

Respuesta inmunitaria humoral en pacientes con Colitis Ulcerosa

Humoral immune response in patients with ulcerative colitis

Olga Marina Hano García, María Fernanda Estupiñán Sosa, Deyanira la Rosa Hernández, Licet González Fabián

Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal de causa aún poco conocida. Se postulan muchos mecanismos de producción de tipo genético, ambiental, inmunológico, bacteriano.

Objetivo: describir la respuesta inmunitaria humoral en pacientes con colitis ulcerosa atendidos en el Instituto de Gastroenterología en el período enero 2014-abril 2015.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo prospectivo de corte transversal en el Instituto de Gastroenterología, en el período de enero de 2014 a abril de 2015, donde se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa. Se evaluaron variables clínicas, endoscópicas, histológicas y resultado de los estudios inmunológicos.

Resultados: predominó el sexo femenino, edad superior a 49 años y blancos; también hubo predominio de alteraciones de complemento C3 y C4 e inmunoglobulina G. Se halló dependencia y correlación aislada entre el resultado de las variables inmunológicas y el tiempo de evolución posdiagnóstico, la escala clínica de *Truelove* y *Witts*, el grado de actividad colonoscópica e histológica, así como el grado de displasia para $p < 0,05$.

Conclusiones: la respuesta inmunitaria es un factor predictivo de buena evolución de la enfermedad aunque no permite realizar inferencia sobre la actividad colonoscópica e histológica; además no se encuentra relacionado con la escala de evaluación clínica de *Truelove* y *Witts*, el grado de displasia, las manifestaciones clínicas extraintestinales y el tiempo de evolución posdiagnóstico.

Palabras clave: colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria intestinal; reacción inmunológica, *Truelove* y *Witts*.

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative colitis is an inflammatory bowel disease. Little is known about its causes, but genetic, environmental, immunological and bacterial factors have been suggested.

Objective: Describe the humoral immune response of patients with ulcerative colitis cared for at the Institute of Gastroenterology from January 2014 to April 2015.

Methods: A descriptive cross-sectional prospective study was conducted at the Institute of Gastroenterology from January 2014 to April 2015 which included all the patients diagnosed with ulcerative colitis. An evaluation was performed of clinical, endoscopic and histological variables as well as the results of immunological studies.

Results: A predominance was found of the female gender, the over-49 age group and white skin. There was also a predominance of alterations in complement components C3 and C4 and immunoglobulin G. Dependence and isolated correlation was observed between the results of immunological variables and the post-diagnosis time of evolution, the Truelove and Witts clinical scale, the degree of colonoscopic and histological activity, and the degree of dysplasia for $p < 0.05$.

Conclusions: Immune response is a predictive factor for good evolution of the disease, but it does not allow to draw an inference about colonoscopic and histological activity. Immune response, on the other hand, is not related to the clinical evaluation scale of Truelove and Witts, the degree of dysplasia, clinical extraintestinal manifestations or post-diagnosis time of evolution.

Key words: ulcerative colitis; inflammatory bowel disease; immune reaction; *Truelove and Witts*.

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una patología de etiología muy compleja y multifactorial, considerándose en la patogenia de la misma tres aspectos fundamentales: genético, ambiental e inmunológico.¹ Esta interacción tripartita entre la composición genética del hospedero, la respuesta inmunitaria de la mucosa y sus relaciones con los microbios comensales, puede ser modificada por factores ambientales, que inciden en el riesgo de desarrollar la enfermedad, como el tabaquismo, apendicectomía, uso de antibióticos y anticonceptivos orales.² De por sí, estos factores no causan la enfermedad, pero podrían incidir en la susceptibilidad genética del individuo y/o modificar componentes claves de la inmunopatogenia de esta enfermedad.³ La influencia más conocida, que hasta la fecha ha generado el mayor volumen de información que ha dado origen a nuevas e interesantes formas de tratamiento se relaciona con la inmunobiología de estos trastornos.⁴

Los estudios en gemelos y familiares demuestran un componente de susceptibilidad genética, sin embargo, las tasas de concordancia en gemelos monocigóticos para la CU (6 a 18 %) indican que los factores genéticos desempeñan un papel relativo, menor en la expresión de la enfermedad.⁵

Las evidencias de las influencias ambientales son muy elevadas y se demuestran en primer lugar, por el dramático incremento en la incidencia, durante la segunda mitad del siglo xx y por incremento en la incidencia en países en vías de desarrollo que han adquirido hábitos occidentales.⁶

Parece que las bacterias intestinales son el factor ambiental más importante, hecho que se demuestra porque la terapia con antibióticos puede con frecuencia inducir remisión temporal de la Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y además algunos estudios sugieren que ciertas cepas de bacterias se asocian con esta.⁷ Se ha observado, que en modelos animales se requiere la colonización con bacterias entéricas para que se desarrolle la enfermedad. Por el contrario, investigaciones recientes han demostrado que los microorganismos probióticos, que tienen secuencias de ácido desoxirribonucleico (DNA) inmunoestimuladoras y efectos antiinflamatorios, pueden desempeñar un papel fundamental en el tratamiento de algunos fenotipos de la EII.⁸

La interacción anómala entre microbiota intestinal y huésped constituye un factor desencadenante de los procesos inflamatorios vinculados en la inmunopatogenia de la CU.⁹

El perfil inmunológico de la CU se asocia a un patrón de respuesta Th2, con secreción de IL-4, IL-5 e IL-13 que genera fundamentalmente actividad dependiente de eosinófilos y reactantes de fase aguda.¹⁰⁻¹³ A este patrón de respuesta se asocia la acción de citocinas proinflamatorias secretadas por linfocitos Th17 cuyas concentraciones son elevadas.^{10,11} La IL-13 es una citocina proinflamatoria potente con tendencia a destruir la barrera epitelial intestinal, igual que el factor de necrosis tumoral y la IL-6, secretadas tras la activación de macrófagos y células dendríticas. Los recientes hallazgos referentes a la presencia de IL-17 en suero y mucosa intestinal de pacientes con CU han demostrado que la IL-17 puede tener efectos pro y antiinflamatorios en dependencia del microambiente donde actúe y de la actividad sinérgica que tenga con otras citocinas.¹⁴

Los avances en la inmunopatogenia de la CU han determinado que la expresión diferencial de los patrones Th1/Th2/Th17 y Treg, pueda utilizarse como una herramienta de diagnóstico y tratamiento.¹⁵

Los marcadores serológicos también son utilizados en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EII.¹⁶ Recientes investigaciones promueven la utilización de p-ANCA (anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo) en el diagnóstico y evolución de la CU.¹⁷ Los pacientes con EII poseen anticuerpos perinucleares del tipo Inmunoglobulina G (IgG) (p-ANCA) dirigidos contra sus neutrófilos. Este marcador está presente con frecuencia en pacientes con CU (40-83 %). En pacientes con CU, no se ha demostrado una relación entre p-ANCA positivos y la severidad o la extensión de la enfermedad.¹⁸

La proteína C Reactiva (PCR) se utiliza como marcador de inflamación y progresión de la EII, los resultados más confiables son obtenidos con determinaciones cuantitativas por método de enzoinmunoensayo (ELISA).¹⁹ Los marcadores serológicos son herramientas no invasivas y confiables que complementan los criterios diagnósticos, sustentados en los hallazgos clínicos e histológicos.²⁰ La IL-8, potente quimiotáctico de neutrófilos, es liberada por macrófagos, monocitos, neutrófilos, células endoteliales, epiteliales, fibroblastos y hepatocitos, ha sido medida en la sangre periférica, donde los niveles elevados son destacados en pacientes con CU activa y no en el estado quiescente de la enfermedad.²¹ El TNF- α , con fuerte actividad pro-inflamatoria, es similar a la IL-1 y a la IL-6, con un alto potencial citotóxico al causar daño vascular y tisular severo, inducir la lisis de las células epiteliales del colon y estimular las enzimas destructivas en condiciones determinadas como en la EII. En los inicios fue reportado en sangre de pacientes con CU, pero estudios más recientes señalan que también puede ser detectado en las heces de los pacientes pero sin utilidad como marcador diferencial entre las EII.²²

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo de corte transversal en el Instituto de Gastroenterología (IGE), entre enero de 2014 a abril de 2015, en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de colitis ulcerosa que estuvieron de acuerdo en participar en la investigación. Se realizó un muestreo probabilístico aleatorizado, la muestra se determinó analizándose promedio de pacientes con diagnóstico de CU, atendidos en consulta externa del IGE en los últimos cinco años (150), se estimó una intervención del 40 %, con un efecto de diseño del 0,5 % y una precisión del 5 % e intervalo de confianza de 95 %. Se estimó en 54 el número de pacientes necesarios, la disponibilidad de reactivos permitió incluir 51 pacientes por lo que el reclutamiento de pacientes se completó en un 94,4 %, los cuales cumplieron los criterios de inclusión.

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, color de la piel, tiempo y evolución de la enfermedad, localización de la enfermedad, severidad clínica (criterios de *Truelove y Witts*), grado de actividad endoscópica e histológica, presencia y grado de displasia, manifestaciones extraintestinales, variables inmunológicas: reacciones en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés), complemento C3 y C4, inmunoglobulinas, Factor Reumatoideo (FR) y Anca Combi ELISA (ANCA).

La información se obtuvo mediante interrogatorio y examen médico realizado en consulta médica y revisión de historias clínicas. Los datos fueron recogidos en un cuaderno de recolección. Estos datos fueron introducidos en una base de datos en formato Excel y procesados en el software SPSS 21.0. Para el análisis estadístico, las variables cualitativas se tabularon mediante frecuencias absolutas y relativas; para las variables cuantitativas se emplearon medidas de dispersión y de tendencia central. Se estimó la dependencia y correlación existente entre las variables inmunológicas y las variables clínicas, endoscópicas e histológicas mediante el test de dependencia Chi-cuadrado y el tests de Correlación de Student, en ambos casos con un 95 % de certeza. La presentación de los resultados se realizó en forma de tablas y gráficos.

RESULTADOS

Se estudiaron 51 pacientes con diagnóstico de CU, donde se observa en la [tabla 1](#), predominaron los pacientes de sexo femenino y con edades superiores a los 49 años de edad significando estos, el 58,9 % de los pacientes. Hubo una mayor frecuencia de pacientes con coloración de la piel blanca en relación con el total de pacientes.

En la [tabla 2](#) se puede observar que existió una distribución uniforme entre los rangos de tiempo de evolución de la enfermedad, antes de ser incluidos en el estudio, con una media de 10,5 años de evolución.

En la [tabla 3](#) se puede apreciar que los valores de C3, C4 e IgM para hombres y mujeres presentan una media de valores por encima del rango de normalidad, al tiempo que una desviación estándar menor o ligeramente mayor que uno, traduce una gran homogeneidad entre los resultados obtenidos de los sujetos estudiados. La IgG por el contrario presenta un valor medio inferior al rango de normalidad.

Tabla 1. Distribución de pacientes con colitis ulcerosa estudiados según sexo y edad

Rango de edad	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
19-28 años Recuento % del total	3 (5,9 %)	4 (7,8 %)	7 (13,7 %)
29-38 años Recuento % del total	4 (7,8 %)	2 (3,9 %)	6 (11,8 %)
39-48 años Recuento % del total	8 (15,7 %)	0 (0,0 %)	9 (15,7 %)
49-58 años Recuento % del total	11 (21,6 %)	3 (5,9 %)	14 (27,5 %)
≥ 59 años Recuento % del total	12 (23,5 %)	4 (7,8 %)	16 (31,4 %)
Total	38 (74,5 %)	13 (25,5 %)	51 (100,0 %)
Media: 49,96; Mediana: 55,00; Desviación estándar: 15,301; Mínimo: 20; Máximo: 77.			

Fuente: cuaderno de recolección de datos.

Tabla 2. Distribución de pacientes atendidos con colitis ulcerosa según tiempo de evolución de la enfermedad

Intervalos por años	Frecuencia	Porcentaje
Intervalo de 0 a 4 años	12	23,5
Intervalo de 5 a 9 años	15	29,4
Intervalo de 10 a 14 años	11	21,6
Más de 15 años	13	25,5
Total	51	100,0
Evolución en años: Media: 10,59; Mediana: 8,00; Desviación estándar: 8,738; Mínimo: 1; Máximo: 40.		

Tabla 3. Comportamiento de los resultados de los estudios inmunológicos

Variables inmunológicas	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Valor Normal
PCR	51	1	0	1	0,08	0,272	≤6 mg/L
FR	51	1	0	1	0,02	0,140	≤15 UI/MI
C3	51	2	1	3	1,73	0,940	0,75-1,35 g/L
C4	51	2	1	3	1,33	0,739	0,09-0,36 g/L
IgG	51	2	1	3	1,80	0,980	6,80-14,45 g/L
IgA hombres	13	2	1	3	1,31	0,751	0,83-4,06 g/L
IgA mujeres	38	2	1	3	1,37	0,786	0,70-3,74 g/L
IgM hombres	13	2	1	3	2,23	1,013	0,34-0,91 g/L
IgM mujeres	38	2	1	3	2,42	0,919	0,40-0,95 g/L

Tabla 4. Correlación del tiempo de evolución de la enfermedad con las variables inmunológicas estudiadas

Variables inmunológicas		Tiempo de evolución				Total	X ²	CC	P
		De 0 a 4 años	De 5 a 9 años	De 10 a 14 años	Más de 15 años				
PCR	Negativo	11	15	11	13	47	0,094	0,192	0,177
	Positivo	1	0	0	3	4			
Total		12	15	11	13	51	-	-	-
FR	Negativo	12	15	11	12	50	0,394	0,189	0,185
	Positivo	0	0	0	1	1			
Total		12	15	11	13	51	-	-	-
ANCA	Negativo	10	15	10	12	47	0,459	0,067	0,642
	Positivo	2	0	1	1	4			
Total		12	15	11	13	51	-	-	-
C3	Normal	9	10	5	7	31	0,618	0,219	0,123
	Bajo	1	1	1	0	3			
	Alto	2	4	5	6	17			
Total		12	15	11	13	51	-	-	-
C4	Normal	11	13	8	10	42	0,504	0,175	0,220
	Bajo	0	1	0	0	1			
	Alto	1	1	3	3	8			
Total		12	15	11	13	51	-	-	-
IgG	Normal	7	7	6	10	30	0,376	0,160	0,263
	Bajo	0	0	1	0	1			
	Alto	5	8	4	3	20			
Total		12	15	11	13	51	-	-	-

La [tabla 4](#) permite apreciar la independencia y ausencia de correlación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución y el comportamiento de las variables inmunológicas.

La [tabla 5](#) muestra la independencia y ausencia de correlación estadísticamente significativa entre el comportamiento de las variables inmunológicas y la localización de las lesiones de CU. Solo se apreció una correlación moderada, negativa y aislada entre el resultado de C4 y la localización de las lesiones.

Tabla 5. Correlación de la localización de las lesiones según Clasificación de Montreal con las variables inmunológicas estudiadas

Variables inmunológicas		Localización			Total	X ²	CC	p
		E1	E2	E3				
PCR	Negativo	21	6	20	47	0,471	-0,139	0,330
	Positivo	3	0	1	4			
Total		24	6	21	51	-	-	-
FR	Negativo	23	6	21	50	0,563	-0,143	0,317
	Positivo	1	0	0	1			
Total		24	6	21	51	-	-	-
ANCA	Negativo	22	6	19	47	0,741	0,016	0,909
	Positivo	2	0	2	4			
Total		24	6	21	51	-	-	-
C3	Normal	13	3	15	31	0,641	-0,155	0,227
	Bajo	2	0	1	3			
	Alto	9	3	5	17			
Total		24	6	21	51	-	-	-
C4	Normal	16	6	20	42	0,099	-0,355	0,011
	Bajo	1	0	0	1			
	Alto	7	0	1	8			
Total		24	6	21	51	-	-	-
IgG	Normal	16	5	9	30	0,275	0,204	0,152
	Bajo	0	0	1	1			
	Alto	8	1	11	20			
Total		24	6	21	51	-	-	-

La [tabla 6](#) muestra la dependencia del resultado de la PCR y el ANCA contra las manifestaciones extraintestinales, pero no se encontró correlación estadísticamente significativa en ninguna de las variables estudiadas.

La [tabla 7](#) informa de una dependencia aislada de la evaluación clínica de los criterios de *Truelove* y *Witts*, con el C3, no así para el resto de las pruebas inmunológicas. Así mismo no existe correlación estadística significativa entre estos parámetros inmunológicos con los clínicos.

Tabla 6. Correlación de las manifestaciones extraintestinales en estos pacientes con las variables inmunológicas estudiadas

Variables inmunológicas		Manifestaciones extraintestinales*						Total	X ²	CC	P
		SM	D	H	O	A	MDUME				
PCR	Negativo	30	0	1	1	11	4	47	0,016	0,063	0,659
	Positivo	2	1	0	0	0	1	4			
Total		32	1	1	1	11	5	51			
FR	Negativo	32	1	1	1	10	5	50	0,592	0,167	0,241
	Positivo	0	0	0	0	1	0	1			
Total		32	1	1	1	11	5	51	-	-	-
ANCA	Negativo	30	1	0	1	10	5	47	0,029	0,023	0,873
	Positivo	2	0	1	0	1	0	4			
Total		32	1	1	1	11	5	51	-	-	-
C3	Normal	22	1	1	0	5	2	31	0,714	0,246	0,082
	Bajo	2	0	0	0	1	0	3			
	Alto	8	0	0	1	5	3	17			
Total		32	1	1	1	11	5	51	-	-	-
C4	Normal	29	0	1	0	8	4	42	0,104	0,218	0,124
	Bajo	0	0	0	0	1	0	1			
	Alto	3	1	0	1	2	1	8			
Total		32	1	1	1	11	5	51			
IgG	Normal	18	1	1	1	6	3	30	0,958	-0,026	0,856
	Bajo	1	0	0	0	0	0	1			
	Alto	13	0	0	0	5	2	20			
Total		32	1	1	1	11	5	51	-	-	-

*SM: Sin manifestaciones, D: Dermatológicas, H: Hematológicas, O: Oculares, A: Articulares, MDUME: Más de una manifestación extraintestinal.
 † No hubo frecuencia para las manifestaciones hepatointestinales.

Tabla 7. Correlación del índice de *Truelove* y *Witts* de pacientes con colitis ulcerosa con las variables inmunológicas estudiadas

Variables inmunológicas		Índice de Truelove y Witts			Total	X ²	CC	p
		Ligera	Moderada	Severa				
PCR	Negativo	3	38	6	47	0,714	0,115	0,423
	Positivo	0	3	1	4			
Total		3	41	7	51	-	-	-
FR	Negativo	3	40	7	50	0,883	-0,028	0,846
	Positivo	0	1	0	1			
Total		3	41	7	51	-	-	-
ANCA	Negativo	3	39	5	47	0,086	0,287	0,041
	Positivo	0	2	2	4			
Total		3	41	7	51	-	-	-
C3	Normal	3	24	4	31	0,039	0,068	0,637
	Bajo	0	1	2	3			
	Alto	0	16	1	17			
Total		3	41	7	51	-	-	-
C4	Normal	2	34	6	42	0,913	0,081	0,547
	Bajo	0	1	0	1			
	Alto	1	6	1	8			
Total		3	41	7	51	-	-	-
IgG	Normal	1	26	3	30	0,655	0,043	0,765
	Bajo	0	1	0	1			
	Alto	2	14	4	20			
Total		3	41	7	51	-	-	-

La [tabla 8](#) muestra la dependencia estadística de la actividad de la CU evaluada por colonoscopia con el C3 y el FR para $p < 0,05$. No se halló correlación estadísticamente significativa con el resto de las variables.

La [tabla 9](#) permite apreciar solamente con la dependencia entre la actividad histológica y el resultado del C3, así como la correlación moderada negativa con el resultado del IgG para un 95 % de certeza. No siendo así para el resto de las variables.

La [tabla 10](#) muestra la dependencia estadística de la displasia y el resultado del C3 y el C4, aunque no se halló correlación estadísticamente significativa para $p < 0,05$ con ninguna de las variables.

Tabla 8. Correlación de la actividad colonoscópica de la colitis ulcerosa con las variables inmunológicas estudiadas

Variables inmunológicas		Actividad Colonoscópica					Total	X ²	CC	p
		G 0	G I	G II	G III	G IV				
PCR	Negativo	14	15	7	8	3	47	0,060	0,054	0,708
	Positivo	1	0	3	0	0	4			
Total		15	15	10	8	3	51	-	-	-
FR	Negativo	15	15	10	8	2	50	0,003	0,238	0,092
	Positivo	0	0	0	0	1	1			
Total		15	15	10	8	3	51	-	-	-
ANCA	Negativo	15	13	10	6	3	47	0,180	0,159	0,266
	Positivo	0	2	0	2	0	4			
Total		15	15	10	8	3	51	-	-	-
C3	Normal	9	9	8	3	2	31	0,017	-0,032	0,821
	Bajo	0	0	0	3	0	3			
	Alto	6	6	2	2	1	17			
Total		15	15	10	8	3	51	-	-	-
C4	Normal	12	13	8	7	2	42	0,459	-0,006	0,965
	Bajo	0	0	0	1	0	1			
	Alto	3	2	2	0	1	8			
Total		15	15	10	8	3	51	-	-	-
IgG	Normal	6	10	5	6	3	30	0,474	-0,241	0,088
	Bajo	1	0	0	0	0	1			
	Alto	8	5	5	2	0	20			
Total		15	15	10	8	3	51	-	-	-

Tabla 9. Correlación de la actividad histológica de la colitis ulcerosa con las variables inmunológicas estudiadas.

Variables inmunológicas		Actividad Histológica				Total	X ²	CC	p	
		G 0	Grado I	Grado II	Grado III					
PCR	Negativo	15	12	11	9	47	0,144	0,057	0,694	
	Positivo	1	0	3	0					4
Total		16	12	14	9	51				
FR	Negativo	16	12	14	8	50	0,190	0,202	0,144	
	Positivo	0	0	0	1					1
Total		16	12	14	9	51				
ANC A	Negativo	15	11	13	8	47	0,977	0,049	0,734	
	Positivo	1	1	1	1					4
Total		16	12	14	9	51				
C3	Normal	10	7	10	4	31	0,017	-0,008	0,954	
	Bajo	0	0	0	3					3
	Alto	6	5	4	2					17
Total		16	12	14	9	51				
C4	Normal	13	11	11	7	42	0,450	0,040	0,780	
	Bajo	0	0	0	1					1
	Alto	3	1	3	1					8
Total		16	12	14	9	51				
IgG	Normal	6	7	9	8	30	0,243	-	0,017	
	Bajo	1	0	0	0					1
	Alto	9	5	5	1					20
Total		16	12	14	9	51		0,332		

Tabla 10. Correlación de displasia con las variables inmunológicas estudiadas.

Variables inmunológicas		Displasia †		Total	X ²	CC	p
		Sin displasia	de bajo grado				
PCR	Negativo	41	6	47	0,596	-0,107	0,457
	Positivo	4	0	4			
Total		45	6	51			
FR	Negativo	44	6	50	0,882	-0,052	0,719
	Positivo	1	0	1			
Total		45	6	51			
ANCA	Negativo	42	5	47	0,404	0,120	0,402
	Positivo	3	1	4			
Total		45	6	51			
C3	Normal	28	3	31	0,009	0,005	0,973
	Bajo	1	2	3			
	Alto	16	1	17			
Total		45	6	51			
C4	Normal	37	5	42	0,014	-0,034	0,811
	Bajo	0	1	1			
	Alto	8	0	8			
Total		45	6	51			
IgG	Normal	26	4	30	0,876	-0,053	0,712
	Bajo	1	0	1			
	Alto	18	2	20			
Total		45	6	51			

Se estimó la posible dependencia y correlación entre el resultado de la Inmunoglobulina G (IgA) y la Inmunoglobulina M (IgM) por sexo con las variables clínicas, endoscópicas e histológicas no hallándose resultados significativos.

DISCUSIÓN

Se estudiaron 51 pacientes con diagnóstico de CU durante el período de estudio fijado, los pacientes se distribuyeron entre 20 y 77 años de edad con una media de 49,9 años de edad, más del 50 % de los pacientes se agruparon sobre los 49 años de edad. La bibliografía internacional fija el grupo etareo entre 15 y 30 años de edad como el de principal prevalencia de la enfermedad, también destaca los pacientes mayores entre 50 y 70 años de edad como un segundo grupo de incidencia.²³ La serie mostró concordancia en la edad diagnóstica de los pacientes con el segundo período de incidencia reportado, esto pudiera estar relacionado por el hecho de que en esta investigación no se estudiaron pacientes menores de 18 años.

La proporción observada entre los pacientes de piel blanca es correspondiente con los reportes internacionales que definen los pacientes blancos y judíos con incidencia y prevalencia superior a los de otras etnias.²⁴ La similitud de prevalencia de blancos con CU entre Cuba y otros países del mundo, responde al carácter genético y heredofamiliar de la CU.²⁵

El tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta el momento de la inclusión en el estudio tuvo una distribución homogénea entre los rangos. No se halló dependencia estadística ni correlación significativa entre esta variable y el comportamiento de los análisis inmunológicos. La relación entre los resultados de los análisis inmunológicos y la localización de las lesiones de CU tampoco mostraron dependencia estadística o correlación significativa. Solo de forma aislada una correlación moderada y negativa de la localización con el resultado del C4, lo que propondría que mientras más alto es el valor de C4 más distal será la localización de las lesiones de CU. En cuanto a las manifestaciones clínicas extraintestinales, se apreció dependencia significativa para el 95 % de certeza para los resultados del ANCA y el PCR, no se halló correlación significativa para ninguno de los resultados inmunológicos. Estos resultados no se corresponden con los reportados por otros investigadores donde se estima una positividad para ANCA entre un 40-80 %, ¹⁸ en estas diferencias hay que tener en cuenta las modalidades del método de detección de anticuerpos anti neutrófilo utilizados, y aunque no se ha demostrado relación entre la severidad de la enfermedad y la positividad de este marcador, tampoco hay referencias que contradigan que la terapéutica inmunosupresora puede modificar la detección serológica de estos anticuerpos pudiéndose ser estas, razones de los resultados encontrados, no obstante el diseño de estudios epidemiológicos longitudinales permitirá aclarar estas posibilidades.

Se atribuye el comportamiento de las variables clínicas, endoscópicas e histológicas en relación al resultado de los análisis inmunológicos, al hecho que los pacientes en mayoría, acudieron por consulta externa a realizarse chequeos periódicos, estaban compensados en el momento de tomársele las muestras de sangre, por lo que con indiferencia del tiempo de evolución posdiagnóstico, existió homogeneidad en el estado clínico de los pacientes incluidos. Así mismo, la compensación clínica que les caracterizó determinó que variables como la actividad endoscópica, histológica, el grado de displasia y el alcance de la localización de las lesiones no interfirieran activamente en los resultados de los análisis inmunológicos.

Los pacientes atendidos, la mayoría se encontraban en régimen de seguimiento por consulta externa, consultas en las cuales de manera dinámica e individual se toman las medidas pertinentes para mantener la flora intestinal adecuada y garantizar que este factor no constituya un desencadenante de descompensación humoral. Estudios experimentales han demostrado en ratones la importancia de la translocación

bacteriana en la estabilidad humoral.^{26,27} La mucosa del colon se encuentra agredida de forma constante por anticuerpos y microorganismos patógenos. *Pastorelli* y colaboradores⁹ postulan la importancia de la integridad de la mucosa como mecanismo defensivo de barrera. Este mecanismo de defensa de la mucosa intestinal precisa un sistema inmune competente, favorece la integridad de la mucosa intestinal, la cual estará presente entre tanto mayor sea el grado de remisión que se logre con el tratamiento, así como la producción de mucus. Estos dos últimos factores se comportan como factores cíclicos de causalidad-efecto entre la expresión inmunológica y la integridad de la mucosa intestinal colónica.

La determinación de autoanticuerpos tales como el p-ANCA es consecuencia de la respuesta humoral que produce la agresión del mecanismo de barrera que constituye la mucosa intestinal. Se conoce que el p-ANCA presenta utilidad para la evaluación evolutiva de las EII, con sensibilidad y especificidad superior para la CU sobre la Enfermedad de Crohn (EC).^{17,28} Un valor bajo de este autoanticuerpo presume un estado de remisión humoral de la enfermedad, e incluso en presencia de actividad endoscópica e histológica, significa que la repercusión de esta actividad no es significativa. En esta serie de casos, la mayoría de los pacientes tuvieron un p-ANCA negativo, lo que traduce que cuanto se apreció en su evaluación clínica, endoscópica e histológica no produce una respuesta humoral significativa.

La PCR se mantuvo con valores bajos e inferiores al rango de normalidad. Se conoce que de las EII, la CU es la que genera menor incremento de PCR, aunque su evaluación tiene un 95 % de sensibilidad para la evaluación de la actividad de la enfermedad mediante medios no invasivos, o para juzgar el grado de repercusión de un patrón endoscópico e histológico dado.^{19,20} La tendencia del PCR observada en la serie de casos permite inferir un grado de compensación de la enfermedad en los pacientes estudiados, hecho que puede corroborarse al notar que las frecuencias de las variables presencia de displasia, grado de actividad colonoscópica e histológica y manifestaciones extraintestinales, se distribuyen en mayoría hacia la normalidad o bajos grados de afectación acorde a las respectivas clasificaciones.

En este trabajo no se observó diferencia entre los resultados de las determinaciones inmunológicas y la distribución de paciente según los criterios de *Truelove* y *Witts* y la presencia o no de manifestaciones extraintestinales. El grado de actividad histológica tampoco fue un predictor significativo de afectación inmunológica. *Stulić* y colaboradores²⁹ en un estudio de 134 pacientes con EII, divididos según grado de actividad histológica, compararon la repercusión de las manifestaciones extraintestinales y el grado de *Truelove* y *Witts* sin encontrar correlación para $p < 0,05$. Sin embargo, si bien la escala de *Truelove* y *Witts* no ha demostrado utilidad como elemento predictivo en pacientes compensados, es útil para el tratamiento y evaluación clínica de la CU severa aguda;³⁰ aun así se aconseja su utilización en el seguimiento de los pacientes para prevenir posibles descompensaciones.

Corte y colaboradores³¹ afirman que el grado de severidad de la actividad histológica, de acuerdo al Índice de Severidad Endoscópico de CU (≥ 7) del inglés [*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS)] es predictivo de evolución tórpida de la enfermedad con cuadros de colitis severa aguda y mayor riesgo de colectomía. Por lo que puede ser este el mejor modo de establecer un patrón predictivo de la evolución de la enfermedad y en consecuencia establecer una pauta terapéutica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham C, Cho JH. Mechanisms of disease. N Engl J Med [Internet]. 2009 [citado 12 de Mayo de 2014];361:2066-78. Disponible en: <https://xa.yimg.com/kq/groups/23181147/2130289505/name/Inflammatory+Bowel+Disease.pdf>
2. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. Am J Gastroenterol [Internet]. 2006 [citado 12 de Mayo de 2014];101(5):993-1002. Disponible en: <http://www.nature.com/ajg/journal/v101/n5/abs/ajg2006189a.html>
3. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM, et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2010 [citado 12 de Mayo de 2014];45(12):1464-71. Disponible en: <http://www.nature.com/ajg/journal/v101/n5/abs/ajg2006189a.html>
4. Greenberger NJ. Diagnóstico y tratamiento en Gastroenterología. Hepatología y Endoscopia. In: Blumberg RS. Enfermedad Inflamatoria intestinal: consideraciones inmunitarias. Mc Graw-Hill INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V; 2011. p. 11-21.
5. Núñez C, Oliver J, Mendoza JL, Gómez-García M, Taxonera C, Gómez LM, et al. CD209 in inflammatory bowel disease: a case-control study in the Spanish population. BMC Med Genet [Internet]. 2007 [citado 12 de Mayo de 2014];8(1):75. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/8/75/>
6. Vind I, Riis L, Jespersgaard C, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, et al. Genetic and environmental factors as predictors of disease severity and extent at time of diagnosis in an inception cohort of inflammatory bowel disease, Copenhagen County and City 2003-2005. J Crohns Colitis. junio 2008;2(2):162-9.
7. Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Kemsley EK, Lund EK, Jamieson C, et al. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. BMC Gastroenterol [Internet]. 2010 [citado 12 de Mayo de 2014];10(1):134. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/134>
8. Mallon PT, McKay D, Kirk SJ, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Libr [Internet]. 2007 [citado 12 de Mayo de 2014]; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005573.pub2/full>
9. Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, Vecchi M, Pizarro TT. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics. Front Immunol [Internet]. 2013 [citado 12 de Mayo de 2015];4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775315/>
10. Kasran A, Boon L, Wortel CH, Hogezaand RA, Schreiber S, Goldin E, et al. Safety and tolerability of antagonist anti-human CD40 Mab ch5D12 in patients with moderate to severe Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2005 [citado 12 de Mayo de 2014];22(2):111-22. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2005.02526.x/full>

11. Sarra M, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010 [citado 12 de Mayo de 2015];16(10):1808-13. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ibd.21248/full>
12. Mannon P, Reinisch W. Interleukin 13 and its role in gut defence and inflammation. *Gut* [Internet]. 2012 [citado 12 de Mayo de 2014]. Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/early/2012/08/31/gutjnl-2012-303461.short>
13. Qu N, Xu M, Mizoguchi I, Furusawa J, Kaneko K, Watanabe K, et al. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2013 [citado 12 de Mayo de 2014];2013. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/cdi/2013/968549.pdf>
14. Troncone E, Marafini I, Pallone F, Monteleone G. Th17 cytokines in inflammatory bowel diseases: discerning the good from the bad. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2013 [citado 12 de Mayo de 2014];32(5-6):526-33. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/08830185.2013.823421>
15. Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Rivas P, Rojas N, Figueroa C, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Rev Médica Chile* [Internet]. 2008 [citado 12 de Mayo de 2014];136(3):367-75. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S003498872008000300014&script=sci_arttext
16. Shaik F. Marcadores serológicos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Gut*. 2013 sep;62:683-88.
17. Kharitonov AG, Kondrashina EA, Baranovskii AI, Lapin SV, Bulgakova TV, Totolian AA, et al. The clinical immunologic characteristics of different variants of course of ulcer colitis. *Klin Lab Diagn*. marzo 2013;(3):22-6.
18. Mahler M, Bogdanos DP, Pavlidis P, Fritzler MJ, Csernok E, Damoiseaux J, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 23 de septiembre de 2013;424:267-73.
19. Yamamoto-Furusho JK, Cedillo-Suarez W, Campos González C. The ultrasensitive c reactive protein (Hs CRP) is a relapse marker in patients with ulcerative colitis and correlates with the IL-6 gene expression in colonic mucosa. *Gastroenterology*. 2013 (abstract);114(5 Suppl1):S-417.
20. Van Schaik FDM, Oldenburg B, Hart AR, Siersema PD, Lindgren S, Grip O, et al. Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis. *Gut*. mayo 2013;62(5):683-8.
21. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. julio 2005;129(1):50-65.
22. Masuda H, Iwai S, Tanaka T, Hayakawa S. Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *J Clin Lab Immunol*. 1995;46(3):111-23.
23. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 [citado 12 de Mayo de 2014];5(12):1424-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235650700715X>

24. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* [Internet]. 2004 [citado 12 de Mayo de 2014];126(6):1504-17. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508504004627>
25. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 [citado 12 de Mayo de 2014];30(3):117-29. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570507724202>
26. Khounlotham M, Kim W, Peatman E, Nava P, Medina-Contreras O, Addis C, et al. Compromised intestinal epithelial barrier induces adaptive immune compensation that protects from colitis. *Immunity* [Internet]. 2012 [citado 12 de Mayo de 2014];37(3):563-73. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761312003809>
27. Hammer HF. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Basel Switz* [Internet]. 2010 [citado 12 de Mayo de 2014];29(6):550-3. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/22179210>
28. Arias-Loste MT, Bonilla G, Moraleja I, Mahler M, Mieses MA, Castro B, et al. Presence of anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies (anti-PR3 ANCA) as serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. Agosto 2013;45(1):109-16.
29. Stulić M, Culafić D, Mijac D, Janković G, Jovicić I, Krstić M, et al. Correlation between extraintestinal manifestations and clinical parameters with the histologic activity index in patients with inflammatory bowel diseases. *Vojnosanit Pregl Mil-Med Pharm Rev*. octubre 2013;70(10):947-52.
30. Ahuja V, Kumar A, Kochhar R. Algorithm for managing severe ulcerative colitis. *Trop Gastroenterol Off J Dig Dis Found*. agosto 2014;35(Suppl1):S40-4.
31. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, Burger D, Cesarini M, White L, et al. Association Between the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) and Outcomes in Acute Severe Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. mayo 2015;9(5):376-81.

Recibido: 28 de enero de 2016.

Aprobado: 30 de enero de 2016.

Olga Marina Hano García. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: olga.hano@infomed.sld.cu