presencia de moco o pus, úlceras o presencia de pseudopolipos.



Enfermedad de Crohn:

Pueden diferenciarse las formas inflamatorias, fibroestenósicas y fistulizantes. Dos tercios de los pacientes presentan afectación colónica difusa, el tercio restante son segmentarias.

Si la enfermedad se encuentra limitada al intestino grueso los síntomas más comunes son dolor abdominal (55%), sangrado rectal (46%), malnutrición (22%) y diarrea. Si el recto está comprometido a lo anterior se le agrega pujo, tenesmo y mucorrea. Algunos pacientes pueden presentar un cuadro clínico similar al síndrome intestino irritable con un promedio de 7,7 años previos al diagnóstico.

El Crohn de colon puede presentarse en forma aguda o crónica como estenosis intestinal sintomática o no, colitis tóxica, megacolon tóxico, fístulas, abscesos, perforación libre con peritonitis bloqueada o generalizada o hemorragia.

El diagnóstico se basa en el conjunto de manifestaciones clínicas, endoscópicas, radiológicas, quirúrgicas, histopatológicas y en muchas oportunidades evolutivas.

El diagnóstico de la CU y ECr puede ser fuertemente sugerido por el estudio endoscópico en la mayoría de los casos. En los pacientes que presentan el primer ataque, o sintomatología que sugiere enfermedad inflamatoria intestinal la colonoscopia junto con la toma de biopsias y el estudio histopatológico por lo general son suficientes para confirmar el diagnóstico, lo que permite iniciar el tratamiento. ^[13]

En la ECr se visualizan úlceras con fondo fibrinoide necrosado, edema de la mucosa, empedrado y estenosis; en la enfermedad temprana se pueden identificar las lesiones descritas rodeadas de mucosa normal. La naturaleza segmentaria y discontinua de la enfermedad es una clave en el diagnóstico con alto valor predictivo positivo. La intubación del íleon terminal aumenta en gran medida la



sensibilidad y especificidad del examen. Se deben tomar biopsias múltiples tanto en las áreas identificadas con lesión como en las que no la presentan macroscópicamente. [13]

La clasificación de Montreal establece parámetros de severidad según la edad, localización y patrón clínico (Tabla 3) [12]

Tabla 2 Clasificación De Montreal Para Actividad De La Colitis Ulcerosa

CLASIFICACION DE MONTREAL PARA ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCEROSA		
Severidad		Definición
S0	Remisión Clínica	Asintomático
S1	Leve	Hasta cuatro deposiciones por día con o sin sangre, sin compromiso sistémico, marcadores de inflamación normales (VHS<30 mm/hr)
S2	Moderada	Más de cuatro deposiciones por día con mínimo compromiso sistémico.
S3	Severa	Seis o más deposiciones sanguinolentas por día. Pulso >901pm. Hb<10.5 gr/dL



Tabla 3 Clasificación De Montreal De La Enfermedad De Crohn

CLASIFICACIÓN DE MONTREAL DE LA ENFERMEDAD DE CROHN		
Edad al Diagnostico (A)		
A1	16 Años o menos	
A2	17-40 años	
A3	>40	
Localización (L)		
L1	íleon terminal	L1+L4 (íleon terminal+ tracto digestivo alto)
L2	Colon	L2+L4 (colon+ tracto digestivo alto)
L3	Ileocólica	L3+L4 (ileocólica + tracto digestivo alto)
L4	Tracto Digestivo alto	
Patrón Clínico (B)		
B1	No estenosante, no fistulizante o inflamatorio.	B1p (inflamatorio con afección perianal asociada)
B2	Estenosante	B2p (estenosante con afección perianal asociada)
B3	Fistulizante	B3p (Fistulizante con afección perianal asociada)

A continuación se relacionan las principales diferencias clínicas endoscópicas e histológicas entre la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn (Tabla 4).



Tabla 4 Diferencias Clínicas Entre Cu Y Ecr

DIFERENCIAS CLINICAS ENTRE CU Y ECr		
	RCUI	CROHN
Sangrado Rectal	Constante	Inconstante
Diarrea	Pseudodiarrea	Según localización
Dolor abdominal	Urgencia	Cólico
	Defecatoria	Suboclusivo
	Dolor Sugiere	
	Complicación	Frecuente
Fiebre	Infrecuente	Frecuente
Pérdida de Peso	Variable	Frecuente
Masa palpable	Rara	Frecuente
Lesiones Perineales	Infrecuente	Frecuente
Presentación Clínica	Fulminante	Lenta
	Crónica Recurrente	Progresiva
	Crónica Continua	Fulminante (Rara)
Cirugía Curativa	Proctocolectomía	Recidiva



Tabla 5 Diferencias Macroscópicas Entre Cu Y Ecr

DIFERENCIAS MACROSCOPICAS ENTRE CU Y ECr		
	RCUI	CROHN
Distribución	Continua, Simétrica	Salteada, asimétrica.
Compromiso Rectal	Constante	Variable
Compromiso Ileal	Nunca	Frecuente
Mucosa	Granular	Empedrado, forma variable aftoides
Ulceras		Lineales, serpiginosas
Fisuras	No	Si, Transversales
Pseudopolípos	Frecuentes	Poco frecuentes
Serosa	Normal	Comprometida
Acortamiento Colónico	Hipertrofia muscular	Fibrosis



Tabla 6 Diagnostico Histologico Entre Cu Y Ecr

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO ENTRE CU Y ECr		
	RCUI	CROHN
Inflamación	Mucosa	Transmural
Granulomas	Raros	Frecuentes
Abscesos Crípticos	Comunes	Infrecuentes
Secesión moco	Alterada	Poco alterada
Submucosa	Normal, reducida	Alterada, aumentada
Células de Paneth	Comunes	Raras
Hiperplasia Linfoidea	Mucosa y Submucosa	Trans y peri mural
Nódulos Linfáticos	Hiperplasia Reactiva	Granulomas
Vascularidad	Prominente	Variable
Lesiones Anales	Inespecíficas	Granulomas

En los casos en que no es posible una adecuada diferenciación entre CU y EC o definidos como colitis inespecífica son de gran utilidad las pruebas inmunológicas como los anticuerpos ANCA identificados principalmente en la CU, y los ASCA, que pueden ser de tipo IgG o IgA y que se identifican preferentemente en los pacientes con EC. ^[10]



Identificación y formulación del problema:

La EII comprende dos entidades, la CU y la ECr. La evidencia sugiere que la EII es el resultado de una inapropiada respuesta inflamatoria a la flora intestinal en el contexto de un paciente con susceptibilidad genética. Dentro de sus principales manifestaciones extra intestinales, se encuentran las artritis periféricas y el compromiso axial articular definidas como espondiloartritis (EAS).

Es importante anotar que un gran número de pacientes que no cumplen criterios diagnósticos pueden quedar agrupados como síndrome de intestino irritable asociado a diarrea, o colitis inespecífica en los cuales podrían emplearse estudios serológicos complementarios.

El algoritmo diagnóstico de la EII incluye una tamización en suero para anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* ASCAS IgG/IgA y anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo con patrón perinuclear ANCAS, sin embargo estas pruebas no son frecuentemente solicitadas por desconocimiento o por falta de disponibilidad de recursos tecnológicos o falta de infraestructura.

Es necesario estudiar nuevos marcadores en nuestro medio para mejorar el diagnóstico oportuno y seguimiento y poder plantear nuevos blancos o manejos tempranos terapéuticos.



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



Formulación del problema de investigación:

¿Los niveles positivos de anticuerpos séricos ASCAS, ANCAS y Calprotectina fecal están asociados con el diagnóstico y la actividad inflamatoria en pacientes del Servicio de Coloproctología del Hospital Militar Central con diagnóstico o sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal?



JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los datos con EII han sido publicados en Europa y estados unidos. Los estudios reportan un número creciente de casos de EII con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, pero en otros estudios no se observaron cambios en la incidencia de estas patologías.

En los casos en que no es posible una adecuada diferenciación entre CU y ECr o definidos como colitis indeterminada son de utilidad pruebas inmunológicas como los ANCA identificados principalmente en la CU, y los ASCA, que pueden ser de isotipo IgG o IgA, y que se identifican principalmente en los pacientes con EII. En Colombia no existen estudios que permitan conocer la proporción de autoanticuerpos asociados a inflamación intestinal en pacientes con EII. Por lo es necesario establecer en nuestro medio si dichas asociaciones existen con el fin de brindarle un mejor enfoque diagnóstico al paciente y racionalizar recursos. La utilidad de Calprotectina en la predicción de recidivas y en el seguimiento de la actividad patológica de ECr y CU, datos que son desconocidos en nuestro medio.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Estimar la frecuencia de los niveles positivos de anticuerpos séricos y Calprotectina fecal asociados con inflamación de mucosa gastrointestinal en pacientes del Hospital Militar Central con diagnóstico o sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de colon irritable asociado a diarrea.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Cuantificar los niveles de anticuerpos séricos p ANCAS, ASCAS, ANAS, y Calprotectina en materia fecal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o sospecha diagnóstica.
2. Establecer la asociación entre el nivel de p ANCAS, ASCAS y Calprotectina según diagnóstico y actividad patológica y clínica en EII.



METODOLOGÍA:

TIPO DE ESTUDIO: Estudio observacional de corte transversal.

Se estudiará la proporción de autoanticuerpos positivos en las diferentes patologías propuestas

UNIVERSO O POBLACIÓN DE REFERENCIA:

Grupo: pacientes con diagnóstico o sospecha de EII de acuerdo a los criterios del consenso Europeo (2010) que asisten al Servicio de coloproctología y gastroenterología del Hospital

Se tomará todo el Universo de los Grupos con una tasa de participación esperada del 80%.

MUESTRA:

55 pacientes. Muestra no probabilística por conveniencia de acuerdo a tiempo de estudio y presupuesto.

TÉCNICA E MUESTREO:

No probabilístico, los pacientes entrarán de manera secuencial de acuerdo a los criterios de selección durante el período de estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios Enfermedad Inflamatoria Intestinal:

EII (colitis ulcerativa o Enfermedad de Crohn con clínica y manifestación endoscópica sugestiva, apoyados en hallazgos radiológicos, serológicos y/o histopatológica^[50] dispuestos a someterse a un tratamiento dietario estricto de



prueba y caso de ser necesario estudios endoscópicos para tomas de biopsia, determinaciones serológicas y de inmunidad.

Criterios De Inclusión:

- Mayor de 18 años y menores de 75 años.
- Pacientes con diagnóstico histológico de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn.
- Paciente con diagnóstico histológico de colitis inespecífica o colitis no clasificada (Criterios de Montreal).
- Pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable asociado a diarrea sin estudio histopatológico de la mucosa intestinal.

Criterios De Exclusión.

- Menores de 18 años y mayores de 75 años.
- Pacientes con síndrome de intestino irritable con histopatología que descarte enfermedad inflamatoria intestinal o con otras colitis con etiología especificada (isquémica, infecciosa, eosinofílica etc.)

HIPÓTESIS:

No aplica para este tipo de estudio.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Ver tabla 7.



Tabla 7 Definición de variables

Variable	Definición conceptual de la variable	Definición operacional	Escala de Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. Se hará referencia a la edad cumplida en años en el momento de la consulta	Expresada en años. Se determinara mediante la sustracción del año de la consulta y el año de nacimiento.	Cuantitativa
Genero	Hace referencia al fenotipo masculino o femenino de la persona. Se determinará en el momento de la consulta	Será expresada en masculino o femenino	Cualitativa
Dolor abdominal	Síntoma con presentación de cólico de localización variable y suele modificarse su intensidad con el habito intestinal y la presencia de flatus	Sera expresado como presente o ausente	Cualitativo
Diarrea	Desosociones liquidas o semilíquidas generalmente posprandiales con persistencia por más de 3 meses, asociadas a pujo y tenesmo.	Se expresara como presente o ausente	Cualitativo



Distensión abdominal	Sensación de presión abdominal elevada y volumen	Se expresara como presente o ausente	
Estudio endoscópico	Se realizara en pacientes con diagnostico o sospecha de EII	Se expresara como positivo o negativo	Cualitativa
Estudio histopatológico	Se realizara en pacientes con diagnostico o sospecha de EII o EC	Se expresara como positivo o positivo	Cualitativa
Peso	Hace referencia al peso específico del cuerpo, se determinara en ayunas el día de la toma de muestra de sanguínea, será expresada en kilogramos (kg).	El día de la toma de la muestra sanguínea se realizara la toma del peso del paciente utilizando una báscula para adultos portátil la cual será previamente calibrada. La medición se realizará con la menor ropa posible y sin zapatos. Se pide al sujeto que suba a la báscula colocando los pies paralelos en el centro, de frente al examinador. Debe estar erguido, con la vista hacia el frente, sin moverse y con los brazos que caigan Naturalmente a los lados. Será expresada en kilogramos (kg)	Cuantitativa



Fatiga	Hace referencia a una sensación de falta de energía, de agotamiento o de cansancio.	Se expresara como presente o ausente	Cualitativa
IgA total	Hace referencia al nivel de anticuerpos IgA total en suero.	Sera tomada una muestra sanguínea venosa la cual será marcada y tomada en un tubo sin anticoagulante, posteriormente se dejara coagular por 30 minutos y luego se centrifugará por 15 minutos. Posteriormente serán almacenados a -20 grados centígrados y serán aplicados los kits para determinar los niveles del analito Los niveles se clasificaran como: - los valores para adultos está en el rango de 0.71- 3.6 g/L	Cuantitativa
p-ANCA	Hace referencia al nivel de anticuerpos dirigidos contra el polimorfonuclear neutrófilo	Sera tomada una muestra sanguínea venosa la cual será marcada y tomada en un tubo sin anticoagulante, posteriormente se dejara coagular por 30 minutos y luego se centrifugará por 15 minutos. Posteriormente serán almacenados a -20 grados centígrados y serán aplicados los kits para determinar los niveles del analito Los niveles se clasificaran como: - Negativos: menor a 1/20. - Positivo: mayor 1/20	Cuantitativo



<p>Anti IgG/IgA ASCA</p>	<p>Hace referencia al nivel de anticuerpos IgG e IgA dirigidos contra Saccharomyces cerevisiae.</p>	<p>Sera tomada una muestra sanguínea venosa la cual será marcada y tomada en un tubo sin anticoagulante, posteriormente se dejara coagular por 30 minutos y luego se centrifugará por 15 minutos. Posteriormente serán almacenados a -20 grados centígrados y serán aplicados los kits para determinar los niveles del analito Los niveles se clasificaran como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negativos: menor a 0.8 densidades ópticas U x punto de corte del día - Positivo: mayor a 1.2 densidades x punto de corte del día. 	<p>Cuantitativo</p>
<p>Nivel de Calprotectina</p>	<p>Hace referencia al nivel la proteína Calprotectina en materia fecal por EIA.</p>	<p>Sera tomada una muestra de materia fecal (100 gr) los kits para determinar los niveles del analito Los niveles se clasificaran como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negativos: menor a 50 mg/kg. - Positivo: mayor a 50 mg/kg 	<p>Cuantitativo</p>



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



PLAN DE ANÁLISIS

Se establecieron frecuencias absolutas y relativas para datos clínicos, paraclínicos y demográficos se usaron medidas de tendencia central y dispersión para cada indicador clínicos evaluados con datos continuos. Se realizaron asociaciones por prueba de Chi cuadrado entre el diagnóstico y actividad con los marcadores serológicos entre grupos por diagnóstico histológico con test no paramétricos de Kruskal Wallis y prueba de U Mann Whitney. Se estableció frecuencia de autoanticuerpos asociados a enfermedad inflamatoria intestinal.

Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 12 para Windows, con un nivel de significancia del 5 %.



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto describe una investigación científica en sujetos humanos con un riesgo mínimo que estará sujeto a todo lo dispuesto en la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Esta investigación tendrá en cuenta los artículos a los que hace alusión dicha resolución en el capítulo I de los aspectos éticos de la investigación en humanos y por las características del estudio que lo clasifica como riesgo mínimo, todo participante firmará un consentimiento informado antes de iniciar el estudio. Adicionalmente, las muestras que se tomarán para procesamiento en los pacientes que ingresen a la consulta, no implican ningún riesgo para los participantes ya que corresponden a exámenes rutinarios que no generan riesgo adicional. Las muestras de sangre serán tomadas por personal totalmente entrenado y el total de sangre a extraer está dentro del rango que determina este capítulo para su clasificación como riesgo mínimo.



RESULTADOS

Para este estudio se recolectaron muestras de un total de 55 pacientes atendidos por los servicios de Coloproctología y gastroenterología del Hospital Militar Central con diagnóstico establecido por histología.

Los diagnósticos analizados se dividieron en 5 grupos establecidos por los hallazgos histológicos, de la siguiente manera: pacientes Mucosa Normal, Cu, ECr, Proctocolitis Crónica, Colitis Inespecífica y de Ileitis.

Cincuenta y dos pacientes fueron analizados, 9.62% (n=5) tenían diagnóstico de Mucosa Normal, el 50.00% (n=26) diagnóstico de Cu, 11.54% (n=6) diagnóstico de ECr, en 35.77% (n=3) Proctocolitis Crónica, 21.15% (n=11) Colitis Inespecífica e Ileitis en un 1.92% (n=1).

En el diagnóstico de Cu se presenta en un rango de edad de 49.18 ± 14.9 años y de peso 72.8 ± 13.6 Kilogramos, enseñando una frecuencia de 50% para el sexo masculino y el femenino, en ECr se encontró mayor proporción de pacientes de sexo masculino e un rango de edad más bajo 36.2 ± 7.8 y peso de 81 ± 6.0 , en Proctocolitis Crónica igualmente se encontró mayor proporción de pacientes de sexo masculino con un rango de edad de 39.6 ± 15.17 y peso de 66.8 ± 12.9 Kilogramos a diferencia de la Colitis Inespecífica donde la mayor proporción de pacientes eran de sexo femenino de edad 55.8 ± 16.3 y peso de 68.9 ± 9.7 (Tabla 8).

Tabla 8 Descripción Estadística De Variables Demográficas

Diagnóstico Por Histología	Frecuencia	Sexo	Edad	Peso(Kg)
TOTAL	52 (100%)	Masculino 29 (52.73%) Femenino 26 (47.27%)	edad 49.18 ±14.9	72.8 ± 13.6
Mucosa Normal	5 (9.62%)	Masculino 4 (80%) Femenino 1 (20%)	36.2 ± 7.8	81 ± 6.0
Cu	26(50.00%)	Masculino 13 (50 %) Femenino 13 (50 %)	50.3 ± 14.9	74.5 ± 16.0
ECr	6(11.54%)	Masculino 4 (66.6 %) Femenino 2 (33.3 %)	47± 10.48809	66.8 ± 7.7
Proctocolitis Crónica	3(5.77%)	Masculino 2 (66.6%) Femenino 1 (33.3%)	39.6 ± 15.17	66.8 ± 12.9
Colitis Inespecífica	11(21.15%)	Masculino 5 (45.4 %) Femenino 6 (54.5%)	55.8 ± 16.3	68.9 ± 9.7
Ileitis	1(1.92%)	Masculino 1 (100%) Femenino 0 (0.0%)	63 ± 0.0	ND

El intervalo de referencia biológico para la VSG oscila de 0 a 20 mm/H, encontrándose una media de 47.38 mm/H en pacientes con Mucosa Normal, en ECr de 38.8 mm/H, 15.3 mm/H en Proctocolitis Crónica, Colitis Inespecífica presento una media de Media 14.37 mm/H y 30 mm/H en Ileitis. (Tabla 9)

La PCR ultrasensible en CU arrojó una media de Media 1.04 en paciente de mucosa normal, en ECr de Media 8.36 mm/H, Media 1.3mm/H en Proctocolitis Crónica, Colitis Inespecífica presento una media 0.31 y Media 16.75 mm/H en Ileitis. (Tabla 9).

Tabla 9 Descripción Estadística De Variables de Laboratorio Analizadas

Diagnóstico Por Histología	Albumina	Proteínas Totales	Hb (Gr/dL)	Hto (%)	Vsg (Mm/h)	Pcr Ultrasensible	Calprotectina Fecal (Mg/Kg)	IgA total
Mucosa Normal	Media 4.04	Media 7.34	Media 15.68	Media 47.38	Media 5.8	Media 1.04	Media 21.3	Media 230.4
	DS 0.29	DS 0.12	DS 1.5	DS 6.02	DS 3.7	DS 1.60	DS 4.7	DS 93.4
Cu	Media 4.08	Media 7.20	Media 14.29	Media 43.16	Media 25	Media 8.36	Media 473.2	Media 339.9
	DS .079	DS 0.79	DS 2.4	DS 6.4	DS 23.12	DS 27.9	DS 925.1	DS 107.5
ECr	Media 4.01	Media 7.13	Media 12.04	Media 38.18	Media 38.8	Media 1.3	Media 1098.6	Media 401.1
	DS 0.56	DS 0.74	DS 2.8	DS 5.5	DS 24.2	DS 2.1	DS 1376	DS 191.1
Proctocolitis Crónica	Media 4.45	Media 7.23	Media 15.3	Media 45.2	Media 7	Media 0.31	Media 47.2	Media 234
	DS 0.10	DS 0.49	DS 2.05	DS 4.07	DS 4.35	DS 0.14	DS 46.6	DS 37.24245
Colitis Inespecífica	Media 4.11	Media 7.04	Media 14.37	Media 43.9	Media 16.75	Media 16.75	Media 133.8	Media 323.2
	DS 0.61	DS 0.66	DS 2.9	DS 7.6	DS 23.5	DS 23.5	DS 257.6	DS 110.6
Ileitis	Media 4.6	Media 0.63	Media 15.5	Media 45.5	Media 30	Media 6	Media 218	Media 189



Con relación a la sintomatología clínica (Tabla 10) , se encontró que la presencia de moco y/o sangre en las deposiciones, está presente en un 80% de los pacientes con mucosa normal , 26.9% para CU , 16.6% ECr, 33.3%, Proctocolitis colitis inespecífica 63.64% e Ileitis en 80% ; el dolor abdominal son más comunes en Mucosa Normal y Proctocolitis crónica (80% y 66.6%) que en las demás patologías y la pérdida de peso es más usual en Mucosa normal, ECr y Colitis Inespecífica.

Tabla 10 Frecuencia Positiva De Variables Clínicas Asociadas a EII

Diagnóstico Por Histología	Numero De Deposiciones Por Día	Presencia de Moco\Sangre	Presencia de Dolor Abdominal	Presencia de Pérdida De Peso
Mucosa Normal	40% (1) 40%(3)	80%	80%	60%
Cu	61.5%(1)	26.9%	26.9%	20%
ECr	50.0 %(3)	16.6%	33.3%	50%
Proctocolitis Crónica	66.6%(1)	33.3%	66.6%	33.3%
Colitis Inespecífica	27.2% (2) 27.27% (4)	63.64%	45.4%	50%
Ileitis	100 %(1)	80%	0%	0%



FRECUENCIA DE EXTENSIÓN Y SEVERIDAD ENDOSCÓPICA FRENTE AL DIAGNOSTICO

Se analizó la frecuencia de la extensión, severidad endoscópica y actividad patológica por diagnóstico de los pacientes para establecer si existe significancia clínica entre los datos obtenidos (tablas 11).

Respecto a extensión endoscópica (Tabla 12), tres de las cinco formas de la misma se presentan en diagnóstico de CU siendo la Pancolitis la de mayor frecuencia con un 52.2%. , se evidenció compromiso de la anastomosis en 50% en pacientes con ECr, los pacientes con colitis inespecífica y Proctocolitis comparten la Proctosigmoiditis como la más predominante en 33.3% y 50% respectivamente. (Tabla 11 y 12).

La severidad endoscópica (tabla 11 Y 13) fue leve y sin compromiso en un 50% en pacientes con mucosa normal, un 38.7% sin compromiso en pacientes con CU, los pacientes con ECr presentan frecuencia igual en las diferentes categorías de severidad (sin compromiso, Leve, Moderada, Severa), en un 25%. En Proctocolitis Crónica se presenta severidad Leve en el 100%, en Colitis Inespecífica no presentó compromiso en el 66.6 % y en el 33 % se halló compromiso leve y en Ileitis la severidad endoscópica fue leve en el 100%.(tabla 13).



Tabla 11 Frecuencia De Variables Endoscópica/Histológica Asociadas a EII

Diagnóstico Por Histología	Severidad Endoscópica	Extensión Endoscópica	Actividad Patológica
Mucosa Normal	Sin compromiso: 50% Leve :50%	Sin compromiso: 50% Pancolitis: 50%	Sin compromiso: 100%
Cu	Sin compromiso: 38.7%	Pancolitis: 52.2%	Activa: 52.2% Quiescente 43.48 %
ECr	Sin compromiso: 25% Leve: 25% Moderada: 25% Severa: 25%	Pancolitis: 25% Ileitis: 25% Anastomosis: 50%	Activa: 100%
Proctocolitis Crónica	Leve: 100%	Sin compromiso: 50% Proctosigmoiditis: 50%	Activa: 100%
Colitis Inespecífica	Sin compromiso: 66.6 %	Sin compromiso: 50% Proctosigmoiditis: 33.3%	Activa: 100%
Ileitis	Leve: 100%	Ileitis: 100%	Sin compromiso: 100%



Tabla 12 Frecuencia De Extensión Endoscópica Asociadas a EII

Extensión Endoscópica

Diagnostico Por Histología	Sin Compromiso:	Proctosigmoiditis	Colitis Izquierda	Colitis Extensa O Pancolitis	Ileitis	Compromiso Anastomosis
Mucosa Normal	50 %	0 %	0 %	50 %	0 %	0 %
Cu	21.74 %	8.70 %	17.39 %	52.17 %	0 %	0 %
ECr	0 %	0 %	0 %	25 %	25 %	50 %
Proctocolitis Crónica	50 %	50 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Colitis Inespecífica	50 %	33.3%	0 %	0 %	16.6 %	0 %
Ileitis	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %



Tabla 13 Frecuencia De Severidad Endoscópica Asociadas a EII

Diagnostico Por Histología	Severidad Endoscópica			
	Sin Compromiso:	Leve	Moderada	Severa
Mucosa Normal	50 %	50 %	0 %	0 %
Cu	34.7 %	21.7%	21.7%	21.7%
ECr	25 %	25%	25%	25%
Proctocolitis Crónica	0 %	100 %	0 %	0 %
Colitis Inespecífica	66.6 %	33.3%	0 %	0 %
Ileitis	0 %	100%	0%	0%

La actividad patología (tabla 11 y 14) quiescente se presentó solo en 43.48 % en pacientes con diagnóstico de CU y tanto en ECr, como en Proctocolitis Crónica y Colitis Inespecífica, se determinó actividad inflamatoria histopatológica.



Tabla 14 Frecuencia De Actividad Endoscópica Asociadas a EII

Diagnostico Por Histología	Actividad Endoscópica		
	Sin Compromiso:	Activa	Quiescente
Mucosa Normal	100%	0 %	0 %
Cu	4.35 %	52.17%	43.4%
ECr	0 %	100%	0%
Proctocolitis Crónica	0 %	100 %	0 %
Colitis Inespecífica	0 %	100 %	0 %
Ileitis	100 %	0%	0%

DETERMINACIÓN DE AUTOANTICUERPOS:

Para realizar la evaluación de la frecuencia y comparación entre niveles de anticuerpos en pacientes con diagnóstico y sospecha de EII atendidos por el servicio de coloproctología del Hospital Militar Central por diagnóstico se categorizo el grupo en 3 diagnostico: Colitis ulcerativa (25 pacientes), ECr con (6 pacientes) y una tercera categoría en la que se agrupo los 4 restantes diagnostico descritos en el demográfico(20 pacientes); en todos estos individuos el diagnóstico fue realizado por histología.



ANTICUERPOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El Tamizaje para anticuerpos ASCAS IgG/ IgA arrojó resultados positivos para 7 pacientes confirmándose niveles para IgG en 6 de ellos, 3 para IgA de los cuales 2 pacientes presentaron los isotipos IgG, IgA simultáneamente. En el grupo de CU se presentó en 4 individuos correspondiendo al 15.8%, en ECr en el 33.3% (Tabla 15).

Al comparar los niveles de anticuerpos ASCAS IgG e IgA en estos grupos se obtuvo con una $p=0,05$ la cual se corroboró al reagrupar las categorías en un grupo general de enfermedad inflamatoria frente a otros 4 diagnósticos en un solo grupo de los cuales ningún individuo presentó datos positivos $p =0,036$. Por prueba de U Mann Whitney.

Tabla 15 Frecuencia de Positiva de Autoanticuerpos ASCA

Diagnóstico Por Histología	Presencia de ASCAS
Cu	n=4/26
ECr	n=2/6
otros (Mucosa normal Proctocolitis crónica colitis inespecífica lleitis)	n=0
*Un paciente positivo esta sin dato histológico	n=1



La sensibilidad de la prueba respecto al diagnóstico de ECr, fue del 40% con especificidad del 84,38%, exactitud del 78,38% y Valor predictivo positivo igual a 28,57

Al comparar los niveles de anticuerpos ANCAS en estos 3 grupos previamente descritos se obtuvo con una $p=0,077$. Al reagrupar las categorías en un grupo general de enfermedad inflamatoria frente a otros diagnósticos de los cuales 2 individuos presentaron datos positivos frente a 11 con EII ando una $p=0,048$. Encontrando así diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos (Tabla 16).

Se encontró en el 50% de los pacientes con CU en un 20% en ECr y en los otros diagnósticos 2 individuos de 20 con un 20%.

Tabla 16 Frecuencia de Autoanticuerpos P-anca

diagnóstico por histología	P Anca positivo	P Anca negativo
CU	n=13	n= 16
ECr	n= 1	n= 5
Otros (Mucosa Normal , Proctocolitis crónica colitis inespecífica Ileitis)	n= 2	n=18

*3 pacientes no tienen diagnóstico histológico



La sensibilidad de la prueba respecto al diagnóstico de ECr, fue del 40% con especificidad del 84,38%, exactitud del 78,38% y Valor predictivo positivo igual a 28,57.

Para la evaluación general de autoinmunidad se realizó determinación de ANAS con 22 pacientes positivos. 12 de CU, 2 de ECr, 3 de Proctocolitis crónica y 6 de colitis inespecífica. (Tabla 7)

De la misma manera se comparó la presencia de ANAS sin obtener diferencias estadísticamente significativas entre grupos de estudio $p=0,879$ para el primer cruce y $p=756$ para el segundo.

Tabla 17 Frecuencia de Autoanticuerpos P-ANCA

diagnóstico por histología	ANAS positivo	ANAS negativo
CU	n=11	n= 15
ECr	n= 2	n= 4
Otros (Mucosa Normal , Proctocolitis crónica colitis inespecífica Ileitis)	n= 9	n=11



COMPARACIONES ENTRE CALPROTECTINA POR DIAGNOSTICO

Para realizar estas comparaciones se categorizo el grupo en 3 diagnostico: colitis ulcerativa (25 pacientes), EC con (6 pacientes) Y una tercera categoría en la que se agrupo los 4 restantes diagnósticos descritos en el demográfico (20 pacientes). todos estos individuos cuyo diagnóstico fue realizado por histología (Tabla 18)

Para analizar los niveles de Calprotectina fecal se distribuyeron en 2 grupos: positivos (>50 mg/kg) y negativos en estos 3 grupos previamente descritos se obtuvo con una $p=0,032$. Encontrándose en el 100% de los pacientes con EC niveles positivos de Calprotectina fecal de los cuales el 50% tenían niveles en un rango entre 50-250 mg/kg y el otros 50% >250 mg/kg.

COMPARACIONES ENTRE VARIABLES DE LABORATORIO Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

CALPROTECTINA VS PCR

Para analizar los niveles de Calprotectina fecal se distribuyeron en 2 grupos: positivos (>50 mg/kg) y negativos y la PCR se analizó en 2 grupos de 0-3 mg/dl (valores normales) y otro grupo > 3mg/dL Encontrándose en el 100% de los pacientes con niveles por encima de 3mg/dL de PCR tenían de Calprotectina fecal positiva $p=0,007$.



CALPROTECTINA VS VSG

Para analizar los niveles de Calprotectina fecal se distribuyeron en 2 grupos: positivos (>50 mg/kg) y negativos y la VSG se analizó en 2 grupos de 0-20 mm/h (valores normales) y otro grupo > 20 mm/h Encontrándose en tan solo el 59% de los pacientes con niveles por encima de 20 mm/h de VSG tenían de Calprotectina fecal positiva $p=0,003$.

Tabla 18 Frecuencia de positiva de Calprotectina

Diagnóstico Por Histología	Calprotectina Fecal (Mg/Kg)
Cu	Media 473.2 DS 925.1
ECr	Media 1098.6 DS 1376
Proctocolitis Crónica	Media 47.2 DS 46.6
Colitis Inespecífica	Media 133.8 DS 257.6
Ileitis	Media 218
Mucosa Normal	Media 21.3 DS 4.7



COMPARACIÓN DE NIVELES DE PCR VS SEVERIDAD ENDOSCÓPICA

Para esta comparación la severidad endoscópica fue considerada en 4 categorías (sin compromiso, leve, moderada y severa) frente a niveles inferiores y superiores a 3mg/dL de PCR, obteniéndose un resultado estadísticamente significativo ($p=0,009$). Estos resultados reflejan que en los pacientes cuya actividad endoscópica fue severa presentabas altos niveles de PCR en el 80% de los casos. Sin embargo cuando la actividad endoscópica era leve o moderada la PCR presentaba niveles inferiores a 3 mg/Dl (45,8%) lo cual evidencia que este marcador no es eficiente para detectar estadios iniciales de actividad.

COMPARACIÓN DE NIVELES DE VSG VS SEVERIDAD ENDOSCÓPICA

Para esta comparación la severidad endoscópica fue considerada en 4 categorías (sin compromiso, leve, moderada y severa) frente a niveles inferiores y superiores a 20mm/hr de VSG, obteniéndose un resultado estadísticamente significativo ($p=0,015$). Estos resultados reflejan que en los paciente cuya actividad endoscópica fue severa presentabas altos niveles de VSG en el 83% de los casos, sin embargo cuando la actividad endoscópica era leve o moderada la VSG presentaba niveles inferiores a 20mm/hr lo cual evidencia que este marcador no es eficiente para detectar estadios iniciales de actividad.

ASOCIACIÓN DE NIVELES DE CALPROTECTINA FECAL VS SEVERIDAD ENDOSCÓPICA

Para esta comparación la severidad endoscópica fue considerada en 4 categorías (sin compromiso, leve, moderada y severa) frente a niveles inferiores y superiores a 50 mg/Kg de Calprotectina, obteniéndose un resultado no significativos ($p>0,05$). Sin embargo de 6 pacientes con severidad endoscópica grado 4 el 83,3% tenían



niveles superiores de 50 mg/kg de Calprotectina y solo 1 individuo presento Calprotectina negativa.

ASOCIACIÓN DE VSG Y PCR FRENTE A LA ACTIVIDAD DE LA PATOLOGÍA

Se realizó el análisis estadístico de los marcadores de inflamación, VSG y PCR frente a la actividad de la patología en el grupo general de EII, obteniendo para VSG $p= 0.402$ y para PCR $p= 0.525$ POR PRUEBA DE CHI 2 Y por prueba de Kruskal-Wallis PARA VSG $P= 0.510$ Y PARA PCR= 0.731 . La actividad de la patología se consideró bajo los criterios patología activa, quiescente y sin compromiso establecidos por recomendación clínica.

ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DE CALPROTECTINA FECAL FRENTE A LA ACTIVIDAD DE LA PATOLOGÍA.

De los 38 pacientes con clasificación de actividad de la patología, 15 arrojaron resultados negativos frente a la Calprotectina fecal y 23 fueron positivos. De los 23 positivos 9 estuvieron en el rango entre 50 y 250 mg/kg de Calprotectina en muestra de materia fecal, y 14 en rango alto (mayor a 250 mg/kg). El 78,5% de los positivos altos ($n= 11/14$) se encontraban clasificados como patología activa, y el 21,5 ($3/14$) se encontraban en categoría quiescente

Cabe destacar que no se encontraron resultados de pacientes con niveles superiores a 250 mg/kg de Calprotectina en grado 0 de actividad patológica reflejando un buen valor predictivo positivo para la actividad de la enfermedad. (No falsos negativos).

El valor estadístico de esta asociación fue $p=0.73$ por prueba de Kruskal-Wallis y prueba Chi 2 $p= 0.418$.



DISCUSIÓN

En 2010, JULIAO y *Et Al.* ⁽¹⁴⁾ reportaron en su estudio descriptivo de 202 pacientes de la ciudad de Medellín, frecuencias de 80.7% para CU, 15.8% para EC y de 3.5% para Colitis indeterminada, con predominio del sexo femenino (56.4%) y edad promedio de 37 años. En Cartagena, Yepes y *Et Al.* ⁽¹⁵⁾ reportaron ese mismo año, en un estudio de 26 pacientes un 77% (n=20) de diagnósticos de CU, y un 23% (n=6) de diagnósticos de EC; también reportaron mayor prevalencia de CU en mujeres y ninguna diferencia entre sexos para ECr, con un alto pico de prevalencia entre los 45 a 49 años de edad.

En Latinoamérica, se han hecho estudios de incidencia y prevalencia de la EII en Panamá y Argentina, en Puerto Rico, Chile y Brasil.

En Colombia, no se han realizado estudios de prevalencia e incidencia de la EII ⁽¹⁶⁾, pero mundialmente se reporta que las mayores tasas se encuentran en los países industrializados del norte: América del Norte (EEUU y Canadá), Reino Unido y Escandinavia; por el contrario se reporta que históricamente la EII ha sido poco frecuente en gran parte de Asia, África y América Latina (Sads et al., 2009) ⁽¹⁷⁾. En Estados Unidos se reporta una incidencia general de CU de 7 a 12 x 10⁵ habitantes por año y de ECr de 5-11 x 10⁵ habitantes por año ⁽¹⁸⁾, mientras que en Reino Unido la incidencia para CU es de 10-20 x 10⁵ habitantes por año y para ECr de 5-10 x 10⁵ habitantes por año ⁽¹⁹⁾. Se establece en estas regiones que la CU es de mayor predominio en hombres que en mujeres y presenta dos picos de presentación en la vida, el primero de 15 a 30 años y el segundo de 50 a 70 años ^(16, 18, 19). Para ECr en ECr se encontró mayor proporción de pacientes de sexo masculino en un rango de edad más bajo 36.2 ± 7.8, se tiene un pico de incidencia máximo entre los 29 y 43 años ⁽²⁰⁾



Nuestros resultados respecto a la frecuencia de la enfermedad, se correlacionan de manera más cercana con los estudios del Doctor Juliao y Et Al. 2010 en la ciudad de Medellín y el Dr. Yepes y Et Al., 2010 en Cartagena pero difieren en la distribución del género y la edad de presentación de la enfermedad. De 26/52 pacientes diagnosticados, 50% pertenecían al sexo masculino y 50% al sexo femenino a diferencia de lo reportado en los países desarrollados, para CU el pico de presentación durante el desarrollo de este estudio se estableció entre los 35 y 65 años (intermedio entre los que reporta la literatura en EEUU y Reino Unido). De acuerdo a algunos reportes se puede considerar que la diferencia de la prevalencia de la presentación de CU y EC entre los países desarrollados y los nuestros puede ser verse afectada por los factores ambientales propios de cada región entre otros el tipo de dieta, estilo de vida etc. ⁽²¹⁾

Para ECr del rango de edad fue de 47 ± 10.48809 años, por encima casi el doble de lo que reporta la literatura (15 a 30 años) y mayor proporción de pacientes de sexo masculino (3/5), similar. Esto nos indica que en esta patología el gradiente de distribución por sexo y edad, en nuestro estudio se asemeja más a lo que se reporta en Europa y América del Norte que lo informado en Latinoamérica.

Respecto a los síntomas clínicos, la literatura nos reporta como síntoma fundamental en el diagnóstico de CU, la diarrea con aparición de moco y/o sangre en las deposiciones debido a que se ha identificado en un 90% de los casos no tratados lo que justifica que solamente el 26% de nuestros pacientes con CU la presenten, dado que son sujetos que vienen siendo manejados terapéuticamente por el servicio de proctología. Así como lo reporta la literatura los resultados obtenidos en cuanto al malestar y dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso son



leves, se producen casi exclusivamente en las formas más extensas de la CU con estrecha relación a la inflamación del colon ^(22,23).

Para ECr se ha detectado que la diarrea con presencia de moco/sangre es infrecuente, apenas presente en máximo un 25% de casos al momento del diagnóstico, y se correlaciona con múltiples factores como la dieta, sobre crecimiento bacteriano, mala absorción de sales biliares y no a la localización de la enfermedad. Por el contrario, la pérdida de peso y el dolor abdominal son 2:1 y 3:1 veces más frecuentes en ECr que en CU ^(23,24).

Para los casos con diagnóstico de ECr, no se encontraron diferencias con la literatura, el síntoma clínico más comúnmente encontrado fue la pérdida de peso (50%), seguido el dolor abdominal se presentó en el 33% de los casos, con presencia de moco/sangre en la deposición (16,6%), lo informado por otros autores que reportan la pérdida de peso y el dolor abdominal como 2:1 y 3:1 veces más frecuentes en ECr que en CU ^(22,24).

Es interesante destacar que los individuos con diagnóstico histológico de mucosa normal y Proctocolitis crónica presentaron como manifestación abdominal dolor abdominal y pérdida de peso, lo cual en estos individuos sin diagnóstico de EII y marcadores serológicos y Calprotectina negativa, puede corresponder a sintomatología asociada a trastornos mecánicos intestinales tipo síndrome de colon irritable asociado a diarrea.

Se han descrito ciertos marcadores biológicos de gran utilidad asociados a las diferentes formas de EII, que combinados con los datos clínicos, histológicos, endoscópicos y/o radiológicos permiten un diagnóstico más completo de la entidad presente ⁽²⁵⁾; dentro de estos marcadores encontramos de forma típica, los ANCA, los ASCA, la PCR, la VSG y la Calprotectina fecal.



Los p-ANCA son un grupo de autoanticuerpos heterogéneos de tipo IgG generalmente, asociados con mayor frecuencia al diagnóstico de CU ^(10, 26-27). Gisbert y Et Al. 2003 han descrito una prevalencia media de p-ANCA para CU del 50% que oscila entre el 45-80% y para ECr, prevalencia media del 17% esta última cifra nada despreciable ⁽²⁵⁾. Nuestros resultados, en concordancia con lo reportado por la literatura, nos muestran una frecuencia media de p-ANCA para CU de 70% y para ECr de 12,5%.

Respecto a la utilidad diagnóstica, se han reportado sensibilidad y especificidad media en pacientes con CU de 58 y 93% respectivamente. Nosotros encontramos una sensibilidad del 40 % y especificidad del 84,3% nuevamente en concordancia con lo reportado. Esto nos indica que la probabilidad de obtener falsos positivos en diagnóstico de CU mediante la determinación de este autoanticuerpo es apenas del 16,7% es decir, baja ⁽²⁵⁾.

Los ASCA, pueden ser de isotipo IgG o IgA y se han identificado predominantemente en pacientes con ECr, algunos autores incluso reportan que el isotipo IgA aumenta la especificidad para este diagnóstico ^(10, 26-27). Se ha descrito, una prevalencia media de ASCAS para ECr del 56% y para CU del 14% ⁽⁸⁾. Nuestro estudio reporta una frecuencia de 33.3% (2 de 6 pacientes positivos) para pacientes con ECr, mientras que para CU es superior al 15.8% siendo ASCAS de isotipo IgG 6, 3 IgA y 2 simultáneamente los dos isotipos. Vergara et al., 2006 informa que la presencia positiva de ASCAS (típicos de ECr) en casos con diagnóstico de CU (se encontraron 4/26), se da en pacientes con mayor número de crisis (brotes y recidivas constantes) y/o colectomizados lo que permite deducir que son un grupo de pacientes con un curso de la enfermedad mucho más agresivo al normal ⁽¹⁰⁾.



En la utilidad diagnóstica de este anticuerpo (ASCAS), frente a ECr se ha reportado una sensibilidad media de 58% y especificidad de 91%. En nuestro estudio la sensibilidad de la prueba respecto al diagnóstico de ECr, fue del 40% con especificidad del 84,38%, cercana a lo reportado. También se ha demostrado la presencia de ASCAS positivos en pacientes con Enfermedad Celíaca (EC) lo que representa una significativa limitación de este marcador, debido a que la EC y la ECr comparten múltiples manifestaciones clínicas pero el tratamiento dista de manera sustancial para ambas condiciones ⁽²⁵⁾.

Es importante destacar que teniendo en cuenta que el diagnóstico de EII se basa en la clínica, en la determinación de los autoanticuerpos asociados a EII y la histología en los pacientes cuya patología no es definitiva para EII, las pruebas serológicas toman relevancia y pueden ayudar a definir una terapéutica inicial entre tanto se define el diagnóstico., en este estudio correspondieron a un diagnóstico histológico de colitis inespecífica.

La EII abarca dos trastornos del tracto digestivo, la ECr y la CU. Aunque la etiología de estas enfermedades es ciertamente desconocida, se sabe que la interacción de múltiples factores como ambiente, la flora intestinal y una alteración en la tolerancia inmunológica de la misma sumados a cierta condición genética en un mismo individuo, desencadena la EII en alguna de sus formas ⁽²⁸⁾. Estas dos últimas condiciones, han permitido catalogar a la CU y a la ECr como enfermedades de tipo autoinmune por algunos autores ⁽²⁹⁾. Kumar et al. 2009, en su revisión respecto a los métodos de detección de ANAS en enfermedades del tejido conectivo reporta la utilidad en la determinación de la positividad y el patrón específico para algunas enfermedades autoinmunes y no autoinmunes, siendo la técnica de inmunofluorescencia (IF) el Gold standard para la detección ⁽³⁰⁾. Siguiendo este lineamiento, se realizó en nuestros pacientes con diagnóstico de



En la detección de ANAS positivos y los tipos de patrón representativos de cada condición mediante técnica de IF. Se halló una proporción del 41, % de ANAS positivos (28 de 56), reflejando el compromiso autoinmune de estas entidades.

La utilidad de Calprotectina para la diferenciación de EII de otras enfermedades de tipo gastrointestinal ha sido demostrada en diversos estudios ⁽³¹⁾. Sin embargo, cuando se trata de la diferenciación de las entidades que componen la EII (CU, ECr y colitis inespecífica) este marcador fecal no es de gran interés, debido a su poca utilidad diagnóstica ⁽³²⁾. Quail et al, 2009, en un estudio realizado a 48 pacientes pediátricos con diagnóstico de EII, analizaron este marcador como parte de una rutina de laboratorio para tratar de establecer si existía una diferencia diagnóstica para pacientes con ECr y aquellos con diagnóstico diferente de ECr (CU y CI), encontrando que no existe con $p=0.64$. El nivel medio de Calprotectina que reportan para pacientes con diagnóstico de ECr es de 760 mg/Kg y para CU de 419 mg/Kg ⁽³³⁾. Nuestros resultados en concordancia con lo reportado con Quail y Et Al. reportan nivel medio de Calprotectina para CU de 473 mg/kg y para ECr y otros diagnósticos (que incluyen CI) de 1098.6, Proctocolitis solo 47.2 y 133 colitis inespecífica mg/Kg respectivamente. Es importante resaltar, que aunque la Calprotectina no posee un gran valor diagnóstico para las entidades individuales que componen la EII, su presentación elevada en esta patología lo cual permite diferenciarla la EII de otras colitis; además de lo reportado respecto a su utilidad en la predicción de recidivas y en el seguimiento de la actividad patológica de ECr y CU ^(34,35). Los resultados obtenidos en nuestros pacientes nos llevan a concluir que un diagnóstico histológico dudoso de EII en relación a la clínica y hallazgos endoscópicos (por ejemplo Proctocolitis crónica) con un valor de Calprotectina negativo nos sugiere otro diagnóstico diferente a EII.



Se ha descrito en este trabajo de manera previa, que la utilidad de la Calprotectina radica en que su presencia en heces, es directamente proporcional a la migración leucocitaria hacia el intestino, por lo tanto es un marcador sensible y predictivo de la actividad Inflamatoria en EII ⁽²⁵⁾. También se ha descrito el importante papel predictivo frente a la recidiva de la enfermedad, informado por Tibble et al en 2000 ⁽³⁵⁾ hasta en un 90% de los casos detectados por encima del punto de corte establecido de 50 mg/L en un plazo de 12 meses posterior a la cuantificación. Con respecto a la medición de la actividad en EII, se ha descrito que la Calprotectina es más sensible que la endoscopia debido a que se relaciona de manera más cercana con los hallazgos histológicos que con los macroscópicos y porque más que la extensión endoscópica da un dato preciso acerca del grado de inflamación de la mucosa tanto en CU como en ECr ⁽³⁶⁾. En un estudio realizado en 2012 por ONAL et al, en el que determinaron la concentración de Calprotectina en pacientes con CU activa y en pacientes con CU en remisión se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre estas dos categorías de actividad inflamatoria ($p < 0,01$) y que en los pacientes con índices clínicos más severos su concentración fue mayor junto con la PCR: estos dos marcadores se correlacionaron significativamente a la con la forma activa tanto clínica como endoscópica de la enfermedad ($p < 0,05$) ⁽³⁷⁾.

En nuestro estudio 39 pacientes tenían clasificación de actividad de la patología, 15 arrojaron resultados negativos frente a la Calprotectina fecal y 23 fueron positivos es decir, De los 23 positivos 9 estuvieron en el rango entre 50 y 250 mg/kg de Calprotectina en muestra de materia fecal, y 14 en rango alto (mayor a 250 mg/kg). El 78,5% de los positivos altos ($n = 11/14$) se encontraban clasificados como patología activa, y el 21,5 (3/14) se encontraban en categoría quiescente. Llama la atención que todos los pacientes con diagnóstico de EII presentaron cifras de Calprotectina superiores a 80 mg/kg. Dentro a la literatura



(12) El grupo con clasificación quiescente presenta riesgo de recidiva y /o pobre respuesta al tratamiento a mediano plazo.

Respecto a la relación de marcadores biológicos como la PCR con la actividad de la patología se ha encontrado para ECr que los niveles séricos de este biomarcador muestran gran correlación con el puntaje de CDAI y también con Calprotectina y lactoferrina (marcadores directamente proporcionales de inflamación intestinal) ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Sin embargo, otros reportes indican que cerca del 10% de pacientes con diagnóstico de ECr, presentan niveles normales o bajos de PCR, y se ha establecido en correlación con localización ileal terminal de la enfermedad ⁽⁴¹⁻⁴²⁾. Gisbert y *Et Al*, 2007 informan que la utilidad de la PCR para estimar la actividad de la CU es mucho más limitada que en el caso de la ECr, aunque algún estudio ha demostrado que el incremento de este marcador se relaciona estadísticamente con la intensidad y con la extensión de la CU ⁽¹³⁾.

Gisbert y *Et Al*, 2007 y Herrera en 2008 ^(40, 41) describen una correlación positiva con la actividad de las entidades de EII. Debido a que tarda varios días en normalizarse tras resolverse el proceso inflamatorio, se encuentra de manera normal en las formas distales de la CU y en ECr con compromiso estenosante, correlacionándose positivamente en las formas más extensas de la CU (Pancolitis) y frente a ECr si la afectación es de tipo ileal únicamente.

Sin embargo si se comparan VSG y PCR frente a la actividad de la patología, un estudio realizado a pacientes en estado de remisión de la actividad debido al tratamiento, que exhibían una VSG persistente cuando los valores de PCR eran normales, debido a esto los autores concluyeron que frente a la PCR, la VSG es un marcador poco fiable para el seguimiento y monitorización de la enfermedad ⁽⁴¹⁾.



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



Nuestro estudio no arrojo niveles estadísticamente significativos para estos dos marcadores frente a la actividad de la patología contrario a lo que indica la literatura, esto se puede interpretar dado el tamaño de la muestra analizada y el número de datos recuperados en nuestra institución. Sin embargo, frente a la actividad endoscópica estos dos marcadores se correlacionaron.



CONCLUSIONES

1. Se establecieron las frecuencias de p-ANCA para CU de 70% y para ECr de 12,5% en concordancia con lo reportado por la literatura.
2. La frecuencia de ASCAS en ECr fue menor lo cual se puede relacionar con tamaño de la muestra y la baja presentación de la enfermedad en sí misma en nuestro medio.
3. Los niveles de Calprotectina como examen único no posee un gran valor diagnóstico, sin embargo con lo observado en nuestro trabajo, junto a las pruebas serológicas y de patología se puede considerar como una herramienta importante para definir o descartar el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.
4. Los resultados obtenidos en nuestros pacientes nos llevan a concluir que un diagnóstico histológico dudoso de EII en relación a la clínica y hallazgos endoscópicos con un valor de Calprotectina negativo nos sugiere otro diagnóstico diferente a EII.
5. El grupo con clasificación patológica quiescente con niveles elevados de Calprotectina presenta riesgo de recidiva y /o pobre respuesta al tratamiento a mediano plazo.
6. Los pacientes con actividad patológica presentaron niveles superiores altos de Calprotectina, así pues la Calprotectina se puede tomar como herramienta de seguimiento de actividad patológica, incluso por encima de la evaluación endoscópica; asimismo llama la atención que pacientes con enfermedad quiescente presentan elevación de las cifras de Calprotectina que dentro del contexto clínico y de pronóstico se convierte en un elemento a tener en cuenta para trazar y definir la estrategia terapéutica en nuestros pacientes.



Universidad Militar Nueva Granada
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional
Hospital Militar Central
Dirección General
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



7. Reactantes de inflamación como La PCR y la VSG presentaron en nuestro estudio valores que concuerdan con la literatura en relación con la inflamación de la mucosa, soportando así su uso en las exacerbaciones de la enfermedad.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clara Abraham, M.D., And Judy H. Cho, M.D Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med 2009;361:2066-78.
2. Loftus Ev Jr. Clinical Epidemiology Of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence And Environmental Influences. Gastroenterology 2004; 126: 1504-17
3. Argüello M, Archila Pe, Sierra F, Otero W. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Rev Col Gastroent 1991;6(4): 237-272.
4. Juliao F., Ruiz M.H, Flórez J, Donado Jorge, Marín J, Monsalve C Y Et Al . Fenotipo E Historia Natural De La Enfermedad Inflamatoria Intestinal En Un Centro De Referencia En Medellín-Colombia. Rev Col Gastroenterol. 2010; 25(3): 240-251.
5. Linares De La Cal Ja, Cantón C, Hermida C, Pérez-Miranda M, Maté-Jiménez J. Estimated Incidence Of Inflammatory Bowel Disease In Argentina And Panama (1987-1993). Rev Esp Enferm Dig 1999; 91(4): 277-86.
6. Aníbal H. Gil, Alicia Sambuelli. Colitis Ulcerosa Aspectos Generales Y Clínicos, Sociedad Argentina De Cirugía Digestiva, 2009; Iii-348, Pág. 1-16.
7. Alfredo Graziano, Paulo A. Ramirez Rojas, Karina Collia Avila. Enfermedad De Crohn Del Colon. Sociedad Argentina De Cirugía Digestiva 2009; Iii-355, Pág. 1-20.
8. Thoreson R, Cullen Jj. Pathophysiology Of Inflammatory Bowel Disease: An Overview. Surg Clin North Am. 2007;87:575-85
9. R. Cabrera Rodríguez Y H.M. Armas Ramos Calprotectina Fecal. ¿El Marcador Definitivo? Bscp Can Ped 2003; 27:15-17



10. Vergara T, Cofré P, Cifuentes S, Pulgar U, Puebla C, Velasco S. Presence Of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (Anca) And Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibodies (Asca) Among Patients With Ulcerative Colitis. *Rev Med Chil.* 2006;134:960-4. Epub 2006 Nov 14.
11. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2011; 3;365:1713-25.
12. Satsangi J, Silverberg Ms, Vermeire S, Colombel Jf. The Montreal Classification Of Inflammatory Bowel Disease: Controversies, Consensus, And Implications. *Gut.* 2006; 55: 749–753.
13. Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition & Liver Disease (Sleisenger/Fordtran)) (Hardcover), Ninth Edition 2010.
14. Juliao F, Ruiz M, Flórez J, Donado J, Marín J.I, Monsalve C Y Et Al . Fenotipo E Historia Natural De La Enfermedad Inflamatoria Intestinal En Un Centro De Referencia En Medellín-Colombia. *Rev Col Gastroenterol.* 2010;25(3): 240-51.
15. Yepes I, Carmona R, Díaz F, Marin-Jimenez I. Prevalencia Y Características Demográficas De La Enfermedad Inflamatoria Intestinal En Cartagena, Colombia. *Rev Col Gastroenterol.* 2010;25(2):107-11.
16. Aguirre D, Archila P, Carrera J, Castaño R, Escobar C, García R, Et Al . Consenso Colombiano De Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Col Gastroenterol* 2012; 27 (1): 1-48
17. Sads Be, Grabert S. Epidemiology Of Inflammatory Bowel Disease And Overview Of Pathogenesis. *Med Health R I.* 2009; 92(3):73-7.
18. Loftus Ev Jr. Clinical Epidemiology Of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, And Environmental Influences *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17



19. Carter Mj, Lobo Aj, Travis Spc. On Behalf Of The Ibd Section Of The British Society Of Gastroenterology. Guidelines For The Management Of Ibd In Adults. Gut 2004; 53(5): 1-16.
20. Moreira Alonso Mc. Colitis Ulcerosa Y Enfermedad De Crohn. Instituto De Formación Continua Universidad De Barcelona. 2007: 2-35.
21. Costa F, Mumolo M.G., Bellini M, Romano M.R., Ceccarelli L, Arpe P Et Al. Role Of Faecal Calprotectin As Non- Invasive Marker Of Intestinal Inflammation. Digestive And Liver Disease. 2003;35: 642–47
22. Quera P. Rodrigo, Palma C. Renato. Enfermedades Inflamatorias Intestinales: Colitis Ulcerosa Y Enfermedad De Crohn. Rev. Med. Clin. Condes. 2008; 19(4): 331 – 41.
23. Sans Cuffi M., Correa Lira I. Criterios Diagnósticos Y Clínica De La Colitis Ulcerosa En: Gazull Miguel Y Et Al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3ra Ed. España: Aran Ediciones, S.L.; 2007. P. 254-64
24. Domènech M.E., Mañosa C.M. Clínica Y Criterios Diagnósticos De La Enfermedad De Crohn. En: Gazull Miguel Y Et Al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3ra Ed. España: Aran Ediciones, S.L.; 2007. P. 334-46
25. Gisbert J.P. Marcadores Biológicos Y Pronósticos. En: Gazull Miguel Y Et Al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3ra Ed. España: Aran Ediciones, S.L.; 2007. P. 148-62
26. García Herola A, Nos Mateu P, Ponce García J. Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Gastroenterol Hepatol 2000;23:16-23.
27. Barnes RM, Allan S, Taylor-Robinson CH, Finn R, Johnson PM. Serum Antibodies Reactive With Saccharomyces Cerevisiae In Inflammatory Bowel Disease: Is Iga Antibody A Marker For Crohn's Disease? Int Arch Allergy Appl Immunol 1990;92:9-15.



28. Medina E, Fuentes D, Suarez L, Prieto G. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Aep. Protocolos De Gastroenterología, Hepatología Y Nutrición. 2da Ed. Madrid: Ergos S.A; 2010. P. 151- 60
29. Fantini Mc, Fina D, Pallone F. Inmunología De Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales. En: Gazull Miguel Y Et Al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 3ra Ed. España: Aran Ediciones, S.L.; 2007. P. 82-104
30. Kumar Y, Bhatia A, Minz Rw. Antinuclear Antibodies And Their Detection Methods In Diagnosis Of Connective Tissue Diseases: A Journeyrevisited. Diagn Pathol. 2009; 4 (2):1-10
31. El-Badry A, Sedrak H, Rashed L. Faecal Calprotectin In Differentiating Between Functional And Organic Bowel Diseases. Arab Journal Of Gastroenterology 2010; 11:70–73
32. Abraham Bp, Kane S. Fecal Markers: Calprotectin And Lactoferrin. Gastroenterol Clin North Am. 2012;41(2):483-95
33. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15(5):756 –9.
34. Poullis A, Foster R, Northfield Tc, Mendall Ma. Review Article: Faecal Markers In The Assessment Of Activity In In Flammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(4):675-81.
35. Tibble Ja, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol Mk, Bjarnason I. Surrogate Markers Of Intestinal Inflammation Are Predictive Of Relapse In Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2000;119(1):15-22.
36. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease . Dig Liver Dis. 2009;41(1):56-66



37. Önal İK, Beyazit Y, Şener B, Savuk B, Özer Etık D, Sayilir A et al. The value of fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis. Turk J Gastroenterol. 2012;23(5):509-14.
38. Austin GL, Herfarth HH, Sandler RS. A critical evaluation of serologic markers for inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(5):545-7
39. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. Transl Res. 2012; 159(4):313-25.
40. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en La Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30(3):117-29
41. Herrera J, Gomez F. Biomarcadores En La Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Radp Online. 2008 : 31(1): 27-30
42. Barnes Bh, Borowitz Sm, Saulsbury Ft, Hellems M, Sutphen JI. Discordant Erythrocyte Sedimentation Rate And C-Reactive Protein In Children With Inflammatory Bowel Disease Taking Azathioprine Or 6-Mercaptopurine. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:509-12



ANEXOS

Anexo 1. Procedimientos Para El Análisis De Niveles Séricos Y Determinaciones De Variables

Análisis De Niveles Séricos

El procesamiento de las muestras séricas se realizará por parte del laboratorio de inmunología del Hospital Militar Central y Quimiolab Ltda. Se tomará una muestra de sangre periférica de cada paciente entre las 7 y 10 am. Se centrifugará la muestra de sangre a 1500 g por 10 min y se almacenará a -80 grados centígrados hasta realizarse la determinación.

Medición De Anticuerpos Anti *Saccharomyces cerevisiae* IgG / IgA (ASCA).

Es un ensayo basado en la técnica ELISA para la detección semi cuantitativa de ASCA de clase IgG/IgA en suero humano. Esta técnica emplea manano altamente purificado presente en la pared de las levaduras. La presencia de anticuerpos anti-ASCA IgG/IgA puede ser utilizada en conjunto con hallazgos clínicos y otras pruebas de laboratorio como ayuda en el diagnóstico de pacientes con la enfermedad de Crohn. Alrededor del 60% de pacientes con EC presenta anticuerpos ASCA de tipo IgG e IgA que van dirigidos contra secuencias manosídicas de la pared celular de esta levadura. La especificidad de esta prueba serológica es alta (95%) para el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

Estas determinaciones en caso IgG/IgA en caso de ser positivas serán realizadas de manera independiente para determinar cuál isotipo específico es el que presenta la reacción y en conjunto con la cuantificación de IgA total, puesto que algunos pacientes con enfermedad presentan déficit basales de esta inmunoglobulina.



Medición De Anticuerpos Anti Polimorfonuclear Neutrófilo P (ANCA P).

Es un ensayo por inmunofluorescencia indirecta para el tamizaje y determinación semi cuantitativa de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de polimorfonuclear neutrófilo en suero humano en la zona perinuclear. En la EII, especialmente en la colitis ulcerosa, se ha descrito la presencia de anticuerpos tipo IgG contra el citoplasma de los neutrófilos. Los ANCA de la EII son distintos a los que se detectan en la enfermedad de Wegener. El antígeno contra el que van dirigidos aún no se conoce con exactitud. La combinación de una positividad por ELISA (título > 1/100) con un patrón de inmunofluorescencia indirecta perinuclear dan a esta prueba una sensibilidad del 60 % y especificidad del 94 % para la colitis ulcerosa frente a procesos con los cuales ha de hacerse el diagnóstico diferencial. Asimismo, en la colangitis esclerosante primaria asociada o no a la colitis ulcerosa, tienen una sensibilidad del 65 % y especificidad del 100 % frente a otras afecciones hepatobiliares.

Determinación De Calprotectina

La Calprotectina es una proteína que se une al calcio y al zinc, especialmente presente en el citoplasma de las células implicadas en la defensa frente a patógenos, como granulocitos neutrófilos, monocitos y macrófagos. En la inflamación intestinal los granulocitos neutrófilos migran a través de la pared intestinal hacia la luz intestinal, lo que lleva a elevados niveles de Calprotectina en heces. El nivel de Calprotectina fecal se relaciona directamente con el número de granulocitos neutrófilos en la luz intestinal y, por ello se encuentra específicamente elevado en las enfermedades inflamatorias intestinales como enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa.