

Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2019-0216-FDQ
Guayaquil, 12 de Septiembre de 2019

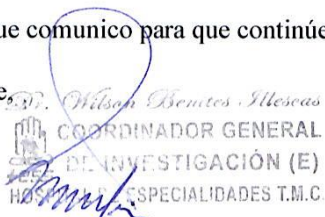
PARA: Dra. Jacqueline Velastegui Eguez
Coordinadora de Posgrado
Facultad de Ciencias Médicas de Universidad de Guayaquil

De mi consideración:

Yo, Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas, con cedula de identidad Nro. 0701503047, médico tratante de la Unidad Técnica de Cirugía, en mi calidad de Revisor de Tesis de la Dra. Alexandra Edith Gallegos Lozano, Posgradista de la Especialidad de Gastroenterología, de la Universidad de Guayaquil, sobre el tema: ***"UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNTα COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL"***, certifico que he **revisado y aprobado** el proyecto final de tesis.

Particular que comunico para que continúe el proceso pertinente.

Atentamente,



COORDINADOR GENERAL
SER. DE INVESTIGACIÓN (E)
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.

Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas
REVISOR DE TESIS
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:

- Solicitud

em

**Renovar para actuar,
actuar para servir**

www.iessec.gob.ec /  @IESSec  IESSecu  IESSec



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
COORDINACIÓN DE POSTGRADO



Of. CPFCMUG-192-ANTEP

Agosto 22 del 2019

Doctora

Alexandra Edith Gallegos Lozano

RESIDENTE ESPECIALIZACIÓN GASTROENTEROLOGIA

HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO IESS

Ciudad

Por medio del presente oficio comunico a usted, que aplicando lo que consta en la Unidad Curricular de Titulación vigente en esta Escuela su Anteproyecto de Investigación con el tema:

"UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNT_a COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL".

Tutor: Dra. María Luisa Jara Alba

Ha sido revisado y aprobado por la Coordinación de Posgrado el día 22 de agosto del 2019, por lo tanto, puede continuar con la ejecución del Proyecto final de titulación.

Revisor asignado: Dr. Wilson Benites Illescas

Atentamente,

Dra. C. Kelly Piedra Chávez MSc.
COORDINADORA

C. archivo

Revisado/Aprobado	Kelly Piedra Chávez MSc.
Elaborado	Wilsa Nolasco

Alexandra Gallegos Lozano
2do 23-08-2019



UNIDAD CURRICULAR DE TITULACIÓN

FORMULARIO DE REGISTRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

FECHA: Día: 30 Mes: 09 Año: 2019

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
GASTROENTEROLOGIA

UNIDAD ASISTENCIAL DOCENTE (UAD)
HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO

Fecha Inicio Programa:
Día: 01 Mes: 06 Año: 2016

Fecha Culminación Programa:
Día: 31 Mes: 05 Año: 2019

DATOS DEL POSGRADISTA			
NOMBRES:	ALEXANDRA EDITH	APELLIDOS:	GALLEGOS LOZANO
Cédula No:	0913104428	Dirección:	CDLA STA ADRIANA MZ9 V1
E-mail Institucional:	Alexandragallegoslug.edu.ec	E-mail personal:	a.alexa_199otmail.com
Teléfono convencional:	3081920	Teléfono móvil:	0991295222

TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO: UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNT α COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

MODALIDAD/OPCIÓN DE TITULACIÓN:

1. TRABAJO DE INVESTIGACION (X) 2. EXAMEN COMPLEXIVO () 3. ARTICULO CIENTIFICO ()

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

UNIDAD DE POSGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO – UG.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	SALUD HUMANA, ANIMAL Y DEL AMBIENTE
SUBLÍNEA:	METODOLOGIAS, DIAGNOSTICAS Y TERAPEUTICAS, BIOLOGICAS, QUIMICAS Y TERAPEUTICAS

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA.

ÁREA/LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
------------------------------	------------------------------------

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL

SUBLÍNEA	CALIDAD DE VIDA Y SATISFACCIÓN DEL USUARIO INTERNO Y EXTERNO
----------	--

PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, CALPROTECTINA FECAL, PCR, FNT α

TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

La investigación es No experimental, analítico, correlacional

Tipo retrospectivo de corte transversal

TUTOR:	DRA MARIA LUISA JARA ALBA
REVISOR METODOLÓGICO:	DR. WILSON BENITES ILLESCAS
COORDINADOR DEL PROGRAMA:	DR EDUARDO MARRIOTT DIAZ

No. DE REGISTRO: No. CLASIFICACIÓN:

VALIDACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN. DIRECTOR / COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.

F)	F)	F)
----	----	----



**INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL "DR. TEODORO MALDONADO CARBO"
UNIDAD TECNICA DE GASTROENTEROLOGIA
GUAYAQUIL-ECUADOR**

Guayaquil, 10 de Septiembre del 2019

CERTIFICACIÓN

En mi calidad de Tutor de tesis de grado, Yo **Dra. María Luisa Jara Alba**, con CI: 0916464233. Certifico que la **Dra. Alexandra Edith Gallegos Lozano** médico **EGRESADA DEL POSGRADO** en la Unidad Técnica de **GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO** presentó su Proyecto final de titulación con el tema: **"UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNT α COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL"**. El cual fue revisado y aprobado para que continúe con el proceso.

Sin otra mención y augurando éxitos en su trabajo de titulación quedo grato por el deber cumplido.

Atte.



DRA. MARÍA LUISA JARA ALBA
Gastroenterólogo

Hospital Teodoro Maldonado Carbo.



María Luisa Jara A.
MED. TRATANTE SERV. GASTROENTEROLOGIA
C.I: 0916464233 REG. 6577
LIBRO VI FOLIO 1874
I.E.S.S. SENESCYT 1006-11-728301
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.



**INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL "DR. TEODORO MALDONADO CARBO"
UNIDAD TECNICA DE GASTROENTEROLOGIA
GUAYAQUIL-ECUADOR**

Guayaquil, 11 de Septiembre del 2019

CERTIFICACIÓN

En mi calidad de Coordinador de Postgrado de Gastroenterología, Yo **Dr. Eduardo Oswaldo Marriott Díaz**, con CI: 0901561753. Certifico que la **Dra. Alexandra Edith Gallegos Lozano** médico EGRESADA DEL POSGRADO en la Unidad Técnica de GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO presentó su Proyecto final de titulación con el tema: **"UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNT α COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL"**. El cual fue revisado y aprobado para que continúe con el proceso.

Sin otra mención y augurando éxitos en su trabajo de titulación quedo grato por el deber cumplido.

Atte.

Dr. Eduardo Marriott Díaz
CLINICO GASTROENTEROLOGO
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
200-2-1-13 C.I. 0901561753
HOSPITAL REG. DR. T.M.C.

DR. OSWALDO EDUARDO MARRIOTT DÍAZ

Gastroenterólogo

**Coordinador del Postgrado de Gastroenterología
Hospital Teodoro Maldonado Carbo.**



Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2019-0215-FDQ
Guayaquil, 12 de Septiembre de 2019

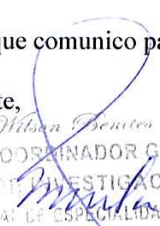
PARA: Dra. Jacqueline Velastegui Eguez
Coordinadora de Posgrado
Facultad de Ciencias Médicas de Universidad de Guayaquil

De mi consideración:

Yo, Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas, con cedula de identidad Nro. 0701503047, médico tratante de la Unidad Técnica de Cirugía, en mi calidad de Coordinador General de Investigación del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, certifico que he **revisado y aprobado** el proyecto final de investigación, realizado por la Dra. Alexandra Edith Gallegos Lozano, Posgradista de la Especialidad de Gastroenterología, de la Universidad de Guayaquil, sobre el tema: **"UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNTa COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL"**.

Particular que comunico para que continúe el proceso pertinente.

Atentamente,

Dr. Wilson Benites Illescas

COORDINADOR GENERAL
DE INVESTIGACIÓN (E)
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.

Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:

- Solicitud

em

Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2019-0217-FDQ
Guayaquil, 12 de Septiembre de 2019

PARA: Dra. Jacqueline Velastegui Eguez
Coordinadora de Posgrado
Facultad de Ciencias Médicas de Universidad de Guayaquil

De mi consideración:

Yo, Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas, con cedula de identidad Nro. 0701503047, médico tratante de la Unidad Técnica de Cirugía, en mi calidad de Coordinador General de Investigación del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, certifico que la Dra. Alexandra Edith Gallegos Lozano, Posgradista de la Especialidad de Gastroenterología, de la Universidad de Guayaquil, sobre el tema: ***"UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNTα COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL"***, usando la base de datos CIE 10: K510, K518, K519, K512, K513, K500, K501, K508 y K509, de pacientes atendidos en este Centro Hospitalario.

Particular que comunico para que continúe el proceso pertinente.

Atentamente,

COORDINADOR GENERAL
DE INVESTIGACIÓN (E)
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.

Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:
- Solicitud

cm



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COORDINACIÓN DE POSGRADO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO
REQUISITO PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA**

TEMA

**“UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNT α COMO
BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”**

AUTOR

DRA. ALEXANDRA EDITH GALLEGOS LOZANO

TUTOR

DRA. MARÍA LUISA JARA ALBA

AÑO

2019

GUAYAQUIL - ECUADOR

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COORDINACIÓN DE POSGRADO**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, ALEXANDRA EDITH GALLEGOS LOZANO

DECLARO QUE:

El Proyecto de Investigación titulado: **“UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNT α COMO BIOMARCADORES DE UTILIDAD Y RECAÍDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”** como parte de requisito previa a la obtención del Título de Especialista en **GASTROENTEROLOGÍA**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Proyecto de Investigación mencionado.

AUTOR



Dra. Alexandra Edith Gallegos Lozano

C.I. 0913104428

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	III
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ÍNDICE DE ILUSTRACIÓN.....	VII
ÍNDICE DE ANEXOS	VIII
DEDICATORIA.....	IX
AGRADECIMIENTO.....	X
RESUMEN	XI
ABSTRACT	XII
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO I.....	3
1. PROBLEMA	3
1.1. Planteamiento del problema	3
1.2. Formulación del problema.....	3
1.3. Preguntas de la investigación	3
1.4. Justificación.....	4
1.5. Viabilidad	5
1.6. Objeto de estudio	6
1.7. Campo de acción	6
1.8. Formulación de objetivos	7
1.8.1. Objetivo general.	7
1.8.2. Objetivos específicos.....	7
1.9. Hipótesis	7
1.10. Variables.....	7
1.10.1. Variable independiente.....	7
1.10.2. Variables dependiente.....	7
CAPÍTULO II.....	8
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1. Enfermedad inflamatoria intestinal	8
2.1.1. Rol de los biomarcadores en el seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	12
2.1.2. Calprotectina fecal.....	12
2.1.3. PCR sérico	14

2.1.4. Factor de necrosis tumoral-ALFA (FNT α).....	15
2.2. Referentes empíricos	17
2.3. Fundamentación legal.....	19
CAPITULO III	21
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
3.1. Materiales	21
3.1.1. Localización.....	21
3.1.2. Lugar de la investigación.....	21
3.1.3. Periodo de investigación.....	21
3.1.4. Recursos a emplear.....	21
3.1.4.1. <i>Recursos humanos.</i>	21
3.1.4.2. <i>Recursos físicos.</i>	21
3.1.5. Universo y muestra.....	21
3.1.5.1. <i>Universo.</i>	21
3.1.5.2 Muestra.....	22
3.1.6. Criterios de inclusión/ exclusión.	22
3.1.6.1. <i>Criterios de inclusión.</i>	22
3.1.6.2. <i>Criterios de exclusión.</i>	22
3.2. Métodos	22
3.2.1. Tipo de investigación.	22
3.2.2. Diseño de investigación.....	22
3.2.3. Nivel de investigación	23
3.2.4. Operacionalización de equipos e instrumentos	23
3.2.5. Análisis de la información.....	23
3.2.6. Aspectos éticos y legales	24
3.2.7. Cuadro de Operacionalización de las variables	25
CAPÍTULO IV	26
4. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	26
4.1. Resultados.....	26
4.2. Discusión	33
CAPÍTULO V	36
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	36
5.1. Conclusiones.....	36

5.2. Recomendaciones	37
BIBLIOGRAFÍA	38
ANEXOS.....	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Escala de mayo</i>	23
Tabla 2. <i>Operacionalización de las variables</i>	25
Tabla 3. Características basales.	26
Tabla 4. Comparación de los valores medios de los biomarcadores serológicos en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn con y sin actividad.	27
Tabla 5. Sensibilidad, Especificidad, área bajo la curva y mejor punto de corte de calprotectina fecal, PCR y factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.....	29
Tabla 6. Determinación del poder discriminativo de la calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α para predecir actividad de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.	32

ÍNDICE DE ILUSTRACIÓN

Ilustración 1. Curva ROC y área bajo la curva de la calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α	32
--	----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Autorización para realizar el estudio	42
Anexo 2 Base de datos en EXCEL	43
Anexo 3 Cálculo de sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal en pacientes con colitis ulcerativa.	44
Anexo 4 Cálculo de sensibilidad y especificidad del PCR en pacientes con colitis ulcerativa.	45
Anexo 5 Cálculo de sensibilidad y especificidad del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con colitis ulcerativa.	46
Anexo 6 Cálculo de sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal fecal en pacientes con Enfermedad de Crohn.	47
Anexo 7 Cálculo de sensibilidad y especificidad del PCR en pacientes con Enfermedad de Crohn.	48
Anexo 8 Cálculo de sensibilidad y especificidad del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con Enfermedad de Crohn.	49

DEDICATORIA

A mis padres y a mi hijo por todo el apoyo brindado en los momentos de estudio y dedicación para realizar este trabajo de Investigación,

Alexandra Gallegos

AGRADECIMIENTO

A mis maestros del Servicio de Gastroenterología por todas sus enseñanzas impartidas y por toda la paciencia que tuvieron guiándome por el camino del conocimiento y la investigación, A mi tutora de tesis por su gran aporte en este estudio y su valiosa ayuda para la culminación del mismo. A mis amigos incondicionales que me acompañaron durante estos años de aprendizaje en el Hospital.

Alexandra Gallegos

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad clínica que se caracteriza por lesiones inflamatorias, crónicas, recurrentes, con diferentes grados de severidad en el tubo de digestivo. La importancia de este estudio radica en detectar la actividad de la enfermedad mediante el uso de biomarcadores. El objetivo de esta investigación fue determinar la utilidad y efectividad de la calprotectina fecal, la proteína C reactiva sérica ultrasensible y el Factor de Necrosis Tumoral α como métodos no invasivos evaluadores de actividad y predictor de recaída en pacientes diagnosticados con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Se realizó un estudio no experimental, correlacional, de corte transversal en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal utilizando la base de datos AS 400 del hospital en el período enero del 2016 hasta diciembre 2018. Se incluyeron 43 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales el 72,1% (31) tuvieron diagnóstico de colitis ulcerativa y el 27,9% (12) diagnóstico de enfermedad de Crohn. La edad media fue de 44,44 años (rango 16-78 años), el grupo etáreo de 41-60 años fue el de mayor frecuencia (51,2%). El 55,8% de todos los pacientes eran hombres y el 44,2% fueron mujeres. Los valores promedios en colitis ulcerativa de calprotectina fecal (p 0,0001), PCR (p 0,011) y FNT (0,02) en el grupo con actividad fueron 502,07, 7,21, 22,43 y en el grupo sin actividad fueron de 77,53, 3,12 y 12,53 respectivamente. En el grupo con enfermedad de Crohn los promedios de calprotectina fecal (p 0,011), PCR (p 0,047) y FNT (p 0,04) con actividad fue de 535,33, 10,66 y 39,5. Se concluyó que la calprotectina fecal se considera un test diagnóstico con una capacidad excelente tanto en colitis ulcerativa como en enfermedad de Crohn, para discriminar pacientes con y sin actividad, porque su área bajo la curva se encuentra muy cercana a la discriminación perfecta e individualmente mostró el área bajo la curva más alta, por lo tanto tiene mejor capacidad discriminativa que la PCR y el FNT α .

Palabras clave: Enfermedad Inflamatoria intestinal, Calprotectina fecal, PCR, factor de necrosis tumoral alfa (FNT α).

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease is a clinical entity that is characterized by inflammatory, chronic, recurrent phenomenon, with varying degrees of severity in the digestive tract. The importance of this study lies in detecting disease activity through the use of biomarkers. The objective of this research it was decide the usefulness and effectiveness of fecal calprotectina, ultrasensitive serum C-reactive protein and Tumor Necrosis Factor α as non-invasive methods of activity evaluation and relapse predictor in patients diagnosed with Inflammatory Bowel Disease. A non-experimental, correlational, cross-sectional study was performed in patients diagnosed with inflammatory bowel disease using the hospital's AS 400 database from January 2017 to December 2018. 43 patients with inflammatory bowel disease were included. Which 72.1% (31) had a diagnosis of ulcerative colitis and 27.9% (12) a diagnosis of Crohn's disease. The average age was 44.44 years (range 16-78 years), the age group of 41-60 years was the most frequent (51.2%). 55.8% of all patients were men and 44.2% were women. The average values in fecal calprotectin ulcerative colitis (p 0.0001), PCR (p 0.011) and TNF (0.02) in the activity group were 502.07, 7.21, 22.43 and in the group without activity were 77.53, 3.12 and 12.53 respectively. The group with Crohn's disease averages fecal calprotectin (p 0.011), PCR (p 0.047) and TNF (p 0.04) with activity was 535.33, 10.66 and 39.5. It was concluded that fecal calprotectin is considered a diagnostic test with an excellent capacity in both ulcerative colitis and Crohn's disease, to discriminate patients with and without activity, because its area under the curve is very close to perfect discrimination and individually showed the area under the highest curve, therefore has better discriminative capacity than the PCR and the FNT α .

Keywords: Inflammatory bowel disease, fecal calprotectin, PCR, tumor necrosis factor.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una entidad clínica que comprende tres patologías completamente distintas como son la Colitis Ulcerativa (CU), la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Indeterminada (CI) cuyo origen depende de factores endógenos y exógenos que le atribuyen características de un fenómeno inflamatorio, crónico, recurrente con varios grados de severidad en el tubo digestivo y afectación potencial de otros órganos.

Tradicionalmente la EII ha sido considerada como una patología frecuente en países industrializados, y las incidencias más altas se encuentran en Europa y Norteamérica por lo que la importancia en su estudio está dada por su cronicidad, la frecuencia de recaídas, hospitalizaciones y la necesidad en muchas ocasiones de tratamiento quirúrgico con alta morbilidad y mortalidad. La prevalencia mundial de la EII se reporta alrededor de 396 casos por 100000 habitantes, con un comportamiento dinámico a través del tiempo dependiendo del área geográfica, de tal manera que parece aumentar en áreas consideradas de baja prevalencia como Europa del Este y Asia.

La CU en Estados Unidos la incidencia es de 7-12/100000 habitantes/año: en el Reino Unido la incidencia es de 10-20/100000 habitantes/año con una prevalencia de 100-200/100000. En Asia y Suramérica se reporta una incidencia de 0,8/100000 habitantes/año. En EC la incidencia en los Estados Unidos es de 7/100000 habitantes/año contabilizándose 480000 casos con una prevalencia de 50-100/100000 habitantes. En Asia y Suramérica la incidencia es 0,5/100000 habitantes/año.

En los últimos años ha aumentado la incidencia a nivel mundial y en especial en los países latinoamericanos, por tal motivo se ha creado la necesidad de la búsqueda constante de actualizaciones y consensos a nivel mundial para el mejor manejo de esta enfermedad.

Los datos epidemiológicos de la EII en poblaciones latinas son escasos, existen estudios en Puerto Rico y Brasil, pero estamos muy lejos de conocer la prevalencia real de esta enfermedad en el Centro y Suramérica debido a la precariedad de los sistemas de salud, el carácter insidioso de la EII, la carencia de métodos diagnósticos en algunas áreas geográficas, así como la poca familiaridad de los médicos con esta enfermedad hacen del estudio de la misma un verdadero reto.

En Ecuador no existen registros epidemiológicos y de comportamiento de ésta enfermedad, por este motivo se ha terminado este estudio recopilando información de casos presentados en la unidad técnica de gastroenterología del Hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo en los últimos 3 años.

Se propuso una investigación de aplicación práctica porque los resultados permitieron elaborar estrategias para la detección oportuna de la actividad, predecir recaídas de la enfermedad y a la vez determinar las necesidades institucionales para tratar adecuadamente a los individuos con enfermedad inflamatoria intestinal disminuyendo la variabilidad en la práctica clínica.

Se realizó un estudio no experimental, correlacional, de corte transversal con nivel de investigación aplicativo en donde se tomó como unidad de análisis las historias clínicas ingresadas en el sistema AS-400 de todos los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn y colitis indeterminada, que fueron atendidos en la unidad técnica de gastroenterología. La información para el estudio se obtuvo mediante una ficha de recolección de datos en la cual se incluyeron las variables de interés, así como en una revisión no sistemática de la literatura científica. La información recogida fue tabulada en una base de datos que se elaboró empleando el programa Microsoft Excel 2003 y el análisis estadístico se efectuó mediante el programa SPSS versión 22 con una significancia $\alpha=0,05$.

CAPITULO I

1. PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La Enfermedad Inflamatoria intestinal (EII) representa un grupo de afecciones intestinales inflamatorias crónicas idiopáticas: enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerativa (CU) y la colitis indeterminada (CI). En su patogenia hay factores genéticos y ambientales como la modificación de las bacterias luminales y el aumento de la permeabilidad intestinal, que juegan un papel importante en la mala regulación de la inmunidad intestinal lo que lleva a lesión gastrointestinal. La EII es una enfermedad crónica insidiosa, con episodios intermitentes de recaídas cuya severidad varía de leve a severa y los síntomas dependen del tramo intestinal comprometido.

Quisimos conocer o evaluar la utilidad de la calprotectina fecal, PCR sérico y factor de necrosis tumoral como predictores de actividad y recaída de EII en el Hospital de especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo.

1.2. Formulación del problema

¿Cuál es la utilidad de la calprotectina fecal, PCR y FNT α como biomarcadores de actividad y recaída en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y su correlación con la sintomatología clínica?

1.3. Preguntas de la investigación

1. ¿Cuáles son las características basales de los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn?
2. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α como predictor de actividad de la enfermedad?
3. ¿Cuál es el punto de corte apropiado de cada biomarcador para predecir actividad de la enfermedad?

4. ¿Cuál es el poder discriminativo de la calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α para predecir actividad de pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn?
5. ¿Cuál es la correlación de los resultados de los valores de calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α con la presencia de actividad en los pacientes del estudio?

1.4. Justificación

En el Ecuador no existe aún una base de datos de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que nos permita conocer la incidencia y el comportamiento de la enfermedad en nuestra población y podemos decir que existe subregistro de casos.

Actualmente en la ciudad de Guayaquil en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo como uno de los mayores Centros de Referencia a nivel nacional, tenemos un número importante de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en seguimiento.

Debido a que esta patología es compleja, de difícil manejo, con períodos de remisión y exacerbación, utilizamos métodos no invasivos, de bajo costo y bajo riesgo para el paciente, que sean sensibles y específicos para el diagnóstico de la enfermedad que nos ayuden a prevenir y predecir las posibles recaídas y así evitar las complicaciones de la misma.

Esta investigación constituye un aporte al conocimiento sobre nuevas técnicas de diagnóstico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal que nos permiten identificar la actividad y recaída de pacientes con EII en la Unidad Técnica de Gastroenterología del hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo” durante el período enero del 2016 a diciembre del 2018.

La importancia es conocer sobre estas técnicas de laboratorio no invasivas que son de mucha ayuda para evaluar nuestros pacientes de EII, saber la utilidad de las mismas para evitar estudios invasivos innecesarios, pero así mismo realizarlos cuando es necesario.

El conocer oportunamente la actividad y riesgo de recaída nos permite actuar tempranamente y evaluar los tratamientos que estén recibiendo dichos pacientes. De ahí la utilidad de este estudio tomando en cuenta valores de corte internacionales que se usan actualmente a nivel mundial beneficiando a nuestros pacientes y teniendo un referente estadístico para futuros estudios que se realicen; habiendo los estudiantes adquirido experiencia en el campo de la investigación científica; siendo este estudio novedoso, que propone un tema de actualidad, que ha sido poco explorado, logrando brindar a los profesionales de la salud especializados tener una herramienta diagnóstica muy útil que ayude a mejorar las oportunas terapéuticas de los pacientes con EII en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

1.5. Viabilidad

El proyecto de investigación reúne características, condiciones técnicas y operativas que aseguran el cumplimiento de sus metas y objetivos; el estudio poblacional contempla a los pacientes con enfermedad inflamatoria en seguimiento con tratamiento convencional y biológico de la unidad técnica de gastroenterología del hospital de especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo.

Con la ejecución de esta investigación no se ocasionó daño ni a la comunidad ni al ambiente, más bien es un aporte de aplicación práctica que permite conocer la utilidad de la determinación de calprotectina, PCR sérico y FNT α como exámenes no invasivos de bajo costo en la detección de actividad y predicción de recaídas de la enfermedad, así como su correlación con la sintomatología, estudio colonoscópico e histológico para la adecuada selección terapéutica optimizando los recursos asignados a la institución en beneficio de los pacientes.

El financiamiento de la investigación fue posible por medio de recursos propios del investigador, realizada en un tiempo aproximado de treinta y seis meses con la directriz del equipo humano capacitado del hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo y la Universidad de Guayaquil; además el proyecto dispuso de los recursos materiales necesarios para incorporar las normas establecidas en la investigación a la práctica profesional.

1.6. Objeto de estudio

Enfermedad Inflamatoria Intestinal, se la define como una inflamación intestinal crónica que resulta de las interacciones huésped-microbios en un individuo genéticamente susceptible. Son un grupo de enfermedades autoinmunes que se caracterizan por la inflamación del intestino delgado y grueso, en el cual los elementos del sistema digestivo son atacados por el sistema inmunitario del cuerpo. Esta condición inflamatoria abarca dos formas principales, conocidas como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

1.7. Campo de acción

Utilidad de calprotectina fecal, PCR sérico y FNT α como detector de actividad y predictor de recaídas. Los biomarcadores fecales y séricos, no son invasivos y pueden ser utilizados para evaluar la actividad de la enfermedad en pacientes con EII. La calprotectina fecal se correlaciona con la actividad de la enfermedad y puede usarse como un predictor de recaída o respuesta al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal.

La calprotectina refleja la migración de neutrófilos a la luz intestinal y, por lo tanto, puede usarse como un marcador sensible de inflamación intestinal. La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación, y la concentración sérica de PCR refleja la actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn (EC), pero estudios previos sugirieron que la importancia clínica de la PCR sérica puede depender de la ubicación de la enfermedad.

El factor alfa de necrosis tumoral (TNF α), también conocido como caquectina, es una citocina pro-inflamatoria producida en gran parte por células efectoras extravasculares, principalmente monocitos y macrófagos. Funciona como un modulador multipotente de la respuesta inmune. Los ligandos del factor de necrosis tumoral (FNT) y el inhibidor natural del FNT, el receptor soluble de FNT (sTNF-R), desempeñan un papel importante en la regulación de enfermedades inflamatorias por lo tanto el nivel de FNT α en suero podría usarse en la evaluación de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. El FNT α desempeña un papel central en la inflamación de la mucosa y está elevado en el tracto gastrointestinal de algunas formas de colitis inflamatoria.

1.8. Formulación de objetivos

1.8.1. Objetivo general.

Determinar la efectividad de la calprotectina fecal, la PCR sérico y el FNT α como métodos no invasivos para evaluar actividad y predicción de recaída en pacientes diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal.

1.8.2. Objetivos específicos.

1. Describir las características basales de los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.
2. Establecer la sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α como predictor de actividad de la enfermedad.
3. Determinar el punto de corte apropiado de cada biomarcador para predecir actividad de la enfermedad.
4. Estimar el poder discriminativo de la calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α para predecir actividad de pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.
5. Correlacionar los resultados de los valores de calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α con la presencia de actividad en los pacientes del estudio.

1.9. Hipótesis

La calprotectina fecal, PCR sérico, y FNT α son biomarcadores de gran utilidad para evaluar actividad y recaída en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.

1.10. Variables

1.10.1. Variable independiente.

- Colitis ulcerativa y Enfermedad de Crohn.

1.10.2. Variables dependientes.

- Calprotectina fecal
- PCR sérico ultrasensible
- FNT α

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Enfermedad inflamatoria intestinal

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) comprende principalmente la colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI). Es crónica e incurable y se presenta con períodos de recaída y remisión. Es de etiología desconocida, se la describe como una enfermedad multifactorial debido a factores genéticos, inmunológicos y ambientales (Yamamoto, y otros, 2017).

Es un proceso inflamatorio, en la cual el sistema inmunitario ataca tejidos del tubo digestivo, que provoca lesiones de distinta gravedad. Al inicio, se sospecha que el cuerpo activa sus propias defensas para protegerse del ataque de un posible agente externo (virus, bacterias) esta inflamación daña todo el organismo.

Después de que los factores ambientales actúan sobre individuos con susceptibilidad genética, se lanza una respuesta inmune intestinal anormal bajo la estimulación de la flora intestinal. Actualmente las funciones de la respuesta inmune innata en la patogénesis de la respuesta intestinal han atraído mucho la atención. Se explica la inmunidad relacionada con la EII y la inmunidad adaptativa, especialmente los mecanismos inmunitarios en la patogénesis de la EII. (Huang & Chen, 2016).

Se ha logrado un progreso sin precedentes en la comprensión de la patogénesis de la EII en los últimos años, los factores clave responsables de la EII incluyen componentes genéticos, elementos ambientales, flora microbiana y respuestas inmunes. Las investigaciones futuras deben aclarar más los efectos del microbioma y el medio ambiente en la respuesta inmune, y será esencial para obtener más información sobre mecanismos y vías de como las bacterias, los virus, o incluso los hongos pueden modular de manera innata la respuesta inmune adaptativa. (Zhang & Li, 2014).

Se inicia en edades tempranas y se caracteriza de ser una enfermedad inmunológica de carácter crónico, no curable, con baja mortalidad y sintomatología intermitente en el

tiempo. El paciente tiene ausencia de síntomas en ciertos períodos de inactividad o de remisión y manifestaciones clínicas en los períodos de mayor actividad.

La incidencia mundial de la CU ha ido aumentando en los países occidentales desde la Segunda guerra mundial; ha estado aumentando en zonas de baja incidencia, en áreas de baja incidencia en Europa del Este, Asia y países en desarrollo (Kanenguiser, Goyheneche, & Filinger, 2003).

La EII se ha asociado con naciones industrializadas occidentales, la gran mayoría de los pacientes diagnosticados, atribuían su ascendencia a la herencia del norte, centro o Este de Europa. En 1960 alta incidencia en judíos, muy rara en países no industrializados, con una incidencia creciente en la migración a un entorno humano. A lo largo de los años con mayor incidencia y prevalencia en individuos con etnicidad europea, aunque también se ha reconocido presencia de EII en individuos con etnia del sur o este de Asia. En estudios epidemiológicos recientes revelan incidencia y prevalencia global de EII en países de Asia y Asia Pacífico con el rápido crecimiento socio económico (De Silva & Korzenik, 2015).

La incidencia de CU en la mayoría de países es mayor que en la EC, varía en todo el mundo de 0,1 a 16/100000 habitantes y de 0,5 a 24,5 /100000 habitantes respectivamente. La mayoría de casos son en países con mayor desarrollo industrial, de raza caucásica. Las tasas más altas en América del Norte CU: 19,2 / 100000 habitantes y EC 20,2 casos/ 100000 habitantes; Europa del Norte: CU: 11,8/ 100000 habitantes y 8,7/ 100000 habitantes en el Sur. EC: 6,3 / 100000 habitantes en el norte y 3,2 / 100000 habitantes en el sur. En el Reino Unido y Australia sigue el gradiente norte-sur, pero la incidencia va en aumento en países del sur y del este. Al igual que en Europa es más común en el norte de Estados Unidos y Canadá en comparación con la parte sur del continente, muy probable por la presencia de poblaciones amerindias. (Nacional, Instituciones, y Científicas s. f.)

La incidencia en la EC menos de 1/ 100000 habitantes en Asia y Sudamérica. 1 -3 /100000 habitantes en Europa Meridional, Sudáfrica. 16/ 100000 habitantes en Nueva

Zelandia y Australia, 14 por 100000 en Canadá. (de Silva y Korzenik 2015). El manejo del paciente depende de la gravedad de la enfermedad (Bernstein, y otros, 2009).

La prevalencia de EII ha aumentado en países en desarrollo y poblaciones no caucásicas probablemente por los factores ambientales influyendo en diferentes países. En Europa se reportó prevalencia de CU: de 505/ personas año y EC: 322/ personas año. En el norte de América se encontró CU 249/ personas año, EC 319/ personas año, hay países con crecimiento industrializado con menor cantidad de pacientes de EII que han tenido mayor prevalencia como Asia oriental 6,3/personas año. En Japón la tasa de prevalencia es de 18,12/100000 habitantes por año de CU y 5,85/100000 habitantes por año de EC. En Corea del Sur: CU: 30,87/100000 habitantes y EC: 11,24/100000 habitantes.(Nacional, Instituciones, y Científicas s. f.)

El diagnóstico de la EII debe basarse en datos clínicos, endoscópicos, histológicos, de laboratorio e imagenológicos. Una vez realizado el diagnóstico la prueba endoscópica es de valor principal para detectar y medir la inflamación intestinal, pero es muy costosa, invasiva y molesta para el paciente. Existen pruebas sencillas, seguras y económicas relacionadas con la endoscopia que pueden ser un gran apoyo para la monitorización del paciente ya diagnosticado de EII. Está un reactante de fase aguda: PCR que se sintetiza en el hígado y es un marcador serológico sensible para la inflamación. Durante la inflamación aguda el PCR puede incrementar hasta 1000 veces. Los marcadores fecales como la Calprotectina son sensibles y específicos para documentar la inflamación intestinal, pero también son útiles para la monitorización de pacientes con EII (Yamamoto, y otros, 2017).

De las diferentes citocinas proinflamatorias, el FNT (Factor de necrosis tumoral) o TNF (siglas en inglés) es el que tiene mayor importancia en la activación y mantenimiento del proceso inflamatorio. El gen del FNT está localizado en el brazo corto del cromosoma 6, entre los locus del HLA de clase I y II. La transcripción de este gen en los monocitos, los macrófagos y los linfocitos T produce la secreción de una proteína soluble inactiva que se combina para formar un trímero que es la forma activa del FNT (Hinojosa, 2000).

Hay dos receptores trans membrana para el FNT, uno de 55KDa y otro de 75KDa, que pueden ser liberados de la superficie celular por la acción de proeincinasa C, produciendo las formas solubles de los receptores del FNT que aumentan la actividad de esta citocina a bajas concentraciones del receptor. El FNT puede mediar sus efectos inflamatorios de diferentes formas y es crucial en la formación de los granulomas, desempeña un papel determinante en la patogenia de la EC. Como regulador inicial de la inflamación puede actuar sinérgicamente con el interferón gamma y la interleucina-12. Por ello la inhibición de estas citoquinas puede ser eficaz en el tratamiento de la EC (Hinojosa, 2000).

El diagnóstico temprano de la EII (CU y EC) tiene un gran impacto en el desarrollo de la enfermedad. Es la única manera de prevenir daños y secuelas en los pacientes, después del diagnóstico, la monitorización es muy importante para prevenir otras crisis y complicaciones posteriores. (Yamamoto-Furusho et al. 2017). Una combinación de observación de parámetros clínicos, análisis de laboratorio (niveles de proteína C reactiva en sangre, determinación de la Calprotectina fecal en heces), estudios de imagen (radiografía) y estudios endoscópicos (incluyendo biopsias) constituye un enfoque de ayuda a los médicos en el tratamiento de los pacientes (Dudley, Kojinkov, Baraga, Donnet, & Groß, s.f.), (Ecco-efcca, y otros, s.f.).

La comprensión de las bases inmunológicas de la enfermedad llevó a introducir terapias biológicas dirigidas a vías de respuesta inmune natural y adaptativa como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) (es decir Infliximab, IFX; Adalimumab, ADA; Golimumab, GOL; Certolizumab Pegol, CTZ; y más recientemente, antagonistas del receptor de integrinas como el Vedolizumab (VDZ) para pacientes con EII moderada a grave que son refractarios a la terapia convencional o un inhibidor de FNT. VDZ es un anticuerpo monoclonal que bloquea la integrina $\alpha 4 \beta 7$ que se expresa selectivamente por el endotelio vascular en el tracto gastrointestinal, con la introducción del mismo es crucial comprender como integrar dichas innovaciones en la práctica clínica.(Armuzzi et al. 2016).

Los pacientes con EII pueden presentar recaída de la enfermedad, con consecuencias graves, incluso en los casos de tratamiento exitoso la inflamación subclínica de la pared intestinal, que no suele detectarse con los parámetros de inflamación más utilizados en el

laboratorio, puede persistir, lo que contribuye al riesgo de recaída, Sin embargo, si se predice de manera confiable la aparición de brotes, los regímenes de tratamiento temprano pueden introducirse rápidamente, lo que lleva a una menor tasa de morbilidad (Gallo, 2014).

2.1.1. Rol de los biomarcadores en el seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) que comprende la CU y EC se caracterizan por períodos de remisión y recaídas recurrentes por lo general impredecibles, el diagnóstico y seguimiento de la EII se basa en la clínica, parámetros de laboratorio, endoscópicos y radiológicos. Un gran desafío para el médico consiste en predecir y tratar aquellos pacientes en remisión sintomática que tienen una inflamación persistente de la mucosa que aumenta el riesgo de recaída y daño posterior del tracto digestivo y hacerlo sin el uso de pruebas invasivas como la colonoscopia.

Una proporción importante de pacientes en remisión sintomática tiene evidencia de inflamación de la mucosa activa en la colonoscopia. La actividad endoscópica de la mucosa es uno de los mejores predictores de recaída clínica y predictor de la enfermedad y complicaciones (Zittan, y otros, 2015). Los marcadores de laboratorio estudiados PCR, calprotectina fecal y FNT α son útiles y deberían integrarse en el manejo integral del paciente con EII, sin que reemplacen los métodos antes utilizados (Vermeire, Van Assche, & Rutgeerts, 2006).

2.1.2. Calprotectina fecal.

La medición de la calprotectina fecal es un marcador sustituto útil de inflamación gastrointestinal. Tiene valor predictivo negativo o valor predictivo positivo en la evaluación de EII en pacientes sintomáticos, no diagnosticados y tiene alta sensibilidad para diagnosticar la enfermedad. En pacientes con EII conocida, la calprotectina fecal puede ser útil para ayudar al manejo, indicándonos datos de recaída o curación de la mucosa y permitir que la terapia se intensifique o reduzca (Amiot, y otros, 2016).

La calprotectina es una proteína de unión al calcio, se deriva de los neutrófilos, es resistente a la degradación bacteriana en el intestino y es estable en las heces hasta por 4 días, se ha comparado los marcadores fecales con los índices de actividad de la enfermedad y las evaluaciones endoscópicas/histológicas (Caproprotectina fecal relacionada con metabolitos de azt en EC., s.f.).

La calprotectina pertenece a las proteínas S100, una familia de proteínas que comparte un motivo común hélice-bucle-hélice de unión a Ca^{2+} , denominado mano EF, S100A8-S100A9 forman el heterooligómero calprotectin, el S100A8 comprende 93 residuos de aminoácidos y tiene un residuo molecular de 10,8 kDa, mientras que el S100A9 comprende 113 residuos de aminoácidos y tiene una masa molecular de 13,2 kDa. Representa el 60% de la proteína total del citosol, tienen actividad antimicrobiana, compitiendo por el zinc e inhibiendo las enzimas dependientes del zinc (Gallo, 2014).

Este marcador fecal tiene varias características de una prueba no invasiva para detectar inflamación intestinal, es simple, confiable y de bajo costo. Su utilidad para diferenciar enfermedades inflamatorias del intestino de las condiciones funcionales como el síndrome de intestino irritable está bien documentada. La calprotectina fecal se correlaciona con la actividad endoscópica de la EII. Una concentración baja de calprotectina fecal predice la persistencia de la remisión clínica de la EII (Sipponen & Kolho, 2015).

La calprotectina fecal también podría ser útil para controlar los pacientes con EII en tratamiento (Wei et al. 2018), para predecir el riesgo de recurrencia de la enfermedad activa antes de la recaída clínica. La sensibilidad y especificidad de las pruebas de calprotectina fueron 93% y 96% respectivamente, Utilizando como prueba de detección para decidir sobre la necesidad de endoscopia resultando una reducción de 67% de pacientes que requieran endoscopia (Burri & Beglinger, 2014).

La calprotectina fecal es confiable para la detección de la inflamación de la mucosa colónica en la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn. (Zittan, Kelly, Gralnek, Silverberg, & Steinhart, 2018).

Existen varias tecnologías que miden el nivel de calprotectina en las muestras de heces, pruebas de laboratorio totalmente cuantitativas, pruebas rápidas completamente cuantitativas y pruebas de punto de atención semicuantitativas, la calprotectina se excreta en exceso en el lumen intestinal en los procesos inflamatorios, por lo tanto nos ayuda a distinguir entre enfermedades inflamatorias del intestino y las enfermedades no inflamatorias del intestino (NICE - National Institute for Health and Care Excellence., 2013).

Existe evidencia de un Grupo de evaluación externa en Gran Bretaña (2010) que evaluó la calidad de las pruebas y resumió 5 revisiones sistemáticas concluyendo que la calprotectina fecal es una herramienta útil, ya que ésta se desempeña bien en distinguir la enfermedad orgánica del intestino de la enfermedad intestinal funcional. La sensibilidad y la especificidad superaron el 80% a un nivel de corte de 50 microgramos/gramo (NICE - National Institute for Health and Care Excellence., 2013).

2.1.3. PCR sérico

Es un reactante de fase aguda, forma parte de la respuesta del organismo ante situaciones muy variadas, como la infección, la inflamación y la necrosis, La concentración sérica de estas proteínas volverá a sus valores normales una vez que se solucionó lo que desencadenó su activación. En la EII la presencia de focos de inflamación intestinal activa los reactantes de fase aguda y la migración de leucocitos hacia el intestino afectado, esto se traduce en la producción de múltiples proteínas que podrían detectarse en el suero o en las heces (Barreiro De Acosta & Macías, 2007).

La PCR es una proteína pentamérica compuesta de 5 monómeros. La PCR tiene vida media de 19 horas se produce en el hepatocito en escasa cantidad en circunstancias normales (menos de 1 mg/L) y se libera bajo condiciones inflamatorias. En fase aguda de EII las concentraciones van de 5- 200 mg/L de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, de la extensión, además de otras variables que afectan la capacidad de producir PCR como es status nutricional, índice de masa corporal, función hepática y polimorfismos genéticos (El, Clínico, & López, 2016).

En el caso de la EC activa la PCR es más sensible y se eleva más que en la CU, esto es debido a que la inflamación del intestino en EC es más profunda y los niveles de IL6 (interleucina tipo 6) más elevados. En la CU estudios previos muestran que la concentración de PCR se correlaciona con la extensión y la severidad de la enfermedad y mostrando que los pacientes con CU que presentaban aumento de PCR tenían un brote de moderado a severo que superaba la flexura izquierda (del colon) (El, Clínico, & López, 2016).

Una correlación lineal de PCR con el score clínico se encontró para todas las extensiones de CU, excepto para la proctitis. En pacientes bajo terapia inmunosupresora para EC, la PCR elevada (mayor de 5mg/L) o un recuento de plaquetas elevado (mayor de 298000/L) al momento de retiro de azatioprina fue predictivo de un futuro fracaso de Infliximab (fármaco biológico para tratamiento de EII), Aunque no es muy sensible varios estudios han mostrado que elevación de PCR puede predecir recurrencias en la EC. Un estudio reciente relacionó las concentraciones séricas de PCR con la respuesta a la terapia con Infliximab en la EC. La normalización temprana de PCR se correlacionó con la respuesta a largo plazo y un aumento sostenido de la concentración de PCR en pacientes con Infliximab se correlacionó con pérdida de respuesta al tratamiento. (El, Clínico, & López, 2016)

La actividad de la enfermedad que persiste se asocia con un mal pronóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), El monitoreo de pacientes con intención de suprimir la inflamación subclínica ha surgido como un concepto de tratamiento.; el monitoreo endoscópico es invasivo y requiere muchos recursos por lo que se ha buscado marcadores válidos de actividad de la enfermedad, entre estos está la Proteína C Reactiva (PCR) (Mosli, y otros, 2015).

2.1.4. Factor de necrosis tumoral-ALFA (FNT α)

El Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α) es una citoquina que produce varias células del sistema inmune principalmente macrófagos y monocitos. Fue descubierta por William Coley Padre de la inmunología del cáncer que observó la capacidad que tenía esta molécula para producir necrosis de tumores motivo por el que recibió este nombre (MiSistemaInmune, 2017).

Entre sus funciones, cuando se produce un daño tisular o una infección, el TNF α desarrolla una acción pro inflamatoria tanto por sí mismo como a través de la regulación de otros mediadores inflamatorios como las interleucinas 1 y 6. Esta acción se produce a dos niveles: celular donde favorece el reclutamiento de linfocitos y neutrófilos, así como el reconocimiento de antígeno; a nivel tisular produce la remodelación y recuperación de los tejidos, Cuando el sistema inmune funciona correctamente el TNF α trabaja de manera beneficiosa para proteger al organismo, Alteraciones en los niveles TNF α pueden dar lugar a patologías (MiSistemaInmune, 2017).

Entre las diferentes citocinas proinflamatorias, el FNT es el que parece tener mayor importancia en la activación y mantenimiento del proceso inflamatorio. El gen del FNT está localizado en el brazo corto del cromosoma 6, entre los locus del HLA de clase I y II. La transcripción de este gen en los monocitos, los macrófagos y los linfocitos T produce la secreción de una proteína soluble inactiva que se combina entre sí para formar un trímero que es la forma activa del FNT, hay 2 receptores transmembrana para el FNT que pueden ser liberados de la superficie celular por acción de la proteincinasa C, produciendo las formas solubles de los receptores del FNT (Hinojosa, 2000).

El FNT puede mediar los efectos inflamatorios de diferentes formas, siendo crucial en la formación de granulomas y con un papel determinante en la patogenia de la EC, actúa sinérgicamente con el Interferón gamma y la interleucina 12 por ello la inhibición de estas citocinas puede ser eficaz en el tratamiento de la EC, Los efectos del FNT varían de acuerdo con las células diana donde actúan como pro inflamatorios, activan los macrófagos favoreciendo la liberación de citocinas como la IL1 IL 12 o quimiocina IL8. Así facilitan la adhesión endotelial molecular, activa los fibroblastos, facilitando la liberación de los reactantes de fase aguda, como la PCR y la síntesis de metaloproteinasa e inhibiendo la producción de colágeno, aumenta la permeabilidad intestinal alterando la función de barrera del epitelio (Hinojosa, 2000).

En la EC el FNT α inicia la respuesta de la defensa ante una lesión local, como resultado de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas el nivel de FNT α aumenta en el suero y la mucosa de los pacientes con EC y es un factor desencadenante y mediador de reacciones positivas y negativas (Thomson, Gupta, & Freeman, 2012).

El FNT es una citoquina pleiotrópica y un regulador maestro del sistema inmunológico, la mayoría de las células muestran cierta capacidad de respuesta del TNF, tiene funciones homeostáticas beneficiosas, como los mecanismos de defensa del huésped contra patógenos intracelulares, pero en altas concentraciones el FNT puede ser perjudicial y promover la inflamación y la lesión de los órganos (Steeland, Libert, & Vandenbroucke, 2018).

2.2. Referentes empíricos

En el año 2018 se realizó un estudio longitudinal de la Universidad de Minitoba, Canadá donde se ha evaluado exhaustivamente los posibles factores de exacerbación de los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con o sin inflamación asociada, incluyendo el funcionamiento psicológico, las comorbilidades de salud y la adherencia a la medicación. El estudio se realizó de junio del 2015 hasta mayo del 2017. La inflamación intestinal se identificó a través de la Calprotectina fecal (nivel positivo mayor a 250 ug/g de heces).

Hubo 155 participantes inscritos con EII confirmada 66,5 (103/155) con enfermedad de Crohn Y 33,5% (52/155) con colitis ulcerosa, de los cuales 98,7% (153/155) completaron el estudio. Durante 1 año 47,7% (74/155) participantes experimentaron exacerbación de los síntomas (Witges, y otros, s.f.).

En Octubre del 2018 se publicó un estudio sobre el rendimiento de las pruebas caseras de calprotectina fecal como factor predictivo de curación de la mucosa para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Este estudio prospectivo incluyó pacientes con EII en remisión clínica, calprotectina fecal se evaluó utilizando tanto la prueba de laboratorio (Quantum blue calprotectin blue test) como la prueba casera (IBDoc), la correlación entre las dos se realizó mediante el método de Pearson y los pacientes llenaron un formulario. Se incluyeron 51 pacientes con EII, la correlación entre las dos pruebas fue buena ($r: 0,776$, p menor de $0,0001$, Después de la prueba, al 56% de los pacientes les resultó fácil realizar IBDoc y el 96 estaba satisfecho (Wei, Tung, Weng, & Wong, 2018).

De estudios recientes la calprotectina fecal aparece como un marcador prometedor capaz de predecir una recaída de la EII. Tibble et al, informaron que en 80 pacientes con EII en remisión clínica, las pruebas de calprotectina fecal basal de 50 mg/g (250 ug/g) o más predijeron un riesgo 13 veces mayor de recaída dentro de un año (Gallo, 2014).

En otro estudio Costa et al incluyeron 38 pacientes con CD y 41 pacientes con CU en remisión, los valores basales de calprotectina fecal de 150 ug/g o más fueron predictivos de una recaída en el próximo año. Encontraron una alta sensibilidad para CD (87%) Y CU (89%) mientras que la especificidad fue mucho menor en CD (43%) en comparación de CU (82%). También en este estudio se mencionó al PCR y VSG no fueron predictivos de recaída (Gallo, 2014).

En American Journal of Gastroenterology del 2015 fue publicado un artículo: “Proteína C Reactiva, calprotectina fecal y lactoferrina fecal para la detección de la actividad endoscópica en pacientes con enfermedad Inflamatoria intestinal sintomática: una revisión sistemática y un metaanálisis. Se realizaron búsquedas en la base de datos en el 2014 para estudios de cohortes y casos y controles que evaluaron la precisión diagnóstica del PCR, la CF y Lactoferrina fecal (SL) y usaron la endoscopia como estándar de referencia en pacientes con síntomas compatibles con IBD activa,

Las sensibilidades y especificidades se agruparon para generar estimaciones de propiedades operativas para cada prueba. Los resultados fueron: 19 estudios (n # 2499 pacientes) elegibles. Las estimaciones combinados de sensibilidad y especificidad para PCR, CF Y SL fueron 0,49 (intervalo de confianza (IC) del 95% 0,34- 0,64) y 0,93 (IC del 95% 0,72-0,96), 0,88 (IC del 95% 0,84-0,90) y 0,73% (IC del 95% 0,66- 0,79), y 0,82 (IC del 95% 0,73- 0,88) y 0,79 (IC del 95% 0,62- 0,89) respectivamente. CF fue l más sensible que PCR en ambas enfermedades y fue más sensible en la CU que en la EC. Se concluye que PCR, CF y SL son marcadores útiles, su valor en el manejo de pacientes individuales se debe considerar en contextos clínicos específicos (Mosli, y otros, 2015).

El principio de una respuesta antitumoral del sistema inmunitario en vivo ha sido reconocido hace 100 años por el médico William B Coley Hace unos 30 años se identificó una citocina soluble denominada Factor de necrosis tumoral (FNT) que se produce al ser activada por el sistema inmunitario, capaz de ejercer una citotoxicidad en muchas líneas de células tumorales y causar necrosis tumoral en ciertos modelos de

animales. En 1984 se clonó el ADN de FNT α , se realizó la homología estructural y funcional con linfotoxina y varios años más tarde se identificaron 2 receptores de membrana cada uno capaz de unirse a ambas citoquinas, Posteriormente se reconoció que FNT es el miembro prototípico de una gran familia de citoquinas (Wajant, Pfizenmaier, & Scheurich, 2003).

Un estudio realizado en la India para comparar niveles CF con tasa de sedimentación globular y la proteína C reactiva (PCR) como marcadores no invasivos de EII y correlacionar con la extensión de la enfermedad, la actividad clínica y la gravedad endoscópica. Se observaron los registros de los exámenes realizados y colonoscopia en un periodo de 2 semanas entre 2012 y 2014 < 63 pacientes CU 32 Y EC 31 los estudios de laboratorio se compararon con la colonoscopia para ver la inflamación. Los resultados fueron: pacientes de CU tuvieron niveles más altos de CF que aquellos con EC (mediana 800 mcg/g vs 600 mcg/g respectivamente. $p=0,04$). Los niveles de PCR se relacionan con la CF ($r=0,4$ $p= < 0,001$, los pacientes con CU con evidencia endoscópica de inflamación más de 85 CF >200/g, El nivel de la calprotectina se relaciona con la PCR, se relaciona con la actividad clínica y endoscópica pero no con la extensión de la enfermedad. El mejor nivel de corte de CF > 800 mcg/g para diferenciar activos y CU inactivos (Samant, y otros, 2015).

2.3. Fundamentación legal

El marco legal que respalda los proyectos de investigación en el Ecuador está regido bajo la Ley de Educación Superior, que es un instrumento legal introducido en las leyes ecuatorianas en el año 2010. Esta ley recoge una serie de normativas que comprenden los derechos y obligaciones tanto de los profesores o profesoras e investigadores o investigadoras de las universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores tecnológicos, técnicos y pedagógicos; y conservatorios, en éste se incluyen las diferentes denominaciones a los aspectos esenciales que atañen el ámbito educativo, queda expresado en su Art. 350 que el Sistema de Educación Superior tiene como finalidad la formación académica y profesional con visión científica y humanista; la investigación científica y tecnológica; la innovación, promoción, desarrollo y difusión de los saberes y

las culturas; la construcción de soluciones para los problemas del país, en relación con los objetivos del régimen de desarrollo.

Los proyectos en investigación de salud en el Ecuador se rigen por el Reglamento de Proyectos en Investigación de Salud en su Acuerdo Ministerial 66 en el año 2008 donde contempla los objetivos de la investigación; así como, normas que internacionalmente han sido aceptadas y que tienen relación con la observancia de todos los aspectos técnicos, científicos y éticos que conlleva la responsabilidad personal e institucional para la ejecución de investigaciones en salud.

Además, el estudio se enmarca en las leyes y reglamentos de la nueva Constitución del Ecuador, que resguardan la intimidad del individuo pero que favorecen la investigación científica para el mejoramiento de la atención en las instituciones del país, considerando los principios éticos que rigen la investigación con seres humanos, la deontología médica; y las leyes de la República del Ecuador.

CAPITULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Materiales

3.1.1. Localización.

El trabajo se realizó en el hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, ubicado en la avenida 25 de Julio de la ciudad de Guayaquil.

3.1.2. Lugar de la investigación.

Unidad Técnica de Gastroenterología.

3.1.3. Periodo de investigación.

El período de investigación estuvo comprendido desde el mes de Enero del 2016 hasta el mes de Diciembre del 2018.

3.1.4. Recursos a emplear.

3.1.4.1. Recursos humanos.

- Investigador.
- Tutor

3.1.4.2. Recursos físicos.

- Historias clínicas de los pacientes.
- Libros y Revistas de Gastroenterología, Medicina Interna.
- Bibliografía de internet.
- Laptop, Impresora, papel bond, agenda, bolígrafos.

3.1.5. Universo y muestra.

3.1.5.1. Universo.

La población comprende todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), atendidos en la unidad técnica de gastroenterología durante el período de Enero 2016 hasta Diciembre 2018.

3.1.5.2 Muestra.

La población de estudio comprende a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal atendidos en el período de Enero del 2016 hasta Diciembre del 2018. El tamaño de la muestra es de 43 pacientes tomados de acuerdo con los criterios de inclusión.

3.1.6. Criterios de inclusión/ exclusión.

3.1.6.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (clínica, endoscópicamente y biopsia).
- Pacientes en controles periódicos (exámenes de laboratorio, estudios endoscópicos e histología)
- Pacientes en tratamiento de la enfermedad.

3.1.6.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que abandonó tratamiento.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin seguimiento clínico completo registrados en las fichas médicas archivadas en el hospital de especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo.
- Pacientes con diagnóstico dudoso de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes con resección intestinal.

3.2. Métodos

3.2.1. Tipo de investigación.

- Según la planificación de toma de datos: Retrospectivo.
- Según el número de ocasión que se miden las variables: Transversal.
- Según el número de variables de interés: Analítico.

3.2.2. Diseño de investigación

No experimental.

3.2.3. Nivel de investigación

Relacional.

3.2.4. Operacionalización de equipos e instrumentos

La información para el estudio se obtuvo mediante una ficha de recolección de datos en la cual se incluyeron las variables de interés, así como en una revisión no sistemática de la literatura científica. La recolección de datos se llevó a cabo de sistema informático AS 400 con pacientes atendidos entre el mes de enero 2016 hasta diciembre 2018. La recolección de datos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se realizó del sistema AS 400 previo a las respectivas autorizaciones.

Los datos recopilados incluyeron sexo, edad, ubicación, tipo, manifestación clínica, comorbilidades. Los datos de laboratorio incluidos fueron proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral (FNT) y Calprotectina fecal. Para determinar la actividad endoscópica en EC se tomó en cuenta según los criterios del endoscopista como actividad leve, moderada y grave, en base a los hallazgos típicos como lesiones aftosas, nodularidad, eritema, ulceraciones, estenosis y extensión de la actividad, definiendo la actividad de los brotes según la clasificación de Montreal. Para los pacientes con CU la actividad endoscópica se definió de acuerdo con la puntuación endoscópica de Mayo en las siguientes categorías:

Tabla 1. *Escala de mayo*

Puntos	Lesiones
0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)
2	Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones)
3	Enfermedad grave (hemorragia espontánea, ulceraciones)

Fuente: Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”.

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

3.2.5. Análisis de la información

El análisis e interpretación de los resultados obtenidos se realizó mediante la aplicación de pruebas no paramétricas para las variables categóricas y con ello se elaboró un modelo conceptual que describió e interpretó dicha realidad; para las variables

numéricas se utilizaron pruebas paramétricas como sensibilidad, especificidad, curvas ROC, área bajo la curva y prueba de T-student. La elaboración de tablas y representaciones gráficas mediante aplicación de estadística descriptiva permitieron simplificar la complejidad de los datos obtenidos y las generalizaciones de los mismos. Se empleó estadística inferencial con el uso del "Programa Estadístico para Ciencias Sociales" (SPSS) versión 22 donde se aplicó estadística inferencial de correlación y valor de $p < 0,05$ para medidas de significancia estadística.

La media $\pm$ desviación estándar se calculó para las variables cuantitativas. La prueba de T-Student para muestras independientes se empleó para establecer las diferencias significativas de las variables cuantitativas del estudio. Los valores de p se consideraron estadísticamente significativos si eran menores a 0,05. La precisión de cada biomarcador se evaluó por el área bajo la curva ROC (Receptor Operating Characteristic, AUC). Se identificó el mejor valor de corte para cada biomarcador; para ello, se calcularon la sensibilidad y la especificidad. Considerándose un área bajo la curva (ABC) excelentes o aceptable mayor a 80%.

3.2.6. Aspectos éticos y legales

El estudio se enmarca en las leyes y reglamentos de la nueva Constitución del Ecuador, que resguardan la intimidad del individuo pero que favorecen la investigación científica para el mejoramiento de la atención en las instituciones del país. Se tuvieron en cuenta los principios éticos que rigen la investigación con seres humanos, la deontología médica; y las leyes de la República del Ecuador. El estudio que se realizó, no transgrede los derechos de las pacientes, debido a que en ningún momento viola su privacidad pues no se tomaron nombres de los mismos; por otro lado, la observación se rigió según las normas de buena práctica médica.

3.2.7. Cuadro de Operacionalización de las variables

Tabla 2. Operacionalización de las variables

VARIABLE	INDICADOR	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
Variables Dependientes			
Calprotectina Fecal	Examen de Laboratorio en Heces	Positivo mayor de 250 ug/g Negativo menor de 250 ug/g	Numérica discreta
Factor de Necrosis Tumoral Alfa	Examen de Laboratorio en Sangre	Rango normal de FNT α 4,60-12,40	Numérica discreta
PCR Sérico	Examen de Laboratorio en Sangre	Positivo: Mayor de 1	Numérica discreta
Colonoscopia	Estudio Endoscópico	Signos de actividad leve-moderada-severa	Categórica ordinal
Variables Independientes			
Colitis ulcerativa	Historia clínica	Mayo Score: 1 punto 2 puntos 3 puntos	Categórica ordinal
Enfermedad de Crohn	Historia clínica	Actividad endoscópica: Leve Moderado Severo	Categórica Ordinal
Variable No Interviniente			
Edad	Filiación del paciente	Menores de 15 años 16-30 31-65	Numérica continua
Sexo	Filiación del paciente	Masculino Femenino	Categórica nominal

Fuente: Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”.

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

CAPÍTULO IV

4. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

4.1. Resultados

Tabla 3. Características basales.

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Colitis ulcerativa	31	72,1
Enfermedad de Crohn	12	27,9
Edad	Media: 44,44	DE: $\pm 14,393$
< 20 años	2	4,7
20-40 años	14	32,6
41-60 años	22	51,2
> 60 años	5	11,6
Sexo		
Masculino	24	55,8
Femenino	19	44,2
Total	43	100
Actividad de la enfermedad		
Con actividad endoscópica	15	35
Sin actividad endoscópica	28	65
Total	43	100
Enfermedad de Crohn	Frecuencia	Porcentaje
Leve	1	11
Moderada	5	56
Severa	3	33
Total	9	100
Colitis ulcerosa (Mayo Score)	Frecuencia	Porcentaje
1 punto	1	17
2 puntos	3	50
3 puntos	2	33
Total	6	100

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Interpretación: Se incluyeron 43 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales el 72,1% (31) tuvieron diagnóstico de colitis ulcerativa y el 27,9% (12) diagnóstico de enfermedad de Crohn. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1. La edad media fue de 44,44 años (rango 16-78 años), el grupo etario de 41-60 años fue el de mayor frecuencia (51,2%). El 55,8% de todos los pacientes eran hombres y el 44,2% fueron mujeres. El 35% de los pacientes tenían actividad endoscópica. Los pacientes con EC tenían actividad endoscópica leve en el 11% de los casos, enfermedad moderada en el 56% y el 33% de los pacientes tenían actividad endoscópica severa. Los pacientes con CU, presentaron actividad de acuerdo a la escala de Mayo: 1 punto (17%), 2 puntos (50%) y 3 puntos (33%).

Tabla 4. Comparación de los valores medios de los biomarcadores serológicos en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn con y sin actividad.

Colitis ulcerativa			
Biomarcador	Con actividad	Sin actividad	p-valor
Calprotectina fecal	502,07 ± 4,89	77,53 ± 5,84	0,0001
PCR	7,21 ± 6,920	3,12 ± 2,36	0,011
FNT	22,43 ± 7,22	12,53 ± 0,38	0,02
Enfermedad de Crohn			
Biomarcador	Con actividad	Sin actividad	p-valor
Calprotectina fecal	535,33 ± 33	130,66 ± 93	0,011
PCR	10,66 ± 75	4,5 ± 04	0,047
FNT	39,5 ± 52	8,5 ± 13	0,04

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Interpretación: La tabla 2 demuestra el promedio de calprotectina fecal, PCR y del FNTα en el grupo de pacientes con actividad y sin actividad endoscópica, tanto en los pacientes con colitis ulcerativa (CU) y con enfermedad de Crohn (EC), evidenciando que al comparar los valores medios de los marcadores serológicos antes mencionados entre pacientes con y sin actividad endoscópica se demostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En pacientes con colitis ulcerativa con actividad endoscópica el promedio de calprotectina fecal fue de 502,07 que indica niveles elevados del biomarcador y en el grupo sin actividad endoscópica, el promedio del biomarcador disminuye significativamente a 77,53 puntos, demostrado que la calprotectina fecal es un marcador que puede ayudar a predecir actividad endoscópica. El promedio de PCR fue de 7,21 que indica niveles elevados del biomarcador y en el grupo sin actividad endoscópica, el promedio del biomarcador disminuye significativamente a 3,12 puntos, demostrado que el PCR es un marcador que puede ayudar a predecir actividad endoscópica. El promedio del FNTα fue de 22,43 que indica niveles elevados del biomarcador y en el grupo sin actividad endoscópica, el promedio del biomarcador disminuye significativamente a 12,53 puntos, demostrado que el FNTα es un marcador que puede ayudar a predecir actividad endoscópica.

En pacientes con enfermedad de Crohn con actividad endoscópica el promedio de calprotectina fecal fue de 535,33 que indica niveles elevados del biomarcador y en el grupo sin actividad endoscópica, el promedio del biomarcador disminuye

significativamente a 130,66 puntos, demostrado que la calprotectina fecal es un marcador que puede ayudar a predecir actividad endoscópica. El promedio de PCR fue de 10,66 que indica niveles elevados del biomarcador y en el grupo sin actividad endoscópica, el promedio del biomarcador disminuye significativamente a 4,5 puntos, demostrado que el PCR es un marcador que puede ayudar a predecir actividad endoscópica. El promedio del FNT fue de 39,5 que indica niveles elevados del biomarcador y en el grupo sin actividad endoscópica, el promedio del biomarcador disminuye significativamente a 8,5 puntos, demostrado que el FNT α es un marcador que puede ayudar a predecir actividad endoscópica.

Se utilizó la prueba de T-Student para muestras independientes para establecer si los biomarcadores (calprotectina fecal, PCR y FNT α) tienen un impacto positivo sobre la predicción de actividad endoscópica en pacientes con CU y EC y a su vez determinar si se produjo una disminución significativa de sus valores séricos y fecales en presencia y ausencia de actividad de la enfermedad.

El análisis estadístico demostró un p-valor inferior al nivel de significancia (0,05) cuando se compararon ambos promedios (con actividad y sin actividad), lo cual demuestra que si existen diferencias significativas porque se produjo una disminución significativa de los promedios de cada biomarcador permitiendo establecer que ayudan con la predicción de actividad endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal. Por lo tanto, se comprueba la hipótesis de la investigación que establece que “La calprotectina fecal, PCR sérico y FNT α son biomarcadores de gran utilidad para evaluar actividad en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal” ya que la probabilidad obtenida del p-valor fue $< 0,05$ cuando se compararon los promedios en el grupo con y sin actividad.

Tabla 5. Sensibilidad, Especificidad, área bajo la curva y mejor punto de corte de calprotectina fecal, PCR y factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa				
Biomarcador	ABC	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Calprotectina fecal	0,979	245,33	0,85	0,88
PCR	0,807	5,11	0,42	0,88
FNT	0,613	12,87	0,35	0,82
Enfermedad de Crohn				
Biomarcador	ABC	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Calprotectina fecal	0,889	251,72	0,66	0,83
PCR	0,792	5,51	0,83	0,66
FNT	0,831	10,67	0,83	0,66

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Interpretación: La tabla 3 muestra la precisión de los biomarcadores serológicos, evaluada por el ABC, sensibilidad, especificidad y mejor punto de corte, para determinar la actividad endoscópica tanto en la colitis ulcerativa como en la enfermedad de Crohn.

En el grupo de colitis ulcerativa, el área bajo la curva (ABC) de la concentración de la calprotectina fecal fue de 0,979 y su intervalo de confianza al 95% fue de 0,801-0,983, lo cual indica que el ABC se encuentra muy cercana a la discriminación perfecta (ABC=1,00), por lo tanto se considera un test diagnóstico con una capacidad aceptable de discriminar pacientes con y sin actividad endoscópica. La calprotectina fecal tiene una mayor área bajo la curva con un punto de corte de 245,33 como el punto que tiene mayor balance entre sensibilidad y especificidad. El PCR y el FNT α tienen un área bajo la curva menor en comparación a la calprotectina fecal con un punto de corte de 5,11 y 12,87 como el de mayor balance entre sensibilidad y especificidad.

En el grupo de enfermedad de Crohn, el área bajo la curva (ABC) de la concentración de la calprotectina fecal fue de 0,889 y su intervalo de confianza al 95% fue de 0,808-0,913, lo cual indica que el ABC se encuentra cercana a la discriminación perfecta (ABC=1,00), por lo tanto, se considera un test diagnóstico con una capacidad moderadamente aceptable de discriminar pacientes con y sin actividad endoscópica. La calprotectina fecal tiene una mayor área bajo la curva con un punto de corte de 251,72 como el punto que tiene mayor balance entre sensibilidad y especificidad. El PCR y el

FNT α tienen un área bajo la curva menor en comparación a la calprotectina fecal con puntos de corte de 5,51 y 10,67 como el de mayor balance entre sensibilidad y especificidad. La calprotectina fecal, individualmente, mostró el ABC más alto de 0,979 (CU) y de 0,889 (EC), por lo tanto, tiene mejor capacidad discriminativa que el PCR y el FNT-alfa.

En el grupo de colitis ulcerativa, la sensibilidad de la calprotectina fecal fue del 85%, lo cual indica que de cada 100 personas que dieron actividad con la endoscopia (patrón de oro), la calprotectina fecal detectó también como actividad al 85%. La especificidad de la calprotectina fue de 88%, lo cual indica que de cada 100 personas que salieron sin actividad con la endoscopia (patrón de oro), la calprotectina fecal detectó sin actividad al 88%. De esta forma se estima que calprotectina fecal es una prueba moderadamente buena para predecir que una persona si tiene actividad debido a su valor moderado de sensibilidad y moderadamente buena para establecer que no tiene actividad debia a su baja especificidad. Por lo tanto debido a su especificidad del 85% y sensibilidad del 88% se concluye que la determinación de calprotectina fecal es una prueba moderadamente buena para predecir actividad en pacientes con colitis ulcerativa.

En el grupo de colitis ulcerativa, la sensibilidad del PCR fue del 42%, lo cual indica que de cada 100 personas que dieron actividad con la endoscopia (patrón de oro), el PCR detectó también como actividad al 42%. La especificidad del PCR fue de 88%, lo cual indica que de cada 100 personas que salieron sin actividad con la endoscopia (patrón de oro), el PCR detectó sin actividad al 88%. De esta forma se estima que el PCR es una prueba mala para predecir que una persona tiene actividad debido a su valor bajo de sensibilidad y moderadamente buena para establecer que no tiene actividad debido a su moderada especificidad. Por lo tanto debido a su especificidad del 88% y sensibilidad del 42% se concluye que la determinación de PCR es una prueba regular para predecir actividad en pacientes con colitis ulcerativa.

En el grupo de colitis ulcerativa, la sensibilidad del FNT α fue del 35%, lo cual indica que de cada 100 personas que dieron actividad con la endoscopia (patrón de oro), el FNT α detectó también como actividad al 35%. La especificidad del FNT α fue de 82%, lo cual indica que de cada 100 personas que salieron sin actividad con la endoscopia (patrón de oro), el FNT α detectó sin actividad al 82%. De esta forma se estima que el FNT α es una

prueba muy mala para predecir que una persona si tiene actividad debido a su valor bajo de sensibilidad y moderadamente buena para establecer que no tiene actividad debía a su moderada especificidad. Por lo tanto debido a su especificidad del 82% y sensibilidad del 35% se concluye que la determinación del FNT α es una prueba no tan buena para predecir actividad en pacientes con colitis ulcerativa.

En el grupo de enfermedad de Crohn, la sensibilidad de la calprotectina fecal fue del 66%, lo cual indica que de cada 100 personas que dieron actividad con la endoscopia (patrón de oro), la calprotectina fecal detectó también como actividad al 66%. La especificidad de la calprotectina fue de 83%, lo cual indica que de cada 100 personas que salieron sin actividad con la endoscopia (patrón de oro), la calprotectina fecal detectó sin actividad al 83%. De esta forma se estima que la calprotectina fecal es una prueba no muy buena para predecir que una persona tiene actividad debido a su bajo valor de sensibilidad y moderadamente buena para establecer que no tiene actividad debía a su moderada especificidad. Por lo tanto debido a su especificidad del 83% y sensibilidad del 66% se concluye que la determinación de calprotectina fecal es una prueba no tan buena para predecir actividad en pacientes con enfermedad de Crohn.

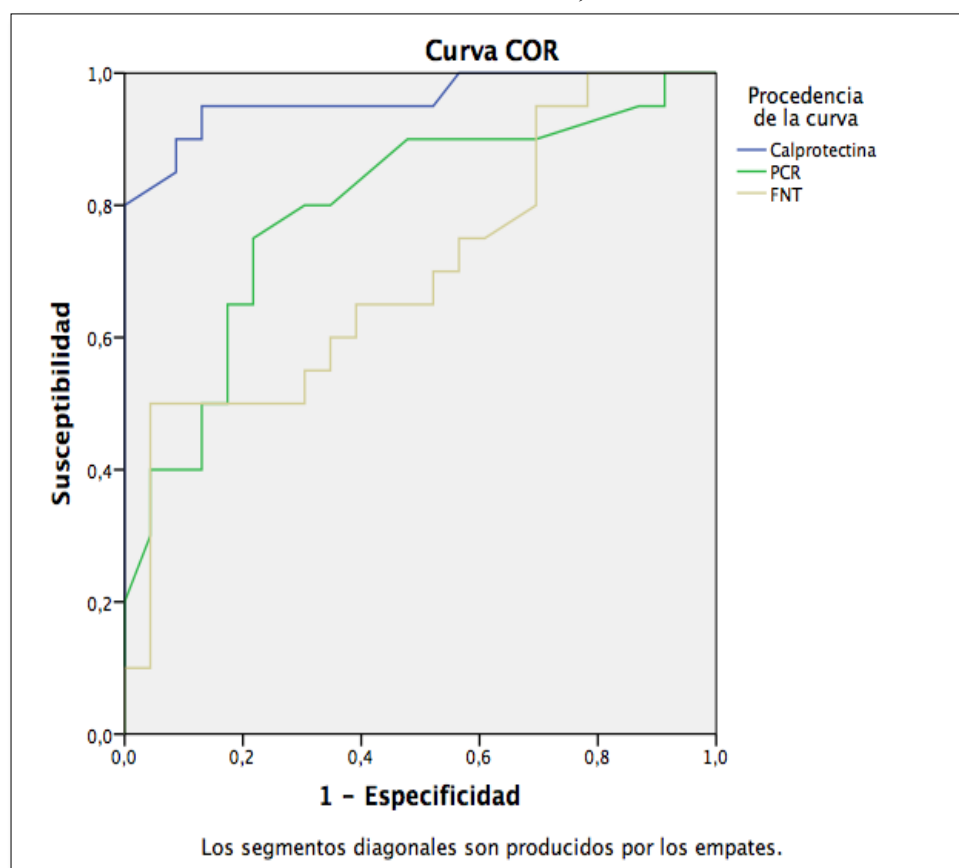
En el grupo de enfermedad de Crohn, la sensibilidad del PCR fue del 83%, lo cual indica que de cada 100 personas que dieron actividad con la endoscopia (patrón de oro), el PCR detectó también como actividad al 83%. La especificidad del PCR fue de 66%, lo cual indica que de cada 100 personas que salieron sin actividad con la endoscopia (patrón de oro), el PCR detectó sin actividad al 66%. De esta forma se estima que el PCR es una prueba moderadamente buena para predecir que una persona tiene actividad debido a su moderado valor de sensibilidad y pobre para establecer que no tiene actividad debido a su baja especificidad. Por lo tanto debido a su especificidad del 66% y sensibilidad del 83% se concluye que la determinación de PCR es una prueba no tan buena para predecir actividad en pacientes con enfermedad de Crohn.

El análisis estadístico demuestra que la determinación del FNT α en pacientes con enfermedad de Crohn no es una prueba fiable para predecir actividad de la enfermedad debido a que su sensibilidad es importante (83%) y especificidad baja (66%).

Tabla 6. Determinación del poder discriminativo de la calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α para predecir actividad de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	IC al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Calprotectina	0,960	0,030	0,0001	0,902	1,000
PCR	0,793	0,071	0,001	0,654	0,933
FNT	0,700	0,082	0,025	0,540	0,860

Ilustración 1. Curva ROC y área bajo la curva de la calprotectina fecal, PCR sérico ultrasensible, FNT α .



Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Interpretación: El área bajo la curva (ABC) de la concentración de PCR fue de 0,793 y su intervalo de confianza al 95% fue de 0,654-0,933, lo cual indica que el ABC se encuentra no tan cercana a la discriminación perfecta (ABC=1,00), por lo tanto, se considera un test diagnóstico con una capacidad regular para discriminar pacientes con y sin actividad. El área bajo la curva (ABC) de la concentración de FNT α fue de 0,700 y su

intervalo de confianza al 95% fue de 0,540-0,860, lo cual indica que el ABC se encuentra distante a la discriminación perfecta ($ABC=1,00$), por lo tanto se considera un test diagnóstico con una capacidad mala para discriminar pacientes con y sin actividad.

El área bajo la curva (ABC) de la concentración de la calprotectina fecal fue de 0,960 y su intervalo de confianza al 95% fue de 0,902-1,0, lo cual indica que el ABC se encuentra muy cercana a la discriminación perfecta ($ABC=1,00$), por lo tanto también se considera un test diagnóstico con una capacidad excelente de discriminar pacientes con y sin actividad. La calprotectina, individualmente, mostró el ABC más alto de 0,960 por lo tanto tiene mejor capacidad discriminativa que el PCR y el FNT α .

Se dibujó una curva ROC para determinar un punto de corte apropiado de cada prueba diagnóstica (calprotectina fecal, PCR, FNT α) combinadas en una sola ilustración. Se observa que la calprotectina fecal tiene una mayor área bajo la curva con un punto de corte de 245,33 (CU) y 251,72 (EC) como los puntos que tiene mayor balance entre sensibilidad y especificidad para cada grupo de pacientes. El PCR y el FNT α tienen un área bajo la curva menor en comparación a la calprotectina fecal con puntos de corte de 5,11 y 12,87 como el de mayor balance entre sensibilidad y especificidad para el grupo de colitis ulcerativa y de 5,51 y 0,831 para el grupo de enfermedad de Crohn.

4.2. Discusión

Esta investigación evaluó la precisión de dos biomarcadores serológicos y uno fecal para determinar la actividad y recaída en pacientes con colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). En general, se demostró una mejor correlación entre la actividad endoscópica y los biomarcadores serológicos en la CU que en la EC. Al comparar la calprotectina fecal, PCR y FNT α individualmente y en combinaciones, se encontró que la calprotectina fecal fue el mejor predictor de actividad en pacientes con colitis ulcerativa, con una sensibilidad de 85% y especificidad de 88%. Por otra parte, el PCR mostró también una alta especificidad (88%) pero una sensibilidad muy baja (42%), haciendo que la calprotectina fecal siga siendo superior para excluir actividad y predecir actividad.

Por lo tanto, aunque la evaluación temprana de actividad obligue a la correlación de la calprotectina fecal con otros marcadores de laboratorio como la PCR y FNT α , la

calprotectina fecal sigue siendo el mejor biomarcador para diagnosticar o excluir actividad en pacientes con colitis ulcerativa. A pesar de estos resultados prometedores con la calprotectina fecal, autores como Miranda-García P demostraron que estos biomarcadores no tienen una buena capacidad predictiva de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, con sensibilidad y especificidad de calprotectina fecal de 42% y 56% respectivamente cuando evalúan colitis ulcerosa y de 51% y 66% cuando evalúan enfermedad de Crohn.

Mosli M en el 2015, encontró que la calprotectina fecal es significativamente mejor que la determinación de PCR y el FNT en la predicción positiva de actividad, ya que en el análisis de regresión logística multivariante sólo la calprotectina fecal se asoció con actividad ($p < 0,05$). En esta investigación demostró un p-valor inferior al nivel de significancia (0,05) cuando se compararon los promedios en el grupo con actividad y sin actividad tanto en CU como en EC, lo cual indica que hay diferencias estadísticamente significativas.

La calprotectina fecal demostró mayor área bajo la curva (0,979) con un punto de corte de 245,33 para CU y de 251,72 para EC, como los puntos de corte que tienen mayor balance entre sensibilidad y especificidad. Mientras que los niveles de PCR (ABC: 0,807) y de FNT α (ABC: 0,613) tienen un área bajo la curva menor en comparación a la calprotectina fecal (0,979) con puntos de corte de 5,11 ug/g y 12,87 ug/g como los de mayor balance entre sensibilidad y especificidad. Estudios previos han investigado la utilidad del uso de PCR y de FNT α como marcadores predictivos positivos para actividad o recaída con resultados variables en cuanto a su idoneidad clínica.

Barreiro De Acosta M, evaluó el valor del PCR en la predicción de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal, el autor reporta valores moderadamente aceptables de sensibilidad y especificidad del biomarcador que difieren según sea colitis ulcerativa (S:88% - E: 75%) o enfermedad de Crohn (S: 89% - E: 91%). Avdagic N, investigó la influencia de la concentración del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) en suero sobre la actividad de la enfermedad intestinal inflamatoria, no encontró diferencias significativas en las concentraciones séricas de FNT α en los pacientes con CU o EC relacionados con la fase de la actividad de la enfermedad: EC activa 29.53 pg/ml (29.20-29.90 pg/ml) vs EC inactiva 29.26 pg/ml (29.15 - 29.53 pg/ml); CU activa 29.53 pg/ml (29.32 - 29.85 pg/ml) vs CU inactiva 29.26 pg/ml (29.10 - 29.63 pg/ml), obteniendo un p

valor de 0,00001 en cada una de las categorías analizadas.

Una limitación fuerte en el estudio fue el pequeño tamaño de la muestra. Se atribuye a la escasa disponibilidad de las determinaciones de calprotectina, PCR y FNT α en el hospital. Por lo tanto, se determinó las concentraciones de todos biomarcadores una vez que se alcanzó la significancia estadística. Para validar estos resultados, otros estudios prospectivos a gran escala podrían realizarse en el futuro.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

El Hospital Teodoro Maldonado Carbo es un hospital de referencia para el diagnóstico y manejo de la EII.

La PCR es una prueba de alta especificidad (88%) para establecer actividad en la CU, sin embargo, su sensibilidad es baja (42%).

El FNT α es una prueba de alta especificidad (82%) y baja sensibilidad (35%) en la CU.

En la EC el comportamiento de la PCR tiene alta sensibilidad (83%) y baja especificidad (66%) para establecer actividad de la enfermedad.

En la EC el FNT tiene sensibilidad alta (83%) y baja especificidad (66%).

En cuanto a la calprotectina fecal en la CU demostró ser una prueba de alta especificidad (88%) y alta sensibilidad (85%) para establecer actividad.

En la EC la calprotectina fecal presentó una especificidad alta (83%) y baja sensibilidad (66%) para indicar actividad,

Entre los tres biomarcadores: calprotectina fecal, PCR y FNT α para establecer la actividad en los pacientes con EII, la calprotectina fecal demostró mayor sensibilidad: 96% frente a los resultados obtenidos con los otros biomarcadores, con un intervalos de confianza de 95%, por lo que señalamos que la determinación de calprotectina fecal como método no invasivo es altamente útil para detectar actividad y predecir recaída.

La calprotectina fecal es un método sencillo, barato, y que nos ha demostrado ser de mucha utilidad.

La asociación de los tres biomarcadores: PCR, FNT α y calprotectina fecal aumentan la sensibilidad en la determinación de la enfermedad.

Nuestros resultados han demostrado que los biomarcadores han sido de mucha ayuda en el seguimiento de los pacientes con EII, siendo la calprotectina fecal la de mayor sensibilidad y especificidad.

La detección oportuna de las recaídas nos permite prevenir las complicaciones y mejorar la morbimortalidad de los pacientes con EII.

5.2. Recomendaciones

En base a los resultados antes expuestos, se recomienda:

Utilizar de forma rutinaria la determinación de calprotectina fecal como principal biomarcador de inflamación y actividad en pacientes con EII.

Emplear de manera rutinaria la PCR y FNT α en los controles periódicos de nuestros pacientes como biomarcadores para detección de actividad de EII.

Fortalecer la capacitación y actualización del personal de médicos gastroenterólogos sobre los últimos estudios y avances en esta patología.

Incluir la calprotectina fecal y FNT α entre los estudios que realiza el hospital.

Actualizar el Protocolo de manejo y control de nuestros pacientes.

Concientizar al personal médico de la importancia de prevenir de forma oportuna las recaídas en estos pacientes de EII.

Bibliografía

- Amiot, A., Grimaud, J. C., Peyrin, B. L., Filippi, J., Pariente, B., Roblin, X., & Al Qaddi, J. (2016). *Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease*. Obtenido de Clinical Gastroenterology and Hepatology: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.02.016>
- Armuzzi, A., Gionchetti, P., Daperno, M., Danese, S., Orlando, A., Lia Scribano, M., & Rizzello, F. (2016). *Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease*. Obtenido de Dig Liver Dis, 48(4), 360-370. : <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.016>
- Barreiro De Acosta, M., & Macías, F. (2007). Proteína Creativa: valor en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 6(4), 188-191. . Obtenido de Gastroenterología y Hepatología Continuada, 6(4), 188-191. : [https://doi.org/10.1016/S1578-1550\(07\)75676-0](https://doi.org/10.1016/S1578-1550(07)75676-0)
- Bernstein, C. N., Fried, M., Cohen, H., Fedail, S., Gearry, R., Zelandia, N., & Watermeyer, G. (2009). *Enfermedad inflamatoria intestinal : una perspectiva global*. . Obtenido de World Gastroenterology Organisation, 1-27. : http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease_es.pdf
- Burri, E., & Beglinger, C. (2014). The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. 197-210.
- (s.f.). *Caprotectina fecal relacionada con metabolitos de azt en EC*.
- De Silva, P., & Korzenik, J. (2015). The changing epidemiology of inflammatory bowel disease: Identifying new high-risk populations. . *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, , 13(4), 690-692. .
- Dudley, M., Kojinkov, M., Baraga, D., Donnet, X., & Groß, E. (s.f.). *Guía ECCO-EFCCA para pacientes con enfermedad de Crohn Política de difusión*.
- Ecco-efcca, G., Leone, S., Samhan-arias, A., Ben-shachar, I., Derieppe, M., Dinc, F., & Smailys, G. (s.f.). *Política de difusión*.
- El, E. N., Clínico, L., & López, S. O. (2016). Biomarcadores de interés en la enfermedad inflamatoria intestinal. 72-84.

- Gallo, A. (2014). *Role of Fecal Calprotectin in Monitoring Response to Therapy in Inflammatory Bowel Diseases*. . Obtenido de Journal of Clinical & Cellular Immunology, 05(04). : <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000252>
- Hinojosa, J. (2000). *Anticuerpos anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal*. . Obtenido de Gastroenterología y Hepatología: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-anticuerpos-anti-tnf-el-tratamiento-enfermedad-10338> ER
- Huang, Y., & Chen, Z. (2016). *Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity*. . American Journal of Translational Research.
- Intestinal . (s.f.). *Situación actual y Índice*.
- Kanenguiser, P., Goyheneche, B., & Filinger, E. (2003). Aminosalicilatos: Características de las formulaciones orales utilizadas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. . *Acta Farmaceutica Bonaerense*, , 22(3), 255-259.
- Miranda-García P, C. M. (2016). Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*; Vol. 39(8):508-515 .
- MiSistemaInmune. (2017). *Factor de necrosis tumoral alfa, necesidad de equilibrio*. Obtenido de <http://www.misistemainmune.es/factor-de-necrosis-tumoral-alfa-necesidad-de-equilibrio/>
- Mosli, M. H., Zou, G., Garg, S. K., Feagan, S. G., MacDonald, J. K., Chande, N., & Feagan, B. G. (2015). *Creactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients*. Obtenido de A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 110(6), 802-819. : <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.120>
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence. (2013). Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. . *Diagnostics guidance*., (October 2013), , 1-55. Obtenido de NICE - National Institute for Health and Care Excellence.: <http://nice.org.uk/guidance/dg11>
- Samant, H., Desai, D., Abraham, P., Joshi, A., Gupta, T., Dherai, A., & Ashavaid, T. (2015). Fecal calprotectin and its correlation with inflammatory markers and endoscopy in patients from India with inflammatory bowel disease. *Indian*

- Journal of Gastroenterology*, 34(6), 431-435. . Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s12664-015-0608-x>
- Sipponen, T., & Kolho, K. (2015). *Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease*, 5521. . Obtenido de <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.987809>
- Steeland, S., Libert, C., & Vandenbroucke, R. E. (2018). A new venue of TNF targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1-55. Obtenido de *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1-55.: <https://doi.org/10.3390/ijms19051442>
- Thomson, A. B., Gupta, M., & Freeman, H. J. (2012). Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. . *World Journal of Gastroenterology (Vol. 18)*. Obtenido de <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i35.4823>
- Valenzuela J, A. F. (2015). Calprotectina fecal como predictor de lesiones in amatorias en intestino delgado diagnosticadas con cápsula endoscópica. *Rev Esp Enferm Dig*. Vol. 107 (4): 211-215.
- Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2006). *Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys?* *Gut*, 55(3), 426-431. . Obtenido de <https://doi.org/10.1136/gut.2005.069476>
- Wajant, H., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. (2003). *Tumor necrosis factor signaling. Cell Death and Differentiation*, 10(1), 45-65. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189>
- Wei, S., Tung, C., Weng, M., & Wong, J. (2018). Experience of patients with inflammatory bowel disease in using a home fecal calprotectin test as an objective reported outcome for self-monitoring, . 16(4), 546-553.
- Witges, K., Targownik, L. E., Haviva, C., Walker, J. R., Graff, L. A., Sexton, K. A., & Bernstein, C. N. (s.f.). *Living With Inflammatory Bowel Disease : Protocol for a Longitudinal Study of Factors Associated With Symptom Exacerbations Corresponding Author :*, 7. Obtenido de <https://doi.org/10.2196/11317>
- Yamamoto, F. J., Bosques, P. F., de-Paula, J., Galiano, M. T., Ibañez, P., Juliao, F., & Zaltman, C. (2017). *Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Co*. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.003>

- Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. (2014). *Inflammatory bowel disease: Pathogenesis*. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91-99. Obtenido de <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
- Zittan, E., Kelly, O. B., Gralnek, I. M., Silverberg, M. S., & Steinhart, A. H. (2018). *Fecal calprotectin correlates with active colonic in fl ammatory bowel disease but not with small intestinal Crohn ' s disease activity*, 2, 201-206. . Obtenido de <https://doi.org/10.1002/jgh3.12068>
- Zittan, E., Kelly, O. B., Kirsch, R., Milgrom, R., Burns, J., Nguyen, G. C., & Steinhart, A. H. (2015). *Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease*. *Inflammatory B*. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000652>.

ANEXOS

Anexo 1 Autorización para realizar el estudio



Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2019-0177-FDQ
Guayaquil, 02 de agosto de 2019

PARA: Dra. Alexandra Edith Gallegos Lozano
Estudiante de la Universidad de Guayaquil

De mi consideración:

Por medio del presente, informo a usted que ha sido resuelta factible su solicitud para que pueda realizar su trabajo de Investigación: **"UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNT a COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL"**, una vez que por medio del Memorando Nro. IESS-HTMC-JUTGA-2019-0343-M, de fecha 01 de agosto de 2019, suscrito por el Espe. Eduardo Marriott Diaz, Jefe de la Unidad Técnica de Gastroenterología, hemos recibido el informe favorable a la misma.

Por lo anteriormente expuesto reitero que puede realizar su trabajo de titulación siguiendo las normas y reglamentos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Dra. Wilson Benites Illescas
COORDINADOR GENERAL
DE INVESTIGACIÓN (E)
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.

Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:

- IESS-HTMC-CGTIC-2019-2404-M
- IESS HTMC-CGI-2019-0733-M
- IESS-HTMC-JUTGA-2019-0343-M
- IESS-HTMC-CGI-2019-0724-M
- Solicitud

em

**Renovar para actuar,
actuar para servir**

www.iessec.gob.ec /



@IESSec



IESSecu

IESSec

*Documento fuera de Quipux

1/1

Anexo 2 Base de datos en EXCEL

[illegible]

Fuente: Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”.

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Anexo 3 Cálculo de sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal en pacientes con colitis ulcerativa.

Biomarcador		Actividad		Total
		Presencia	Ausencia	
Calprotectina fecal	> 250	12 85,7%	2 11,8%	14 45,2%
	< 250	2 14,3%	15 88,2%	17 54,8%
Total		14 100,0%	17 100,0%	31 100,0%

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Sensibilidad: P (Positivo/Enfermo) 100%

$P(\text{calprotectina fecal} > 250) / \text{actividad} \times 100\%$

$12/14 \times 100\% = \mathbf{85,7\%}$

Especificidad: P (Negativo/Sano) 100%

$P(\text{calprotectina fecal} < 250) / \text{actividad} \times 100\%$

$15/17 \times 100\% = \mathbf{88,2\%}$

Anexo 4 Cálculo de sensibilidad y especificidad del PCR en pacientes con colitis ulcerativa.

Biomarcador		Actividad		Total
		Presencia	Ausencia	
Niveles de PCR	> 5	6 42,9%	2 11,8%	8 25,8%
	< 5	8 57,1%	15 88,2%	23 74,2%
Total		14 100,0%	17 100,0%	31 100,0%

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Sensibilidad: P (Positivo/Enfermo) 100%

$P(\text{PCR} > 5)/\text{actividad}) \times 100\%$

$6/14 \times 100\% = 42,9\%$

Especificidad: P (Negativo/Sano) 100%

$P(\text{PCR} < 5)/\text{actividad}) \times 100\%$

$15/17 \times 100\% = 88,2\%$

**Anexo 5 Cálculo de sensibilidad y especificidad del factor de necrosis tumoral alfa
en pacientes con colitis ulcerativa.**

Biomarcador		Actividad		Total
		Presencia	Ausencia	
Niveles de FNT-alfa	> 12,40	5 35,7%	3 17,6%	8 25,8%
	< 12,40	9 64,3%	14 82,4%	23 74,2%
Total		14 100,0%	17 100,0%	31 100,0%

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Sensibilidad: P (Positivo/Enfermo) 100%

P (FNT > 12,4)/actividad) x 100%

5/14 x 100% = **35,7%**

Especificidad: P (Negativo/Sano) 100%

P (FNT < 4)/actividad) x 100%

14/17 x 100% = **82,4%**

**Anexo 6 Cálculo de sensibilidad y especificidad de la calprotectina fecal fecal en
pacientes con Enfermedad de Crohn.**

Biomarcador		Actividad		Total
		Presencia	Ausencia	
Calprotectina	> 250	4 66,7%	1 16,7%	5 41,7%
	< 250	2 33,3%	5 83,3%	7 58,3%
Total		6 100,0%	6 100,0%	12 100,0%

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Sensibilidad: P (Positivo/Enfermo) 100%

$P(\text{calprotectina fecal} > 250) / \text{actividad} \times 100\%$

$4/6 \times 100\% = \mathbf{66,7\%}$

Especificidad: P (Negativo/Sano) 100%

$P(\text{calprotectina fecal} < 250) / \text{actividad} \times 100\%$

$5/6 \times 100\% = \mathbf{83,3\%}$

**Anexo 7 Cálculo de sensibilidad y especificidad del PCR en pacientes con
Enfermedad de Crohn.**

Biomarcador		Actividad		Total
		Presencia	Ausencia	
Niveles de PCR	> 5	5 83,3%	2 33,3%	7 58,3%
	< 5	1 16,7%	4 66,7%	5 41,7%
Total		6 100,0%	6 100,0%	12 100,0%

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Sensibilidad: P (Positivo/Enfermo) 100%

$P(\text{PCR} > 5)/\text{actividad} \times 100\%$

$5/6 \times 100\% = \mathbf{83,3\%}$

Especificidad: P (Negativo/Sano) 100%

$P(\text{PCR} < 5)/\text{actividad} \times 100\%$

$4/6 \times 100\% = \mathbf{66,7\%}$

**Anexo 8 Cálculo de sensibilidad y especificidad del factor de necrosis tumoral alfa
en pacientes con Enfermedad de Crohn.**

Biomarcador		Actividad		Total
		Presencia	Ausencia	
Niveles de FNT	> 12,40	5 83,3%	2 33,3%	7 58,3%
	< 12,40	1 16,7%	4 66,7%	5 41,7%
Total		6 100,0%	6 100,0%	12 100,0%

Fuente: Hospital de Especialidades “Teodoro Maldonado Carbo”

Autora: Alexandra Edith Gallegos Lozano.

Sensibilidad: P (Positivo/Enfermo) 100%

P (FNT > 12,4)/actividad) x 100%

5/6 x 100% = **83,3%**

Especificidad: P (Negativo/Sano) 100%

P (FNT < 12,4)/actividad) x 100%

4/6 x 100% = **66,7%**

Guayaquil, 26 de Septiembre del 2019

REPORTE DE ANTIPLAGIO

Yo, Dra. María Luisa Jara Alba con CI: 0916464233, médico tratante de la Unidad Técnica de Gastroenterología, en calidad de **TUTOR** de Proyecto de Investigación realizado por la **Dra. ALEXANDRA EDITH GALLEGOS LOZANO** con CI: 0913104428 residente de postgrado de la especialización de GASTROENTEROLOGÍA desarrollada en el Hospital de Especialidades "Teodoro Maldonado Carbo" IESS. Certifico la veracidad del reporte de **ANTIPLAGIO URKUND** del proyecto de investigación titulado: **"UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNTα COMO BIOMARCADORES DE UTILIDAD Y RECAIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL"**.

RESULTADO DEL ANÁLISIS URKUND



Documento [DRA. ALEXANDRA EDITH GALLEGOS LOZANO para urkund.docx](#) (D56105615)

Presentado 2019-09-26 16:29 (-05:00)

Presentado por [jacqueline.velastegui.eguez](#) (jacqueline.velastegui@ug.edu.ec)

Recibido jacqueline.velastegui.ug@analysis.unkund.com

3% de estas 25 paginas, se componen de texto presente en 4 fuentes.



DRA MARÍA LUISA JARA ALBA
TUTOR

CI: 0916464233

María Luisa Jara A.
MED. TRATANTE SERV. GASTROENTEROLOGÍA
C.I: 0916464233 REG. 6577
LIBRO VI FOLIO 1874
I.E.S.S. SENESCYT 1006-11-728301
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES T.M.C.

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO:

“UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL, PCR Y FNT α COMO BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD Y RECAÍDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”

AUTOR:

ALEXANDRA EDITH GALLEGOS LOZANO

TUTOR: DRA. MARÍA LUISA JARA ALBA

REVISOR: DR. WILSON BENITES ILLESCAS

INSTITUCIÓN:

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD:

CIENCIAS MÉDICAS

ESPECIALIDAD: GASTROENTEROLOGÍA

FECHA DE PUBLICACIÓN:

No. DE PÁGS:

ÁREAS TEMÁTICAS: Métodos no invasivos en enfermedad inflamatoria intestinal

PALABRAS CLAVE:

Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Calprotectina fecal, PCR, FNT α 8Factor de necrosis tumoral alfa).

RESUMEN:

La Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad clínica que comprende tres patologías completamente distintas: colitis ulcerativa (CU), enfermedad de Crohn (EC), colitis indeterminada (CI) se caracteriza por lesiones inflamatorias, crónicas, recurrentes, con diferentes grados de severidad en el tubo digestivo. La importancia de este estudio radica en detectar la actividad de la enfermedad mediante el uso de biomarcadores. El objetivo de esta investigación es determinar la utilidad y efectividad de la calprotectina fecal, la PCR y el FNT α como métodos no invasivos evaluadores de actividad y predictor de recaída en pacientes diagnosticados con EII, se realizó un estudio no experimental, correlacional, de corte transversal, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de EII utilizando la base de datos as 400 del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el período de Enero del 2016 hasta Diciembre del 2018. Se incluyeron 43 pacientes con EII de los cuales el 72,1% (31) tuvieron diagnóstico de colitis ulcerativa y el 27,9% (12) diagnóstico de enfermedad de Crohn. La edad media fue de 44,44 años (rango 16-78 años), el grupo etáreo de 41-60 años fue el de mayor frecuencia (51,2%). El 55,8% de todos los pacientes eran hombres y el 44,2% fueron mujeres. Los valores promedios en colitis ulcerativa de calprotectina fecal (p 0,0001), PCR (P 0,011) y FNT (p 0,02), en el grupo de actividad fueron 502,07; 7,21; 22,43 y en el grupo sin actividad fueron de 77,53; 3,12; y 12,53 respectivamente. En el grupo con enfermedad de Crohn los promedios de calprotectina fecal (p 0,011), PCR (p 0,047) y FNT (P 0,04) con actividad fue de 535,33; 10,66 Y 39,5. Se concluye que la determinación de la calprotectina fecal, PCR y FNT α para establecer la actividad en los pacientes con EII demostró mayor sensibilidad de calprotectina fecal en un 96% frente a los resultados obtenidos con los otros biomarcadores con un intervalos de confianza de 95% por lo que señalamos que la determinación de calprotectina fecal como método no invasivo es altamente útil para detectar actividad y predecir recaída. La asociación de los tres biomarcadores: PCR, FNT α y calprotectina fecal aumentan la sensibilidad en la determinación de la actividad.

No. DE REGISTRO:

No. DE CLASIFICACIÓN:

DIRECCIÓN URL:

ADJUNTO PDF:

☒ SI

☐ NO

CONTACTO CON AUTOR:

Teléfono: 0991295222

E-mail: alexandra.gallegosl@ug.edu.ec
a.alexa_199@hotmail.com

CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:

Nombre: COORDINACIÓN DE POSGRADO

Teléfono: 2288086

E-mail: postgrado-fcm@hotmail.com

Quito: Av. Whymper E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, edificio Promete, teléfonos 2569898/9. Fax: (593 2) 2509054