

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA**

**Efectividad de Infliximab y Azatioprina en el tratamiento de colitis
microscópica refractaria**

Área de investigación

Medicina Humana

Autor

Terrones Villalobos, Dany Joel

Asesor

Reyes Aroca, Sandra

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5432-3858>

TRUJILLO – PERÚ

2023

Efectividad de Infliximab y Azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | hdl.handle.net Fuente de Internet | 8% |
| 2 | repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet | 4% |
| 3 | Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante | 3% |
| 4 | Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante | 1% |
| 5 | epdf.pub Fuente de Internet | 1% |
| 6 | dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet | 1% |
| 7 | empendium.com Fuente de Internet | 1% |

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

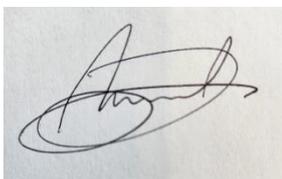
Activo

Declaración de originalidad

Yo, Sandra Reyes Aroca, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado “Efectividad de Infiximab y Azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria”, autor Dany Joel Terrones Villalobos, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 18%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 25 de setiembre del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, “Efectividad de Infiximab y Azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria”, y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 06 de octubre del 2023

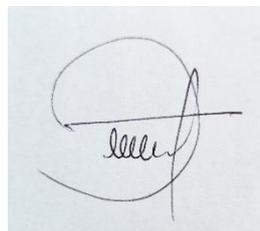


FIRMA DEL ASESOR

Reyes Aroca Sandra

DNI: 18197052

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5432-3858>



FIRMA DEL AUTOR

Terrones Villalobos Dany Joel

DNI: 45123291

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Efectividad de infliximab y azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Promoción de la Salud y Tratamiento de Enfermedades Prevalentes

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Explicativa.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda Especialidad – Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: Dany Joel Terrones Villalobos.

5.2. Asesor: Sandra Reyes Aroca.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

7. DURACIÓN: 1 año

Fecha de inicio: Junio del 2023

Fecha de término: Mayo del 2024

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Introducción: La colitis microscópica refractaria es un problema importante en nuestro medio ya que no cuenta con un tratamiento de primera línea para su manejo, proponiéndose como tratamientos medicamentos biológicos e inmunomoduladores, dentro de los cuales destacan infliximab, Vedolizumab, azatioprina y mercaptopurinas. **Diseño de estudio y muestra:** El presente es un estudio experimental prospectivo comparativo, ensayo clínico realizado en pacientes con colitis microscópica refractaria del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la Ciudad de Trujillo durante el periodo de junio 2023 a mayo 2024. El presente estudio es a nivel de muestra con dos grupos, cada grupo integrado de 62 pacientes, a quienes se le administrará aleatoriamente un tratamiento (infliximab vs azatioprina) **Prueba estadística:** Se determinará la efectividad de ambos tratamientos a través de la prueba Z para diferencia de proporciones para variables cualitativas, siendo $p < 0.05$ para una diferencia estadísticamente significativa. **Objetivo:** Busca demostrar la efectividad de la administración de infliximab sobre azatioprina en el manejo de la colitis microscópica refractaria.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colitis microscópica suele responder a la administración de budesonida, por lo que diferentes guías la establecen como terapia de primera línea. Sin embargo, un grupo nada despreciable son refractarios a este tratamiento.

La colitis microscópica refractaria se ha convertido en un problema importante en el mundo debido a que no se cuenta con una terapia estándar para su manejo.

En los últimos años se han realizados pocos estudios todos ellos estudios de casos y serie de casos con medicamentos biológicos como infliximab, vedolizumab y fármacos inmunomoduladores como azatioprina y mercaptopurinas; sin llegar a un tratamiento definitivo debido a la poca

calidad de los estudios.

El Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta al ser un hospital de referencia de la Zona norte (Chocope, Pacasmayo, Cajamarca, Chiclayo y Piura) presenta una cantidad de pacientes importante con colitis microscópica refractaria. Dentro de los medicamentos biológicos y/o inmunomoduladores que dispone la institución hospitalaria se encuentra Infiximab, vedolizumab y azatioprina, de los cuales tanto infliximab como azatioprina son las utilizados en la colitis refractaria; Por lo que se plantea el siguiente problema.

PROBLEMA

¿La efectividad de infliximab es superior a la de azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria de pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la ciudad de Trujillo, durante el periodo de junio 2023 a mayo 2024?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Actualmente disponemos de casos y serie de casos que sugieren un efecto beneficioso de los medicamentos utilizados como terapia de la colitis microscópica refractaria.

En un estudio que resulta ser la serie de casos más grande publicada hasta ahora sobre la eficacia de los inmunomoduladores en colitis microscópica refractaria Pardi y col. Encontraron que de 49 pacientes tratados con tiopurinas (43 con azatioprina y 6 con mercaptopurinas) y 12 pacientes tratados con metotrexato, el 43% de los pacientes en la cohorte de tiopurinas experimentó una remisión clínica y el 22% una respuesta parcial; en la cohorte de metotrexato, el 58% experimentó una remisión clínica mientras que el 17% experimentó una respuesta clínica parcial (1).

Por otro lado, Esteve y col, en una serie de cuatro pacientes tratados con infliximab a dosis estándar para colitis refractaria, todos los pacientes experimentaron una disminución del 60-90% en las deposiciones después de la primera dosis de la terapia (2).

Posteriormente Cotter y col, en una serie que incluyó 10 pacientes

tratados con antagonistas de TNF (8 con infliximab y 2 con adalimumab) demostró una tasa de remisión clínica del 40% y una tasa de respuesta clínica parcial del 40% en una mediana de 4 meses (3).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

La colitis microscópica es una enfermedad cada vez más común en el mundo y en nuestro medio. Sabemos que el enfoque del manejo es similar tanto en la colitis linfocítica como en la colágena, siendo la budesonida el tratamiento de elección. En ocasiones, existen pacientes con colitis microscópica refractarios a budesonida, sin existir en la actualidad algún tratamiento que sea considerado como de primera línea. Por lo que este estudio beneficiará no solo a mejorar la sintomatología y controlar la enfermedad en los pacientes refractarios, sino sirviendo además potencialmente de ayuda a los médicos de las diferentes instituciones públicas y/o privadas del país como una herramienta de evidencia en su práctica clínica. Por ello se justifica la presente investigación, teniendo en cuenta además la escasa información existente en nuestro medio y la importancia que tiene ésta para investigaciones futuras, permitiendo establecer protocolos de manejo estandarizado para este tipo de enfermedad.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Demostrar la superioridad de la efectividad de infliximab sobre azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria de pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la ciudad de Trujillo, durante el periodo de junio del 2023 a mayo del 2024.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la efectividad de la administración de infliximab en el tratamiento de colitis microscópica refractaria.
- Determinar la efectividad de azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria.

- Determinar la tasa de respuesta al tratamiento con infliximab en colitis microscópica refractaria.
- Determinar la tasa de respuesta al tratamiento con azatioprina en colitis microscópica refractaria.
- Comparar las tasas de respuesta al tratamiento endovenoso con infliximab frente a azatioprina en colitis microscópica refractaria.

6. MARCO TEORICO

La colitis microscópica (CM), es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso asociada a diarrea acuosa, con curso crónico y recidivante (4, 5). La colitis microscópica es un hallazgo relativamente frecuente, encontrándose en aproximadamente el 9%-16% de los pacientes a quienes se les realizó una colonoscopia para estudio de diarrea crónica acuosa (6, 7).

El termino colitis microscópica, se utiliza para definir un grupo de enfermedades inflamatorias del intestino, que incluyen dos formas principales, la colitis linfocítica (CL) y colitis colágena (CC) (5). La incidencia de la colitis microscópica, ha aumentado en las últimas décadas, con tasas de incidencia similares entre la CL y la CC (8, 9). Este aumento de la incidencia en el tiempo, probablemente se deba a una mayor consciencia de la enfermedad e incremento en su detección diagnóstica (6).

Estudios poblacionales han estimado una incidencia variable entre 6.8 y 24.7 casos por cada 100000 personas-años (10, 11). La incidencia estimada en Norteamérica y Europa, se encuentra entre 0.6 a 16.4 casos por cada 100000 personas-año para la colitis colagenosa y de 0,6 a 16,0 casos por cada 100000 personas-año para la colitis linfocítica (12).

Los estudios poblacionales, muestran que tanto la CL como la CC, es más frecuente en mujeres que en los varones, aumentando según la edad, situándose la edad media al momento del diagnóstico entre los 50 a 70 años, sin embargo, también se han reportado casos en niños y adolescentes (13, 14).

Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos de CM se limitan a

países de altos ingresos, cuatro estudios evaluaron la prevalencia de CM entre personas con diarrea acuosa crónica de países de bajos y medianos ingresos, tres de ellos pequeños, unicéntricos y retrospectivos (15).

En estos estudios de cohortes de Egipto, Perú y Túnez, la prevalencia de CM en pacientes con diarrea acuosa crónica a los que se les realizó colonoscopia con biopsia osciló entre el 30 % en Túnez y el 50 % en Egipto, todos con predominio de colitis linfocítica. En particular, cada uno de estos estudios estuvo limitado por el pequeño tamaño de la muestra (15).

En Perú existe solo un estudio que determina la prevalencia de la colitis microscópica en pacientes con diarrea crónica, siendo la colitis linfocítica la más prevalente 36% frente a 1.8% de colitis colágena (16).

Varios factores se han asociado con un mayor riesgo de colitis microscópica. Algunos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) han sido implicados como causantes de brotes de colitis microscópica (17, 18, 19). Existen otros fármacos que han sido asociados también con la colitis microscópica, dentro de los cuales están los inhibidores de la bomba de protones (IBP), específicamente el lansoprazol, estatinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros fármacos (20). Incluso el uso concomitante de IBP y AINE puede incrementar aún más el riesgo (21).

La colitis microscópica se ha asociado a varias enfermedades de origen autoinmune, como por ejemplo tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 y artritis oligoarticular; siendo más comunes en la colitis colágena en comparación con la colitis linfocítica (22).

El haplotipo HLA-DR3-DQ2 que predispone a la enfermedad celíaca también se asocia con colitis microscópica (23). Si bien se ha visto que los pacientes con enfermedad celiaca tienen un mayor riesgo de generar colitis microscópica; existen datos que sugieren lo contrario estableciendo que la prevalencia de esta enfermedad es baja. (24).

La fisiopatología de la colitis microscópica no está del todo clara, se postula que sea multifactorial y que implique respuestas inmunitarias de la mucosa colónica a factores lumbinales en personas genéticamente

predispuestos (25).

Otro factor es la alteración en el metabolismo del colágeno, que puede ser responsable de la banda gruesa de colágeno en la colitis colágena. El incremento de la matriz subepitelial se asocia con la sobreexpresión de los principales genes fibrogénicos, por parte de las células miofibroblásticas y la fibrinólisis inadecuada (26). Los pacientes con colitis colágena además tienen una mayor expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF) beta-1, que está relacionado con la acumulación de colágeno en los tejidos (27). La alteración del metabolismo del colágeno también ha sido explicada por la expresión de histamina endógena, prostaglandinas y óxido nítrico (28). La alteración en la barrera del epitelio también se ha asociado con la patogénesis de la colitis microscópica (29). Encontrándose en estudios utilizando muestras de biopsias endoscópicas, una disminución significativa de la resistencia transepitelial, siendo probablemente el mecanismo subyacente una mayor permeabilidad paracelular, hecho en el que está implicado una menor expresión de las proteínas de unión estrecha (30).

La colitis microscópica se caracteriza por un curso recidivante y el principal síntoma son las deposiciones líquidas acuosa de forma crónica, que puede presentarse además con pérdida de peso y deshidratación (31). El dolor abdominal también se puede presentar hasta en la mitad de los pacientes con colitis microscópica (32). Los síntomas de colitis microscópica parecen tener una superposición con el síndrome de intestino irritable subtipo diarrea, por lo que es importante la colonoscopia en la cual se deben de tomar múltiples biopsias, en aquellas personas que presenten diarrea crónica (33).

El diagnóstico de colitis microscópica se realiza a través de la toma de múltiples biopsias de los segmentos colónicos de forma aleatoria en un paciente con diarrea crónica líquida durante un examen endoscópico normal o casi normal.

No existen terapias aprobadas por la FDA para el tratamiento de la colitis microscópica. La budesónida es un medicamento aprobado por la agencia europea de medicamentos. De acuerdo a las guías europeas, la

budesónida suele ser el tratamiento de primera línea para los pacientes con colitis microscópica tanto para inducir la remisión como para su tratamiento de mantenimiento.

Gran parte de los pacientes con CM alcanzan la remisión clínica con la administración de budesónida, sin embargo, aproximadamente entre el 10 y el 20% de los pacientes no presentan una respuesta adecuada a la budesonida, tienen intolerancia o deben administrarse elevadas dosis para mantener una remisión adecuada (34, 35), a este grupo de pacientes se les considera refractarios al tratamiento con budesónida.

La colitis microscópica refractaria no cuenta con tratamiento de primera línea, en la actualidad existen varias terapias prometedoras disponibles, aunque la calidad de evidencia para estas terapias es baja, ya que se basan en informes de casos.

Dentro de los medicamentos disponibles para la colitis refractaria existen inmunomoduladores y terapias biológicas. Inmunomoduladores como la azatioprina, 6-mercaptopurinas, metotrexato, de los cuales los más utilizados son azatioprina y 6-mercaptopurinas.

La terapia biológica utilizada para la colitis microscópica refractaria, está dado por los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), al día de hoy los disponibles son infliximab, adalimumab y vedolizumab, basándose el efecto beneficioso en casos y serie de casos.

7. HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

La efectividad de infliximab no es superior a la de azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria de pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la ciudad de Trujillo, durante el periodo de junio 2023 a mayo 2024.

HIPOSTESIS ALTERNA

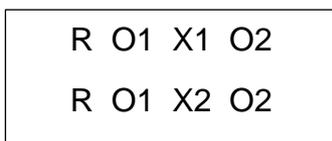
La efectividad de infliximab es superior a la de azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria de pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la ciudad de Trujillo, durante el periodo de junio 2023 a mayo 2024.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio

Tipo de estudio: Experimental, prospectivo, comparativo.

Diseño específico: Ensayo clínico aleatorizado



b. Población, muestra y muestreo

Población

Población Universo:

La población universo está conformado por los pacientes con diarrea crónica que son atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

Población de estudio:

Incluye los integrantes de la población universo durante el periodo de junio 2023 a mayo 2024, y que cumplan los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta complejidad Virgen de la Puerta, mayores de 18 años en los que se diagnostica diarrea crónica durante junio del 2023 a mayo de 2024, con diagnóstico de colitis microscópica
- Pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta complejidad Virgen de la Puerta, mayores de 18 años en los que se diagnostica diarrea crónica durante junio del 2023 a mayo de 2024, con diagnóstico de colitis microscópica, que no respondan a la administración de budesónida.

Criterios de exclusión

- Pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta complejidad Virgen de la Puerta, menores de 18 años en los que se diagnostica diarrea crónica durante junio del 2023 a mayo de 2024.
- Pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta complejidad Virgen de la Puerta, mayores de 18 años en los que se diagnostica diarrea crónica durante junio del 2023 a mayo de 2024. En quienes se haya descartado colitis microscópica por biopsias colónicas.
- Pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Alta complejidad Virgen de la Puerta, mayores de 18 años en los que se diagnostica diarrea crónica durante junio del 2023 a mayo de 2024. Con diagnóstico de colitis microscópica, que responden al tratamiento con budesónida.

Tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño de la muestra requerida se aplicará la fórmula para estudios comparativos de dos grupos y variables cualitativas.

$$n = \frac{[Z_a * \sqrt{2p(1-p)} + Z_b * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Donde:

- n= número de pacientes para el estudio
- $Z_a = 1.64$, para $\alpha = 0.05$ unilateral, con nivel de confianza del 95%
- $Z_b = 0.84$ para $\beta = 0.20$ unilateral.
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, control o tratamiento habitual = Proporción de éxitos para colitis microscópica refractaria con azatioprina = 0,3
- p_2 = al valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica = Proporción de éxitos para colitis

microscópica refractaria con infliximab = 0,6

- $p = \text{Media de las dos proporciones } p_1 \text{ y } p_2$

Donde $n = 62$ pacientes

Por lo tanto, consignara de forma aleatoria 62 pacientes para cada grupo estudiado.

c. Definición operacional de variables

| VARIABLES | | TIP DE VARIABLE | TIPO DE ESCALA DE MEDICIÓN |
|--|---|-----------------|----------------------------|
| INDEPENDIENTES Tratamientos | Administración endovenosa de Infliximab | Categórica | Nominal |
| | Administración oral de Azatioprina | Categórica | Nominal |
| DEPENDIENTE Respuesta completa al término del tratamiento | < 3 deposiciones diarias y/o ≤ 1 deposición acuosa al día, al término del tratamiento. | Numérica | Ordinal |

- **Colitis microscópica:** Se definirá Colitis microscópica, en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica y tengan al menos un estudio colonoscópico con biopsias de mucosa, cuya evaluación histológica informe > 20 linfocitos intraepiteliales x 100 células epiteliales y/o banda colágena $> 10\mu\text{m}$.
- **Colitis linfocítica:** Se definirá Colitis microscópica linfocítica, en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica y tengan al menos un estudio colonoscópico con biopsias de mucosa, cuya evaluación

histológica informe > 20 linfocitos intraepiteliales x 100 células epiteliales.

- **Colitis colágena:** Se definirá Colitis microscópica, en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica y tengan al menos un estudio colonoscópico con biopsias de mucosa, cuya evaluación histológica informe banda colágena $> 10\mu\text{m}$.
- **Budesónida:** Se definirá budesónida, como fármaco de elección en el tratamiento de colitis microscópica.
- **Colitis microscópica refractaria:** Se definirá colitis microscópica refractaria, aquella colitis microscópica cuya diarrea crónica no responde a las dosis máximas de budesónida durante un periodo de 8 semanas.
- **Diarrea crónica:** Se definirá diarrea crónica, en aquellos pacientes que presenten deposiciones líquidas mayor a 3 meses.
- **Efectividad de Infliximab:** se considerará efectiva la administración de infliximab en un paciente, cuando exista una respuesta completa al tratamiento, definida como < 3 deposiciones diarias y/o ≤ 1 deposición acuosa al día, al término del tratamiento.
- **Efectividad de Azatioprina:** se considerará efectiva la administración de azatioprina en un paciente, cuando exista una respuesta completa al tratamiento, definida como < 3 deposiciones diarias y/o ≤ 1 deposición acuosa al día, al término del tratamiento.

d. Procedimientos y Técnicas

- A través de la base de datos de historia clínica del Hospital de Alta

Complejidad Virgen de la Puerta, se determinará a todos los pacientes con diarrea crónica y diagnóstico histológico de colitis microscópica, durante el periodo de junio 2023 a mayo 2024.

- De dicho grupo se establecerá aquellos que cumplan los criterios de colitis microscópica refractaria, es decir aquellos pacientes que no respondan al tratamiento de dosis máxima de budesónida durante un periodo de 8 semanas.
- En la primera entrevista a los pacientes primero se determinará los criterios de inclusión y exclusión, luego de lo cual se realizará el llenado de todas las fichas para el estudio (Anexo 02), donde estarán plasmados todos los datos, así como las variables del estudio.
- Se seleccionará aleatoriamente a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, en dos grupos de 62 pacientes cada uno. El grupo 1 recibirá tratamiento con administración endovenosa de infliximab y el grupo 2 con azatioprina por vía oral. La asignación de los pacientes, se realizará a través de una lista de números aleatorios generadas por computadora, utilizando un tamaño de bloque de 2.
- Los pacientes del grupo 1, recibirán infliximab a una dosis de 5mg/kg/d a las 0, 2 y 6 semanas, luego se continuará con una dosis de mantenimiento por 10 semanas.
- Los pacientes del grupo 2, recibirán azatioprina a una dosis de 1.5mg/kg durante 16 semanas.
- La eficacia de los medicamentos administrados será evaluada al término del tratamiento elegido para cada grupo, es decir a la semana 16 para ambos grupos; mediante entrevista a cada paciente, registrando la información en una tabla, haciendo énfasis en las deposiciones líquidas diarias y número de deposiciones nocturnas (Anexo 2).

e. Plan de análisis de datos

Una vez obtenida toda la información, que se registró previamente en la hoja correspondiente, los datos se procesarán a través de un programa

llamado paquete estadístico SPSS con la versión actualizada 22.0, los resultados que se obtengan serán presentados en varios cuadros que contengan una distribución de doble entrada, en cuales estarán plasmadas las frecuencias absolutas y relativas en porcentaje. Luego de todo ello para poder determinar la efectividad de ambos tratamientos en estudio, se aplicará una prueba estadística Z para diferencia de proporciones para variables estadísticas, se tomará en consideración una $p < 0.005$ para considerarla como estadísticamente significativa.

f. Aspectos éticos

El estudio contará con la autorización de la Comisión de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y del comité Investigación y Ética del Hospital II Chocope. Se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23) y la ley general de salud (Título cuarto: artículos 117 y 120).

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|---------|-------|-------|------|-------|-------|--------|-----------|---------|-----------|-----------|
| Mes/Actividad | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto | Setiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre |
| Revisión bibliográfica | | | | | | | | | | | | |
| Proyecto de investigación | | | | | | | | | | | | |
| Elaborar instrumento de | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| recolección | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración marco teórico | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | | | | | | | | | | | |
| Procesar datos | | | | | | | | | | | | | |
| Analizar resultados | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración de informe final | | | | | | | | | | | | | |
| Revisión del informe final por el asesor | | | | | | | | | | | | | |
| Entrega del informe final | | | | | | | | | | | | | |

Horas dedicadas al proyecto

- **Autor:** 12 horas a la semana
- **Asesor:** 4 horas a la semana

10. PRESUPUESTO DETALLADO

| Partida | Insumos | Unidad | Cantidad | Costo (S/.) | Financiado |
|-----------------|---------------------------------|--------|----------|-------------|------------|
| 1.4.4.002 | Papel Bulky A4 | Millar | 1 | 15 | autor |
| | Papel bond A4 | Millar | 2 | 50 | autor |
| | Lapiceros | Unidad | 20 | 20 | autor |
| | CD | Unidad | 5 | 10 | autor |
| | Tinta para impresora Epson 6752 | Unidad | 3 | 120 | autor |
| SUBTOTAL | | | | 195 | |

| Partida | Servicios | Unidad | Cantidad | Costo (S/.) | Financiado |
|-----------------|----------------------------|----------|----------|-------------|------------|
| 1.5.6.023 | Asesoría estadística | Hrs | 15 | 300 | autor |
| 1.5.3.003 | Transporte y viáticos | Día | 30 | 150 | autor |
| 1.5.6.030 | Internet | Hrs | 50 | 50 | autor |
| 1.5.6.014 | Encuadernación | Ejemplar | 3 | 100 | autor |
| 1.5.6.004 | Copias | Páginas | 250 | 250 | autor |
| 1.5.6.023 | Procesamiento de los datos | Horas | 5 | 90 | autor |
| SUBTOTAL | | | | 940 | |

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pardi, D. S., Loftus, E. V. Jr, Tremaine. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 120, 1483–1484 (2021).
- 2.- Esteve, M. et al. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J. Crohns Colitis* 5, 612–618 (2019).
- 3.- Cotter, T. G. et al. Immune modulator therapy for microscopic colitis in a case series of 73 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 46, 169–174 (2017).
- 4.- Burke, KE, D'Amato, M., Ng, SC et al. Colitis microscópica. *Nat Rev Dis Primers* 7, 39 (2021). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00273-2>
- 5.- Fernando FB, Alfredo JL. Colitis microscópica: epidemiología y frecuencia en pacientes con diarrea crónica. *Colitis microscópica* 1 ed, (pp. 13-30). Ed. Elsevier. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/colitis-microscopica/cohen/978-84-9113-097-0>
- 6.- Darrel SP, Thomas GC. Otras enfermedades del colon. En: *Sleisenger y Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas*. la Ciudad Condal, España: Elsevier Masson; 2022. p. 2153–2168. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491132110001303?scrollTo=%23hl0000249>
- 7.- Rojo E, Casanova MJ, Gisbert JP. Tratamiento de la colitis microscópica: papel de la budesonida y nuevas alternativas en pacientes refractarios. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(1):53-58.
- 8.- Bonderup OK, Wigh T, Nielsen GL, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:393-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645623/>
- 9.- Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-

based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;12:838-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120840/>

10.- Weimers, P. et al. Incidence and prevalence of microscopic colitis between 2001 and 2016: a Danish nationwide cohort study. *J. Crohns Colitis* (2020). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502240/>

11.- Fumery, M. et al. Incidence, clinical presentation, and associated factors of microscopic colitis in Northern France: a population-based study. *Dig. Dis. Sci.* **62**, 1571–1579 (2017). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27659673/>

12.- Miehke, S. et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. *United European Gastroenterol. J.* (2021). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33619914/>

13.- Burke, K. E. et al. Smoking is associated with an increased risk of microscopic colitis: results from two large prospective cohort studies of US Women. *J. Crohns Colitis* **12**, 559–567 (2018). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018687/>

14.- Narla NP, Smyrk TC, Pardi DS, et al. Clinical features and treatment responses in pediatric lymphocytic and collagenous colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:557-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820404/>

15.- Kristin E. et al. Microscopic colitis. *Nature reviews. Disease Premiers*. 2021; 7-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34112810/>

16.- Sixto R, Rosemay R, Claudia R. Colitis Microscópica: Patogénesis. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2017. Disponible en: <https://revistagastroperu.com/index.php/rgp/article/view/552>

17.- Masclee G, et al. Increased Risk of Microscopic Colitis With Use of Proton Pump Inhibitors and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *American Journal of Gastroenterology*: May 2015 - Volume 110 - Issue 5 - p 749-759. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916221/>

- 18.- Verhaegh B, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*: 2016;43:1004–1013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956016/>
- 19.- Ole K, et al. Drug Exposure and Risk of Microscopic Colitis: A Nationwide Danish Case–Control Study with 5751 Cases. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 20, Issue 10, 1 October 2014, Pages 1702–1707. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25153503/>
- 20.- Bonderup OK, et al. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Sep;48(6):618-625. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039564/>
- 21.- L. Beaugerie. Review article: drug-induced microscopic colitis–proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 277–284. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16097993/>
- 22.- R. Koskela. Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2004; 39: 837-845. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15513381/>
- 23.- R. Koskela. Human leucocyte antigen and TNF α polymorphism association in microscopic colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: 2008; 20: 276-282. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18334870/>
- 24.- Rönnblom A. et al. Celiac disease, collagenous sprue and microscopic colitis in IBD. Observations from a population-based cohort of IBD (ICURE). 2015 (10): 1234-1240. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25921772/>
- 25.- Giardiello F. et al. The new colitides, Collagenous, lymphocytic, and diversion colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995 Sep;24(3):717-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8809245/>

- 26.- Severin D. et al. Synthesis of Collagen I in Collagenous Sprue. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4: 1232-1236. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16979955/>
- 27.- Stahle M. et al. Increased presence of eosinophilic granulocytes expressing transforming growth factor-beta1 in collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(7):742. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10972179/>
- 28.- Andresen L. et al. Activation of nuclear factor kappaB in colonic mucosa from patients with collagenous and ulcerative colitis. *Gut* 2005;54:503-509. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774469/>
- 29.- Munch, A. et al. Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut* 54, 1126–1128 (2005). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774864/>
- 30.- Barmeyer, C. et al. Epithelial barrier dysfunction in lymphocytic colitis through cytoquine-dependent internalization of claudin-5 and -8. *J. Gastroenterol.* 52, 1090–1100 (2017).
- 31.- Pardi, D. S. & Kelly, C. P. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 140, 1155–1165 (2011). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21303675/>
- 32.- Northcutt, M. J., Gentile, N. M., Goldstein, J. L. & Yen, E. F. Bile acid sequestrant therapy in microscopic colitis. *J. Clin. Gastroenterol* (2021). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443968/>
- 33.- Kamp, E. J., Kane, J. S. & Ford, A. C. Irritable bowel syndrome and microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 659–668.e1 (2016). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26453949/>
- 34.- Miehlike S, Madisch A, Kupcinkas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of

collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014;146:1222-1230.e1221-1222.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440672/>

35.- Fernández-Banarés F, Piqueras M, Guagnozzi D, et al. Collagenous colitis: Requirement for high-dose budesonide as maintenance treatment. *Dig Liver Dis* 2017; 49:973-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457904/>

12. ANEXOS

ANEXO 01

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (DS 017-2006 SA)

Título del estudio: **“Efectividad de Infliximab y Azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria”**

Yo He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio, he hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria, comprendo asimismo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones:

- 1.- Cuando quiera
- 2.- Sin tener que dar explicaciones
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo.

Fecha y hora:

Firma del participante:

Nombre en imprenta del participante:.....

En el caso de una persona analfabeta, pueda poner su huella digital en el consentimiento informado.

Firma del familiar o testigo (según el caso).

He explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que el comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria.

Fecha y hora (la misma fecha cuando firma el participante)

Firma de investigador/a:

Nombre del investigador:

ANEXO 02

HOJA DE REGISTRO DE INFORMACIÓN

“Efectividad de Infliximab y Azatioprina en el tratamiento de colitis microscópica refractaria”

Fecha:

Nombre:

N°H.C: Edad: Sexo: (M) (F)

Ocupación:

Procedencia: Tiempo de enfermedad:

Toma medicina: (NO) (SI) ¿Qué fármaco?

Microscopic Colitis Disease Activity Index (MCDAI) Score

| ITEM | Score | Coeficiente ponderado | Score total |
|---|-------|-----------------------|-------------|
| Número medio de deposiciones líquidas diarias (durante la última semana) | | x 0.31 | |
| Deposiciones nocturnas durante la última semana (0: ausente; 1: presente) | | x 0.78 | |
| Dolor abdominal máximo durante la última semana (puntuación de 1 – 10) | | x 0.22 | |
| Pérdida de peso promedio al mes (en lbs) | | x 0.11 | |
| Urgencia fecal durante la última semana (0: ausente; 1: presente) | | x 0.93 | |
| Número de deposiciones de incontinencia fecal el último mes | | x 0.01 | |