



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

**ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS EN LOS PACIENTES
CON DEBUT DE LA ENFERMEDAD DE CROHN SEGÚN
LA ESTRATIFICACIÓN POR LA EDAD DE LA
CLASIFICACIÓN DE MONTREAL**

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor:

SANDRA GARCÍA MATEO

Directores:

MARÍA TERESA ARROYO

PATRICIA CARRERA

CURSO 2015-2016

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica cuya etiología es desconocida y que afecta al 1% de la población. Para facilitar su manejo en la práctica clínica se utiliza la clasificación de Montreal que divide a los pacientes según la edad, la localización y el comportamiento. Estudios recientes señalan que la expresión clínica y el curso de la enfermedad difieren según la edad de inicio, principalmente a edades tempranas y en los pacientes mayores de 60 años.

Objetivos: Evaluar la influencia de la edad en la forma de manifestación de la enfermedad según la Clasificación de Montreal y si presenta utilidad en la práctica clínica diaria, con especial interés en los pacientes diagnosticados a partir de los 60 años.

Material y métodos: Se ha diseñado un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes controlados en la unidad de EII del HCU Lozano Blesa e incluidos en la base de datos ENEIDA con el diagnóstico de EC.

Resultados: Desde 2008 hay incluidos 511 pacientes. El 54,6% son varones con una edad media al diagnóstico de 34,95 años (DE=15,2). El grupo de edad mayoritario es el de 17 a 40 años (64,8%), que presenta un mayor porcentaje de antecedentes familiares (13,5%, $p=0,002$), consumo de tabaco (52,8%; $p=0,037$) y localización ileocólica (50,8%; $p=0,023$). El comportamiento predominante es el patrón inflamatorio en todos los grupos de edad, <17, entre 17 y 40 y >40 años con 57,1-56,7-73,3% respectivamente y con significación estadística en los mayores de 40 años ($p<0,001$). En el grupo de pacientes con edad <17 años la afectación perianal y la utilización de tratamiento con inmunomoduladores es significativamente superior con un 25 y 78,6% respectivamente ($p=0,007$; $p=0,005$). Al diferenciar en el grupo de > 40 años no se aprecian diferencias salvo que la utilización de inmunomoduladores es inferior en los pacientes de mayor edad (53,3%; $p=0,001$).

Conclusión: No se han encontrado diferencias entre el grupo de >40 años y el resto de grupos de manera que no sería necesario subdividirlo, y sería suficiente con la división por la edad que se estableció en la Clasificación de Montreal.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, edad, clasificación de Montreal.

ABSTRACT

Introduction: The Crohn's disease (CD) is a chronic, intestinal inflammatory illness, whose etiology is unknown and which affects to a 1 % of the population. In order to facilitate its management in clinical practice, the classification of Montreal is used, which divides the patients in terms of age, localization and behavior. Recent researches reveal that the clinical expression and the course of the illness differ, depending on the initial age, mainly in early ages and in 60-year older patients.

Objectives: To evaluate the influence of age in the manifestation of the disease, according to the classification of Montreal, and whether it presents usefulness in the daily clinical practice, especially in 60 year old diagnosed patients.

Materials and Methods: A descriptive retrospective study has been designed about controlled patients in the unit of EII of HCU Lozano Blesa, who are included in the database ENEIDA, with the diagnosis of CD.

Results: 511 patients of CD are diagnosed since 2008. 54,6% of them are men, with an average age to the diagnosis of 34,95 years (DE= 15,2). The main age group is between 17 to 40 years old (64,8%), which presents a bigger percentage of family background (13,5%, $p=0,002$), tobacco consumption (52,8%; $p=0,037$) and ileocolic localization (50,8%; $p=0,023$). The predominant behavior is the inflammatory patten in all groups <17 years old, between 17 and 40 and >40 years old, with 57,1-56,7-73,3% respectively and with statistical significance on older than 40 years ($p=0,001$). Within the group of patients of <17 years old, the perianal affectation and the usage of treatment with inmunomodulators is significantly superior with a 25 and 78,6% respectively ($p=0,007$; $p=0,005$). When differentiating the group of >40 years old, no differences are appreciated, unless the usage of inmunomodulators, which is inferior in older age patients (53,3%; $p=0,001$).

Conclusion: Differences between the >40 years old group and the rest of the groups have not been found, so it would not be necessary to subdivide it, and it would be enough with the division according to the age which was established in the classification of Montreal.

Key words: Intestinal inflammatory illness, Chron's disease, age, classification of Montreal.

AGRADECIMIENTOS

A Fernando Gomollón García, Jefe de Sección de la Unidad de EII del Hospital Clínico Universitario, que además de su labor asistencial, docente y divulgadora para mejorar el manejo de la EII ha participado de forma desinteresada y muy activa en la creación y promoción de la base ENEIDA a nivel nacional.

A Juan Nerín de la Puerta, médico adjunto de la unidad de EII del Hospital Clínico Universitario, que además de realizar su actividad asistencial mejorando la calidad de vida de los pacientes con EII, colabora activamente en la inclusión de enfermos.

A Yolanda Ber Nieto, médico adjunto del Hospital San Jorge de Huesca, que en el año 2008 inició la tediosa labor de poner en marcha la inclusión de los datos en la base ENEIDA del HCU de Zaragoza.

A Erika Alfambra Cabrejas, enfermera de investigación de la Unidad de EII del Hospital Clínico

Universitario, que continúa completando e incluyendo los datos de forma minuciosa y sin descanso.

A Marta Alcubillas, enfermera de investigación de la Unidad de EII del Hospital Clínico Universitario, que durante su breve contrato de trabajo mantuvo en activo la base ENEIDA y nos proporcionó la información en Excel que precisábamos para depurar e ir construyendo la base de datos final.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	4
Objetivo primario	4
Objetivos secundarios	4
MATERIAL Y MÉTODOS	5
Diseño del estudio	5
Pacientes	5
Definición y criterios de valoración de las variables a estudio:	5
Análisis estadístico.....	7
Aspectos éticos.....	7
RESULTADOS	9
Descripción general de la muestra.	9
Análisis de las características de la enfermedad en función de la edad de los pacientes.....	12
Evaluación dentro del subgrupo de edad > 40 años.....	18
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXO 1	32

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica englobada dentro del conjunto de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) junto con la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada (CI). Se caracteriza por ser una patología muy heterogénea que puede afectar a todo el tracto gastrointestinal y cuya etiología es desconocida. Se cree que esta enfermedad es fruto de un desequilibrio inmune en la mucosa de sujetos predispuestos genéticamente¹ con cambios en la microbiota intestinal e influidos por determinados factores ambientales^{2,3}. El impacto en la calidad de vida de estos pacientes es importante debido al inicio temprano de la enfermedad en la mayoría de los casos, su curso fluctuante y la ausencia de un tratamiento curativo.^{4,5}

La prevalencia de la EC de hasta el 1% ha sido remarcada en diversos estudios que ponen de manifiesto como su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas en los países occidentales⁶. Este incremento se debe en parte a diferencias en las herramientas diagnósticas, hay una mejora indudable en las técnicas de imagen; a los cambios ambientales; al mejor conocimiento de la enfermedad y al diseño de estudios hospitalarios epidemiológicos que engloban a una gran proporción de pacientes.⁷

También se ha demostrado un aumento de la incidencia en ciertas zonas respecto de otras, de manera que en Europa la tasa de incidencia es un 80% mayor en el norte (áreas más industrializadas) que en el centro o el sur⁸. Además los pacientes del norte presentan un curso de la enfermedad más grave que en otras latitudes. Así, actualmente la tasa total de incidencia en el norte de Europa es de 6,3 por cada 100.000 personas-año, mientras que en el sur de Europa es de 3,6 por cada 100.000 personas-año⁵. Este aspecto apoya una distribución de la EC de forma paralela al nivel socioeconómico de los distintos países.⁹

En España los últimos estudios presentan resultados cada vez más similares a los obtenidos por los países del norte de Europa, con una incidencia entre 4-6 casos por cada 100.000 habitantes según las regiones¹⁰⁻¹². Esto es debido a la mejora del nivel socio-económico de nuestro país¹³.

Los estudios más recientes tratan de focalizar esta patología tan compleja en grupos de pacientes lo más homogéneos posibles para facilitar su manejo en la práctica clínica diaria. Ya en Roma, en 1991, se propuso una clasificación basada en tres pilares fundamentales: la distribución anatómica, tiempo de evolución y comportamiento clínico. Posteriormente en 1998, en Viena, se matizó dicha clasificación modificando sus criterios, que pasaron a ser: edad al diagnóstico (A), localización de la enfermedad (L), y comportamiento de la enfermedad (B) como fenotipos a tener en cuenta.¹⁴ Con posterioridad en Montreal se revisaron los criterios expuestos en

Viena, no con intención de cambiarlos sino con la intención de modificar algunos aspectos dentro de cada categoría para incluir variables que puedan influir en el manejo de la enfermedad. Los principales cambios incluyeron un nuevo ajuste de los grupos en función de la edad al diagnóstico¹⁵⁻¹⁶, incluyendo un grupo pediátrico de menos de 17 años; un nuevo ítem de afectación del tracto gastrointestinal superior, a fin de no ignorar dicha localización concomitante con afectación del íleon, del colon o ileocólica; y por último la introducción de la enfermedad perianal como factor que de manera independiente influye en el curso de la enfermedad a través de la presencia o no de complicaciones penetrantes. En lo que se refiere al comportamiento de la enfermedad se mantienen los 3 patrones descritos en Viena, si bien algunos estudios apuntan a la necesidad de un mínimo de 3-5 años estables con dicho patrón para considerar a un paciente con la categorización del patrón inflamatorio o B1.¹⁷⁻¹⁸

En la distribución de la enfermedad por sexos, los estudios señalan una mayor incidencia de la enfermedad de Crohn entre las mujeres (56%) con una edad media al diagnóstico de 26 años. Esta diferencia de incidencia en cuanto al sexo solo se observa en el rango comprendido entre los 20-24 años sin afectar al resto de grupos de edad¹⁹. Tampoco parece haber diferencias significativas entre sexos en cuanto al comportamiento de la enfermedad o la localización.²⁰

Sí que se observa que existen 2 picos de incidencia. Hay un primer pico en las 2 primeras décadas de la vida y un segundo con menor intensidad a partir de los 55 años, entre los 50-70 años²¹, lo que permite pensar en una distribución bimodal de la curva según la edad al diagnóstico. Así, uno de cada 20 pacientes diagnosticados de EC son mayores de 60 años, englobando un total del 10-15% de los pacientes²²

Esta distribución por edad está adquiriendo especial relevancia en la actualidad ya que diversos estudios aseguran que la expresión clínica y el curso de la EC es diferente en función de la edad de inicio de la enfermedad.²³⁻²⁴ De este modo, se ha observado que cuando la enfermedad es diagnosticada en la infancia o la adolescencia tiene un curso mucho más grave con la aparición de complicaciones como fístulas, estenosis o la necesidad de cirugía. Sin embargo, a mayor edad al diagnóstico, es más frecuente que la enfermedad afecte solamente al colon y su evolución curse con menos complicaciones. Por otro lado, la localización cólica es la más frecuente entre el grupo de edad de 60 años o más, y el comportamiento inflamatorio (B1) el más común a diferencia de lo que ocurre en los demás grupos²⁵. Así mismo, la necesidad de cirugía es menor en los pacientes con afectación cólica exclusivamente y mayor a edades más tempranas o cuando hay afectación ileocecal.²⁶⁻²⁷ Sin embargo la mortalidad y el número de ingresos es de 3-5 veces superior en los pacientes mayores de 65 años que en el resto de edades²⁸. Finalmente hay que tener en cuenta que el diagnóstico de EC en pacientes de más de

60 años puede ser dificultoso puesto que puede ser confundido con otras formas de colitis prevalentes a esta edad, sobre todo con la enfermedad diverticular, a la que puede parecerse clínica, endoscópica e histológicamente.²⁹

A partir de la clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn, el objetivo de este estudio es evaluar la influencia de la edad en la forma de manifestación de la enfermedad y si presenta utilidad en la práctica clínica diaria, con especial interés en los pacientes diagnosticados a partir de los 60 años, por si es necesario subdividir el grupo de edad de más de 40 años en 2 subgrupos para facilitar su manejo.

OBJETIVOS

Objetivo primario

1. Evaluar la influencia de la edad según la clasificación de Montreal en los pacientes controlados por enfermedad de Crohn en nuestra unidad de EII.

Objetivos secundarios

1. Evaluar si hay diferencias significativas dentro del grupo de mayores de 40 años, analizando 2 subgrupos de edad a estudio, entre 40-59 años y otro de 60 o más.
2. Describir y analizar los factores que puedan estar implicados en el caso de que haya diferencias dentro del grupo de edad de mayores de 40 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes incluidos en la base de datos ENEIDA con el diagnóstico de enfermedad de Crohn que están siendo controlados en la unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Pacientes

Criterios de inclusión: Se incluyen a todos los pacientes registrados en la base ENEIDA de nuestra unidad de EII del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza con el diagnóstico de Enfermedad de Crohn confirmado a través de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos.

Criterios de exclusión: Pacientes sin seguimiento en las consultas de la unidad.

El proyecto ENEIDA pretende fomentar estudios clínicos/genéticos a partir del mayor número de pacientes con EII en nuestro país, así como ofrecer una herramienta común de trabajo a los miembros del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Los dos elementos fundamentales del proyecto son la base de datos y el biobanco. La base de datos ENEIDA ha sido desarrollada por consenso y en ella se incluyen prospectivamente un gran número de variables que abordan los distintos aspectos de la enfermedad inflamatoria intestinal (epidemiológicos, clínicos, de seguridad de fármacos, etc.). Los acontecimientos previos del paciente antes de su inclusión en ENEIDA se recogen de manera retrospectiva con la historia clínica del caso. De forma periódica se realiza una monitorización externa de la base para asegurar la integridad y coherencia de los datos introducidos por cada investigador local. El proyecto ENEIDA ha sido aprobado por los preceptivos Comités Éticos de Investigación Clínica, y el registro ha sido inscrito en la Agencia de Protección de Datos, con lo que el uso de su información cumple todas las normativas legales. El servicio de Digestivo del HCU Lozano Blesa es participante y miembro promotor del proyecto desde el año 2008. Todos los pacientes incluidos en la base ENEIDA han firmado el consentimiento recogido en el anexo 1.

Definición y criterios de valoración de las variables a estudio:

Se han recogido las siguientes variables:

- Variables demográficas:
 - Género: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: varón/mujer.
Se determina por el sexo del caso

- Edad: variable cuantitativa discreta. Unidad de medida: años. Se calcula a partir de la fecha de nacimiento y de la fecha de la inclusión en la base.
- Etnia: variable cualitativa nominal dicotómica: valores posibles: caucásica/otras.
- Antecedentes familiares de EII: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.
- Consumo de AINEs al diagnóstico: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.
- Hábito tabáquico al diagnóstico: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no
- Antecedentes previos de apendicectomía: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.

- Variables relacionadas con la enfermedad

La clasificación de Montreal divide a los pacientes entre menores de 16 años (A1), edad comprendida entre los 17 y los 40 años (A2) y mayores de 40 años (A3) al diagnóstico. En cuanto a la localización de la enfermedad se distingue entre: (L1) ileal, (L2) cólica, (L3) ileocólica y (L4) afectación del tracto gastrointestinal superior exclusivamente. Esta última, es una modificación que puede ser añadida a las localizaciones L1-L3 cuando se da de forma concomitante a ellas una afectación superior, siendo muy rara su afectación exclusiva.

Por último, en cuanto al comportamiento de la enfermedad se distinguen entre: (B1) cuando no hay estenosis ni perforación, (B2) cuando hay estenosis y (B3) cuando el patrón es penetrante con presencia de fístulas o perforación. La sigla P se refiere a afectación perianal y constituye un apartado separado del resto de modo que puede aparecer añadida a las demás afectaciones gastrointestinales o no.³⁰ Por tanto P se añade a B1-B2 cuando la enfermedad perianal esté presente, en cuyo caso se trata de un predictor significativamente importante en cuanto al cambio de comportamiento de la enfermedad.³¹

- Edad al diagnóstico: variable cualitativa nominal policotómica. Valores posibles: A1/A2/A3.
- Localización de la enfermedad: variable cualitativa nominal policotómica. Valores posibles: L1/L2/L3/L4.
- Patrón clínico: variable cualitativa nominal policotómica. Valores posibles: B1/B2/B3.
- Presencia de enfermedad perianal (p): variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.
- Presencia de manifestaciones extraintestinales: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.

- Necesidad de ingreso hospitalario al ingreso: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no
- Necesidad de tratamiento IS en el seguimiento: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no
- Necesidad de tratamiento biológico en el seguimiento: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no
- Historia previa de cirugía mayor definida como resección intestinal relacionada con su EII de base: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: sí/no.

Las variables se exportaron desde la base ENEIDA a una hoja de datos Excel, la cual se ha adaptado a las necesidades del estudio.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas se reportan en media (\pm desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) según sigan o no distribución normal. Para determinar la normalidad de una variable se utiliza la prueba de Kolmogórov-Smirnov (prueba K-S).

Para valorar asociación entre variables cualitativas se utiliza la prueba χ^2 cuadrado o el test de Fisher, cuando esté indicado.

Se consideran valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

Aspectos éticos

Este estudio, por su naturaleza retrospectiva, no ha previsto ninguna intervención activa o cambio en el manejo de los pacientes. Tampoco existen implicaciones en la práctica clínica habitual y la realización del estudio no ha interferido con las tareas asistenciales del centro.

No se ha precisado póliza de seguro ya que el estudio no implica ninguna modificación de la práctica ni prescripción de tratamiento.

Los datos se han extraído a partir de la base ENEIDA en otra base de datos anónima diseñada en Excel a la cual sólo han tenido acceso los investigadores. Los pacientes son identificados por un ID que no incluye iniciales, ni el número de historia clínica u otro dato identificativo. Para la

inclusión de los datos clínicos en la base ENEIDA todos los pacientes incluidos son informados de la naturaleza de la base y firman el consentimiento específico incluido en el **anexo 1**.

RESULTADOS

1. Descripción general de la muestra.

La unidad de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Clínico Universitario participa en la base nacional ENEIDA desde el año 2008. En el momento de realizar el estudio hay incluidos 1192 pacientes, 511 con el diagnóstico de enfermedad de Crohn, 642 con colitis ulcerosa y 39 con colitis indeterminada.

Con el diagnóstico de enfermedad de Crohn tenemos 511 pacientes diagnosticados entre 1975 y 2015, de los cuales 279 (54,6%) son hombres y 232 (45,4%) mujeres. La edad media al diagnóstico es de 34,97 años (DE= 15,28) de modo que un 50% de los pacientes tienen 31 o más años al diagnóstico.

En la **figura 1** observamos la distribución de frecuencias por grupos de edad al diagnóstico entre nuestros pacientes objeto de estudio. Destaca una mayor frecuencia entre la edad de 22 y 29 años sin observarse un segundo claro pico.

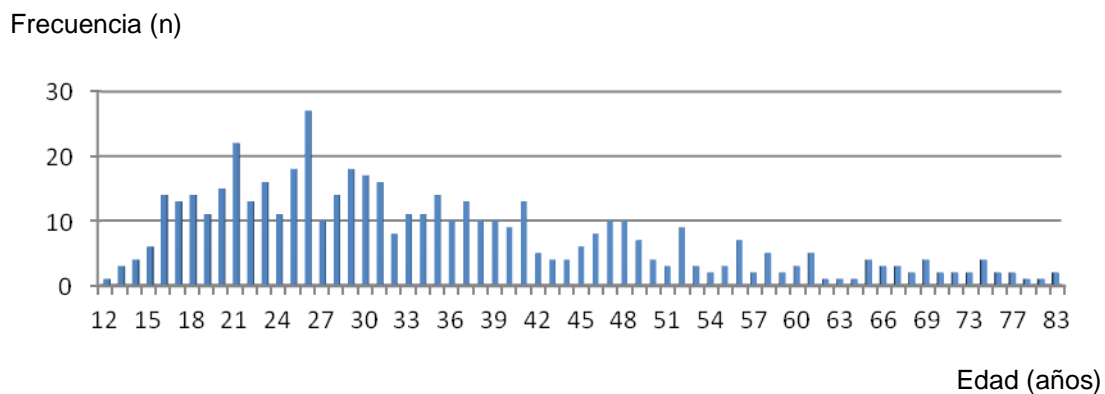


Figura 1. Frecuencias por grupos de edad de EC.

La mayoría de los pacientes, 97,1%, son de raza caucásica tal y como se muestra en la **figura 2**.

Etnia

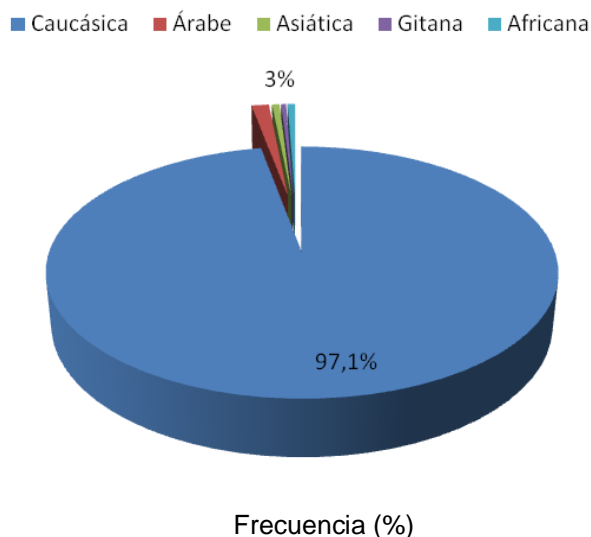


Figura 2. Distribución de los pacientes según etnia.

Con antecedentes familiares previos de EII tan solo tenemos 45 enfermos (8,8%). El consumo de AINEs estaba presente en 110 pacientes (21,5%), y el de tabaco en 191 (37,4%). El antecedente quirúrgico previo de apendicectomía está presente en 57 de los pacientes, lo que supone un 11,2% del total.

Aplicando la clasificación de Montreal según la edad al diagnóstico el subgrupo de edad con mayor número de pacientes es el grupo A2, con edad entre los 17 a 40 años, con 331 pacientes (64,8%). El grupo comprendido por los menores de 17 años (A1) y el que engloba a la población de más de 40 años (A3) tienen un total de 28 (5,5%) y 152 (29,7%) pacientes respectivamente. **Figura 3.**

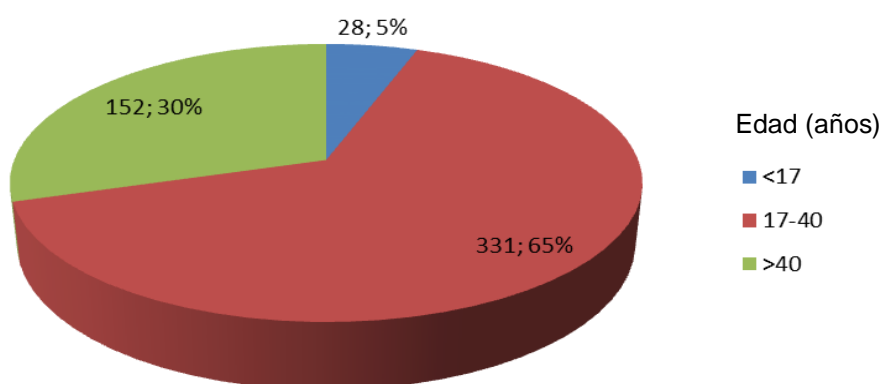


Figura 3. Pacientes agrupados por la edad según la clasificación de Montreal.

En relación a la localización de la enfermedad, un 36,7% del total (187) presenta afectación ileal exclusivamente (L1), un 16,1% (82) cólica (L2) y el grupo más numeroso con un 47,3% (241) son los pacientes con afectación ileocólica (L3) como puede apreciarse en la **figura 4**.

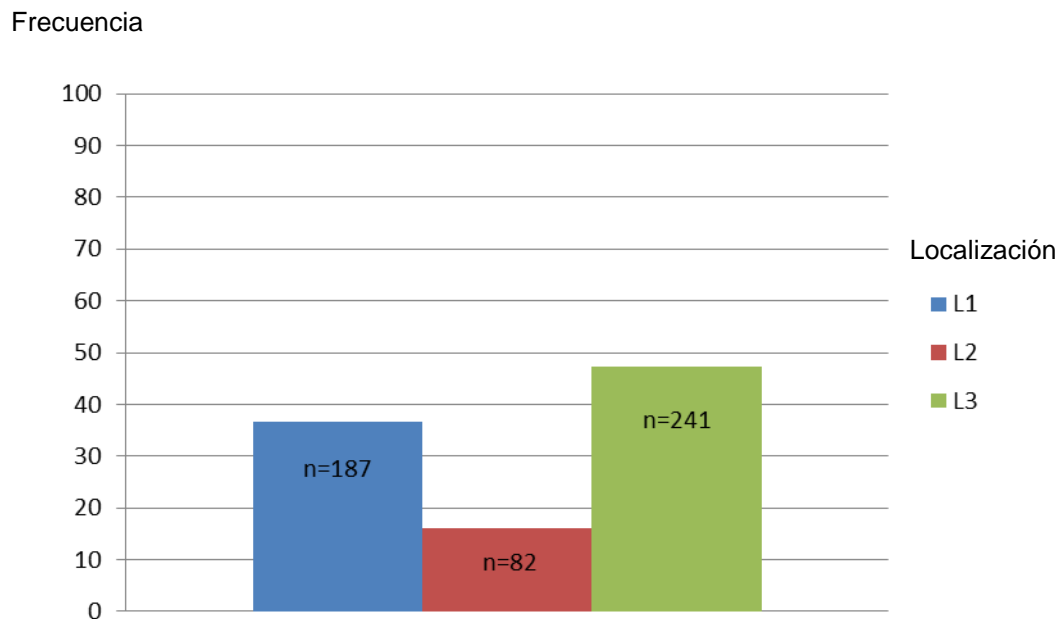


Figura 4. Distribución de los pacientes en función de la localización de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes, 93% (473/511), no presentaban afectación del tracto gastrointestinal superior de forma concomitante.

Hay que resaltar que el comportamiento de la enfermedad entre los pacientes es predominantemente inflamatorio (B1) (321 pacientes; 61,1%), frente al 31% (157 pacientes) con comportamiento estenosante (B2) o penetrante (B3) (37 pacientes; 7,3%).

De forma global, la afectación perianal está presente en un bajo porcentaje de los casos 8,7% (44/511).

En relación a las manifestaciones extraintestinales, en un 19,4% de nuestros pacientes (99/511) está recogido que presentan algún tipo de manifestación no digestiva asociada a su EC.

Como indicadores de curso más agresivo hemos evaluado la necesidad de ingreso al diagnóstico de su EC, que tuvo lugar en 93 pacientes (18% del total).

La necesidad de tratamiento inmunomodulador (IMM), está presente en el 63,2% de los pacientes (323/511), y la indicación de terapia biológica se ha prescrito en el 31,5% de los casos (161/511) **figura 5**.

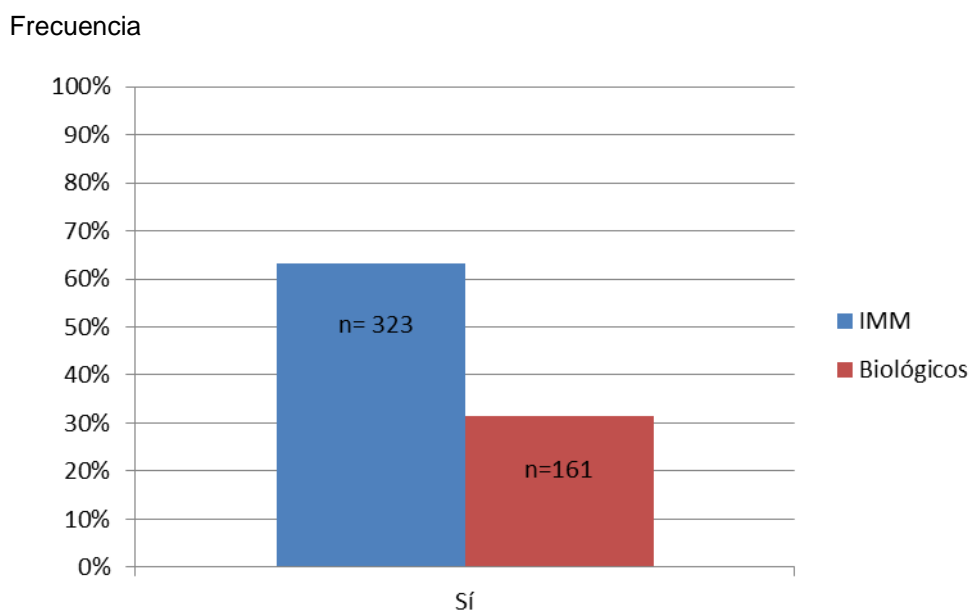


Figura 5. Necesidad de tratamiento con biológicos e IMM entre los pacientes

Finalmente, el 69,5% (355/511) de los pacientes no han necesitado ser intervenidos quirúrgicamente en relación a su EC durante el tiempo de evolución de la misma.

2. Análisis de las características de la enfermedad en función de la edad de los pacientes.

En primer lugar en la **tabla 1** se recogen los datos y antecedentes de los pacientes (etnia, sexo, antecedentes familiares y antecedente de apendicectomía) y sus hábitos de vida (consumo de AINES o de tabaco) como variables a tener en cuenta en relación a la aparición de la enfermedad en función de los diferentes grupos de edad al diagnóstico.

Tabla1. Relación entre las variables relacionadas con características de los pacientes y los grupos de edad al diagnóstico

Variables a estudio			Distribución por la edad Montreal			Total	P valor
			<17 (n=28)	17-40 (n=331)	>40 (n=152)		
Sexo del paciente	Hombre	n	21	172	86	279	0,053
		%	75,00%	52,00%	56,60%	54,60%	
	Mujer	n	7	159	66	232	
		%	25,00%	48,00%	43,40%	45,40%	
Etnia de los pacientes	Caucásica	n	25	321	150	496	0,025
		%	89,30%	97,00%	98,70%	97,10%	
	Otras	n	3	10	2	15	
		%	10,70%	3,00%	1,30%	2,90%	
Ant. Familiares	Sí	n	0	40	5	45	0,002
		%	0,00%	13,50%	4,00%	10%	
Consumo AINES	Sí	n	4	69	37	110	0,274
		%	18,20%	25,20%	31,60%	26,60%	
Consumo tabaco	Sí	n	8	143	40	191	0,037
		%	34,80%	52,80%	40,00%	48,50%	
Apendicectomía	Sí	n	4	43	10	57	0,100
		%	14,30%	13,00%	6,60%	11,20%	

En relación al sexo, se puede apreciar un predominio del sexo masculino, sobre todo en el rango de edad de los menores de 17 años. A pesar de ello no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre la edad de diagnóstico de EC y el sexo de los pacientes.

Los antecedentes familiares son significativamente mayores en el subgrupo mayoritario de los pacientes con edad entre 17 y 40 años.

En relación al tabaco existen diferencias significativas en el consumo entre los grupos de edad evaluados con un mayor consumo en el grupo de los pacientes con edad entre 17-40 años.

Figura 6

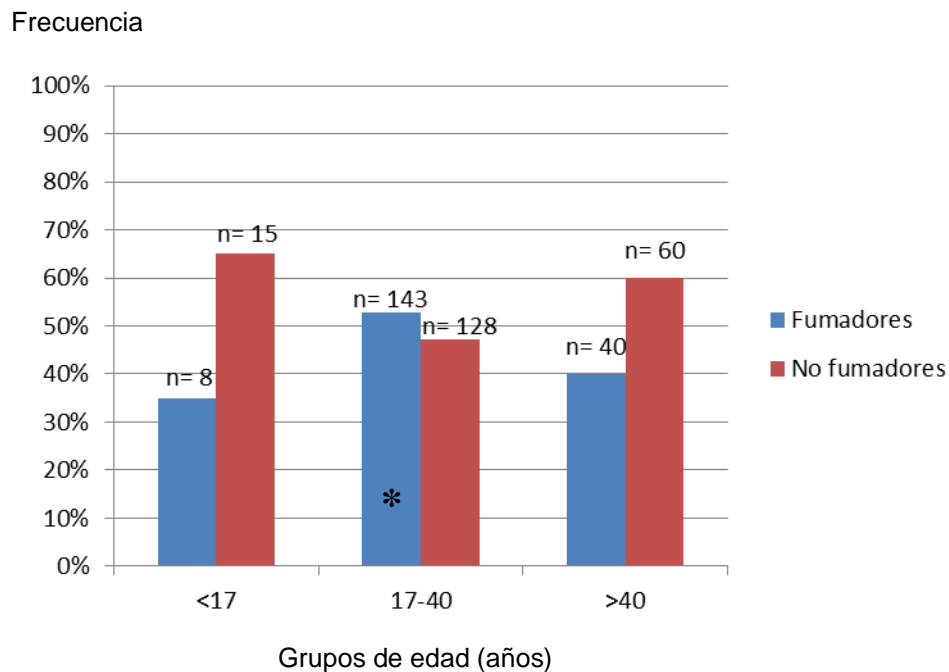


Figura 6. Relación entre el consumo de tabaco y la edad al diagnóstico. *Valor estadísticamente significativo

La localización de la enfermedad difiere entre los diferentes grupos de edad con predominio de la localización L3 en el grupo de 17-40 años que alcanza significación estadística, sin tener en cuenta la afectación de tracto gastrointestinal superior. **Tabla 2 y figura 7.**

Tabla 2. Relación entre la edad al diagnóstico y la localización de la enfermedad.

			Edad Montreal			Total	P valor
			<17 (n=28)	17-40 (n=331)	>40 (n=152)		
Localización SIN L4	L1	n	10	122	55	187	0,023
		%	35,70%	36,90%	36,40%	36,70%	
	L2	n	8	41	33	82	
		%	28,60%	12,40%	21,90%	16,10%	
	L3	n	10	168	63	241	
		%	35,70%	50,80%	41,70%	47,30%	

Frecuencia

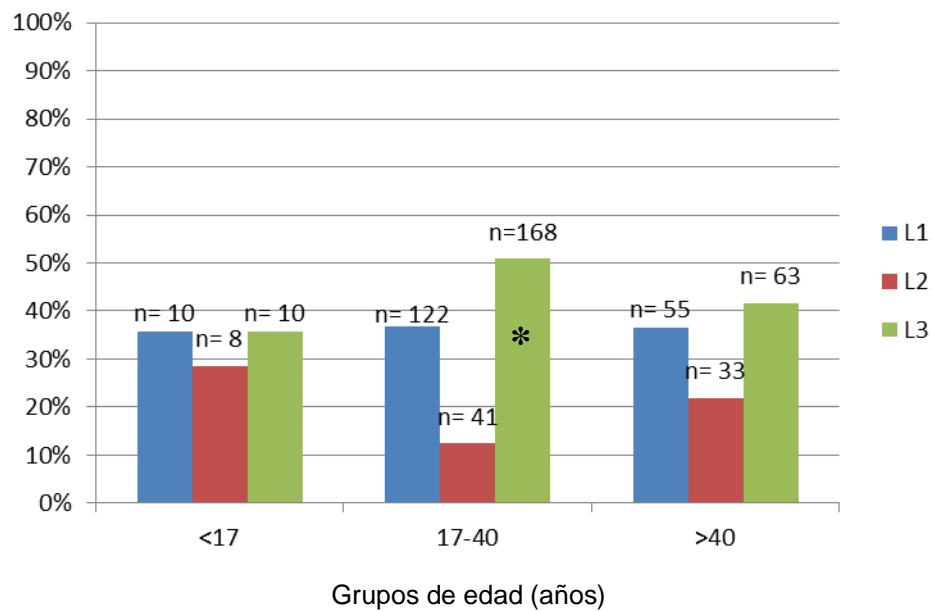


Figura 7. Relación entre la localización de la enfermedad y la edad al diagnóstico según la clasificación de Montreal. *Valor estadísticamente significativo

La afectación del tracto gastrointestinal superior entre los pacientes fue un hallazgo muy poco frecuente, tan solo un 7,3% del total lo presenta (37/511). El grupo que mayor porcentaje de afectación a este nivel tuvo fue el de < 17 años con un 14,3% (4 pacientes) frente al 6,6% (22/511) del grupo de 17-40 o el 7,3% (11/511) del grupo de >40, sin significación estadística.

Sin embargo, analizando el comportamiento de la enfermedad vemos que hay significación estadística con un predominio del patrón inflamatorio (B1) que destaca en los pacientes con edad superior a 40 años. **figura 8.**

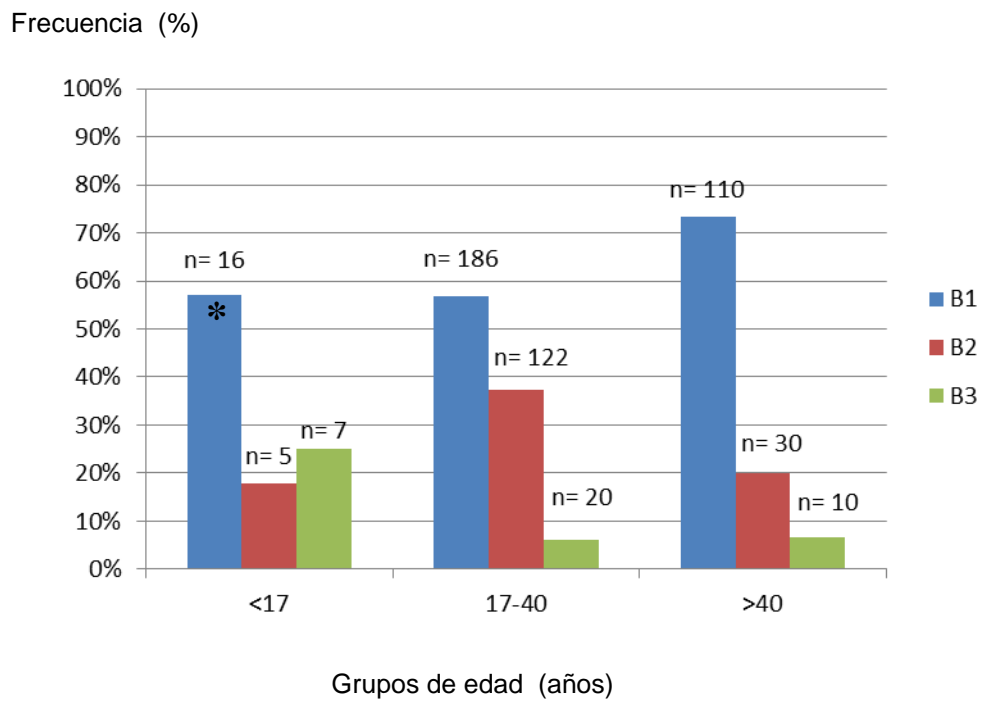


Figura 8. Relación entre los grupos de edad al diagnóstico y el comportamiento de la enfermedad. * Valor estadísticamente significativo.

De modo que como se aprecia, el comportamiento más agresivo (B2 y B3) de la enfermedad es más frecuente entre los 17 y los 40 años, predominando claramente el comportamiento B1 a partir de esta edad. **Tabla 3.**

Tabla 3. Relación entre el comportamiento de la EC la edad al diagnóstico de la EC.

			Edad Montreal			Total	P valor
			<17 n= 28	17-40 n= 331	>40 n= 152		
Comportamiento de la enfermedad	B1	n	16	186	110	312	<0,001
		%	57,10%	56,70%	73,30%	61,70%	
	B2	n	5	122	30	157	
		%	17,90%	37,20%	20,00%	31,00%	
	B3	n	7	20	10	37	
		%	25,00%	6,10%	6,70%	7,30%	

Como puede apreciarse en la **figura 9**, el grupo de edad en que el porcentaje de afectación perianal es mayor es en el de los pacientes <17 años con un 25% de pacientes (7/28). El grupo

en que esta variable es menos frecuente es en el de > 40 con tan solo un 7,3% (11/152) seguido del 7,9% (26/331) pertenecientes al grupo de edad entre 17 y 40 años ($p<0,05$).

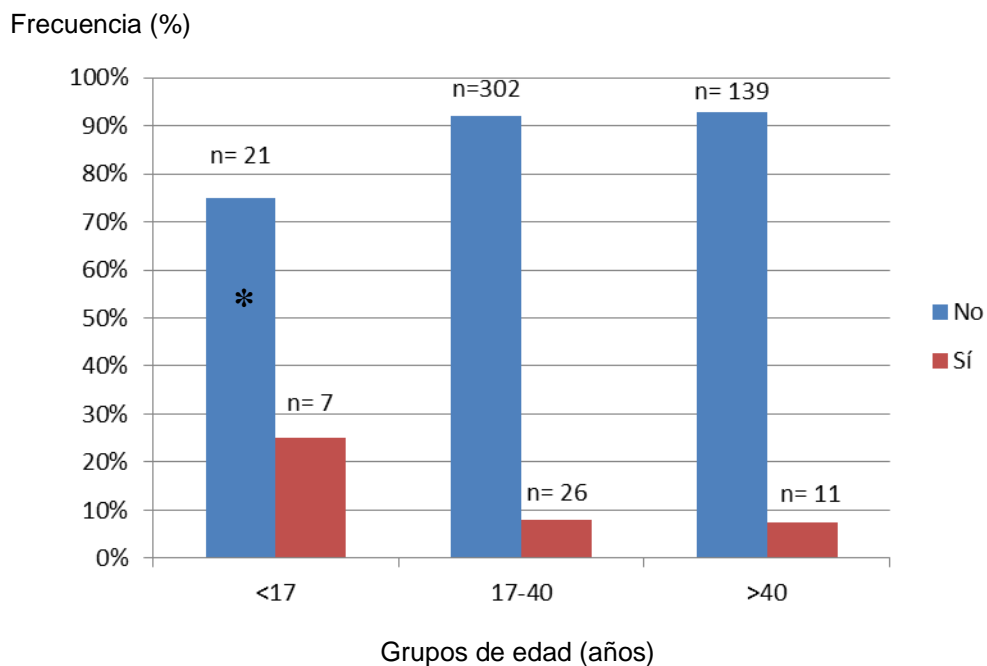


Figura 9. *Relación entre la edad al diagnóstico y la afectación perianal de la enfermedad.**
Valor estadísticamente significativo.

Otras de las variables que hemos estudiado entre nuestros pacientes son: las manifestaciones extraintestinales, el ingreso hospitalario al diagnóstico, la necesidad de tratamiento con inmunomoduladores y fármacos biológicos y la necesidad de intervención quirúrgica como consecuencia de la EC. Los resultados están recogidos en la **tabla 4**.

De todas ellas solamente el tratamiento con inmunomoduladores tiene una relación estadísticamente significativa con la edad al diagnóstico, de manera que su uso es inversamente proporcional al aumento de la edad al diagnóstico, siendo el grupo en que más se usan el de < de 17 años con un 78,6% (22/28) y en el que menos el de > de 40 años con un 53,3% (81/152).

Tabla 4. Relación entre la edad al diagnóstico de la EC y otras variables.

Variables			Grupos de Edad Montreal			Total	P valor
			<17 (n=28)	17-40 (n=331)	>40 (n=152)		
Manifestaciones extraintestinales	Sí	n	4	63	32	99	0,683
		%	14,30%	19,00%	21,10%	19,40%	
Ingreso al diagnóstico	Sí	n	4	66	23	93	0,382
		%	14,30%	19,90%	15,10%	18,20%	
Tratamiento con IMM	Sí	n	22	220	81	323	0,005
		%	78,60%	66,50%	53,30%	63,20%	
Tratamiento biológicos	Sí	n	12	107	42	161	0,243
		%	42,90%	32,30%	27,60%	31,50%	
Intervención quirúrgica	Sí	n	11	105	40	156	0,286
		%	39,30%	31,70%	26,30%	30,50%	

3. Evaluación dentro del subgrupo de edad > 40 años.

En el subgrupo de pacientes con edad al diagnóstico mayor a 40 años hemos analizado a los enfermos en 2 subgrupos, uno primero con edad al diagnóstico entre 41-59 y otro con edad al diagnóstico >59 años.

En el primer subgrupo con edad entre 41-59 años, tenemos un total de 107 pacientes y con edad >59 años hay 45 casos

Las variables referentes a las características de los pacientes como son: sexo, etnia, antecedentes familiares de EC; o a sus hábitos como el consumo de AINES o de tabaco vienen recogidos en la **tabla 5**.

Tabla 5. Variables relacionadas con las características de los pacientes y el diagnóstico de la EC por la edad dentro del subgrupo de >40 años.

Variables			Edad Montreal Modificada		Total	P valor
			41-59 (n=107)	>59 (n=45)		
Sexo del paciente	Hombre	n	60	26	86	0,847
		%	56,10%	57,80%	56,60%	
	Mujer	n	47	19	66	
		%	43,90%	42,20%	43,40%	
Etnia	Caucásica	n	106	44	150	0,525
		%	99,10%	97,80%	98,70%	
	Otras	n	1	1	2	
		%	0,90%	2,20%	1,30%	
Antecedentes familiares	Sí	n	5	0	5	0,149
		%	4,70%	0,00%	3,30%	
Consumo de AINES	Sí	n	30	7	37	0,102
		%	28,00%	15,60%	24,30%	
Apendicectomía	Sí	n	8	2	10	0,491
		%	7,50%	4,40%	6,60%	
Consumo de tabaco	Sí	n	32	8	40	0,016
		%	48,50%	23,50%	40,00%	

En relación al sexo de los pacientes el comportamiento es el mismo que en el resto de grupos de edad, y pese al predominio del sexo masculino al diagnóstico no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo y la edad al diagnóstico en estos subgrupos de edad.

En relación al consumo de tabaco en este grupo de edad, al igual que en el de <40 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables. El subgrupo de edad comprendida entre los 40-59 años tiene mayor proporción de fumadores. **figura 6**

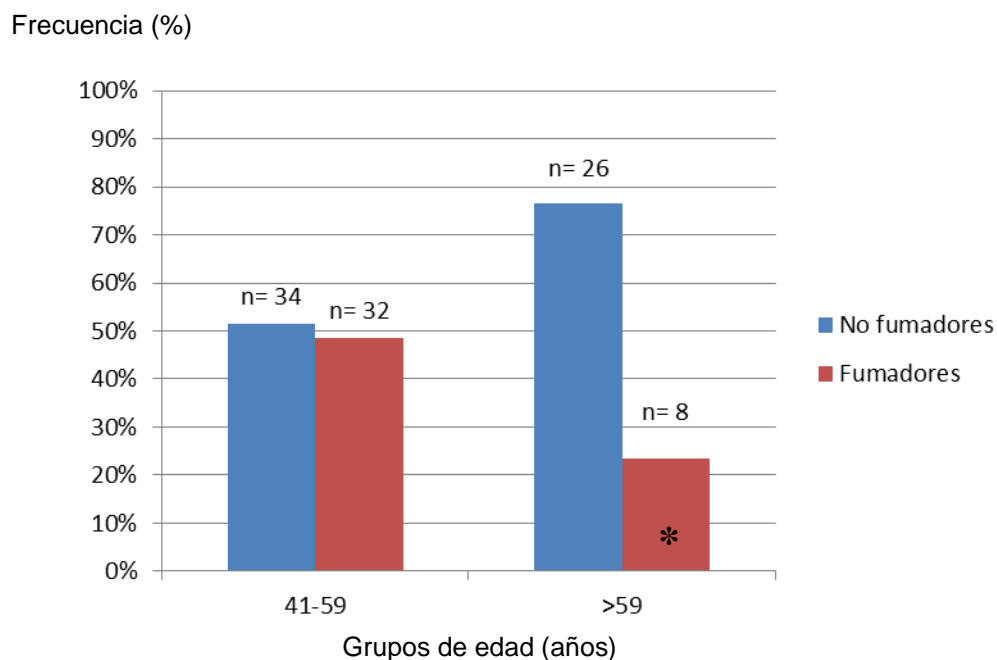


Figura 6. Relación entre el consumo de tabaco y la edad al diagnóstico dentro del subgrupo de > 40 años. *Valor estadísticamente significativo.

En relación a la localización de la enfermedad, se observa una tendencia a una mayor afectación ileocólica conforme avanza la edad al diagnóstico, pero esta diferencia no resulta estadísticamente significativa. ($p=0,37$). **Figura 7**

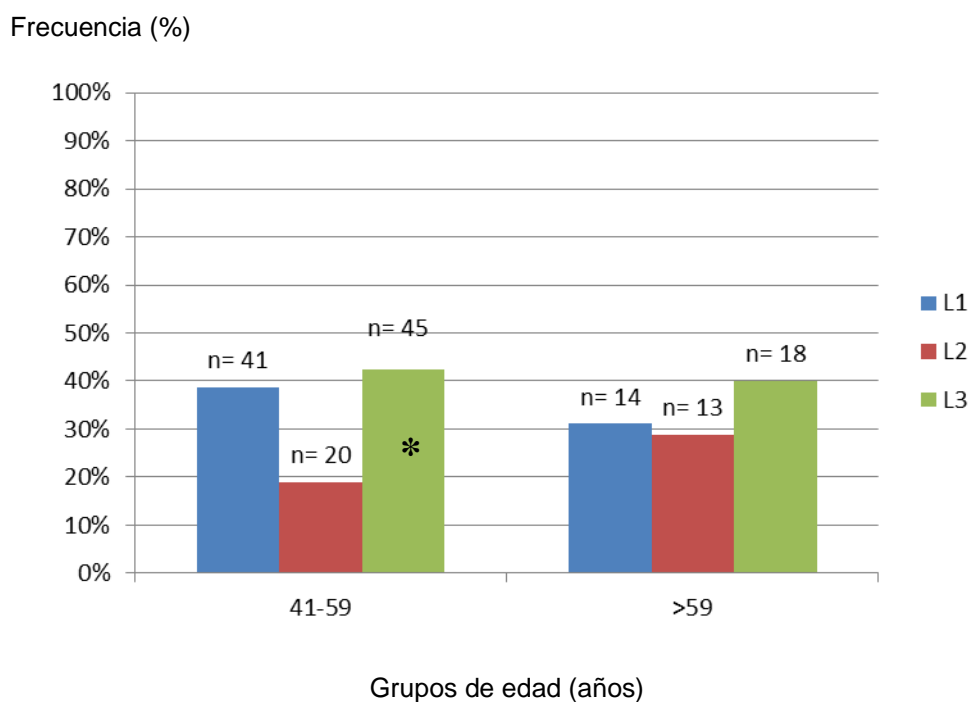


Figura 7. Relación entre la localización y la edad al diagnóstico en el grupo de edad de >40 años. *Valor estadísticamente significativo.

En relación a la afectación del tracto gastrointestinal superior tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,24$). Lo más frecuente es que este no esté afectado; con 100 pacientes (94,3%) en el grupo de 41-59 y 40 (89%) en el grupo de >59.

Si nos referimos al comportamiento de la enfermedad dentro de este grupo etario tampoco observamos diferencias significativas. **Figura 8**

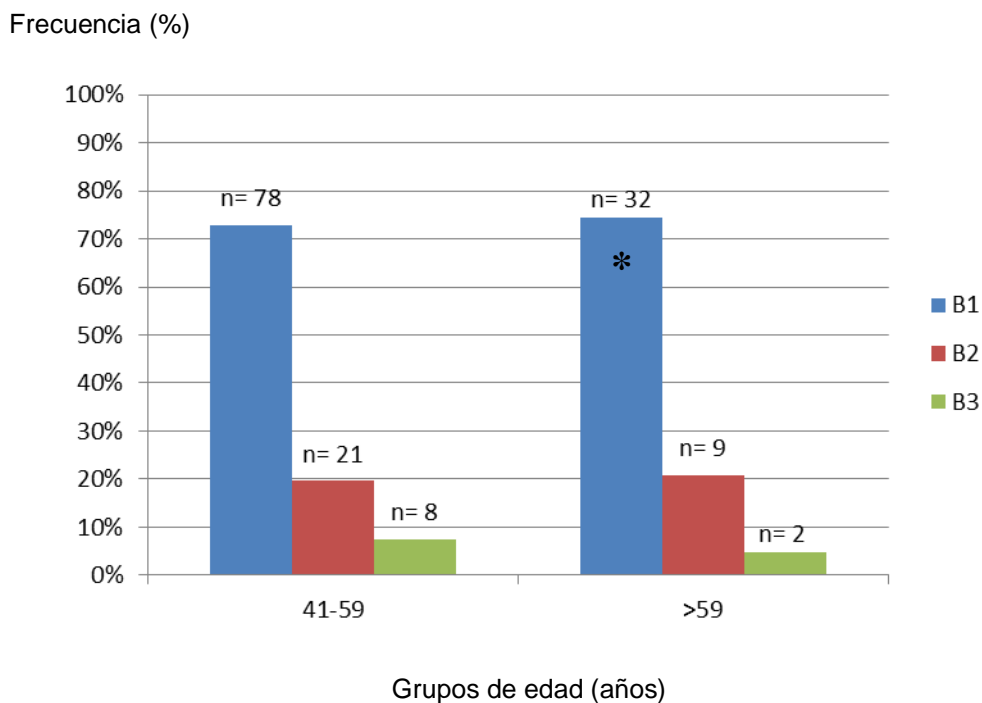


Figura 8. *Relación entre el comportamiento de la enfermedad y los pacientes >40 al diagnóstico. *Valor estadísticamente significativo.*

La asociación de la afectación perianal con la edad al diagnóstico dentro del grupo de >40 años sí se considera estadísticamente significativa ($p=0,02$) **figura 9.**

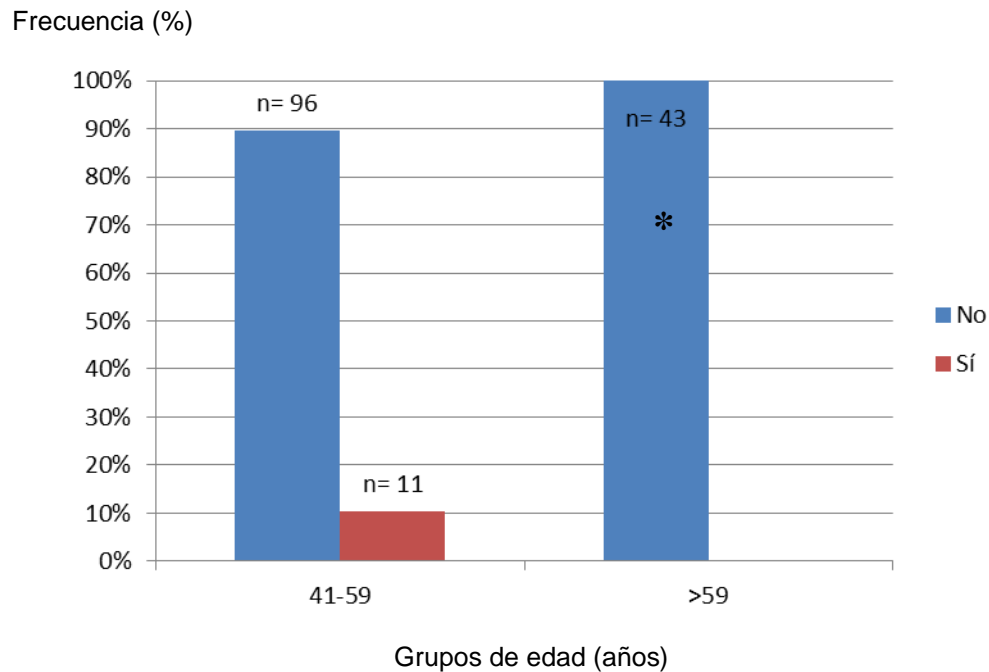


Figura 9. Relación entre la afectación perianal y la edad al diagnóstico en >40 años. *Valor estadísticamente significativo.

De modo que entre los pacientes estudiados se observa que a mayor edad al diagnóstico, hay menor frecuencia de afectación perianal con 0 casos en el grupo de edad de >59 años.

A continuación en la **tabla 6** se recogen otras variables tales como: manifestaciones extraintestinales, necesidad de ingreso al diagnóstico, tratamiento con inmunomoduladores, tratamiento con fármacos biológicos y necesidad de intervención quirúrgica.

Tabla 6. Relación entre otras variables y el diagnóstico de la enfermedad dentro del grupo de >40 años.

Variables			Edad Montreal Modificada		Total	P valor
			41-59 (n=107)	>59 (n=45)		
Extraintestinales	Sí	n	27	5	32	0,051
		%	25,20%	11,10%	21,10%	
Ingreso al diagnóstico	Sí	n	15	8	23	0,555
		%	14,00%	17,80%	15,10%	
Tratamiento con IMM	Sí	n	66	15	81	0,001
		%	61,70%	33,30%	53,30%	
Tratamiento biológicos	Sí	n	34	8	42	0,078
		%	31,80%	17,80%	27,60%	
Intervención quirúrgica	Sí	n	29	11	40	0,734
		%	27,10%	24,40%	26,30%	

De estos resultados se puede concluir en que solamente el tratamiento con inmunomoduladores presenta una asociación estadísticamente significativa ($p<0,05$) con la edad al diagnóstico dentro del subgrupo de edad de > 40 años. De esta manera, el 61,7% del total de pacientes pertenecientes al grupo de edad de 41-59 años (66/511) necesitaron este tratamiento, en comparación con el 33,3% de pacientes (15/511) pertenecientes al grupo de 60 años o más que lo precisó.

DISCUSIÓN

La incidencia de la EC ha aumentado en las últimas décadas en nuestro país siguiendo la tendencia de otros países occidentales. Podemos atribuir este incremento a los cambios en el estilo de vida y hábitos higiénico-dietéticos que hemos experimentado, cada vez más similares a los de los países nórdicos en los que la prevalencia de esta enfermedad ha sido tradicionalmente mayor que en España. Dado que las técnicas diagnósticas y terapéuticas tienen calidad creciente, conforme pasan los años el diagnóstico de esta patología es cada vez más preciso permitiendo un tratamiento precoz de la misma y una mejor documentación de los datos clínicos.³²

La clasificación de Montreal ha supuesto una mejora en cuanto a la forma de agrupar a los pacientes con EC, demostrando así que la misma patología tiene características y evolución diferentes en función de la edad al diagnóstico^{23,24}. Este hecho ha supuesto un avance en cuanto al manejo clínico de estos pacientes y la comprensión de la enfermedad. Algunos autores defienden que sería importante establecer otro grupo de edad añadido a los ya establecidos en la Clasificación de Montreal que recogiese a los pacientes mayores de 60 años. El fundamento que establecen es que en este rango de edad la localización cólica y el comportamiento inflamatorio son predominantes al resto, marcando estas características una tendencia menos grave que en el resto de grupos de edad y por tanto un manejo clínico diferente²⁵⁻²⁷.

En nuestro estudio, a diferencia de lo que sucede en otras series, el porcentaje de hombres es superior al de mujeres en todos los grupos de edad al diagnóstico (<17 años 75%, 17-40 años 52%, >40 años 56,6%) con 279 varones, que representan un 54,6% del total de pacientes estudiados aunque sin alcanzar significación estadística. La edad media al diagnóstico es similar al resto de los estudios analizados¹⁹.

En relación a la distribución bimodal que describen otros autores²¹, en nuestro estudio vemos un mayor número de pacientes con edad de 22 y 29 años y no vemos el segundo pico de incidencia tan marcado a partir de los 55 años. De este modo y coincidiendo con la bibliografía, el grupo de pacientes más numeroso es el comprendido entre la edad de 17 a 40 años con el 64,8% del total.

Al tratarse de un estudio retrospectivo hay ciertos aspectos relacionados con los hábitos de vida de los pacientes que no han podido ser evaluados, como la dieta, higiene, actividad física... Y que habrían sido interesantes de cara a las conclusiones del estudio. A pesar de ello sí pudimos recoger algunos aspectos como el consumo previo de AINEs, el antecedente de apendicectomía y el hábito tabáquico. De estos factores ambientales, el único antecedente que destaca dentro de

nuestro estudio es el hábito tabáquico. Desde 1984, cuando Somerville describió por primera vez que los pacientes con EC tenían más probabilidades de ser fumadores que controles, numerosos estudios han confirmado esta observación³³. Más recientemente, dos grandes metaanálisis también corroboraron esta asociación, estableciendo la exposición al tabaco como el principal factor de riesgo medioambiental para desarrollar EC. Todavía no está claro el mecanismo exacto por el cual el tabaquismo contribuye a la compleja patogénesis de la EC, pero se sabe que determinados productos derivados del tabaco son capaces de actuar sobre la función de la barrera intestinal, afectando a la capa superficial de moco, el epitelio intestinal, la producción de citoquinas y la función de los macrófagos³⁴. Además en relación a la evolución de la enfermedad, también hay numerosas evidencias que apoyan cómo el hábito tabáquico influye negativamente esta con mayor tendencia a recidiva clínica, mayor necesidad de corticoides o terapias IMM así como de necesidad de cirugía y recurrencia tras la misma³⁵. En nuestra unidad convencidos de que la primera arma para combatir el hábito tabáquico en los pacientes con EC reside en el consejo médico informamos, para educar a los pacientes, sobre el impacto del tabaquismo en el curso clínico de la enfermedad e insistimos activamente para la deshabituación. De forma voluntaria se les invita a consultar en su centros de salud o los remitimos a la unidad de tabaquismo de la facultad de Medicina de Zaragoza.

En relación con los antecedentes familiares diversos estudios poblacionales han demostrado que los parientes de un paciente con EII tienen un riesgo mucho más elevado de contraer la misma enfermedad que el de la población general. La magnitud de esta relación depende, principalmente, de tres factores: el tipo de EII, la población estudiada y la relación de parentesco. Así la agregación familiar parece presentarse más frecuentemente en EC que en CU, con un riesgo ajustado por edad en parientes de primer grado de 2 a 8 veces mayor en CU y de 5 a 10 veces en el caso de la EC³⁶. En nuestra serie los antecedentes familiares fueron significativamente superiores en el grupo de edad de entre 17 y 40 años, pero no podemos extraer más conclusiones al desconocer los datos sobre los familiares afectos. A partir del análisis de la base ENEIDA una reciente publicación española señala que en los casos con agregación familiar la edad al diagnóstico es menor en la segunda generación, pero la historia familiar no permite predecir cualquier otra característica fenotípica de la EII³⁷.

En lo que se refiere a la localización de la enfermedad en cada grupo de edad, comprobamos que dentro de los diferentes subgrupos que comprende la clasificación de Montreal, la afectación ileocecal es la más frecuente en todos ellos (47,3% del total de pacientes), mientras que el grupo de edad con mayor afectación concomitante del tracto gastrointestinal superior ha sido, como en otros estudios, el formado por los menores de 17 años, y pese a no alcanzar significación estadística se puede concluir también en la tendencia de la EC a localizarse de una

forma más extensa en este grupo de edad respecto a los demás. En otras series sin embargo, aunque en los grupos de edad < 60 años también coinciden con un predominio de afectación ileocecal, sí que se ha descrito una mayor tendencia a la localización cólica (L2) de la EC en los pacientes diagnosticados con más de 60 años. De este modo, los autores destacan la importancia de señalar un grupo aparte de pacientes añosos (de 60 años o más) en que el curso y la localización de la enfermedad son diferentes al resto de grupos para un mejor manejo clínico.

En relación al comportamiento de la enfermedad, en nuestra serie predomina el patrón inflamatorio (61,7% del total) en todos los grupos de edad analizados, en concordancia con los resultados de otras series en las que también demuestran que al diagnóstico, no hay claras diferencias. Sin embargo, muchos autores defienden que el curso clínico de la EC si es tiempo-dependiente en relación a la edad al diagnóstico. De este modo, las complicaciones que surgen en relación al curso penetrante o estenosante son más frecuentes cuanto más joven es el paciente en el momento del diagnóstico a lo largo de la evolución de la enfermedad. Nuestro trabajo al ser retrospectivo y marcar el comportamiento al inicio del diagnóstico no nos permite analizar correctamente dicha evolución. Sería interesante, y puede ser este estudio un punto de partida, evaluar a los enfermos en diferentes momentos de su evolución para ver si mantienen el patrón clínico a los 5, 10 o más años del diagnóstico.

Entre las variables recogidas en la base ENEIDA que nos podrían indicar un curso más agresivo como la presencia de afectación perianal, las manifestaciones extraintestinales, el ingreso al diagnóstico, necesidad de tratamiento con IMM o biológicos y la necesidad de intervención quirúrgica, en nuestra serie observamos significación estadística en la presencia de enfermedad perianal y la necesidad de tratamiento con IMM en los enfermos de menor edad. Mientras que en el grupo de edad de 60 años o más la proporción de paciente tratados con inmunosupresores es muy baja y la presencia de afectación perianal nula. En este sentido y aunque nuestros resultados coinciden con los de otros estudios hay que recalcar que no hay evidencia suficiente en el grupo de edad de mayores de 60 años a cerca de la toxicidad de este tratamiento y la eficacia del mismo en comparación con el resto de grupos de edad. Además, se trata de un grupo de pacientes muy especial debido a su mayor fragilidad y la presencia de mayor comorbilidad que en otros grupos. Es por esto que, aunque se ha demostrado que el curso de la enfermedad es menos grave entre estos pacientes, el hecho de que no sean tratados tan frecuentemente con fármacos IMM no puede atribuirse tan solo a este factor. Sucede lo mismo con la necesidad de intervención quirúrgica, tratamiento con fármacos biológicos o necesidad de ingreso al diagnóstico que, aunque sin alcanzar significación estadística, en el grupo de edad de 60 años o más alcanzan un porcentaje menor que en el resto de grupos.

CONCLUSIÓN

- La distribución de la enfermedad de Crohn según la clasificación de Montreal en nuestra unidad de EII es uniforme y concordante con los estudios publicados.
- El grupo mayoritario es el de 17 a 40 años con una mayor frecuencia de antecedentes familiares, consumo de tabaco y afectación ileocólica.
- El comportamiento inflamatorio es el más frecuente con un predominio significativo en los pacientes mayores de 40 años.
- La utilización de IMM es significativamente superior en los pacientes de menor edad.
- No se observan diferencias notables al dividir el grupo de pacientes con edad > 40 años en 2 subgrupos, de manera que diferenciar a los pacientes con edad superior a los 60 años en un grupo a parte no parece aportar ningún beneficio a la Clasificación de Montreal.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434 (PMID: 17653185 DOI: 10.1038/nature06005)
- ² Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi K. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology* 2013; 145:293-308 (PMID: 23751777 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.050).
- ³ Lees CW, Satsangi J. Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 513-535 (PMID: 19817673 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.001).
- ⁴ Burisch J, Jes T, Cartinatto M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7: 322-337.
- ⁵ Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3806-3813 (PMID: 22876031 DOI: 10.3748/wjg.v18.i29.3806).
- ⁶ Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Ghernoff G, Benchimol EI, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.e42; quiz e30 (PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001).
- ⁷ Baumgart DC, Bernstein CN, Abbas Z, Colombel JF, Day AS, et al. IBD around the world: comparing the epidemiology, diagnosis and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010- Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 639-644.
- ⁸ Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, Weill A, Vallier N, Vanbockstael V, Auleley GR, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based in national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 218-226.
- ⁹ Maté Jiménez J, Pajares García JM, Pérez-Miranda M. Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: distribución geográfica y factores ambientales. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1994; 86: 533-539.

- ¹⁰ Monferrer Guardiola R, Martín Jiménez JA, Pedraza Sanz RG, Moreno Sánchez I, Soler Bahillo E, Hinojosa del Val J, Incidencia de la Enfermedad inflamatoria intestinal en el Área de Salud 02 de Castellón (1992-1996). *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 33-39.
- ¹¹ Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J, et al. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 651-656.
- ¹² Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Antón Magarzo J, García López R, Navascues C, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. Asturias. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:322-327.
- ¹³ Morum B, Ekbohm A. Epidemiology of inflammatory bowel disease: methodological considerations. *Dig Liver Dis* 2002; 34 (5): 364-369.
- ¹⁴ Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, Weill A, Vallier N, Vanbockstael V, Auleley GR, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based in national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 218-226.
- ¹⁵ Brant SR, Panhuysen CL, Bailey-Wilson JE, et al. Linkage heterogeneity for the IBD1 locus in Crohn's disease pedigrees by disease onset and severity. *Gastroenterology* 2000;119: 1483-90.
- ¹⁶ Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. Genowide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J hum Genet* 2000; 66: 1863-70.
- ¹⁷ Louis E, Collard A, Orger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49:777-82.
- ¹⁸ Freeman HJ. Application of the Vienna Classification for Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:9-13.
- ¹⁹ Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011; 33: 1133-1142
- ²⁰ HJ Freeman. Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 (6):363-366.

- ²¹ Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1998-2006.
- ²² Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2013 (Epub ahead of print).
- ²³ Freeman HJ. Age- dependent phenotypic clinical expression of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:774-777 (PIMD: 16145338 DOI: 10.1097 / 01.mcg.0000177243.51967.ca)
- ²⁴ Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 581-589 (PMID: 22772738 DOI: 10.1097 / MCG.0b013e318247c32f)
- ²⁵ Heresbach D, Alexandre JL, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, Dartois-Hoguin M, Girardot PM, Jouanolle H, Kerneis J, Le Verger JC, et al. Crohn's disease in the over-60 age group: a population based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:657-664.
- ²⁶ Carr N, Schofield PF. Inflammatory bowel disease in the older patient. *Br J Surg.* 1982;69:223-225.
- ²⁷ Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, Langholz E, Politi P, Qasim A, Koutroubakis I, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut.* 2006;55:1124-1130.
- ²⁸ Loftus EV. A matter of life or death: mortality in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:428-429.
- ²⁹ Picco MF, Cangemi JR. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:447-462.
- ³⁰ Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753. Doi: 10.1136/gut.2005.082909.
- ³¹ Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Gearry RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2008 Dec;103(12):3082-93. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02212.x. PubMed PMID:

19086959.

³² Gomollón F, López J, Saíz R. High incidence of inflammatory bowel disease in Aragón (Spain): a prospective population based study. *Gastroenterology* 1995; 108:A865.

³³ Somerville KW, Logan FR, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1989; 289:954-956.

³⁴ Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 1462-1471.

³⁵ Parsi MA. Does smoking decrease the response to infliximab in patients with Crohn's disease? 2008.

³⁶ Citas I, Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeers P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603. 2.

³⁷ Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, Gutiérrez A, Ricart E, Esteve M, Guardiola J, Aguas M, Merino O, Ponferrada A, Gisbert JP, Garcia-Planella E, Ceña G, Cabriada JL, Montoro M, Domènech E; ENEIDA Project of the Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Phenotypic concordance in familial inflammatory bowel disease (IBD). Results of a nationwide IBD Spanish database. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul;8(7):654-61.

ANEXO 1

PROYECTO ENEIDA: Información para el paciente

Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales.

1. Objetivo:

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido en un estudio encaminado a analizar factores ambientales y genéticos que pueden estar implicados en la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal y condicionar el curso de la misma.

Usted o uno de sus familiares ha sido diagnosticado inequívocamente de una Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis linfocítica o colitis colágena) que se caracteriza por producir una inflamación en el intestino de causa desconocida. En los últimos años se ha identificado la relación de factores ambientales y de varios genes con la aparición y/o curso de la enfermedad inflamatoria intestinal, pero el conocimiento que tenemos hasta la actualidad es sólo parcial y se requieren de nuevos estudios para una completa caracterización de todos los factores genéticos y de la interacción entre estos y los factores del ambiente (por ejemplo el tabaco o las infecciones intestinales).

Además, el análisis de las características clínicas de la enfermedad y de factores genéticos también nos puede ayudar a comprender los factores que condicionan la respuesta a determinados tratamientos.

Para la realización de los efectos de factores ambientales y de determinadas características de su enfermedad sobre el curso de la misma precisamos recoger la información clínica concerniente a su enfermedad concreta, en caso de que usted la padezca. Si usted es un familiar de un paciente y no padece una enfermedad inflamatoria intestinal, no será necesario recoger ninguna información adicional.

Para el análisis de los factores genéticos necesitamos analizar el ADN que se halla en las células que circulan por la sangre (leucocitos). Con este ADN sólo pretendemos analizar la presencia de variantes genéticas que condicionen la aparición y/o curso de la enfermedad inflamatoria intestinal y la respuesta a los tratamientos. El ADN extraído será guardado para utilizarlo sólo en proyectos autorizados por un comité de Ética e Investigación Clínica y por los responsables del proyecto ENEIDA.

2. Descripción de los procedimientos

En caso de que usted nos otorgue autorización, accederemos a los datos de su historia clínica que sean estrictamente necesarios y conjuntamente con otros que usted nos facilite específicamente para este proyecto serán transferidos a una base de datos construida a tal fin.

Los datos serán transmitidos y almacenados en un servidor remoto. Sólo el médico que le atiende, responsable de la introducción de sus datos, podrá tener acceso a los mismos de forma completa. La utilización de sus datos por parte de cualquier otro médico o profesional de la salud con el fin de realizar estudios clínicos o epidemiológicos se hará de forma anonimizada, bajo un código, que no permitirá en ningún caso el reconocimiento de su identidad.

Podrán tener acceso a los datos clínicos de los pacientes participantes, convenientemente anonimizados, los investigadores que presenten un proyecto de investigación que haya sido aprobado por un comité de ética, una vez este sea aprobado también por el comité científico del proyecto ENEIDA formado por nueve médicos pertenecientes a nueve centros hospitalarios españoles.

Si usted participa también en el estudio de los factores genéticos necesitamos obtener una muestra de sangre. Para este estudio se extraerán 20 ml de sangre. Con este volumen de sangre podemos obtener las células suficientes que nos permitirán la realización del estudio genético.

Esta muestra será custodiada en el Biobanco IDIBAPS-CLINIC de forma codificada y anonimizada. Las muestras serán utilizadas para estudios relacionados con la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

La confidencialidad de sus datos queda garantizada de acuerdo con la normativa vigente.

El acceso a la relación entre el código de cada muestra biológica y la identidad de la persona de la que provienen estará debidamente restringido al médico que le atiende, y no será conocido por ninguna otra persona..

El equipo de investigación valorará la existencia de información que pueda afectar a su salud y habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información. A efectos de contacto se utilizarán los datos que figuren en su historial clínico.

Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de sus muestras, deberá disponer preceptivamente de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI).

La cesión de muestras biológicas es gratuita y el Biobanco no podrá comerciar con dichas muestras. Del mismo modo, las personas fuente de las muestras no tienen derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan realizarse como resultado de la investigación biomédica.

3. Beneficios

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en este estudio. Tampoco recibirá usted por su participación en el mismo ninguna compensación económica. En el futuro la información obtenida en este estudio puede permitir un mejor conocimiento de las causas de la enfermedad inflamatoria intestinal y un mejor tratamiento de la misma, que supondría un beneficio para los pacientes afectados de esta enfermedad.

Si usted desea saber los resultados diagnósticos que se obtengan en estas investigaciones referidas a su muestra de ADN, estos le serán comunicados.

4. Riesgos

Si usted participa en el estudio de factores ambientales y características clínicas de la enfermedad, esta participación no comporta para usted ningún riesgo.

Si usted participa también en el estudio de los factores genéticos será sometido a una punción venosa para este estudio. Debe saber que:

- Cualquier punción venosa supone un riesgo de infección aun cuando se realice en las condiciones de máxima asepsia.
- La punción venosa puede provocarle dolor en la zona del pinchazo
- La punción venosa puede provocarle un hematoma
- Algunas punciones provocan un proceso inflamatorio local (flebitis) que acostumbra a resolverse con tratamiento local pero que en algunas raras ocasiones puede desencadenar un proceso tromboembólico más grave.

5. Participación voluntaria

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted es libre de retirarse del estudio en cualquier momento si así lo cree conveniente, sin tener que especificar los motivos, y sin que su decisión perjudique en el futuro la atención médica que merece. En el momento que usted decida retirarse del estudio, las muestras de su ADN remanente serán destruidas.

6. Confidencialidad

Sus datos pasaran a formar parte del fichero de ensayos clínicos del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, y serán tratados con la única finalidad de participar en este proyecto de investigación.

Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición contactando con la Unidad de Atención al Usuario ubicado en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria, Servicio de Aparato Digestivo.

Consiente expresamente a que se acceda y se traten los datos de salud del fichero de pacientes del *Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”*, con la única y exclusiva finalidad de participar en el proyecto ENEIDA.

Sus datos personales no serán cedidos, únicamente los miembros participantes en el proyecto ENEIDA podrán tener acceso a información relativa a su salud de forma anonimizada.

7. Información

El responsable del estudio (Dr) es médico de plantilla de este Hospital y le dará toda la información complementaria del estudio que usted desee. Dicho doctor puede ser contactado llamando al teléfono 976765700 extensión 2454; o correo electrónico dig-eii.hcu@salud.aragon.es . La muestra obtenida no será utilizada para ninguna finalidad empresarial o que pueda implicar la obtención de beneficios económicos.

Médico que participa en la obtención del consentimiento:

.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO
PROYECTO ENEIDA: Información para el paciente
Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales.

Código del estudio: ENEIDA

Yo, (nombre y apellidos en Mayúsculas)

- He leído la hoja de consentimiento que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con: (nombre del investigador en Mayúsculas)

.....

Comprendo que:

1. Mi participación es voluntaria
2. Que este análisis no me supone ningún beneficio
3. Que la no aceptación de participar en este estudio no repercutirá en mis cuidados médicos.
4. Que la información obtenida en este estudio es confidencial

- ☐ Participo sólo en el estudio de factores ambientales y características de la enfermedad
- ☐ Participo en el estudio de factores genéticos

En caso de participar en el estudio de factores genéticos, deseo recibir los resultados diagnósticos de los análisis de mi muestra de ADN

- ☐ Sí
- ☐ No

Consiento a que mis muestras se almacenen en el Biobanco IDIBAPS-CLINIC, y se utilicen en las condiciones y con las finalidades descritas en el punto 2 de este documento

- ☐ Sí
- ☐ No

Fecha

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador