



**EVALUACIÓN DE CALIDAD VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DE LOS  
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB PARA LA ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL, TIPO COLITIS ULCERATIVA Y ENFERMEDAD  
DE CROHN, EN LA CIUDAD DE CARTAGENA, ENTRE MARZO DE 2017 Y  
ABRIL DE 2018**

**Autor principal**

**JAIR MARTINEZ VILLARREAL**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2018**

**EVALUACIÓN DE CALIDAD VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DE LOS  
PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB PARA LA ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL, TIPO COLITIS ULCERATIVA Y ENFERMEDAD  
DE CROHN, EN LA CIUDAD DE CARTAGENA, ENTRE MARZO DE 2017 Y  
ABRIL DE 2018**

**JAIR MARTINEZ VILLARREAL**  
**Medicina Interna**

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de  
Especialista en Medicina Interna

**TUTORES**

**PEDRO IMBETH ACOSTA**  
**MD. Esp. Medicina Interna y Gastroenterología**

**ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON**  
**MD. M. Sc. Salud Pública**

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA**  
**ESCUELA DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2018**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

**Cartagena, D. T y C., 23 julio de 2018**

**Doctor:**

**EDWIN HIGUITA DAVID**

Director de Investigaciones

Universidad del Sinú EBZ

Seccional Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin someter a revisión y aprobación para la ejecución del proyecto de investigación titulado: Evaluación de calidad vida de los pacientes con tratamiento biológica (adalimumab) en la enfermedad inflamatoria intestinal, tipo Colitis Ulcerativa y enfermedad de Crohn, en la ciudad de Cartagena, entre marzo de 2017 y abril de 2018, a cargo de Jair Martinez Villarreal, adscrito a la escuela de medicina en el área de postgrado

**Atentamente,**

---

AUTOR 1

Jair Martinez Villarreal

Estudiante de Posgrado de Medicina Interna.

---

AUTOR 2

Pedro Imbeth Acosta.

MD. Esp. Medicina Interna y Gastroenterología.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo en primer lugar Dios y María Auxiliadora, por haberme acompañado y guiado por todo este camino. A mis padres que

siempre me han guiado, siendo mi fuente de inspiración, todo su esfuerzo para ver mi sueño cumplido.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecimiento a todos y cada una de las personas que aportaron una parte fundamental en la realización de este trabajo de grado. De forma muy especial al Dr. ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCION</b>	12
<b>1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	15
<b>1. JUSTIFICACIÓN</b>	21
<b>3. OBJETIVOS</b>	23
<b>3. 1. OBJETIVO GENERAL</b>	23
<b>3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	23
<b>4. MARCO TEÓRICO</b>	24
<b>4. 1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL</b>	24
<b>4.2 HISTORIA</b>	25
<b>4.3 EPIDEMIOLOGIA</b>	26
<b>4.3 Etiopatogenia</b>	27
<b>4.3.1 Etiología</b>	27
<b>4.3.2 Factores ambientales:</b>	28
<b>4.3.3 Factores Genéticos:</b>	28
<b>4.4 HISTOLOGÍA</b>	31
<b>4.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA</b>	32
<b>4.6 DIAGNOSTICOS</b>	35
<b>4.6.1 ENFERMEDAD CROHN</b>	35
<b>Criterios clínicos:</b>	35
<b>Criterios radiológicos:</b>	35
<b>Criterios endoscópicos:</b>	36
<b>Criterios anatomopatológicos:</b>	36
<b>Criterios clínicos:</b>	36
<b>Criterios radiológicos:</b>	37
<b>Criterios endoscópicos:</b>	37
<b>Criterios anatomopatológicos:</b>	37
<b>4.7 CLASIFICACIÓN DE LA EII</b>	38
<b>Extensión</b>	38
<b>Gravedad</b>	39
<b>Evolución</b>	39
<b>4.7.2 ENFERMEDAD DE CROHN</b>	40
<b>Edad de al diagnóstico (A)</b>	40

<b>Localización (L)</b>	40
<b>Evolución (B)</b>	41
<b>4.8 PRONÓSTICO</b>	42
<b>Corticosteroides</b>	44
<b>Inmunomoduladores</b>	45
<b>Agentes biológicos</b>	45
<b>Otros agentes</b>	47
<b>4.9.2 Manejo Quirúrgico</b>	48
<b>5.0 CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL</b>	48
<b>5. METODOLOGÍA</b>	52
<b>5. 1. TIPO DE DISEÑO</b>	52
<b>5. 2. POBLACIÓN</b>	52
<b>5. 2. 1. Población Marco o referencia</b>	52
<b>5. 2. 2. Población de estudio</b>	52
<b>5. 2. 3. Población sujeto de estudio</b>	52
<b>5. 3. MUESTRA Y MUESTREO</b>	53
<b>5. 5. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN</b>	54
<b>5. 5. 1. Fuentes</b>	54
<b>5. 5. 2. Fases</b>	54
<b>5. 6. TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	55
<b>6. RESULTADOS</b>	56
<b>7. DISCUSIÓN</b>	58
<b>8. CONCLUSIONES</b>	61
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	62
<b>TABLAS</b>	69
<b>Anexo A. Formato de Escala Abreviada de Salud (SHS).</b>	71

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características generales de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.	44
<b>Tabla 2.</b> Características de la EII, relacionadas con el tratamiento y necesidad de transfusión.	45
<b>Tabla 3.</b> Hallazgos comparativos pre y pos tratamiento biológico en los pacientes con EII.	45

## **LISTA DE ANEXOS**

<b>Anexo A. Formato de Escala Abreviada de Salud (SHS).</b>	71
<b>Anexo B. Consentimiento informado</b>	72

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica que cada vez más está aumentando su incidencia en nuestra población, dentro de su etiopatogenia están involucrados factores medioambientales y genéticos, lo cual hace muy relevante el estudio de esta enfermedad en Colombia. **Objetivo:** Evaluar la percepción calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que se encuentran en tratamiento con Adalimumab, atendidas en el servicio de gastroenterología, Cartagena-Colombia, entre marzo de 2017 y abril de 2018. **Métodos:** observacional, descriptivo, longitudinal desarrollado en centro médico de la ciudad de Cartagena entre marzo de 2017 y abril de 2018, en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tratados con Adalimumab. Se aplicó el instrumento de Escala abreviada de Salud para evaluar la percepción calidad de vida relacionada con la salud. **Resultados:** se identificaron 15 paciente con EII, la mediana de edad fue de 43 años, con un rango intercuartílico entre 33 y 51 años, el 66.7% era femenino. Del total de la muestra se identificó que el 86.7% tenía colitis ulcerativa y el 13.3% restante presentaba enfermedad de Crohn. Al evaluar el Score SHS pre y post tratamiento, se encontraron mediana de puntajes en los ítems 1, 2,3,4 de 10, 9, 10 y 9 respectivamente, al compararlos con los valores pos tratamiento se encontraron medianas en los ítems de 4, 4, 5 y 3, respectivamente, en todos los casos se encontró una  $p < 0,001$ . Por su parte el puntaje total en el pre tratamiento tuvo una mediana de 37 (RIC: 34 -40) y pos tratamiento de 16 (RIC: 12 – 24),  $p < 0,0001$ . La calificación de la severidad de los síntomas se encontró en el pre tratamiento una mayor frecuencia de síntomas severo en un 93%, mientras que el pos tratamiento hubo una reducción a un 13.3%,  $p < 0,0001$  y un aumento de la sintomatología moderada de 6.7% pre tratamiento a 73.3% pos tratamiento,  $p = 0,0001$ . **Conclusiones:** La terapia biológica con Adalimumab conduce a una mejora estadísticamente y clínicamente significativa en la CVRS en todas sus dimensiones, en los pacientes diagnosticados con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, ya sea Colitis Ulcerativa o Enfermedad de Crohn. Es necesario realizar más estudios para el tratamiento de inducción y mantenimiento para confirmar la eficacia y examinar la ocurrencia de eventos adversos a largo plazo.

**Palabras clave:** *Enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerativa, Epidemiología de la enfermedad*

## INTRODUCCION

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende principalmente la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn(EC) y la colitis indeterminada(CI) o inclasificable. Caracterizada por la inflamación recurrente de segmentos del intestino delgado y/o colon, con diversas manifestaciones clínicas tanto digestivas como extraintestinales (1). Son enfermedades crónicas, progresivas, inmunológicamente mediadas que a menudo comienzan durante la edad adulta y se caracterizan por remisión y recaída. Se desconoce la etiología de la EII, pero se ha postulado como una enfermedad multifactorial debido a factores genéticos, inmunológicos y ambientales involucrados en su desarrollo (2).

La EC y la CU difieren de forma significativa en su curso clínico, su pronóstico, la respuesta al tratamiento médico, necesidad de tratamiento quirúrgico y la tasa de recurrencia posquirúrgica (3).

La enfermedad tiene una distribución bimodal presentándose principalmente entre los 15 y 25 años de edad, y entre los 55 y 65 años de edad, no presentando mayor prevalencia en ninguno de los 2 sexos. Lo que si se ha visto es que su frecuencia es mayor en los países desarrollados e industrializados y en la población judía, por lo que en el último tiempo se ha incrementado su frecuencia paralelamente con el progreso de las sociedades.

Las mayores tasas de prevalencia e incidencia se encuentran en Europa Occidental y Norte América (países desarrollados e industrializados), y en la población judía siendo los países asiáticos, los latinoamericanos y los de Europa Oriental los que presentan los niveles más bajos, aunque nuestro país hasta la fecha no contamos con estudios epidemiológicos (4).

La EII se caracteriza por causar una gran afectación en salud, que se evidencia en forma de cambios en las actitudes y conductas a nivel físico, emocional y social. Por ello, conseguir una mejor percepción de la calidad de vida es muy beneficioso y un punto clave de las mismas (5).

Actualmente disponemos de diferentes tratamientos para mejorar la salud EII, dentro de los tratamientos farmacológicos, encontramos la terapia biológica, esta marca un punto de inflexión en el tratamiento de la EII, pues han supuesto una alternativa que mejora el estado de salud y calidad de vida de un gran número de pacientes que no obtenían respuesta con los fármacos convencionales (6).

Dentro de la terapia biológica Agentes anti-TNF, incluido infliximab, Adalimumab (ADA) y Golimumab, se han utilizado para la terapia de inducción y mantenimiento para EII de moderada a grave. Vedolizumab, un agente anti-intergrina $\alpha$ 4 $\beta$ 7 ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. Para la terapia de inducción y mantenimiento para la CU de moderada a grave (7).

Dentro de la terapia biológica el Adalimumab, presenta mejores tasas de remisión, hospitalización, curación de mucosa, frente al tratamiento previo con otro anti-TNF (8); por lo que la terapia biológica es una muy buena alternativa de tratamiento.

La mejora en la calidad de vida es un objetivo extremadamente importante en la terapia de la enfermedad inflamatoria intestinal. La calidad de vida en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se puede medir usando diferentes escalas específicas de la enfermedad, el cuestionario SHS, es hasta fecha la más corta y práctica para realizar (9).

Actualmente en Colombia no existe estudio de calidad de vida EII en tratamiento con terapia biología. Solamente publicaciones de serie de casos, en tratamiento con otra terapia farmacológica no biológica (10).

Por lo anterior, es de vital importancia iniciar estudios locales, que evalúen el perfil epidemiológico de la calidad de vida en los pacientes con EII que reciben tratamiento con terapia biológica (Adalimumab) en la ciudad de Cartagena- Bolívar entre marzo de 2017 y febrero de 2018.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca diversos trastornos inflamatorios crónicos con etiologías que aún no están claramente definidas, entre los cuales encontramos la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), estas patologías se caracterizan por presentar periodos de exacerbación y remisión impredecibles (11).

Tradicionalmente, se ha considerado a la EII como una patología frecuente en países industrializados, lo que indica que los factores ambientales, dietéticos y genéticos tienen un papel importante en la patogénesis y desarrollo de la enfermedad.

La EII se presentan alrededor del mundo y su máxima incidencia se da en países como Norteamérica, Reino Unido y norte de Europa. Los datos apuntan a un incremento en la incidencia y prevalencia de esta patología a medida que avanza el tiempo en las distintas regiones del mundo, no obstante, la prevalencia de la colitis ulcerosa sigue siendo algo mayor que la de la enfermedad de Crohn (12).

En Norteamérica, la colitis ulcerosa tiene una incidencia estimada de 19,3 por 100.000 personas/año y en Europa de 24,3 por 100.000; la prevalencia en Norteamérica se aproxima a 250 por 100.000 personas y en Europa a 500 por 100.000. La incidencia de la enfermedad de Crohn en Norteamérica llega a 20,2 por 100.000 personas/año y en Europa a 12,7 por 100.000, mientras que la prevalencia se aproxima a 320 por 100.000 en Norteamérica y en Europa 322 por cada 100,000 personas (13).

A nivel global hay una gran cantidad de variación en los datos con respecto a la incidencia de EC y CU en todo el mundo según la zona geográfica, el medio ambiente, las tendencias de inmigración, y el grupo étnico, como países asiáticos,

los latinoamericanos y el continente africano, donde presenta subregistro de la enfermedad, con limitaciones para los estudios, por lo que los datos disponibles son poco fiables.

A nivel mundial, la prevalencia de la EII parece ubicarse alrededor de los 396 casos por 100.000 habitantes (14). Este panorama parece cambiar dramáticamente dependiendo del área geográfica como países asiáticos, los latinoamericanos y el continente africano los que presentan los niveles más bajos, aunque cabe mencionar que hasta el momento los estudios son muy limitados y los datos disponibles son poco fiables (15).

Dentro de las causas posibles del aumento de la incidencia se encuentran los cambios en los estilos de vida y factores ambientales, que incluyen la industrialización de los países, cambios en la higiene, dieta occidentalizada, crecimiento económico y transición de una comunidad rural a una urbana. Asimismo, otro factor a considerar es la mejoría en las herramientas diagnósticas, utilizándose actualmente estudios endoscópicos, histológicos, imagenológicos y scores clínicos para su diagnóstico (16).

Aunque la EII fue descrita a finales del siglo XIX, su frecuencia en diversas poblaciones ha cambiado notablemente con el paso del tiempo, sobre todo durante la segunda mitad del siglo XX, este cambio se ha dado simultáneamente con otras enfermedades inmunológicas, el desarrollo económico y social de los países, con una tendencia al aumento. Lo descrito anteriormente se refuerza dado que a menudo la patología inicia en la juventud o incluso en la infancia, siendo una enfermedad crónica que afecta la calidad de vida de los pacientes, requiriendo un tratamiento adecuado, lo que ha llevado a incorporar nuevas estrategias terapéuticas en el último tiempo, dentro de ellas se encuentran los inmunomoduladores y la terapia biológica, que podrían influir en el curso de la

enfermedad manteniendo la curación de la mucosa intestinal, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes (17).

Sin embargo los datos epidemiológicos de la EII en poblaciones hispánicas son escasos , en comparación con países europeos y los reporte de Norteamérica, por lo que todavía nos encontramos lejos de conocer la prevalencia real de esta enfermedad en Centro y Suramérica, esto se debe a la precariedad de los sistemas de información de los servicios nacionales de salud, a la alta prevalencia de enfermedades infecciosas intestinales, el carácter insidioso de los síntomas de la EII, la carencia de medios diagnósticos en algunas áreas geográficas, así como la poca familiaridad de los médicos con esta enfermedad, todos estos factores hacen del estudio epidemiológico de la EII en países en vías de desarrollo un verdadero reto.

Actualmente no existe un criterio único patognomónico para la definición de EII, por lo que su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos, así como en la exclusión de otras enfermedades infecciosas con manifestaciones similares. La extensión y la gravedad de la EII son variables en cada paciente a lo largo del tiempo, es por eso que se debe tener en cuenta las definiciones de gravedad y extensión indicadas por la Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE) en la Clasificación de Montreal que incluyen una variedad de signos y síntomas según el estado clínico del paciente y el grupo etario de los pacientes. Sin embargo, en algunos casos la enfermedad puede permanecer en situación de remisión clínica, lo que obliga a distinguir estrategias de tratamiento según la situación que presente el paciente (18).

La EII se caracteriza por presentar una sintomatología que interfiere en las actividades rutinarias de los pacientes conllevando a un detrimento de la calidad de vida en las esferas sociales, sexuales, psicológicas y somáticas. Por lo tanto, la

medición de la calidad de vida es parte fundamental del tratamiento de esta patología y constituye un reto para el profesional de la salud. En especial en los pacientes con CU/ EC o cualquier patología con sintomatología inespecífica (19).

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es una importante medida de percepción de la enfermedad por parte del paciente. La OMS consideró como salud y calidad de vida “la ausencia de enfermedad o defecto y la sensación de bienestar físico, mental y social” (20).

La calidad de vida relacionada con la salud es especialmente importante en el caso de las enfermedades crónicas, ya que el alivio de los síntomas, el retraso de su progresión, o las mejorías de la calidad funcional son objetivos estratégicos del tratamiento.

Actualmente, se presta gran atención a la calidad de vida de los pacientes relacionado a la salud debido a que se ha observado que, la calidad de vida, tiene un gran impacto en numerosas enfermedades.

La evaluación de una manera cuantitativa y fiable de la Calidad Vida Relacionado a la Salud juega un importante papel no solo en la investigación aplicada en salud, sino también en el manejo terapéutico del paciente (20).

Las escalas iniciales de calidad de vida para la EII, desarrollado por Guyatt y col en 1989, conocida como IBDQ en su versión de 32 preguntas (IBDQ-32), incluían preguntas extensas relacionadas con los síntomas específicos, la función social, la limitación de las actividades y la salud mental, y llevaban mucho tiempo completarla y evaluarla (21). Desde entonces, se han desarrollado escalas más cortas, como la escala de salud corta (SHS).

El SHS consta de cuatro escalas análogas visuales simples de 100 mm que evalúan los factores tradicionalmente asociados con los síntomas, actividades de la vida diaria, preocupación relacionada con la enfermedad y sensación de bienestar general. Las preguntas fueron diseñadas para ser abiertas, de modo que los pacientes pudieran puntuar algunos o todos los aspectos de sus vidas que sentían que eran importantes para ellos al completar el cuestionario. El SHS fue validado en diferentes lenguas (22).

Tradicionalmente el tratamiento de la EII se ha centrado en reducir la inflamación y, en consecuencia, inducir y mantener la remisión clínica, evitando complicaciones, la necesidad de cirugía y favoreciendo una mejor calidad de vida de los pacientes.

En los últimos 20 años se ha visto una evolución en dicho manejo donde incluyen el tratamiento con 5-aminosalicilatos (5-ASA), antibióticos, corticoides, inmunomoduladores, conocido como terapia convencional, realizando un uso escalonado de estos tratamientos (23). En los últimos años se han incorporado al manejo médico, nuevos medicamentos que consisten en terapias basadas en demostrar la eficacia del factor de necrosis antitumoral (Anti-TNF) para estos pacientes con CU/EC moderada a grave. Por lo tanto, Los agentes anti-TNF son herramientas clave en los algoritmos de tratamiento actuales tanto crónicamente Activa y grave aguda (24).

La entrada de los biológicos ha marcado un punto de inflexión en el tratamiento de la EII, pues han supuesto una alternativa que mejora el estado de salud de un gran número de pacientes que no obtenían respuesta con los fármacos convencionales.

En este sentido, la industria farmacéutica, se está apostando por investigar en terapias biológicas más específicas e innovadoras que proporcionen una

alternativa a todos aquellos pacientes que siguen a día de hoy sin responder a los tratamientos actuales. Buscando impactar en la recurrencias y control de síntomas lo que en teoría repercute en la calidad de vida de los pacientes. La terapia biológica son una clase de medicamentos que se enfocan en aspectos específicos del sistema inmune. El primer agente de este tipo que se usó en la EII fue infliximab, demostrando eficaz en el tratamiento, pero con efectos tóxicos importante como reacciones a la infusión, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado y formación de autoanticuerpos (que pueden reducir su eficacia); surgiendo agentes de la misma familia que se administran por vía subcutánea como es Adalimumab (Humira), siendo anticuerpos monoclonales completamente humanos, por lo que presenta menores efectos secundarios (25).

Los estudios epidemiológicos, en América Central y Sudamérica son escasos, a pesar de estos, se ha descrito un aumento de la incidencia de estas patologías. En nuestro país no hay estudios de incidencia ni prevalencia, sin embargo, existen dos publicaciones que sugirieron un aumento de los casos de EC y CU a nivel local (26).

Dentro de las principales limitaciones que existen por las cuales no se tienen reportados estudios de la calidad de vida de pacientes en Colombia encontramos la dificultad para acceder a la afiliación de una EPS, el alto costo de la medicina y la subestimación de esta enfermedad, lo que dificulta que estos pacientes busquen atención médica en otras ciudades o centros de salud. Los estudios publicados de series de casos sobre la epidemiología en Colombia, nos establece una baja incidencia, en la cual la CU es más frecuente que la enfermedad de Crohn, se presenta más en pacientes de sexo masculino y tiene una predisposición genética, hacen que las cifras concuerden con las reportadas en otras poblaciones de Latinoamérica o en aquellos países donde la EII parece empezar a ser una enfermedad emergente. Actualmente no disponemos de

estudios sobre la calidad de vida en pacientes diagnosticados a nivel local con Colitis ulcerativa, por lo que brinda fortaleza a realizar un estudio de calidad de vida en estos pacientes (27).

¿Cómo es la calidad de vida de los paciente con enfermedad inflamatoria intestinal, tipo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, antes y después del tratamiento con terapia biológica con Adalimumab?

## 1. JUSTIFICACIÓN

Aunque el tratamiento convencional en pacientes con EII ha disminuido las manifestaciones clínicas significativamente, lo cual se puede evidenciar por la prolongación del periodo de remisión y disminución de las recaídas, se han encontrado ciertos grupos de pacientes, quienes no responden al tratamiento con esta terapia convencional; por lo tanto en la última década se han estado realizando investigaciones con anticuerpos monoclonales quiméricos, como una nueva terapia en la cual se emplean métodos biotecnológicos que actúan sobre el sistema inmunitario de estos pacientes. El descubrimiento de esta nueva terapia biológica ha traído grandes logros en el avance de esta enfermedad ya que produce mejoría del proceso inflamatorio, reduce la tasa de hospitalización, cirugía y mejora la calidad de vida en estos pacientes.

En algunos estudios realizados sobre calidad de vida relacionado a la salud en pacientes con EII, se ha demostrado que presentan una calidad de vida significativamente menor en comparación con la población en general. Asimismo, la EII ha demostrado tener un impacto negativo en la salud relacionada con la calidad de vida especialmente cuando la enfermedad está activa, o cuando el paciente muestra poca respuesta a la terapia convencional.

Actualmente en Colombia no contamos con ningún estudio que evalué la calidad de vida de los pacientes diagnosticados EII que se encuentren en tratamiento con terapia biológica. Por lo que este estudio nos va permitir medir el impacto de la enfermedad en la vida cotidiana de estos pacientes, que están recibiendo una terapia alternativa como lo es la terapia biológica. Siendo de gran relevancia porque marcara el inicio de una línea de estudio en donde podremos analizar enfermedad inflamatoria intestinal y su calidad de vida relacionada con la salud en la ciudad de Cartagena de Indias y el departamento de Bolívar. Al saber que no se cuenta con registro epidemiológicos en los diferentes centros médicos de la

ciudad. Ante esta necesidad es menester la realización de estudios epidemiológicos que evalúen la mejoría clínica y la calidad de vida de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Con el fin disminuir estudios, internación, en servicios de alta complejidad, repercute negativamente en la calidad de vida y ocasiona altos costos al sistema de salud, pudiendo ser evitable, a través de manejo oportuno.

Ante esta necesidad de adquirir información actualizada y reciente se propone la realización del perfil epidemiológico de la calidad de vida en los pacientes con que reciben tratamiento con terapia biológica a través de un estudio descriptivo, caracterizado por una población de pacientes que desarrollan colitis ulcerativa/enfermedad Crohn en los diferentes centros médicos de la ciudad entre marzo de 2017 y abril de 2018.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3. 1. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la percepción calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que se encuentran en tratamiento con Adalimumab, atendidas en el servicio de gastroenterología, Cartagena-Colombia, entre marzo de 2017 y abril de 2018.

#### **3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar las características sociodemográficas y antecedentes de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal incluidos en el estudio.

Describir las características clínicas y del tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal incluidos en el estudio.

Comparar el puntaje obtenido para la escala abreviada de salud-SHS y cada dimensión evaluada en el pretratamiento y postratamiento con Adalimumab en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal incluidos en el estudio.

## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4. 1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) son trastornos crónicos, progresivos, inmunológicamente mediadas, donde se inflama y destruye el tejido intestinal de forma periódica y recurrente; muchas veces el factor predisponente es desconocido, pero se ha postulado como una enfermedad multifactorial debido a factores genéticos, inmunológicos y ambientales involucrados en su desarrollo.

Clínicamente se dividen en dos subtipos principales: Colitis ulcerativa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC). Ambas enfermedades tienen una generalidad común en su patogénesis, pero distintas características clínicas y patológicas (28).

La enfermedad de Crohn consiste en una inflamación crónica de la pared intestinal (tal situación puede ocasionar obstrucción intestinal). Generalmente, se manifiesta en el íleon (porción más baja del intestino delgado) y en el intestino grueso. Sin embargo, esta enfermedad puede presentarse en cualquier tramo del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el recto; así mismo, puede manifestarse en ciertos segmentos del intestino separados entre sí por tejido sano (29).

La colitis ulcerosa presenta unas ulceraciones e inflamación que afecta solamente al intestino grueso y al recto. Se sabe que la enfermedad suele comenzar en el recto o en el colon sigmoide (la parte bajan final del intestino grueso), extendiéndose de forma parcial o total por el intestino grueso. En algunas personas la mayor parte del intestino grueso está afectada desde su parte inicial (29).

## 4.2 HISTORIA

Es difícil establecer con certeza cuando se describieron por primera vez entidades clínicas que se pudieran corresponder con lo que actualmente entendemos por EII.

Los primeros casos que podrían responder a pacientes con colitis ulcerosa datan del año 640 a.C, en el que se describieron varias formas de diarrea no contagiosa. Además, algunas fuentes aseguran que el príncipe Carlos Eduardo Estuardo, pretendiente jacobita al trono de Gran Bretaña, hacia 1745, podría haber sufrido un brote de colitis ulcerosa que mejoró con dieta sin leche. Sin embargo, no fue hasta 1859, que la enfermedad fue nombrada por primera vez como colitis ulcerosa, por primera vez por el Dr. Samuel Wilks que describió un caso de una paciente con colitis ulcerosa, por lo que el descubrimiento de la enfermedad se ha relacionado con su nombre. El artículo que escribió el Dr. Wilks era en realidad una carta a "The Times" y Gaceta Médica que contenía la descripción de una autopsia que el Dr. Wilks había realizado a una joven, Isabella, que había muerto tras semanas de diarrea con sangre (30).

Se cree que Alfredo el Grande, quien es considerado comúnmente como el primer rey de Inglaterra (849-899), puede haber tenido una Enfermedad de Crohn. Sin embargo fue descrita por primera vez por Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) en 1761. John Berg en 1898 y el cirujano polaco Antoni Leśniowski en 1904 describieron más casos de la dolencia. En 1932 la información fue publicada otra vez por Burrill Bernard Crohn, un médico del hospital Mount Sinai de Nueva York, quien la describió en profundidad junto con sus colegas Ginzburg y Oppenheimer,

publicaron artículos que describen una condición que causó inflamación del íleon terminal y que se llama ileítis regional o terminal. Esta entidad de la enfermedad más tarde comenzó a ser mencionado como Enfermedad de Crohn (31, 32).

El primer gran avance que estableció la EII como la enfermedad autoinmune del intestino, fue en la década de 1950 cuando se observó que los síntomas en pacientes con EC y la CU respondieron a los corticosteroides. En la década de 1970, los moduladores inmunes tradicionales, análogos predominantemente tiopurina, comenzaron a ser utilizados y, finalmente, se convirtieron en agentes ahorradores de esteroides de primera línea (33).

En 1997, Targan y sus colegas 11 los resultados publicados en el estudio conocido cA2 de Enfermedad de Crohn, que evaluó la eficacia del anticuerpo biológico contra el factor de necrosis tumoral (TNF) cA2 (infliximab) en la inducción de la remisión en CD luminal. Este estudio se inició la era de los productos biológicos. Durante la primera década del siglo XXI, los agentes biológicos comenzaron a emerger gradualmente a medida que los más eficaces (34).

### **4.3 EPIDEMIOLOGIA**

Con relación epidemiología, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa tienen una baja incidencia de nuevos diagnósticos; Sin embargo, como una condición crónica suele ser diagnosticada en los jóvenes, la EII tiene una prevalencia relativamente alta. Las estimaciones de la incidencia y prevalencia varían entre los estudios, con variaciones geográficas y socioeconómicas significativas.

Se ha encontrado que la mayor incidencia y prevalencia de las EII es en el norte de Europa, Reino Unido y Estados Unidos. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito aumento en los casos en las regiones de baja incidencia, incluyendo Latinoamérica (35).

Un estudio de epidemiológico, describe la EII afecta a un estimado de 1.5 millones de estadounidenses, 2,2 millones de personas en Europa, y varios cientos de miles persona nivel mundial; La incidencia anual de colitis ulcerosa varía de 0-19.2 por 100.000 en América del Norte y 0,6 a 24,3 por 100.000 en Europa, lo que corresponde a una prevalencia de 37,5 a 248,6 por 100.000 y 4,9 a 505 por 100.000, respectivamente. La incidencia de la enfermedad de Crohn es similar (0 a 20,2 por 100.000 en América del Norte; 0,3 a 12,7 por 100.000 en Europa (36). Tradicionalmente, la EII se ha considerado una enfermedad de Occidente y poco frecuente en el Este, una premisa agravado por la escasez de datos sobre la incidencia de las poblaciones no occidentales. Sin embargo, los datos sugieren que tanto la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son ya no raro en estas poblaciones, dichas tendencias epidemiológicas pueden proporcionar pistas informativas hacia la epidemiología de la enfermedad (37). En nuestro país no hay estudios de incidencia ni prevalencia, sin embargo, existen unas publicaciones que sugirieron un aumento de los casos de EC y CU a nivel local (38).

La edad máxima para la ocurrencia de CD es de 20 a 30 años; para UC, es 30-40 años. Algunos estudios han informado que un segundo pico ocurre a los 60-70 años, pero esta observación no ha sido confirmada (39).

La CU ocurre un poco más frecuentemente en los hombres (60%), mientras que la EC ocurre 20%-30% más frecuentemente en las mujeres, particularmente en las áreas de alta incidencia. La mayor incidencia de EC en las mujeres no se observa en todo el mundo; en áreas de alta tasa en Europa y América del Norte y, en algunos países en desarrollo, la incidencia de EC entre los hombres ha aumentado, llegando a ser equivalente o incluso superior a la de las mujeres (40).

### **4.3 Etiopatogenia**

### **4.3.1 Etiología**

La etiología de la EII actualmente se desconoce, pero, probablemente, es multifactorial. El paradigma actual implica una interacción compleja de tres elementos: susceptibilidad genética, inmunidad del huésped y factores ambientales. La alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria intestinal en personas genéticamente predispuestas conduce al desarrollo de inflamación aguda-crónica y a la característica anatomopatológica de daño de la mucosa. Todavía no se han identificado los antígenos específicos que provocan el proceso inflamatorio, pero se han propuesto varias fuentes, como microorganismos patógenos y comensales, subproductos metabólicos de estos gérmenes y estructuras epiteliales normales (41).

### **4.3.2 Factores ambientales:**

No hay duda de que los factores ambientales juegan un papel importante en la patogénesis de la EII. Una gran cantidad de factores ambientales se consideran factores de riesgo para la EII, como el tabaquismo, la dieta, las drogas, la geografía, el estrés social y el elemento psicológico. Entre ellos, fumar sigue siendo el indicador ambiental más ampliamente estudiado y replicado para la EII. Desde la primera asociación inversa descrita entre la CU y el tabaquismo en 1982, estudios posteriores han confirmado el efecto protector del tabaquismo intenso sobre el desarrollo de CU con una menor tasa de recaída. Contrario a su efecto sobre la CU, fumar aumenta el riesgo de EC.

Algunas líneas de investigación apuntan a que los altos niveles de higiene y el uso abusivo de medicamentos tales como antibióticos, podrían ser factores importantes para desencadenar este tipo de enfermedades inmunológicas. Asimismo, un menor número de infecciones previamente contraídas por el paciente, una dieta pobre en fibra y una ingesta masiva de grasas poli-saturadas y

carne roja, también podrían propiciar la aparición de la EII. Por otro lado, parece ser que la apendicetomía (extracción del apéndice), la lactancia materna y la vitamina D son factores protectores contra la enfermedad (42).

#### **4.3.3 Factores Genéticos:**

Aproximadamente del 5% al 20% de los pacientes con EII tienen un pariente de primer grado con la enfermedad, y los parientes de primer grado de pacientes con EII tienen aproximadamente 10 a 15 veces más riesgo de desarrollar EII. Una historia familiar positiva se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con la CU, lo que sugiere que los factores genéticos contribuyen de manera más significativa en la etiología de la enfermedad de Crohn (43).

Gracias a los avances tecnológicos, se ha podido comprender la genética a la EII, permitiendo realizar estudios de asociación de genoma completo (GWAS) que identifican polimorfismos de nucleótido único (SNP), descubriendo loci génicos asociados a la EII, lo que favorece entender nueva forma patogénesis.

Para el año 2001 se descubren las mutaciones del gen NOD2/CARD15, situado en el cromosoma 16 y relacionado con la EC, no se han asociado con la CU, aunque los pacientes con CU de familias con antecedentes de EC y CU podrían poseer variantes de NOD2; Por otra parte análisis genéticos han demostrado un papel indispensable la autofagia en las respuestas inmunes en la EII, y reportando dos genes relacionados con la autofagia llamados ATG16L1 e IRGM, El gen de la autofagia de EC ATG16L1 en el cromosoma 2q37 no se observa en pacientes con CU, mientras que otro gen de autofagia, IRGM en el cromosoma 5q33, es compartido entre las enfermedades(44).

El uso generalizado de GWAS y SNP, recientemente se ha descrito una asociación significativa entre la EII y el gen IL23R. El gen IL23R codifica una subunidad del receptor para la citocina proinflamatoria interleucina (IL) -23, un péptido implicado en la generación de células Th17. La vía Th17 e IL-23 está bien establecida en la patogénesis de la EII, con loci genéticos de susceptibilidad IL23R, IL12B, JAK2 y STAT3 identificados en UC y CD (45).

Los nuevos conceptos de la patogenia de la EII han ido evolucionando con el tiempo, de los mayores retos actuales al que se enfrenta la investigación en la EII es la dificultad de integrar el gran volumen de datos procedentes de distintas fuentes de información generada mediante tecnología «ómica». Métodos de computación y bioanálisis avanzados permiten actualmente integrar toda la información «ómica» para generar nuevas hipótesis más reduccionistas, capaces de ser demostradas experimentalmente. De las fuentes más estudiadas, y que integran la biología de sistemas, destacan la genómica (con los estudios de GWAS que ya se han comentado previamente), la transcriptómica y la epigenética, sin olvidar el microbioma (plural de microbiota y que incluye la totalidad de los microbios del organismo, la genética aportada por los mismos, así como su interacción medioambiental) y el metaboloma (a través del estudio de los productos del metabolismo) (46).

La transcriptómica es el estudio del conjunto de transcritos o perfiles de expresión de ARN producidos en un estado de desarrollo específico o condición fisiológica. Junto con los estudios de traducción y los de interacción proteína-proteína, la transcriptómica compone lo que se conoce como genética funcional. Se ha demostrado que existe un perfil diferencial en el transcriptoma del mismo paciente con EC y la zona estudiada (sea colon y sus diferentes segmentos o íleon) lo que hace pensar en que podría realizarse la caracterización anatómica exclusiva en base a su transcriptoma (47).

La epigenética podría ser el vínculo de unión entre el genoma humano, el medio ambiente y el desarrollo fenotípico de la EII. Un gran número de factores ambientales ha demostrado inducir cambios epigenéticos incluyendo tabaco, contaminación ambiental, asbestos, metales, sílice y bencenos. De forma clásica, la epigenética engloba los cambios del fenotipo heredados e independientes a las secuencias de ADN; siendo valorado en perfil diferencial de miRNA (que también actúan como reguladores postranscripcionales de la expresión génica) en la mucosa cólica de pacientes con EC en comparación de controles sin EC (48).

La microbiota es esencial para el correcto desarrollo del sistema inmune intestinal, provee elementos nutricionales y también modula el metabolismo energético. Los sujetos sanos presentan una microbiota intestinal de alta biodiversidad, rica en especies comensales y baja en concentración de patógenos intestinales. Cuando se altera la homeostasis en el epitelio intestinal, la misma flora comensal puede actuar como un patógeno, lo que perpetúa la respuesta inflamatoria (49).

#### **4.4 HISTOLOGÍA**

La colitis ulcerosa es una enfermedad de la mucosa limitada al colon. Comienza en el recto y es contiguo en todo el intestino. Puede haber un corte agudo de la mucosa normal y anormal en el intestino distal, o puede estar involucrado todo el colon (pancolitis). El íleon está involucrado en el 10% de los pacientes con pancolitis (ileítis de retrolavado). No hay lesiones omitidas, aunque ocasionalmente habrá un parche de inflamación en el ciego en pacientes con colitis ulcerosa del lado izquierdo. Histológicamente, hay una infiltración neutrofílica con la formación de abscesos de las criptas y la distorsión de las criptas. La inflamación se limita a la superficie de la mucosa. Hay un acortamiento del intestino y el desarrollo de pseudopólipos con curación (50).

En la enfermedad de Crohn, el proceso inflamatorio puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal luminal desde la boca hasta el ano. El íleon terminal se ve afectado en el 70% a 80% de los pacientes, ya sea solo o en combinación con afectación colónica. La inflamación es transmural y se caracteriza por infiltración de la pared intestinal con neutrófilos, seguida de células de tipo mononuclear y tejido fibroso. Con la cronicidad, hay distorsión arquitectónica. En el 60% de los casos, pueden verse granulomas no caseificantes. Las ulceraciones aftosas pequeñas evolucionan hacia ulceraciones y fisuras profundas y lineales. La fibrosis de la mucosa y la submucosa puede conducir a la formación de estenosis. La enfermedad se caracteriza por lesiones salteadas con mucosa interviniente normal. La serosa y el mesenterio exhiben cambios reactivos con engrosamiento y fibrosis. Asociado compromiso transmural (51).

#### **4.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Las manifestaciones clínicas de la EC son más variables con respecto CU. Los pacientes pueden presentar síntomas durante muchos años antes del diagnóstico.

El sello distintivo de la enfermedad de Crohn es la inflamación crónica del tracto gastrointestinal sin evidencia de infección. Por lo general, es crónica con una naturaleza recidivante. A menudo hay períodos de remisión, pero también puede manifestarse como síntomas continuos crónicos. A diferencia de la CU, la EC puede ocurrir en cualquier lugar a lo largo del tracto gastrointestinal de la boca al ano. Sin embargo, hay tres sitios principales de participación: el intestino delgado solo, el colon solo, o combinado de los dos intestinos. El íleon terminal es el más comúnmente afectado y está involucrado en dos tercios de los pacientes (52).

Los síntomas clínicos de la enfermedad de Crohn pueden variar significativamente dependiendo en la ubicación de la enfermedad. Los síntomas predominantes en la EC son típicamente dolor abdominal y diarrea. Estos están presentes en más de 70% de todos los pacientes en el momento del diagnóstico. Otros síntomas comunes incluyen fiebre y pérdida de peso. Dependiendo a la ubicación de la enfermedad podría presentar heces con sangre, estenosis y fístula en la piel u órganos adyacentes. La afectación esofágica es rara y se ha informado en el 0,2% de los pacientes quienes tienen la enfermedad de Crohn. Casi siempre se ve con la enfermedad en otros lugares del tracto gastrointestinal. La afectación esofágica incluye úlceras aftosas o ulceraciones más profundas, estenosis o pseudopólipos. Estos pacientes generalmente tienen síntomas esofágicos, incluyendo disfagia, odinofagia, ardor de estómago, o dolor en el pecho (53).

La afectación gastroduodenal es ligeramente más común que la esofágica. Se ha informado en 0.5% a 4% de los pacientes EC presenta coexistencia de compromiso distal y la enfermedad duodenal (54).

La estenosis es el principal hallazgo patológico, que puede conducir a la obstrucción. Las fístulas son bastante raras y, cuando se ven dentro del duodeno, generalmente se originan de una enfermedad distal.

La colitis ulcerosa se caracteriza como inflamación no infecciosa del tracto gastrointestinal, limitado al recto y el colon. Es una recaída y trastorno remitente con intervalos libres de enfermedad alternando con períodos de inflamación sintomática. Aunque generalmente se agrupan con la EC hay diferencias entre los dos. En CU la inflamación se limita a la mucosa y submucosa, más bien que la inflamación transmural vista en la EC. A diferencia de EC, la CU es una enfermedad continua sin lesiones salteadas entre áreas de la enfermedad. El recto

casi siempre está involucrado, y la enfermedad puede continuar proximalmente desde allí. Aunque el intestino delgado puede estar involucrado en casos de "ileítis por contracorriente", la colitis ulcerosa confinada al colon puede tener cuatro categorías principales de participación colónica han sido definidos. La proctitis es afectación solo del recto. Proctosigmoiditis incluye la participación rectal con la extensión a la región sigmoidea. Colitis del lado izquierdo se refiere a la enfermedad que se extiende desde el recto de forma continua hasta la flexura esplénica (55). La pancolitis es una inflamación pasada la flexura esplénica, extendiéndose potencialmente al ciego. En adultos, el 55% presenta proctitis, el 30% con el lado izquierdo colitis y 15% con pancolitis (56)

Los pacientes pueden tener diferentes síntomas según la extensión de su enfermedad. En general, hay un patrón recurrente por el cual los síntomas pueden persistir durante días, semanas o meses y luego desaparecen con períodos asintomáticos durando meses, años o incluso décadas. Los síntomas típicos incluyen sangrado rectal o diarrea con sangre, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso y malestar general.

Los síntomas de proctitis incluyen heces con sangre, tenesmo y / o dolor tirante, así como incontinencia de heces. Aquellos que tienen una enfermedad que se extiende más proximal en general tiene síntomas similares, pero también puede tener dolor abdominal bajo y, en casos más severos, náuseas, vómitos y pérdida de peso.

Las manifestaciones extraintestinales también se pueden ver con la colitis ulcerosa, similar a la enfermedad de Crohn. Estos incluyen lesiones oculares como iritis y uveítis. Los síntomas dermatológicos incluyen pioderma gangrenoso y eritema

nodoso. Por lo general, el pioderma gangrenoso se asocia con mayor frecuencia con colitis ulcerosa que enfermedad de Crohn y eritema nodoso más con la enfermedad de Crohn. Sin embargo, esto no es evidente en todos los estudios (57).

Los síntomas articulares también pueden verse desde artralgias periféricas y artritis a la espondilitis anquilosante. La colangitis esclerosante primaria es otra manifestación extraintestinal importante que se ve más comúnmente en colitis ulcerosa.

Las afectaciones pulmonares habitualmente son más frecuentes en la CU que en la EC. Existen tres patrones clásicos de afectación respiratoria que son inflamación de vías aéreas a cualquier nivel, (la más frecuente), enfermedad parenquimatosa pulmonar y serositis (58).

El megacolon tóxico es una complicación grave y potencialmente mortal de la CU. Ocurre más a menudo en la CU que la EC y se ve principalmente en pacientes que tienen proctitis. Se caracteriza por una dilatación colónica no obstructiva con toxicidad sistémica (59).

El desarrollo del cáncer colorrectal se ve más en la CU que la EC. La CU aumenta el riesgo de cáncer colorrectal en comparación con la población de enfermedad intestinal no inflamatoria. El riesgo de cáncer aumenta con un aumento en la extensión de la enfermedad y una edad temprana al momento del diagnóstico de colitis ulcerativa (60).

#### **4.6 DIAGNOSTICOS**

El diagnóstico de CU o EC se realiza según la definición de Lennard-Jones, que incluye 4 grupos de criterios diagnósticos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y

anatomopatológicos. Se requieren, al menos, la presencia de 2 criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el definitivo, pero no patognomónico. Es obligatorio para el diagnóstico haber excluido causas infecciosas, isquémicas o vasculares, neoplásicas y actínicas (61).

#### **4.6.1 ENFERMEDAD CROHN**

No existe una forma simple de diagnosticar la EC ya que es una entidad muy heterogénea que incluye múltiples fenotipos (edad de presentación, localización, comportamiento). Lennard-Jones y colaboradores definieron criterios microscópicos y macroscópicos. Los criterios macroscópicos se valoran durante la exploración física, la endoscopia, las exploraciones radiológicas y el análisis de la pieza quirúrgica. Los criterios microscópicos se obtienen fundamentalmente con las biopsias (generalmente endoscópicas) y el análisis de la pieza quirúrgica.

##### **Criterios clínicos:**

Dolor abdominal intercurrente, diarrea, pérdida de peso, masa abdominal, fiebre/febrícula, enfermedad perianal, fistulas, manifestaciones extraintestinales.

##### **Criterios radiológicos:**

- Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes.

- Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fistulas, asimetría de las lesiones.

##### **Criterios endoscópicos:**

- En afectación de colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotas de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos. Lesiones son

característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne.

- En afectación de íleon: aftas, úlceras y/o estenosis.

**Criterios anatomopatológicos:**

- Mayores: Inflamación transmural. Granulomas no caseificantes. Agregados linfoides (sin centro germinal)

- Menores: Inflamación de carácter discontinuo. Inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada. Retención de moco con inflamación mínima. Fisuras.

La mayor parte de las ocasiones el diagnóstico se establece por una combinación de síntomas clínicos, hallazgos endoscópicos y radiológicos. Menos frecuentemente se dispone del análisis de la pieza quirúrgica. Los marcadores serológicos rara vez se utilizan y en estos momentos no se realizan test genéticos. Se considera EC definida la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, la existencia de tres criterios. Se define la enfermedad como probable con dos criterios en ausencia de granulomas.

#### **4.6.2 COLITIS ULCERATIVA**

Generalmente el diagnóstico de la CU no es difícil y la mayoría de los pacientes pueden ser etiquetados de CU con la clínica, los hallazgos endoscópicos y el examen histológico de las biopsias obtenidas durante la endoscopia. Sin embargo, en otras circunstancias, el diagnóstico puede no estar claro.

**Criterios clínicos:**

Rectorragia, diarrea crónica, dolor abdominal, manifestaciones extraintestinales.

**Criterios radiológicos:**

- Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.
- Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración.

**Criterios endoscópicos:**

Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable, presencia de exudado y/o ulceraciones, hemorragia al roce o espontánea, pseudopólipos y pólipos. Las lesiones son característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto.

**Criterios anatomopatológicos:**

- Mayores: Inflamación exclusiva de la mucosa. Úlceras superficiales. Distorsión de las criptas. Microabscesos. Depleción de células caliciformes.
- Menores: Infiltrado inflamatorio crónico difuso. Aumento de la vascularización mucosa. Metaplasia de las células de Paneth. Atrofia mucosa. Hiperplasia linfoide.

El laboratorio puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre EC y CU mediante la determinación de anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos (p-ANCA) y los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*. La positividad de los primeros se asocia a la CU y la de los segundos, a la EC. El patrón p-ANCA positivo, anti-*Saccharomyces cerevisiae* negativo es sugestivo de CU, y el inverso de EC.

La determinación en heces de calprotectina, una proteína muy abundante en el citoplasma de los neutrófilos, tiene una alta sensibilidad y especificidad en el momento del diagnóstico para distinguir la EII de la patología funcional, y durante el seguimiento para la detección de actividad subclínica. La precisión diagnóstica de este biomarcador es superior a la de la proteína C reactiva.

## **4.7 CLASIFICACIÓN DE LA EII**

La clasificación tanto de la CU como de la EC se realiza en función de su extensión, gravedad y, en caso de la EC, de su patrón evolutivo.

### **4.7.1 Colitis ulcerosa**

La evolución de la CU tanto en la extensión como en la gravedad son variables en cada paciente a lo largo del tiempo. Por tanto, la definición de la enfermedad para cada escenario clínico concreto tiene que tener en cuenta tanto la extensión como la gravedad en cada paciente.

La clasificación de Montreal considera la extensión máxima macroscópica de la enfermedad observada durante la realización de una colonoscopia clasificando la CU en colitis izquierda la que se extiende hasta ángulo esplénico y colitis extensa aquella en la que la afectación se extiende proximal al ángulo esplénico. En esta clasificación se excluyen términos confusos previamente utilizados en otras clasificaciones como proctosigmoiditis o pancolitis.

En el caso de la CU y, siguiendo la clasificación de Montreal, se escogen dos criterios para la clasificación: extensión y gravedad.

#### **Extensión**

En la extensión (denominada E) se distinguen 3 grupos:

E1) Proctitis: afectación solo del recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)

E2) Colitis distal: afectación hasta ángulo esplénico (el límite superior de la

inflamación no supera el ángulo esplénico)

E3) Colitis extensa: Afectación proximal al ángulo esplénico

Hay varias razones que justifican la utilización de la extensión para clasificar la CU, sobre todo porque influye en la modalidad del tratamiento a utilizar.

### **Gravedad**

En el caso de la gravedad (denominada S) se distinguen cuatro grandes grupos: 0 o en remisión; 1 o leve; 2 o moderado; y 3 o grave. Se escogerá la clasificación de Truelove-Witts para definir la gravedad, una clasificación semicuantitativa y nunca validada, pero sancionada por la experiencia y el tiempo.

**S0) Colitis en remisión (Colitis silente):** no hay síntomas de la enfermedad.

**S1) Colitis leve:** cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG.

**S2) Colitis moderada:** criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.

**S3) Colitis grave:** 6 o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave.

### **Evolución**

**Forma recidivante-remitente:** brotes (recidivas) que alternan con periodos de quiescencia (remisión) más o menos prolongados.

**Forma crónica continua:** persistencia de actividad inflamatoria pese al tratamiento durante un periodo mayor de 6 meses.

**Forma aguda fulminante:** debut o recidiva, habitualmente de una pancolitis, en forma de rectorragia masiva o complicaciones tales como el megacolon o la perforación cólica.

#### **4.7.2 ENFERMEDAD DE CROHN**

Se clasifican los pacientes según la edad al diagnóstico, la localización y el comportamiento evolutivo.

##### **Edad de al diagnóstico (A)**

La clasificación de Montreal distingue tres grupos de paciente de acuerdo con la edad de presentación. Lo más frecuente es encontrarse un paciente entre 17 y 40 años, es decir, clasificado como A2.

Clasificación de la EC en función de la edad al diagnóstico.

A1 < 16 años

A2 17 – 40 años

A3 > 40 años

##### **Localización (L)**

Se definen los siguientes patrones clínicos de enfermedad, que presentan algunas características sintomáticas distintivas. Es deseable conocer el patrón clínico de enfermedad, especialmente si van a utilizarse fármacos con acción local y / o de liberación selectiva y antes de considerar la cirugía. La mínima lesión requerida en una localización (L) para considerar su afectación es la lesión aftoides o la úlcera; la presencia de eritema o edema mucoso no es suficiente.

**L1) Ileal:** Se considera como tal la enfermedad limitada al íleon terminal, entendiendo como tal el tercio distal del intestino delgado, con o sin participación del polo cecal en continuidad. Puede debutar como un cuadro agudo de fosa ilíaca derecha. Se suele complicar con la aparición de estenosis y, tardíamente, con fístulas. Tras la cirugía se observa una recurrencia casi constante en el íleon neoterminal.

**L2) Cólica:** Supone la afectación de cualquier localización entre recto y ciego sin participación del intestino delgado ni del tracto gastrointestinal superior. La enfermedad limitada al colon se asocia con frecuencia a rectorragias, enfermedad perianal y manifestaciones articulares. Suele respetar el recto. Después de la colectomía se produce la recurrencia ileal en un 20% de los casos.

**L3) Ileocólica:** Enfermedad que afecta al íleon terminal, con o sin participación de ciego en continuidad, y a cualquier localización de colon entre ascendente y recto. Suele presentarse clínicamente con diarrea, dolor abdominal y/o febrícula. Se asocia a obstrucción, fístulas, abscesos y frecuente necesidad de cirugía.

**L4) Gastrointestinal alta:** Se considera como tal la enfermedad que afecta a cualquier localización proximal al íleon distal. Suele cursar con un cuadro dispéptico al que se asocian vómitos retencionistas si existe compromiso de la luz. L4 puede coexistir con cualquiera de las otras localizaciones:

L1 Íleon terminal

L2 Colon

L3 Ileocólica

L4 Tracto digestivo alto

L1+L4 (Íleon terminal + tracto digestivo alto)

L2+L4 (Colon + tracto digestivo alto)

L3+L4 (Ileocólica + tracto digestivo alto)

## **Evolución (B)**

El denominado patrón evolutivo o de comportamiento (B: behavior en inglés) de la enfermedad se relaciona con el grado de afectación transmural y refleja más fielmente la variedad de comportamientos clínicos, su agresividad y la necesidad de cirugía. La clasificación de Viena, modificada en Montreal, propone tres patrones evolutivos:

**B1) No obstructivo no fistulizante (Inflamatorio):** Las lesiones mucosas iniciales consisten en ulceraciones superficiales de pequeño tamaño (aftas) que progresan a úlceras profundas lineares rodeadas de una mucosa en empedrado. Cursa en forma de brotes de actividad. No existen fístulas ni estenosis. La resección se indica por fallo del tratamiento médico. Es frecuente la recurrencia postquirúrgica.

**B2) Obstructivo (Fibroestenósante):** Se caracteriza por la disminución constante del calibre de la luz intestinal demostrada por radiología, endoscopia o pieza quirúrgica con dilatación preestenótica o signos de suboclusión sin evidencia de fístulas y en ausencia de actividad inflamatoria. Suele presentar una evolución indolente con necesidad tardía de cirugía y con baja tasa de recurrencia generalmente también de tipo obstructivo. La sintomatología más frecuente es la presencia de cuadros suboclusivos.

**B3) Fistulizante:** Se asocia con el desarrollo de fístulas intraabdominales y/o masas inflamatorias y/o abscesos en el curso de la enfermedad. Es la forma más agresiva, con necesidad precoz de cirugía y rápida recurrencia.

La forma perianal se elimina como subtipo de la penetrante, y a cambio se introduce el epígrafe p cuando en cualquiera de los fenotipos (inflamatorio, estenosante o fistulizante) haya enfermedad perianal (62,63).

#### **4.8 PRONÓSTICO**

En los primeros 5 años tras el diagnóstico la mitad de los pacientes con CU experimentan un progresivo descenso en la actividad de la enfermedad, un 1%-10% un agravamiento del curso y un 30%-40% una actividad crónica persistente con reiteradas recurrencias. Una tercera parte de los pacientes con colitis distal progresan a formas más extensas. En conjunto, los pacientes con CU tienen una expectativa de vida normal.

En pacientes con EC, si bien la localización anatómica de las lesiones permanece bastante constante a lo largo del tiempo, el comportamiento de la enfermedad varía considerablemente. A los 20 años de evolución de la enfermedad se habrá producido un cambio del fenotipo a patrón penetrante en el 70% de los casos y estenosante en un 15%. El 13%-20% de los pacientes con EC tienen una enfermedad crónicamente activa, el 67%-73% tiene una actividad intermitente y sólo el 10%-13% mantiene la remisión durante años. Tras 20 años el 70% de los pacientes habrán requerido algún tipo de intervención quirúrgica. La esperanza de vida de estos pacientes está ligeramente reducida (64).

#### **4.9 TRATAMIENTO**

Estas enfermedades no tienen un tratamiento curativo, pero es posible suprimir de manera efectiva la inflamación intestinal y lograr la curación de las lesiones mucosas en una considerable proporción de pacientes mediante tratamiento médico. El tratamiento debe ser individualizado según las características de la enfermedad, fundamentalmente la localización de las lesiones, la gravedad del brote y la respuesta a tratamientos previos y concomitantes.

El principal objetivo de los tratamientos para la EII es inducir (tratamiento para el brote agudo) y mantener (tratamiento de mantenimiento) la remisión de los síntomas, evitando complicaciones, la necesidad de cirugía y favoreciendo una mejor calidad de vida de los pacientes (65).

Existe una amplia variedad de tratamientos disponibles e indicados según la gravedad del brote (leve, moderado o grave) que, en ocasiones, se combinan entre sí. Destacan, por orden de menor a mayor complejidad, los tratamientos farmacológicos convencionales, las terapias biológicas y la cirugía. Existen otros métodos más innovadores, como el trasplante de células madre que se emplean en un limitado número de pacientes cuando han fracasado todas las opciones previas de tratamiento (66).

#### **4.9.1 El tratamiento farmacológico**

##### **Ácido 5-aminosalicílico**

Los aminosalicilatos son fármacos antiinflamatorios importantes que se utilizan con frecuencia para la terapia antiinflamatoria en pacientes con colitis ulcerosa. Por el contrario, los medicamentos basados 5-ASA muestran poca o ninguna eficacia en la inducción de resolución de los síntomas clínicos en pacientes con enfermedad de Crohn. Los aminosalicilatos se administran por vía oral o tópica (supositorio y enema). Son seguros y efectivos para el tratamiento (es decir, la inducción de la remisión) de la CU leve a moderada y para el mantenimiento de la remisión (Nivel de evidencia III, A).

Los efectos secundarios, que incluyen dolor de cabeza, náuseas y reacciones cutáneas, requieren la interrupción de la sulfasalazina en aproximadamente el 30% de los pacientes. Puede producirse oligospermia reversible, y los efectos secundarios graves poco comunes incluyen pleuropericarditis, pancreatitis,

agranulocitosis, nefritis intersticial y anemia hemolítica. Los pacientes que toman sulfasalazina necesitan suplementos de ácido fólico. Los derivados de compuestos de 5-ASA orales incluyen mesalamina, olsalazina, balsalazida (68, 69).

### **Corticosteroides**

Los corticosteroides pueden usarse por vía tópica, oral o intravenosa. Son efectivos para controlar la enfermedad activa pero no para mantener la remisión. Están indicados para la enfermedad moderada o grave en pacientes con CU para quienes el tratamiento con 5-ASA ha fallado. Aunque los corticoides favorecen la inducción de la remisión en tanto CU y EC. Los corticosteroides tienen numerosos efectos secundarios con el uso a largo plazo (70, 71).

### **Inmunomoduladores**

Los inmunomoduladores utilizados en la EII incluyen azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP), así como metotrexato y ciclosporina.

La azatioprina y la 6-MP son terapias efectivas para mantener la remisión tanto en la enfermedad de Crohn como en la CU y se usan principalmente como agentes ahorradores de esteroides. Tienen un inicio de acción lento (semanas a meses). Los efectos secundarios incluyen náuseas, enzimas hepáticas anormales, supresión de la médula ósea, infecciones oportunistas y un mayor riesgo de linfoma y cáncer de piel no melanoma.

El metotrexato puede usarse para inducción y mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn activa; el perfil de efectos secundarios es similar pero también incluye neumonitis intersticial. La ciclosporina intravenosa se usa como medicamento de rescate y, en CU/EC grave refractaria a esteroides intravenosos, como un puente tratamiento a uno de los inmunomoduladores o agentes biológicos anterior (72, 73).

### **Agentes biológicos**

Los productos biológicos son una clase de medicamentos que se enfocan en aspectos específicos del sistema inmune. El primer agente de este tipo que se usó en la EII fue infliximab (Remicade), un anticuerpo monoclonal quimérico para TNF- $\alpha$ , que se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave, incluida la enfermedad fistulizante, y la CU. Debido a que infliximab es un anticuerpo quimérico, sus efectos tóxicos incluyen reacciones a la infusión, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado y formación de autoanticuerpos (que pueden reducir su eficacia). Los agentes anti-TNF que se administran por vía subcutánea incluyen Adalimumab (Humira) y Golimumab (Simponi), que son anticuerpos monoclonales completamente humanos, y certolizumab pegol (Cimzia), que es un fragmento Fab de anticuerpo anti-TNF humanizado. Natalizumab (Tysabri), un anti- $\alpha$  4 humanizado -integrina, bloquea la migración y adhesión de células inflamatorias, y ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o no pueden tolerar las terapias convencionales de la enfermedad de Crohn, incluidos los inhibidores del TNF- $\alpha$ . Vedolizumab (Entyvio), un anticuerpo monoclonal humanizado para la integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, ha sido aprobado recientemente para el tratamiento y mantenimiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (74, 75, 76).

Después de la aprobación de la FDA de infliximab para la inducción y el mantenimiento de la CU y la EC, el próximo agente TNF para lograr la aprobación de la FDA para el tratamiento de la CU y la EC fue Adalimumab (Humira).

El Adalimumab Se trata de un anticuerpo monoclonal (IgG1 100% humanizada) dirigido contra el TNF- $\alpha$ . Su mecanismo de acción es la inducción de apoptosis. Su vida media es de 12 a 14 días y la vía de administración es subcutánea. La dosis es de 160/80 mg u 80/40 mg cada dos semanas. Diferentes estudios demostraron la eficacia de la remisión de la actividad con actividad moderada o grave que

había o no recibido tratamiento con agentes anti-TNF; mejorando hospitalizaciones, nuevas crisis de la enfermedad y calidad de vida nivel global (77).

Debido a los efectos potentes que estos agentes biológicos tienen sobre el sistema inmune, es necesaria una cuidadosa selección de los pacientes y un seguimiento de las complicaciones. Se ha informado sobre la reactivación de la tuberculosis latente y otras infecciones graves con los agentes anti-TNF. Otras complicaciones poco comunes pero graves incluyen el linfoma no Hodgkin, la exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva, el hemograma completo anormal (CBC) y los resultados de la prueba de función hepática y la enfermedad desmielinizante. El Natalizumab se ha relacionado con casos raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por el virus JC humano.

### **Otros agentes**

Otros agentes para el tratamiento de la EII incluyen antibióticos, probióticos, antidiarreicos, aglutinantes de resina de sal biliar y soporte nutricional.

Los antibióticos se usan principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn que tienen enfermedad perianal o fistulizante. En la enfermedad de Crohn colónica, los antibióticos pueden usarse en combinación con fármacos inmunosupresores como estrategia alternativa. El papel de los antibióticos intravenosos se usa en el tratamiento inicial de la colitis severa, tóxica o fulminante.

Los probióticos son organismos no patógenos viables que, después de la ingestión, pueden prevenir o tratar enfermedades intestinales y se han explorado en el tratamiento de la EII.

Los agentes antidiarreicos pueden usarse como complementos para el tratamiento de la diarrea en pacientes con EII, pero los agentes antidiarreicos deben usarse con precaución durante las exacerbaciones de la colitis, ya que pueden precipitar un megacolon tóxico. El papel principal de los medicamentos antidiarreicos implica controlar la diarrea en pacientes que se han sometido a resecciones previas.

El apoyo nutricional es un aspecto adjunto importante en el tratamiento de la EII. Sin embargo, el papel de la nutrición como tratamiento primario se ha limitado a pacientes con enfermedad de Crohn del intestino delgado. Estos pacientes pueden lograr y mantener la remisión con nutrición parenteral total o dietas elementales después de períodos prolongados (al menos 4 semanas). Muchos pacientes con enfermedad de Crohn o UC experimentan pérdida de peso durante las exacerbaciones de su enfermedad y necesitan suplementos calóricos. Las vitaminas y los minerales se pueden administrar por vía oral como un multivitamínico con ácido fólico. Vitamina B 12 debe ser suplementado por vía parenteral en pacientes con enfermedad ileal extensa o una resección ileal. Los pacientes que toman corticosteroides requieren suplementos de calcio y vitamina D, y las personas con afectación extensa del intestino delgado también pueden desarrollar malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), hierro y raramente minerales. Las dietas sin lactosa y las dietas bajas en fibra pueden ser necesarias en pacientes con enfermedad activa o estenosis.

#### **4.9.2 Manejo Quirúrgico**

La intervención quirúrgica está indicada para pacientes con complicaciones graves como obstrucción, perforación, hemorragia gastrointestinal masiva o megacolon tóxico que no responde al tratamiento médico. La otra indicación principal para el tratamiento quirúrgico es la presencia de displasia o cáncer. Para los pacientes

con CU, independientemente de la extensión de la enfermedad, se debe extirpar todo el colon.

## **5.0 CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), presenta una evolución crónica y recurrente, donde tiene un elevado impacto tanto social como psicológico para el paciente como económico para el sistema sanitario y el conjunto de la sociedad debido a sus altos costes asociados.

Al tratarse de una enfermedad crónica, puede llegar a afectar considerablemente la calidad de vida del paciente y por ende, sus dimensiones físicas, psicológicas, familiares y sociales. La afectación de la calidad de vida puede ser mayor debido a que la intervención médica supone la utilización de tratamientos prolongados, que con frecuencia generan efectos secundarios adversos, así como la realización de pruebas diagnósticas invasivas e incómodas para el paciente, la posibilidad de intervenciones quirúrgicas, revisiones periódicas e ingresos hospitalarios.

El concepto de calidad de vida irrumpe en la medicina paralelamente al cambio en las características de la enfermedad, cambia el patrón de muchas de ellas y se hacen crónicas, no susceptibles de curación. Esto, unido al aumento progresivo del límite biológico de la vida, al incremento de la tecnología médica, el cambio en el conocimiento y las percepciones de los individuos hacia la salud y la enfermedad y el aumento del gasto sanitario, desarrolla un aumento de la importancia del estudio de la calidad de vida relacionada con la salud durante ésta última década.

En términos generales, la calidad de vida del paciente viene determinada por el grado de afectación física de la enfermedad, aunque no siempre se observa una relación directa entre la gravedad de los síntomas y su deterioro en relación con la

salud, por lo que se hace necesario el análisis de otras dimensiones de afectación, como son los aspectos emocionales (ansiedad o depresión), conductuales (cambios en el estilo de vida) y cognitivos (conocimiento acerca de la enfermedad o falsas creencias) del enfermo, los cambios producidos en la dinámica familiar así como las implicaciones sociales y laborales.

En este sentido, se ha observado que una peor calidad de vida predice un mayor número de visitas al médico por parte de estos pacientes. La relación existente entre la enfermedad y los aspectos psicosociales, el hecho de que muchos pacientes no saben qué hacer ni cómo afrontar los problemas generados por la enfermedad y la alta comorbilidad existente entre el padecimiento de la EII y los trastornos psicopatológicos, ha llevado a algunos autores a desarrollar e implementar instrumentos para la medición de la calidad de vida en la EII los cuales han sido elaborados y validados para su aplicación específica.

El cuestionario más utilizado para medir la calidad de vida en la EII es el Inflammatory Bowel Disease Questionary (IBDQ), del grupo de la Universidad de McMaster de Ontario. Es un cuestionario de 32 preguntas distribuidas en cuatro dimensiones: síntomas digestivos, síntomas sistémicos, función emocional y función social. Desarrollado por Guyatt y col en 1989, incluían preguntas extensas relacionadas con los síntomas específicos, la función social, la limitación de las actividades y la salud mental, y llevaban mucho tiempo completarlas y evaluarla. Desde entonces, se han desarrollado escalas más cortas, como la escala de salud corta (SHS).

El SHS consta de cuatro escalas análogas visuales simples de 100 mm que evalúan los factores tradicionalmente asociados con los síntomas, actividades de la vida diaria, preocupación relacionada con la enfermedad y sensación de bienestar general. Las preguntas fueron diseñadas para ser abiertas, de modo que

los pacientes pudieran puntuar algunos o todos los aspectos de sus vidas que sentían que eran importantes para ellos al completar el cuestionario. El SHS fue validado diferentes lenguas

La aplicación de instrumentos de calidad de vida relacionados con la salud se ha extendido de manera significativa en la evaluación de pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas. De este modo, los pacientes pueden participar activamente en la selección de su tratamiento, lo que mejora la aceptación de terapias. El desarrollo de este tipo de procedimientos es necesario, además, desde el punto de vista de la investigación clínica, porque permite seleccionar el tipo y modalidad de terapia más eficaz, además de acceder a una mayor comprensión acerca de la naturaleza y los alcances de la enfermedad.

#### **4. MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)**

La presente investigación se clasifica como investigación sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430, dado que implica recolección de datos retrospectiva sin modificación de la fisiología de los sujetos de estudio. Dada esta

clasificación se exime a los investigadores de la consecución de consentimiento informado.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5. 1. TIPO DE DISEÑO**

El presente estudio es observacional, descriptivo, longitudinal desarrollado en centro médico de la ciudad de Cartagena entre marzo de 2017 y abril de 2018.

### **5. 2. POBLACIÓN**

#### **5. 2. 1. Población Marco o referencia**

Pacientes diagnosticados de EII, tanto EC como CU, en los que se indicó tratamiento con terapia biológica (adalimubad) según práctica clínica habitual en Cartagena.

#### **5. 2. 2. Población de estudio**

Pacientes con EII, tanto EC como CU que se encuentren recibiendo terapia biológica (adalimubad) en centro médicos de la Ciudad de Cartagena/ Bolívar.

#### **5. 2. 3. Población sujeto de estudio**

Historias clínicas de pacientes de 18 años o mayores con EII, tanto EC como CU que se encuentren recibiendo terapia biológica (adalimubad) en centro médicos de la Ciudad de Cartagena/ Bolívar. El diagnóstico de EII de se estableció en función de criterios clínicos, endoscópicos, y hallazgos histológicos (micro y macroscópicos) sugeridos por la guía colombiana enfermedad inflamatoria intestinal. Todos los pacientes tenían previamente realizada una exploración endoscópica (colonoscopia, gastroscopia o capsuloendoscopia). En todos se descartó la presencia de una etiología infecciosa mediante los coprocultivos.

### 5. 3. MUESTRA Y MUESTREO

Este estudio no realizó cálculo de muestra ni técnica de muestreo dado que se tuvo acceso a la totalidad de población usuaria de la terapia biológica con Adalimumab, que cumpliera con los criterios de selección.

### 5. 4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Objetivo específico	Nombre de la variable	Descripción de la variable	Nivel de medición	Categorías
Determinar las características sociodemográficas y antecedentes de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal incluidos en el estudio.	Edad	N° de años cumplidos al momento del inicio del tratamiento	Cuantitativa continua	No aplica
	Sexo	Características fenotípicas sexuales de los sujetos de estudio	Cualitativa nominal categórica	Femenino Masculino
	Estado civil	Tipo de unión conyugal	Cualitativa nominal categórica	1.soltera 2.separada 3.viuda 4.separada/divorciada 5.union libre
	escolaridad	Ultimo año de estudio cursado al momento de la cesárea	Ordinal	1.primaria 2.bachillerato 3.tecnico 4.tecnologo 5.universitario 6.sin estudios
	Actividad Laboral	Actividad laboral remunerada la cual realiza la paciente, según lo descrito en la historia clínica	nominal	Depende de los hallazgos en la historia clínica
	Tipo seguridad social	Se refiere a que régimen de seguridad social en salud pertenece la paciente descrito en la historia clínica	Cualitativa nominal categórica	1. Ninguno 2. Contributivo 3. Subsidiado 4. Vinculado 5. Especial 6. Particular 7. No descrito 8. en HC
	Antecedentes personales	Se refiere si el paciente tiene Antecedentes enfermedades	Cualitativa nominal categórica	1. HTA 2. Ansiedad 3. Tabaquismo

		previamente diagnosticado y tratado		
--	--	---	--	--

## 5. 5. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 5. 5. 1. Fuentes

Los datos del presente estudio fueron obtenidos a partir de dos fuentes la primaria, correspondió al cuestionario autoadministrado multidimensional sobre calidad de vida relacionada con salud denominado Escala abreviada de Salud (The Short Health Scale, SHS). La fuente de la información de tipo secundaria, a través de los datos registrados en las historias clínicas de los pacientes.

### 5. 5. 2. Fases

Para la elaboración y ejecución del estudio se realizaron los siguientes pasos:

- **Solicitud de Autorización de acceso a información:** se realizó la solicitud formal de permiso mediante carta a los centros médicos de gastroenterología poder acceder a la información de los pacientes.
- **Revisión de las historias clínicas:** Posterior al acceso a las historias clínicas se realizó la revisión detallada de la información consignada para la caracterización los pacientes con EI que recibían terapia biológica Adalimumab y la recolección de la información relacionada con las variables descritas en la sección de operacionalización de variables mediante el formato de recolección de datos.
- **Aplicación de la Escala abreviada de Salud (The Short Health Scale, SHS):** Antes de la aplicación del instrumento de la Escala abreviada de Salud-SHS (Ver Anexo A), el paciente era informado sobre el objetivo del

estudio y las características del cuestionario y posteriormente se solicitaba el consentimiento informado escrito (Ver Anexo B) para su diligenciamiento, el cuestionario se entregaba a cada paciente.

- **Tabulación de la información:** paralelamente a la revisión detallada de las historias clínicas se realizará la tabulación de la información recolectada en una matriz de datos diseñada en el programa Excel para su posterior análisis estadístico.

## **5. 6. TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de la información relacionada con las variables de estudio se realizó de acuerdo a naturaleza de las variables y los criterios de normalidad definido según la prueba de Shapiro–Wilk las variables cualitativas se analizaron mediante cálculo de frecuencias y proporciones, mientras que en las cuantitativas se utilizó medianas (Me) y rango intercuartílicos (RIC) por su naturaleza no paramétrica. Para comparar el puntaje obtenido en la escala abreviada de salud-SHS y en cada una de sus dimensiones antes y después de la terapia biológica con Adalimumab se utilizó el test de Mann Whitney para las cuantitativas, un valor de  $p < 0,05$  se consideró como estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se realizó empleando software de distribución gratuita EpiDat v4.1. La elaboración de tablas y graficas empleó el programa Microsoft Excel 2016.

## 6. RESULTADOS

En el periodo de estudio se identificaron 15 paciente con EII, todos aceptaron la participación en el estudio. La mediana de edad fue de 43 años, con un rango intercuartílico entre 33 y 51 años, el 66.7% eran femenino; con respecto escolaridad se encontró que el 80%, eran universitarios y solo un 13.3% habían terminado la secundaria el estado civil más frecuente fue el casado en 60%, 33% de soltero y 7% eran viudas. La situación laboral del 86.7% de la muestra fue de trabajador activo, el porcentaje restante se encontraba desempleado. Dentro de los antecedentes personales relevantes, resalta la presencia de antecedente de HTA y tabaquismo con 20% cada uno, y 6.7% refirió antecedente de ansiedad, Tabla 1. Ninguno de los pacientes de la muestra refirió, el antecedente familiar de EII en alguno de sus miembros.

Del total de la muestra se identificó que el 86.7% tenía colitis ulcerativa y el 13.3% restante presentaba enfermedad de Crohn. El estado de incapacidad fue permanente parcial en 60%, sin incapacidad en 53% y permanente total en el 6.7%. Al momento del estudio el 80% los pacientes se encontraban hospitalizados, el resto fue valorado por consulta externa. Posterior al tratamiento hubo necesidad de trasfusión en 13.3% de los pacientes, Tabla 2.

Al evaluar el Score SHS pre y post tratamiento, se encontraron mediana de puntajes en los ítems 1, 2,3,4 de 10, 9, 10 y 9 respectivamente, al compararlos con los valores pos tratamiento se encontraron medianas en los ítems de 4, 4, 5 y 3, respectivamente, en todos los casos se encontró una  $p < 0,001$ . Por su parte el puntaje total en el pre tratamiento tuvo una mediana de 37 (RIC: 34 -40) y pos tratamiento de 16 (RIC: 12 – 24),  $p < 0,0001$ . La calificación de la severidad de los síntomas se encontró en el pre tratamiento una mayor frecuencia de síntomas

severo en un 93%, mientras que el pos tratamiento hubo una reducción a un 13.3%,  $p < 0,0001$  y un aumento de la sintomatología moderada de 6.7% pre tratamiento a 73.3% pos tratamiento,  $p=0,0001$ . No hubo diferencia de la sintomatología leve en los tiempos comparados, Tabla 3.

## 7. DISCUSIÓN

Este estudio es una aproximación preliminar sobre el uso de Adalimumab en el manejo terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y su efecto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes, tanto con diagnóstico de enfermedad de Crohn (EC) como en pacientes con colitis ulcerativa (CU). Ambos son trastornos recurrentes crónicos que afectan significativamente la vida cotidiana (). Si bien la buena calidad de vida (CV) ha sido durante mucho tiempo un objetivo dentro del manejo integral del paciente en el tratamiento de la EII, su definición y medición adecuadas han sido difíciles de alcanzar. La CVRS es una medida subjetiva del bienestar físico y psicológico de una persona y representa la evaluación de un paciente sobre cómo una enfermedad o intervención en particular ha afectado su vida. Las escalas iniciales de CVRS para la EII incluyen el cuestionario corto de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) y la Escala abreviada de Salud (The Short Health Scale, SHS).

La escala SHS es un cuestionario de escala analógica visual de cuatro partes que utiliza preguntas abiertas diseñadas para evaluar el impacto de la enfermedad inflamatoria intestinal sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Las cuatro dimensiones incluyeron síntomas intestinales, actividades de la vida diaria, preocupaciones relacionadas con la enfermedad y sensaciones de bienestar general.

En el estudio se incluyeron 15 paciente diagnosticados con EII, de los cuales 13 tenía CU y los 2 restantes presentaban EC. A estos pacientes se les indicó tratamiento con terapia biológica Adalimumab, antes de iniciar el tratamiento se les aplico escala SHS y a los seis meses pos tratamiento, para describir su efecto en la CVRS.

Entre los hallazgos comparativos pre y pos tratamiento con Adalimumab en los pacientes con EII al evaluar el Score SHS, se observó que la calidad de vida mejoró, el SHS cambió de 37 a 16 con una diferencia estadísticamente significativa  $p < 0,001$ , entre las medianas de los puntajes obtenidas para las cuatro dimensiones de CVRS pre y post tratamiento, lo que evidencia a una mejora clínica de los pacientes, una reducción pos tratamiento en la frecuencia a de los síntomas a un 13.3%  $p < 0,0001$  y un aumento significativo estadísticamente ( $p = 0,0001$ ) de la sintomatología moderada pre tratamiento de 6.7% a 73.3% pos tratamiento, al comparar este comportamiento con los resultados obtenidos por Colombel *et al.*, en 135 pacientes se observó que en el 16% de los que recibieron Adalimumab lograron la remisión profunda frente al 10% que recibieron placebo. Mientras que los pacientes que lograron una remisión profunda en la semana 12 requirieron significativamente menos ajustes al tratamiento con Adalimumab, hospitalizaciones y cirugías relacionadas con la enfermedad. Además, tuvieron significativamente menos deterioro de sus capacidades físicas y una mejor calidad de vida y función física en comparación con pacientes que no lograron una remisión profunda. El mantenimiento a largo plazo de la remisión clínica y la respuesta fue demostrado por el estudio ADHERE [*Additional Long-Term Dosing with HUMIRA to Evaluate Sustained Remission and Efficacy in CD*] en pacientes con EC que habían tenido falló en la terapia con Infliximab, y luego recibió Adalimumab o terapia placebo de inducción bajo el esquema GAIN [*Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders*] seguida de terapia de mantenimiento con Adalimumab hasta por 96 semanas. En ese sentido los resultados obtenidos en esta investigación evidencian la eficacia de la terapia biológica en la remisión clínica y la mejora de la severidad de los síntomas, sin detrimento de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EII.

Al comparar el Score SHS pre y post tratamiento para cada una de las cuatro dimensiones evaluadas, se observó una reducción pos tratamiento en los puntajes

obtenidos para cada una, estadísticamente significativamente  $p=<0,001$ . Estos resultados son similares a los obtenidos en la casuística evaluada por Münch *et al.*, en tres pacientes que recibieron Adalimumab como tratamiento de tercera línea, se encontró un Índice General de Bienestar Psicológico (PGWBI) y una Escala de Salud Corta (SHS) a las seis semanas, que indicaba una mejora en la calidad de vida en todos los pacientes, lo que es coherente con la mejora clínica; no obstante, las dos mujeres lograron la remisión clínica en la semana seis, mientras que el paciente masculino desarrolló, a pesar de la respuesta clínica, efectos secundarios después de la administración de 80 mg de ADA, por tanto el tratamiento se detuvo.

Al interpretar clínicamente el impacto de la enfermedad inflamatoria intestinal sobre la calidad de vida relacionada con la salud, según la variación post tratamiento del Score SHS para cada una de las cuatro dimensiones evaluadas, se evidencia en primer lugar una mejora general en los cuatro dominios del cuestionario SHS después del tratamiento. En comparación con la línea base, se encontró una variación de 4 puntos, para las dimensiones 1, 2 (síntomas intestinales, interferencia con las actividades de la vida diaria), de 5 puntos para la dimensión 3 (preocupaciones relacionadas con la enfermedad) y de 7 puntos para la dimensión 4 (sensaciones de bienestar general).

Finalmente, los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la terapia biológica con Adalimumab puede aumentar la CVRS de pacientes con EII. La CVRS de los pacientes aumentó significativamente después del tratamiento, con una reducción en la puntuación media de 3-5 puntos en el SHS. Los mismos beneficios relacionados con la terapia en la CVRS también se han observado en otros estudios, la mayoría de los cuales son ensayos clínicos.



## **8. CONCLUSIONES**

La terapia biológica con Adalimumab conduce a una mejora estadísticamente y clínicamente significativa en la CVRS en todas sus dimensiones, en los pacientes diagnosticados con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, ya sea Colitis Ulcerativa o Enfermedad de Crohn. Es necesario realizar más estudios para el tratamiento de inducción y mantenimiento para confirmar la eficacia y examinar la ocurrencia de eventos adversos a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaser AK, Zeissig S, Blumberg RS. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Annu Rev Immunol* . 2010; 28: 573-621.
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–1517.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142:46.
4. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:1-20
5. Gili M, Bauzà N. Calidad de vida y personalidad en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (Suppl 2): 3-8.
6. Peyrin-Biroulet L., et al: Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: pp. 870-879
7. Hamilton M.J., Snapper S.B., and Blumberg R.S.: Update on biologic pathways in inflammatory bowel disease and their therapeutic relevance. *J Gastroenterol* 2012; 47: pp. 1-8
8. J.F. Colombel,W.J. Sandborn,S. Ghosh,D.C. Wolf,R. Panaccione,B. Feagan Four-year maintenance treatment with Adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, 3 *Am J Gastroenterol*, 109 (2014), pp. 1771-2178
9. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Moum B. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: translation, validity, reliability and sensitivity to change of the Norwegian version of the SHS (SHS). *Qual Life Res* Dec 7 2011

10. Yepes I, Carmona R, Díaz F, Marín-Jiménez I. Prevalence and demographic characteristics of inflammatory bowel disease in Cartagena, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 106-9.
11. Khor B., Gardet A., and Xavier R.J.: Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: pp. 307-317
12. Cosnes, J. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1785–1794 (2011).
13. PINEDA OVALLE. Enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: ¿Está cambiando nuestro perfil epidemiológico?. *Rev Col Gastroenterol* . 2010, vol.25, n.3, pp.235-238
14. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; 12(38): 6102-8.
15. Hou J.K., El-Serag H., and Thirumurthi S.: Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: pp. 2100-2109
16. Ananthakrishnan A.N.: Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: pp. 205-217
17. N.A. Molodeck, I.S. Soon, Rabi D.M., et al. "Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review", *Gastroenterology*, 2012.
18. C.N. Bernstein, M. Fried, J.H. Krabshuis, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010 *Inflamm Bowel Dis.*, 16 (2010), pp. 112-124.
19. Borgaonkar MR, Irvine EJ. Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. 47 (*Gut* 2000), pp. 444-54
20. Badía X. Qué es y como se mide la calidad de vida relacionada con la salud. *Gastroenterología y Hepatología* 2004; 27(Supl 3): 2-6.

21. Guyatt G, Mitchell A, Irvine Ej, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804-810.
22. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Moum B. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: translation, validity, reliability and sensitivity to change of the Norwegian version of the SHS (SHS). *Qual Life Res* Dec 7 2011
23. EducaInflamatoria sitio web, <http://www.educainflamatoria.com/farmacos-especificos-para-controlar-laenfermedad>.
24. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145:1459.
25. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:348.
26. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
27. Quintana C, Galleguillos L, Benavides E, Quintana JC, Zúñiga A, Duarte I, et al. Clinical diagnostic clues in Crohn's disease: a 41-year experience. *ISRN Gastroenterol* 2012; 285475.
28. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volumen 12 , páginas 205 - 217 (2015)
29. Guyatt G.H., Oxman A.D., Akl E.A., et al: GRADE guidelines: 1. Introduction— GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: pp. 383-394.

30. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol* 2001;7(2): 175-184.
31. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10(3):286–97.
32. Walker MM, Murray JA (agosto de 2011). «An update in the diagnosis of coeliac disease». *Histopathology (Revisión)* 59 (2): 166-79
33. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785–94.
34. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18):1398–405.
35. Molodecky, N. A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142, 46–54.e42 (2012).
36. Ananthakrishnan, A. N. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 205–217 (2015)
37. Arguello M, Archila PE, Sierra F, Otero W. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol* 1991; 6(4): 237-272.
38. Pineda L. Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Colombia: Is our epidemiological profile changing? *Rev Col Gastroenterol* / 25 (3) 2010
39. Kelsen J., and Baldassano R.N.: Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: pp. S9-S11
40. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 313–21.
41. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–1517

42. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4807-4812
43. Zhang Yi-Zhen ,Inflammatory bowel disease: Pathogenesis, *World J Gastroenterol.* Jan 7, 2014; 20(1): 91-99
44. Duerr RH. Genome-wide association studies herald a new era of rapid discoveries in inflammatory bowel disease research. *Gastroenterology.* 2007;132:2045-2049
45. Zhang Yi-Zhen ,Inflammatory bowel disease: Pathogenesis, *World J Gastroenterol.* Jan 7, 2014; 20(1): 91-99
46. Zabana Abdo Y. Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflam intest dia.* 2016.
47. Zhang T, Song B, Zhu W, Xu X, Gong QQ, Morando C, et al. An ileal Crohn's disease gene signature based on whole human genome expression profiles of disease unaffected ileal mucosal biopsies. *PLoS One.* 2012.
48. Hardison RC. Genome-wide epigenetic data facilitate understanding of disease susceptibility association studies. *J Biol Chem.* 2012;287:30932---40.45
49. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:13780---5.
50. D JENKINS, M BALSITIS, S GALLIVAN, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50:93-105.
51. SELDENRIJK CA, MORSON BC, MEUWISSEN SG, y col. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut.* 1991; 32:1514-20.

52. Mazzouli S, Guglielmi F, Antonelli E, et al. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013;45:969–77.
53. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239-54.
54. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:43-8.
55. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
56. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380: 1606–19
57. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:711.
58. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal disease in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4): 1116–22.
59. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:73.
60. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1990;323:1228–33.
61. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-1689
62. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease:

- report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(Suppl. A): 5-36.
63. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1713-25.
  64. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1241.
  65. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology* 2014; 147:702.
  66. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60:571.
  67. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481.
  68. Lim, W. C., Wang, Y., MacDonald, J. K. & Hanauer, S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD008870 (2016).
  69. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosaliclate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:293.
  70. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40:775.
  71. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:590.
  72. Feagan, B. G. et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N. Engl. J. Med.* 342, 1627–1632 (2000).
  73. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD000478.

74. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60:780.
75. Colombel, J. F. et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 141, 1194–1201 (2011).
76. Sandborn, W. J. et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.
77. Sandborn, W. J. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 142, 257–265.e3 (2012).

## TABLAS

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

	N	%
Edad Me (RIC)	43 (33 - 51)	
Sexo		
F	10	66.7
M	5	33.3
Escolaridad		
Universitaria	12	80.00
Secundaria	2	13.3
Primaria	1	6.7
Estado civil		
Casado (a)	9	60.0
Soltero (a)	5	33.3
Viudo (a)	1	6.7
Situación laboral		
Activo	13	86.7
Desempleado	2	13.3
Antecedentes personales		
HTA	3	20.0
Ansiedad	1	6.7
Tabaquismo	3	20.0

**Tabla 2.** Características de la EII, relacionadas con el tratamiento y necesidad de transfusión.

	N	%
Tipo de EII		
Colitis ulcerativa	13	86.7
Enfermedad de Crohn	2	13.3
Incapacidad		
Permanente parcial	9	60.0
Permanente total	1	6.7
Sin incapacidad	5	33.3
Hospitalizado	12	80.0
Necesidad de transfusión	2	13.3

**Tabla 3.** Hallazgos comparativos pre y pos tratamiento biológico en los pacientes con EII.

	Pre Tratamiento	Postratamiento	Valor p
Escala SHS			
Ítem 1	10 (9 - 10)	4 (3 - 6)	<0,0001
Ítem 2	9 (8 - 10)	4 (2 - 8)	0,0007
Ítem 3	10 (9 - 10)	5 (3 - 8)	0,0001
Ítem 4	9 (8 - 10)	3 (2 - 5)	<0,0001
Puntaje total SHS	37 (34 - 40)	16 (12 - 24)	<0,0001
Leve	0 (0,0)	2 (13,3)	0,4827
Moderado	1 (6,7)	11 (73,3)	0,0001
Severo	14 (93,3)	2 (13,3)	<0,0001

## ANEXOS

### Anexo A. Formato de Escala Abreviada de Salud (SHS).

#### ESCALA ABREVIADA DE SALUD (SHS):

**1** ¿Qué tan severos son los síntomas que sufres por tu enfermedad intestinal?

No tengo síntomas



En una escala de 1 a 10 siendo 10 el puntaje máximo marque con una "X" la severidad de los síntomas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Síntomas muy severos



**2** ¿Qué tanto interfieren/alteran tu vida diaria tus problemas intestinales?

No afecta para nada



En una escala de 1 a 10 siendo 10 el puntaje máximo marque con una "X" que tanto alteran tu vida

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

alteran muchísimo mis actividades



**3** ¿Qué tanta preocupación te causa tu enfermedad intestinal?

No me preocupa



En una escala de 1 a 10 siendo 10 el puntaje máximo marque con una "X" su nivel de preocupación

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Siempre estoy preocupado



**4** ¿Cómo está tu bienestar general- cómo te sientes en general?

Muy bien



En una escala de 1 a 10 siendo 10 el puntaje máximo marque con una "X" como se tienes

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Terrible



## Anexo B. Consentimiento informado

<b>FORMATO CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>		
---	--	--

**TITULO:**

Evaluación de calidad vida relacionada con la salud de los pacientes en tratamiento con adalimumab para la enfermedad inflamatoria intestinal, tipo colitis ulcerativa y enfermedad de crohn, en la ciudad de cartagena, entre marzo de 2017 y abril de 2018

**INVESTIGADOR:**

Jair Martinez Villarreal

**LUGAR:**

Ciudad de Cartagena.

**INTRODUCCION**

:

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO:**

Este proyecto tiene como objetivo establecer las evaluar la percepción de la calidad de vida mediante la aplicación de los cuestionarios SHS (versión español) en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que se encuentran en tratamiento con terapia biológica con adalimumab

**PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:**

El estudio es completamente voluntario. Usted puede participar o desistir del estudio. Para éste proyecto se tendrá en cuenta los pacientes con antecedente de Enfermedad inflamatoria Intestinal tipo Colitis ulcerativa o Enfermedad Crohn en tratamiento con terapia biológica con adalimumab

**PROCEDIMIENTOS**

:

Para la recolección de información relacionada con este estudio se solicitará a los voluntarios participar de una entrevista, donde se pretende conocer la calidad de vida ante y después del inicio de la terapia Biológica

**RIESGOS O INCOMODIDADES:**

En este estudio los participantes no se encuentran expuestos a ningún riesgo al tratarse de un estudio observacional.

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:**

La información personal que usted dará a nuestros investigadores en el curso de este estudio permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a Usted bajo ninguna circunstancia. A las encuestas y entrevistas se les asignará un código de tal forma que el personal técnico, diferente a los docentes investigadores, no conocerá su identidad. El equipo general de la investigación y el personal de apoyo sólo tendrá acceso a los códigos, pero no a su identidad.

Los resultados de esta investigación pueden ser publicados en revistas científicas o ser presentados en las reuniones científicas, pero la identidad suya no será divulgada.

**DERECHO A RETIRARSE DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:**

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte del estudio a menos que Usted solicite expresamente que su identificación y su información sea borrada de nuestra base de datos.

No firme este consentimiento a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y recibir contestaciones satisfactorias para todas sus preguntas.

	<b>FORMATO CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	
--	---	--

Yo \_\_\_\_\_, identificado con cedula de CC. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, acepto participar en este estudio, después de conocer sus objetivos, procedimientos, riesgos y privacidad, autorizo al equipo investigador acceder a mi historia clínica con el fin de obtener la información requerida.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante  
CC.

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante  
CC.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador Principal  
CC.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_