

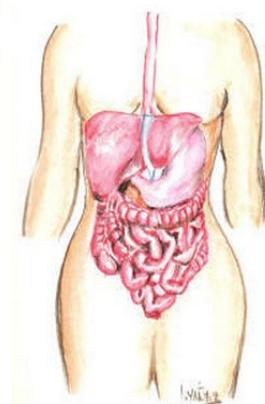
“FACTORES INFLUYENTES EN EL CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”



Universidad
Zaragoza

- Iniciación a la investigación en Medicina -

- Marina Solano Sánchez.
- MIR-3 Ap. Digestivo.
- HCU Lozano Blesa.
- *Director:* Fernando Gomollón García.
- *Convocatoria septiembre 2013*



ÍNDICE:

- **Resumen.....** 3
- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....** 4
- **Enfermedad de Crohn.....** 9
- **Colitis Ulcerosa.....** 11
- **Tratamiento Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....** 12
- **Objetivo.....** 16
- **Material y Métodos.....** 17
- **Resultados.....** 19
- **Discusión.....** 30
- **Anexo 1.....** 33
- **Bibliografía.....** 39

RESUMEN:

- **INTRODUCCIÓN:** La incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, ya sea Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa ha crecido de forma espectacular en los últimos 50 años. Conocer los factores que influyen en la evolución de la misma ayudan a manejar de forma más adecuada estas entidades, facilitando un mejor pronóstico clínico.
- **MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio de descriptivo de cohortes retrospectiva, utilizando como población de análisis pacientes consecutivos diagnosticados en la consulta de enfermedad inflamatoria del Hospital Clínico Universitario antes de 1994. El estudio está basado en el trabajo “*Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years*” *GUT* 2012; 61: 1140-1145 (10). Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y cálculo de media, desviación estándar e intervalos de confianza al 95% de las variables cuantitativas. Para valorar la asociación entre las variables y la gravedad de la enfermedad se realizó un análisis bivariante utilizando el test chi-cuadrado para variables cualitativas y test de comparación de medias para las variables cuantitativas, t-Student o U de Mann-Whitney según criterios de normalidad aplicando el test de Komogorov-Smirnov. Se considera que existe significación estadística con una $p < 0,05$.
- **RESULTADOS:** La afección perianal en la EC se relaciona con el curso de la enfermedad ($p=0,004$) estando ausente en mayor porcentaje (83,87%) entre los pacientes con curso leve-moderado de la enfermedad. Los pacientes con curso grave de la EC acudieron una media de 2,47 (IC 95%: 1-4) veces al año a la consulta y 49,55 (IC 95%: 25-83) veces en total (más veces que los pacientes con curso leve-moderado). La cirugía es más frecuente entre los pacientes con EC patrón estenosante y fistulizante que inflamatorio ($p=0,002$). Existe mayor porcentaje de enfermedad activa en el primer periodo que en el segundo.
- **CONCLUSIONES:** La presencia de enfermedad perianal al diagnóstico influye en el pronóstico de la enfermedad, por lo que debemos ser más agresivos en el tratamiento, introduciendo agentes biológicos de manera más precoz que si no estuviera presente. La mayor gravedad de la enfermedad se concentra en los primeros años de seguimiento de los pacientes.
- **PALABRAS CLAVE:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, pronóstico, tratamiento, evolución, factores de riesgo.

1.- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (8)

- **DEFINICIÓN**

Las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales (EICI) (más comúnmente denominadas enfermedad inflamatoria intestinal (EII)) constituyen un espectro de trastornos caracterizados por una inflamación crónica intestinal de etiología sólo parcialmente conocida, con dos entidades principales: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).

- **EPIDEMOLOGÍA**

La incidencia y prevalencia de la EII ha crecido de forma espectacular en los últimos 50 años; de forma paralela al desarrollo socioeconómico, de tal forma que es más común en Europa y Norteamérica, aunque se ha descrito en cualquier parte del mundo. Afectan a ambos sexos, con ligeras variaciones en algunos estudios; y su debut se produce sobre todo entre los 15 y los 30 años de edad, aunque en algunos estudios se describe un segundo pico por encima de los 60 años, particularmente en la colitis ulcerosa. Conforme más alta es su incidencia en una población, más frecuentes son también los casos pediátricos, y en las áreas de más alta prevalencia (Escocia, Países Escandinavos, Canadá) más del 10% de los casos comienzan en menores de 18 años.

- **ETIOLOGÍA**

Existen factores genéticos, inmunitarios y ambientales que influyen en la aparición y avance de la enfermedad. La hipótesis más aceptada sugiere que la enfermedad se produce en personas con un defecto en algunos mecanismos inmunitarios, particularmente de la inmunidad innata; junto con alteraciones en el control de la respuesta inmunitaria adquirida, que no sería bien controlada. En presencia de los factores ambientales adecuados (que sin duda tienen relación con la microbiota intestinal) la enfermedad sería iniciada y mantenida probablemente por un conjunto de factores.

- **FISIOPATOLOGÍA**

En los estudios de asociación del genoma completo multicéntricos y multinacionales se han identificado más de 160 polimorfismos genéticos implicados en la EII. A pesar del bajo riesgo relativo de polimorfismos en la mayor parte de esos genes, se han vinculado a vías importantes para el desarrollo de la enfermedad con tales polimorfismos, incluidos la autofagia y los defectos en el manejo de las interacciones hospedador-microorganismo por inmunidad innata y adaptativa. Los resultados de estos estudios confirman la hipótesis sugerida por los estudios genéticos realizados previamente en familias, que sugieren que se trata de entidades poligénicas complejas. En este momento, la enfermedad de Crohn es la entidad poligénica más compleja conocida.

Los hechos iniciales en el desarrollo de la EII se relacionan probablemente con defectos de la inmunidad innata, en tanto que el estado crónico conlleva probablemente una respuesta inmunitaria adaptativa sobreactiva a la microbiota comensal luminal.

La enfermedad de Crohn se relaciona con cifras elevadas del TNF alfa, interferon gamma, IL-1B y las citocinas de la vía IL23-TH17. Se encuentran cifras elevadas de TNF alfa, IL 17 y citocinas de las células TH2 en la CU. Varias de esas citocinas y vías son objetivos de nuevos fármacos terapéuticos de investigación.

El gen que codifica la NOD-2 (un sensor intracelular del péptidoglucano bacteriano importante en la inmunidad innata) se relaciona con la EC.

Los genes involucrados de manera directa (ATG-16L1 e IRGM) o indirecta (NOD-2) en la autofagia, se relacionan con la EC.

Hasta ahora se calcula que se ha identificado sólo un 20% de la variabilidad genética vinculada con la susceptibilidad de la EII. Se han relacionado genes múltiples con la EC y la CU, lo que respalda las teorías de superposición entre ambos procesos. Esta nueva información puede llevar a tratamientos novedosos sobre la EII.

- FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Los individuos con familiares de primer grado afectados por la EII tienen un mayor riesgo de presentar la enfermedad (explicado anteriormente)

El riesgo de los fumadores activos de presentar CU es menor, de casi el 40% del correspondiente a los no fumadores. Sin embargo en la EC duplica en riesgo de padecer la enfermedad y de exacerbaciones de ésta, relacionándose además con resistencia al tratamiento médico.

Las infecciones concomitantes (intestinales y extraintestinales) pueden agravar la EII, y probablemente algunas infecciones podrían ser el proceso desencadenante inicial.

Los AINES se han considerado exacerbantes de la EII, pero los datos disponibles son controvertidos. Los inhibidores selectivos de la COX2 pueden ser más seguros que los AINES tradicionales en pacientes con CU en remisión.

El estrés, por activación del sistema nervioso intestinal y síntesis de citocinas proinflamatorias; se considera como factor reagudizante de esta patología.

Existe controversia en cuanto a si el uso de anticonceptivos hormonales orales o isotretinoína expone a los individuos a un mayor riesgo de EII.

La apendicectomía parece disminuir el riesgo de CU y sin embargo incrementa el riesgo de desarrollar EC.

(1, 2)

- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico sólo se puede obtener con una combinación de datos clínicos, endoscópicos, histológicos, radiológicos y microbiológicos. Algunos datos nos proporcionan evidencia *positiva* indicativa de la enfermedad (por ejemplo los hallazgos endoscópicos típicos) y otros, evidencia *negativa* necesaria para establecer el diagnóstico (ausencia de infecciones que podrían simular la enfermedad, como una tuberculosis intestinal). No existe ningún dato patognomónico, por lo que el clínico ha de analizar qué exploraciones son las más adecuadas en cada caso.

- *Pruebas de laboratorio:* Valorar presencia de anemia, leucocitosis, alteraciones hidroelectrolíticas, elevación de la PCR (Por lo general más llamativo en la EC). Las pruebas de laboratorio sirven para establecer la sospecha de enfermedad (deben ser normales en el síndrome de intestino irritable, que puede provocar una clínica muy similar y es muy común) y para valorar la gravedad. Sin embargo por sí mismas carecen de valor predictivo positivo o negativo suficientes.

- *Estudios fecales* con coprocultivos, parásitos y determinación de *Clostridium difficile* para diagnóstico diferencial con diarrea infecciosa.

- *Determinación de calprotectina o lactoferrina fecales* ayudan a distinguir entre la diarrea inflamatoria y la no inflamatoria. Sirven para valorar la actividad de la enfermedad, de forma similar a otras determinaciones de laboratorio, aunque podrían aumentar el rendimiento de los marcadores más tradicionales.

- *Determinación de anticuerpos P-ANCAS (CU) y ASCAS (EC);* pueden ayudar en casos muy concretos, pero su valor predictivo no es suficiente en la mayoría de los escenarios clínicos.

- *Pruebas de imagen:*

- Rx simple de abdomen para valorar megacolon tóxico u obstrucción abdominal, sólo es fundamental en los casos agudos.
- Tránsito intestinal para valorar estenosis, fistulas y abscesos en la EC. En realidad es una exploración ya obsoleta, porque se puede obtener información mucho más completa y precisa con el enteroTC y la enteroRM; sólo si no se dispone de estas exploraciones podría estar justificado.

- El EnteroTC y la enteroRMN permiten valorar complicaciones y extensión de la enfermedad, así como las mismas lesiones.
- Las técnicas endoscópicas son esenciales para el diagnóstico, puesto que no sólo permiten la valoración visual de las lesiones, sino que además nos sirven para obtener muestras histológicas, necesarias para confirmar el diagnóstico y excluir enfermedades similares. La ileocolonoscopia es la más importante, pero la gastroscopia, la cápsula intestinal y la enteroscopia son técnicas necesarias en algunos casos.
- La ecografía en manos de un observador experto puede proporcionar información válida para la detección de las complicaciones y la valoración de la actividad.

Los procedimientos diagnósticos deben utilizarse no sólo para valorar el diagnóstico principal, sino también para estimar la extensión y la gravedad de la enfermedad; puesto que las decisiones terapéuticas dependen críticamente de ambos factores.

- **RESULTADO/PRONÓSTICO (6)**

Las EII son enfermedades crónicas, que en la mayoría de los casos tienen un curso discontinuo, con brotes de actividad y períodos de inactividad clínica; aunque algunos pacientes (alrededor del 10% sólo presentan un brote inicial con una remisión muy prolongada posterior) y otros presentan un curso crónico continuo. En cualquier caso, con los sucesivos brotes de actividad inflamatoria, las lesiones causan daño intestinal, que será mayor conforme se producen nuevos brotes de la enfermedad, daño que puede tener consecuencias fisiológicas irreversibles o sólo difícilmente recuperables.

Se ha tratado de identificar qué factores de riesgo se asocian al pronóstico individual, algo que sería crucial para poder determinar el tratamiento médico y/o quirúrgico más adecuado en cada caso. No ha resultado sencillo encontrar factores genéticos o ambientales ligados al pronóstico. En realidad, sólo disponemos de datos relativamente sólidos con respecto al tabaquismo.

El tabaquismo activo se asocia a mal pronóstico en la enfermedad de Crohn, particularmente en aquellos casos que requieren cirugía; y al contrario se asocia a mejor pronóstico en la colitis ulcerosa.

En el caso de la enfermedad de Crohn, la mayoría de los autores están de acuerdo en que una edad de aparición temprana (<40 años), la presencia de una enfermedad perianal, o la existencia de una enfermedad muy extensa y grave inicialmente son factores de mal pronóstico; pero es difícil extrapolar estos datos individualmente. En el caso de la CU la extensión de la enfermedad se asocia al pronóstico, y cuanto más extensa es; más riesgo de complicaciones graves, colectomía y cáncer

colorrectal existe. No siempre es fácil separar los factores. Por ejemplo, la colitis ulcerosa en niños es más frecuentemente extensa, por lo que será difícil saber si es la edad temprana de comienzo o la propia extensión el factor asociado a un pronóstico peor.

En el caso de la enfermedad de Crohn alrededor de la mitad de los pacientes (en las series más antiguas muchos más) requieren al menos una intervención quirúrgica durante su evolución, y más de la mitad de los pacientes intervenidos requieren una reintervención en algún momento de su vida. En el caso de la CU, alrededor del 15% de los pacientes son sometidos a una colectomía por no poder controlar la actividad de la enfermedad con tratamiento médico.

2.- ENFERMEDAD DE CROHN (EC)

- **GENERALIDADES**

La EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, soliendo respetar el recto. Entre un 20 y un 40% de los pacientes sufre de enfermedad perianal asociada. Se caracteriza por producir inflamación transmural crónica potencialmente progresiva, pudiendo producir fibrosis, estenosis, obstrucción intestinal y fisuras. Los cambios inflamatorios son asimétricos y discontinuos, tanto a nivel macroscópico como microscópico. Son frecuentes las manifestaciones extraintestinales, particularmente las articulares y la anemia.

- **CLÍNICA**

La sintomatología de la EC es más variable que en la CU por la afectación parcheada del intestino y las diferentes localizaciones que puede tener.

- *Ileal, colon:* Diarrea crónica, dolor abdominal, disminución de peso, astenia, fiebre; con o sin hemorragia rectal (ésta es más frecuente en la CU), tumoración abdominal.
- *Gástrica, duodenal:* Obstrucción, dolor abdominal epigástrico, náuseas, vómitos.
- *Oral, esofágica:* úlceras orales, gingivitis, disfagia, odinofagia. (3)

Para valorar la actividad de la enfermedad se han utilizado muy diversos índices, el más habitual en investigación es el CDAI (Crohn's disease activity index) y en la clínica el índice de Harvey Bradshaw.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES (5)

Las complicaciones extraintestinales de la EII son frecuentes tanto en la EC como en la CU, afectan a casi todos los sistemas orgánicos y contribuyen de manera considerable a la morbilidad y mortalidad de esta entidad. Pueden ser paralelas al curso de la EII o independientes de ésta. Representan procesos inmunológicos relacionados con anticuerpos compartidos entre el colon y las otras cuatro localizaciones más frecuentes (piel, articulaciones, ojos e hígado). La espondilitis anquilosante y la sacroilítis son más frecuentes en la EC que en la CU. Otras manifestaciones articulares incluyen artritis asimétrica periférica de las articulaciones grandes y simétrica de las pequeñas. La osteoporosis es común y de origen multifactorial. El uso de corticoides puede influir en este proceso. Existe tendencia a la hipercoagulabilidad, aumentando la incidencia de tromboembolia venosa y arterial.

La nefrolitiasis puede estar vinculada con la EC ileal por la formación de cálculos de oxalato

cálcico. La absorción deficiente de grasa en la EC lleva a una mayor absorción de oxalato libre en los alimentos que se une a los iones de calcio formando cálculos renales.

Así mismo, y en posible relación con la inflamación crónica intestinal, está aumentado el riesgo de neoplasias intestinales en las áreas afectadas por la enfermedad inflamatoria.

3.- COLITIS ULCEROSA

- GENERALIDADES

Se extiende en dirección proximal desde el recto hacia el ciego, afectando exclusivamente a éste y de manera circunferencia habitualmente continua; aunque un 7% de los casos tienen afección discontinua ya originalmente.

- CLÍNICA

La hemorragia rectal es mucho más frecuente que en la EC, y suele ser el síntoma más común de debut de la enfermedad. Además puede cursar con emisión de moco, urgencia, tenesmo rectal, diarrea, fiebre, y dolor abdominal. La intensidad del brote puede oscilar desde una leve diarrea o mínima rectorragia; hasta una situación de máxima gravedad como es el megacolon tóxico en el que en el contexto de una colitis grave la lesión de la pared intestinal es tan difusa y profunda que se altera la motilidad existiendo una dilatación radiológica evidente.

Para valorar la actividad de la enfermedad se utilizan muy diversos índices, aunque el más utilizado es el índice de Truelove-Witts.

- MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES (5)

Se observa Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) en casi el 5% de los pacientes con más a menudo que en la EC. Hay un riesgo aumentado de cáncer colorrectal con respecto a la población general, mucho más claro en estudios procedentes de centros de referencia que cuando la base es poblacional. Además se pueden observar las mismas manifestaciones extraintestinales que en la enfermedad de Crohn, aunque la frecuencia y gravedad son muy diferentes según las series.

4.- TRATAMIENTO EII

El tratamiento de la EC y de la CU implica plantear dos tipos de estrategia: a corto plazo se intenta inducir la remisión clínica (y si es posible endoscópica e histológica) y a largo plazo se intenta evitar las recaídas con el tratamiento de mantenimiento. Para seleccionar el tratamiento más adecuado es necesario tener en cuenta la localización, extensión de la enfermedad, intensidad de la sintomatología, complicaciones y manifestaciones extraintestinales; así como las particularidades de cada paciente. El uso de fármacos que tienen una acción inmunosupresora obliga a valorar los riesgos de enfermedades infecciosas, y a prevenir algunas posibles complicaciones desde el mismo momento del diagnóstico (por ejemplo ajustando el calendario vacunal) (6,7).

Los tratamientos que se utilizan son complejos y en absoluto están exentos de riesgos. Además, algunos son útiles para la inducción de la remisión, otros para el tratamiento de mantenimiento; algunos son eficaces en la CU y no en la EC y otros son eficaces en ambas.

Por otra parte, los escenarios clínicos son prácticamente infinitos: no es lo mismo tratar una proctitis leve en un varón sano de 35 años que un megacolon tóxico en una mujer embarazada de 26 semanas. La complejidad de las decisiones a tomar, exige poder hacer una valoración de riesgos a corto y largo plazo, y plantear estrategias de tratamientos que exigen conocimientos sobre la enfermedad, los medios terapéuticos disponibles, y el paciente concreto. Aquí sólo esbozamos un listado de los medios más utilizados y sus indicaciones más generales.

1.- Aminosalicilatos (5-ASA)

(Se pueden utilizar por vía oral y tópicamente)

- > Mesalazina (>3 g/d)
- > Sulfasalazina (2-4 g/d)

→ Inducción del brote leve-moderado CU-EC (Sin necesidad de ingreso hospitalario)

- CU Distal (proctitis, rectosigmoiditis, CU izqda): tratamiento tópico (combinado o no con tratamiento oral sistémico)

- PANCOLITIS: Tratamiento oral sistémico (combinado o no con tratamiento tópico

→ Mantenimiento en la CU (Disminuye el riesgo de CCR) sin embargo no son útiles en el mantenimiento de la EC.

2.- CORTICOIDES

(orales, intravenosos, y tópicos)

- > Prednisona (1 mg/kg/d)
- > Metilprednisolona (0,8 mg/kg/d)
- > Budesonida (9 mg/día)
- > Beclometasona (5 a 10 mg al día)

→ Se utilizan para la inducción de la remisión (brote moderado-grave). Deben asociarse calcio y vitamina D.

→ Contraindicados para el tratamiento de mantenimiento (un objetivo de calidad es que ningún paciente tome corticoides durante más de 3 meses seguidos) o si existe patología infecciosa de base.

- En la CU con afectación rectal se pueden usar enemas de corticoide.
- En la EC ileal se puede usar Budesonida 9 mg/d vía oral.

* *Corticodependencia*: Recidiva a los 3 meses de su retirada. Imposibilidad de disminuir 10 mg la dosis tras 3 meses de iniciado el tratamiento.

* *Corticorrefractariedad*: 8 o más deposiciones diarias; o PCR > 45 mg/d a partir entre el tercer y séptimo día de tratamiento.

3.- INMUNOMODULADORES (tiopurinas)

(orales)

- > Azatioprina (2.5-3 mg/kg/d) vo
- > Mercaptopurina (1.5 mg/kg/d) vo

→ Mantenimiento sin corticoides.

→ Corticodependencia / Corticorrefractariedad.

→ Enfermedad extensa.

→ Prevención de recaídas postquirúrgicas.

→ EC fistulizante, perianal.

Recomendable solicitar la actividad TPMP antes de iniciar el tratamiento con inmunomoduladores para determinar la actividad del paciente para metabolizar estos fármacos controlando la posibilidad de aparición de toxicidad y complicaciones.

Recuento hematológico (Leucopenia, macrocitosis) cada 10 días las 4 primeras semanas. Posteriormente trimestralmente una vez alcanzada la dosis deseada.

4.- CICLOSPORINA

(intravenosa)

> 2-4 mg/kg/d durante 7-14 días (asociando corticoide iv)

→ Inducción en brote grave de CU (Colitis fulminante)

Conviene monitorizar la TA y la función renal periódicamente.

Es necesario normalizar el magnesio y el colesterol para minimizar el riesgo de convulsiones.

5.- METROTREXATO

(subcutáneo)

→ Brote grave de EC.

→ Corticorrefractariedad.

→ Intolerancia a tiopurinas.

Inducción 25 mg/d sc/im.

Mantenimiento 15 mg/d sc/im.

6.- ANTI-Factor de Necrosis Tumoral (Anti-tnf) (En asociación o no con tiopurinas; más eficaz la combinación de ambos)

(intravenoso)

> Infliximab

Inducción: 5-10 mg/kg/d iv semanas 0-2-6

Mantenimiento: 5-10 mg/kg/d iv semana 8

→ EC: Corticodependencia, intolerancia o falta de respuesta a tiopurinas, reacciones adversas a corticoides, inicio precoz, enfermedad perianal asociada o enfermedad extensa.

→ CU: Corticodependencia, intolerancia o falta de respuesta a tiopurinas, reacciones adversas a corticoides.

→ En caso de pérdida de respuesta primaria durante el tratamiento de mantenimiento existen 3 opciones: Duplicar las dosis habituales, disminuir los intervalos de administración del fármaco a la mitad o cambiar a otro antiTNF.

> Adalimumab (Sólo EC)

→ Inducción:

Semana 0: 160 mg sc.

Semana 2: 80 mg sc.

Semana 4: 40 mg sc.

→ Mantenimiento:

Cada 2 semanas 40 mg sc.

→ Mismas indicaciones que el Infliximab.

7.- CIRUGÍA

En la EC no es un tratamiento curativo puesto que una vez extirpada la zona afecta puede aparecer afectación de otro tramo del tubo digestivo.

→ Hemorragia incoercible, obstrucción persistente por estenosis, perforación, abscesos, no respuesta a tratamiento médico, enfermedad perianal supurativa.

Para evitar la recurrencia postquirúrgica de la EC es conveniente tratamiento con tiopurinas y metronidazol durante 3 meses. En aquellos en los que no estén indicadas las tiopurinas se pueden usar antiTNF.

En la CU la cirugía sí que supone un tratamiento curativo. Está indicada en la enfermedad refractaria a tratamiento médico, pacientes no candidatos a tratamiento inmunosupresor a largo plazo, colitis extensa de larga evolución, y megacolon tóxico que no responde a tratamiento médico en 48h. (9)

5.- OBJETIVO

El objetivo fundamental de este estudio es conocer la evolución a largo plazo de la enfermedad inflamatoria intestinal, con el fin de evaluar los factores asociados al pronóstico de la misma con una perspectiva vital.

6.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se lleva a cabo un estudio de descriptivo de cohortes retrospectiva, utilizando como población de análisis pacientes consecutivos diagnosticados en la consulta de enfermedad inflamatoria del Hospital Clínico Universitario antes de 1994, con el fin de disponer de seguimientos medios de más de 15 años.

- **Población base:** La consulta de enfermedad inflamatoria del HCU se instauró en 1976 atendida por el Profesor Justo López Zaborras. El 25 de mayo de 1988, con el fin de normalizar el seguimiento de todos los pacientes atendidos en la consulta se inició un libro de registro en el que se incluían sucesivamente todos los pacientes atendidos. Hasta el 7 de septiembre de 1994 se habían registrado 174 pacientes que constituyen nuestra población base para el estudio. En este análisis inicial se incluye una muestra de 50 pacientes.

Por una parte, al incluir todos los pacientes vistos en la consulta se evita cualquier sesgo de selección. Por otra parte, por las características del sistema sanitario en el momento de ponerse en marcha esta consulta, es muy probable que se produzca un sesgo hacia los pacientes complejos o con evolución tórpida. Esto es así porque una de las vías de entrada más importante de esta consulta la constituyen los pacientes que han requerido hospitalización, por lo tanto el segmento de mayor gravedad. Además, en aquellos años la atención especializada se llevaba a cabo en dos niveles: el “ambulatorio de especialidades” y la “consulta hospitalaria”, siendo la vía natural de atención a partir de la Atención Primaria, el “ambulatorio de especialidades” donde trabajaban los “especialistas de área” que no estaban integrados en los Servicios Hospitalarios. Es muy probable que los casos leves de enfermedad inflamatoria no fueran remitidos a las consultas hospitalarias.

Podemos prever que nos encontraremos con más casos de enfermedad de Crohn (aunque poblacionalmente la colitis ulcerosa sea más frecuente).

Estas particularidades son importantes a la hora de analizar los resultados.

- **Criterios de inclusión:** Todos aquellos pacientes con diagnóstico de EC o CU atendidos en la consulta monográfica de EII de nuestro hospital hasta 1994.
- **Fuentes de información:** Libro de registro (hasta 1994). Registro nacional ENEIDA.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes del registro ENEIDA no incluidos en el libro de registro.
- **Tamaño muestral:** Hasta el 7 de septiembre de 1994 se habían registrado 174 pacientes que constituyen nuestra población base para el estudio, sin embargo este es un estudio piloto que por el momento sólo engloba 50 pacientes.
- **Variables:** La recogida de variables se llevó a cabo de forma estandarizada, aprovechando el

registro ENEIDA, y completándola con un examen personal de cada una de las historias clínicas, para recoger los datos que se han detallado anteriormente.

Las variables incluidas fueron: (*Anexo 1*) Tipo de enfermedad inflamatoria, clasificación de Montreal al diagnóstico, edad actual, edad al diagnóstico, sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, años de evolución de la enfermedad, etnia, antecedentes familiares, apendicectomía, síntomas extraintestinales, afectación perianal, afectación rectal, tabaco al diagnóstico, tabaco al final del seguimiento/en la actualidad, AINES, presencia de carcinoma colorrectal, conjunto de síntomas al diagnóstico y de manera independiente en el momento del diagnóstico: diarrea, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, rectorragia, náuseas, vómitos, presencia o ausencia de anemia y tratamiento de ésta en caso de que fuera preciso, fecha de la primera y última visita en consultas, número de visitas en la consulta al año y en total a lo largo del periodo de seguimiento; índice de actividad de la enfermedad por año, máximo tratamiento recibido por año y en conjunto, necesidad o no de intervención quirúrgica, curso evolutivo de la EII, muerte por EII (y por otras causas) y gravedad del cuadro.

Se ha utilizado la clasificación de Montreal en el momento del diagnóstico tanto en la EC como en la CU. Para el grupo de pacientes con EC, éstos son clasificados en dependencia de la edad al diagnóstico (A), localización de la enfermedad (L) y patrón clínico (B). Para éste último apartado, no hemos tenido en cuenta la afección perianal asociada (B1p, B2p, B3p) ya que ésta se analiza como una variable independiente. Los pacientes con CU son clasificados en dependencia de la extensión de la enfermedad (E) y la gravedad de la misma (S).

- **Método:** Se ha tomado como referencia el estudio “Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years” (10) del que se han utilizado los criterios de gravedad de la EII y la estructura del estudio.
- **Estadística:** Los datos se recogieron en una hoja de cálculo EXCEL exportándose posteriormente al programa estadístico SPSS17.0 para su análisis. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y cálculo de media, desviación estándar e intervalos de confianza al 95% de las variables cuantitativas. Para valorar la asociación entre las variables y la gravedad de la enfermedad se realizó un análisis bivariante utilizando el test chi-cuadrado para variables cualitativas y test de comparación de medias para las variables cuantitativas, t-Student o U de Mann-Whitney según criterios de normalidad aplicando el test de Komogorov-Smirnov. Se considera que existe significación estadística con una $p < 0,05$.

Los resultados deben interpretarse con cautela, por el bajo número de pacientes junto con la gran cantidad de variables incluídas, lo que impide el cumplimiento de todas las condiciones necesarias para la aplicación de ciertos test estadísticos; así como hace que se deba ser cauto en la interpretación de los resultados significativos.

7.- RESULTADOS

- **CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES DE NUESTRO ESTUDIO**

Se han analizado 50 pacientes en total cuyo seguimiento medio fue de 21,87 años (IC 95%: 18,46-42,49). Del total de pacientes, había 30 (60%) hombres y 20 (40%) mujeres con una media de edad al diagnóstico de 30,45 años (IC 95%: 13,4-80). El 64% (n=32) tenían EC y el 34% (n=17) CU. Un 2% (n=1) se clasificó inicialmente como enfermedad inflamatoria pero se desestimó este diagnóstico a lo largo de la evolución, siendo finalmente etiquetado como colitis indeterminada. (*Tabla 1*). 46 de los 50 pacientes analizados eran de etnia caucásica.

En el caso de la EC había 20 hombres (62,5%) y 12 mujeres (37,5%). La edad media al diagnóstico fue de 34,94 años (IC 95%: 34,94-80) y los años de evolución de la enfermedad fueron de media 21,42 (IC 95%: 18,46-29,49). (*Tabla 2*)

Para la CU se recogieron 9 hombres (52,90%) y 8 mujeres (47,10%) con una edad media al diagnóstico de 36,60 años (IC 95%: 13,40-62,70). Los años de evolución fueron de media 22,46 (IC 95%: 9,46-42,49) (*Tabla 2*)

TABLA 1: Distribución de los pacientes según enfermedad.

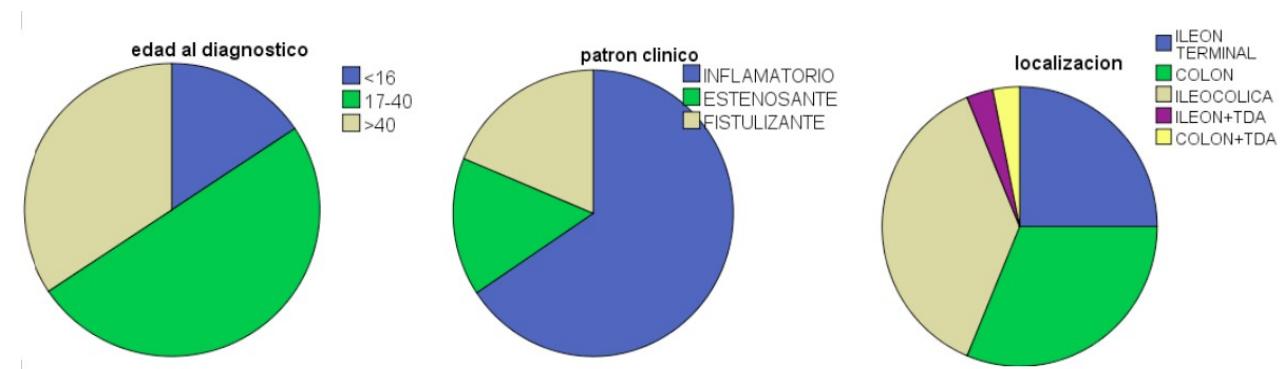
EII	Frecuencia	Porcentaje
EC	32	64,00
CU	17	34,00
Colitis indeterminada	1	2,00
TOTAL	50	100,00

TABLA 2: Distribución de edad al diagnóstico, sexo y años de evolución según enfermedad.

EII	Sexo	Edad media al diagnóstico (años)	Media de evolución (años)
EC	20 hombres (62,50%) 12 mujeres (37,50%)	34,94 (IC 95%: 34,94-80)	21,43 (IC 95%: 18,46-29,49)
CU	9 hombres (52,90%) 8 mujeres (47,10%)	36,60 (IC 95%: 13,40-62,70)	22,46 (IC 95%: 9,46-42,49)

Atendiendo a la clasificación de Montreal en el momento del diagnóstico, del total de pacientes con EC, 5 (15,6%) tenían 16 años o menos (A1), 16 (50%) tenían entre 17 y 40 años (A2) y 11 (34,4%) más de 40 años. En 8 pacientes (25%) la afección estaba limitada al íleon terminal (L1). En 10 (31,3%) sólo se afectó el colon (L2) y en 12 (37,5%) se objetivó enfermedad ileocólica (L3). 1 paciente (3,1%) presentó afección del íleon terminal y el tracto digestivo superior (L1+L4) y otro (3,1%) presentó enfermedad ileocólica y del tracto digestivo superior (L3+L4). En cuanto al comportamiento de la enfermedad; 21 pacientes (65,6%) cursaron con un patrón inflamatorio (B1), 5 (15,6%) estenosante (B2) y 6 (18,8%) fistulizante (B3). (*Gráfico 1*)

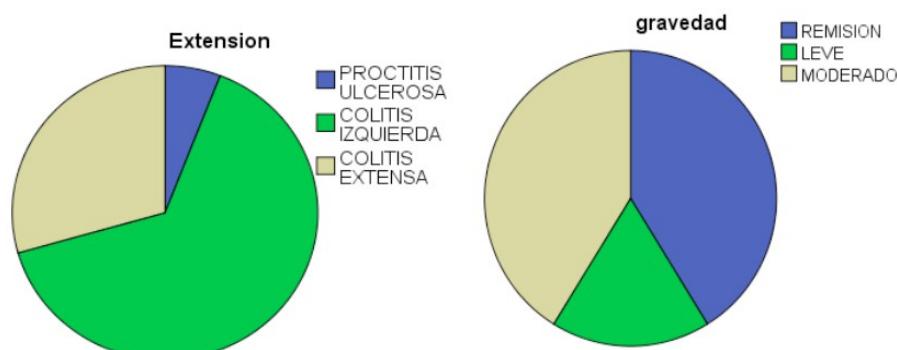
Gráfico 1: Clasificación de Montreal para la EC.



Los resultados para la CU fueron los siguientes:

1 paciente (5,9%) presentó proctitis ulcerosa (E1), 11 (64,7%) colitis izquierda (E2) y 5 (29,4%) pancolitis (E3). Atendiendo a la gravedad, el 7 pacientes (42,2%) estaban en remisión en el momento del diagnóstico (S0), 3 (17,6%) tenía una colitis leve (S1), 7 (41,2%) padecían una colitis moderada (S2) y ninguno tuvo una colitis grave. (*Gráfico 2*)

Gráfico 2: Clasificación de Montreal para la CU.



- FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD INFLAMATORIA

Como se ha demostrado en numerosos estudios basados en la evidencia, existen diversos factores que se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollar EII o de hacer que su pronóstico sea menos favorable.

De los pacientes incluidos en nuestro estudio, en lo referido a presencia o ausencia de apendicectomía se obtuvo información en 41 (82%) pacientes, de los cuales 5 (12,2%) estaban apendicectomizados en el momento del diagnóstico mientras que 36 (87,8%) no lo estaban.

En cuanto al hábito tabáquico al diagnóstico; se recogió información de 26 (52%) pacientes. 9 (34,6%) fumaban al diagnóstico y 17 (65,4%) no. Esta misma información pero en el último periodo de seguimiento se obtuvo en 23 (46%) pacientes de los que 5 (21,7%) fumaban y 18 (78,3%) no lo hacían.

En 23 (46%) pacientes se pudo obtener información a cerca de la ingesta de AINES. De ese 46%, 3 (13%) habían consumido a lo largo del seguimiento y 20 (87%) no.

En cuanto a la cirugía, el dato se recogió en 46 (92%) pacientes. De éstos, 12 pacientes (26,1%) fueron intervenidos en algún momento de la evolución de su enfermedad mientras que 34 (73,9%) pacientes no la precisaron.

Se obtuvo información a cerca de los antecedentes familiares en 27 (54%) pacientes, de esos 27 ninguno tenía (100%).

Atendiendo al curso de la enfermedad, 31 pacientes (62%) tuvieron una evolución leve-moderada de la enfermedad y 17 pacientes (34%) grave. En 2 (4%) de ellos no fue posible recoger ese dato (1 paciente con EC y otro paciente con colitis indeterminada).

Si diferenciamos según el tipo de EII obtenemos que 16 pacientes (51,61%) con EC cursaron de forma leve/moderada y 15 (48,38%) grave. Falta un 1% (n=1) del que no disponemos de dicha información. En cuanto a la CU, 15 pacientes (88,23%) tuvieron síntomas leves/moderados y 2 (11,76%) graves. (*Tabla 3*)

En la tabla 3 se estudian los factores que pueden estar relacionados con el curso de la EII, independientemente de que sea EC o CU.

De forma estadísticamente significativa ($p=0,004$), la afección perianal se relaciona con el curso de la enfermedad. El porcentaje de pacientes sin afección perianal es mayor en los del grupo leve-

moderada, siendo de un 83,87% frente al 58,82%.

El 9,67% de los pacientes con síntomas leves precisó cirugía, frente al 52,94% de los pacientes con síntomas graves que también fueron intervenidos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una $p=0,001$

El porcentaje de pacientes con anemia fue mayor entre los pacientes que cursaron con enfermedad grave siendo de un 41,17% frente al 22,58%. Este dato fue estadísticamente significativo con una $p=0,035$

Tabla 3: Factores relacionados con el curso de la enfermedad

Factores Riesgo (%)	Leve-moderada (n=31)	Grave (n=17)	
Perianal NO SÍ	26(83,87%) 1(3,22%)	10(58,82%) 6(35,29%)	$p=0,004$ $OR=15,6$ (IC95%: 1,6-146,4)
Cirugía NO SI	26(86,87%) 3(9,67%)	7(41,17%) 9(52,94%)	$p=0,001$ $OR=11,1$ (IC95%: 2,3-52,5)
Anemia NO SÍ	16(51,61%) 7(22,58%)	3(17,64%) 7(41,17%)	$P=0,035$ $OR=5,33$ (IC95% 1,05-26,8)
CU EC	15(48,38%) 16(51,61%)	2(11,76%) 15(88,23%)	$P=0,01$ $OR 7,031$ (IC95%: 1,37-36,06)

* *Test de chi cuadrado.*

* *Sólo hemos tenido en cuenta los pacientes con información válida para cada una de las variables que se analizan; y los porcentajes de cada casilla están hechos sobre la n de las columnas correspondientes (Leve-moderada n=16, grave n=15)*

Si analizamos los factores de riesgo de manera independiente para cada tipo de EII; en el caso de la EC, hemos obtenido resultados estadísticamente significativos con una $p=0,001$ para las variables número de visitas/año y total de visitas a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los pacientes con curso grave de la EC acudieron una media de 2,47 (IC 95%: 1-4) veces al año a la consulta y 49,55 (IC 95%: 25-83) veces en total a lo largo del seguimiento. Por el contrario, aquellos pacientes con enfermedad leve/moderada fueron una media de 1,38 (IC 95%: 0-2) veces al año y un total de

29 (IC 95%: 0-45) veces durante todo el periodo de seguimiento. (*Tabla 4*)

Tablas 4 : Factores de riesgo relacionados con el curso de la EC.

Factores Riesgo	Leve-Moderada (n=16)	Grave (n=15)	p
Perianal (n, %) NO SÍ	13(81,25%) 0(0,00%)	8(53,33%) 6(40,00%)	0,007
Tabaco al diagnóstico (n, %) NO SÍ	7(43,75%) 4(25,00%)	4(26,66%) 3(20,00%)	0,783
Cirugía (n, %) NO SÍ	13(81,25%) 2(12,50%)	6(40,00%) 8(53,33%)	0,013
<u>Montr_A</u> (n, %) A1 A2 A3	4(25,00%) 7(43,75%) 5(31,25%)	1(6,66%) 8(53,33%) 6(40,00%)	0,381
<u>Montr_L</u> (n, %) L1 L2 L3	7(43,75%) 7(43,75%) 2(12,50%)	3(20,00%) 4(26,66%) 8(53,33%)	0,050
<u>Montr_B</u> (n, %) B1 B2 B3	13(81,25%) 2(12,50%) 1(6,25%)	7(46,66%) 3(20,00%) 5(33,33%)	0,098
Nº visitas/año (media, IC95%)	1,38 (IC 95%: 0-2)	2,47 (IC 95%: 1-4)	0,001
Nº total visitas (media, IC95%)	29 (IC 95%: 0-45)	49,53 (IC 95%: 25-83)	0,001

* *Test de chi cuadrado para las variables cualitativas.*

* *U Mann Whitney para las variables cuantitativas.*

* *Los porcentajes de cada casilla están hechos en función de la n de la columna correspondiente.*

* *En la clasificación de Montreal para la EC en L (Localización), en la tabla el paciente L1+L4 se ha interpretado como L1 y el paciente L3+L4 se ha interpretado como L3; es decir que no se ha tenido en cuenta la afectación del tracto digestivo superior en esta tabla.*

Atendiendo a la necesidad de cirugía y teniendo en cuenta sólo los efectivos válidos ya que hubo 2 (6,3%) pacientes con EC que no sabemos si precisaron cirugía, obtenemos que 17 pacientes con patrón inflamatorio (85%) no precisaron cirugía mientras que 4 (40%) pacientes con patrón estenosante y otros 4 (40%) con patrón fistulizante sí que precisaron intervención quirúrgica en

algun momento de su evolución ($p=0,002$). Para la edad al diagnóstico no se encontró asociación estadísticamente significativa. (*Tabla 5*)

Tabla 5 : Factores de riesgo relacionados con la cirugía para la EC.

Factor Riesgo (%)	Cirugía no (n=20)	Cirugía sí (n=10)	p
<u>Montr_A</u>			
A1	4(20,00%)	1(10,00%)	0,040
A2	13(65,00%)	3(60,00%)	
A3	3(15,00%)	6(6,00%)	
<u>Montr_B</u>			
B1	17(85,00%)	2(20,00%)	0,002
B2	1(5,00%)	4(40,00%)	
B3	2(10,00%)	4(40,00%)	

* *Test de Chi Cuadrado*

* *Se han excluido los pacientes en los que no se sabe si fueron intervenidos o no*

Para la CU; no se observó asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo afectación perianal, intervención quirúrgica, tabaco al diagnóstico, número de vidas al año y total de visitas con respecto al curso de la enfermedad; tal y como se muestra en la *tabla 6*.

Tabla 6: Factores de riesgo relacionados con el curso de la CU

Factor Riesgo	Leve-Moderada (n=15)	Grave (n=2)	p
Perianal (n, %)			
SÍ	1(6,66%)	0(0%)	0,875
NO	13(86,66%)	2(100%)	
Cirugía (n, %)			
SÍ	1(6,66%)	1(50%)	0,242
NO	13(86,66%)	1(50%)	
Tabaco al diagnóstico (n, %)			
SÍ	2(13,33%)	2(100%)	0,800
NO	6(40%)	0(0%)	
Montreal CU (n, %)			
E1	1(6,66%)	0(0%)	0,765
E2	10(66,66%)	1(50%)	
E3	4(26,66%)	1(50%)	
Nº visitas/año (media, IC95%)	1,87 (IC95%: 1-4)	2 (IC95%: 1-3)	0,941
Total visitas (media, IC95%)	44,27 (IC95%: 19-106)	39,50 (IC95%: 20-59)	0,941

* Test de chi cuadrado para las variables cualitativas.

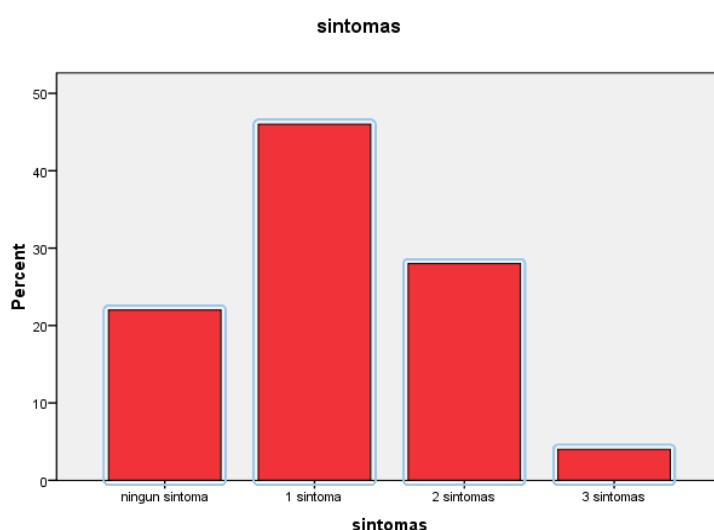
* U Mann Whitney para las variables cuantitativas.

* Los porcentajes de cada casilla están hechos en función de la n de la columna correspondiente.

- CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

11 pacientes (22%) estaban asintomáticos cuando se les diagnosticó, 23 (46%) experimentaron 1 síntoma, 14 (28%) 2 síntomas y tan sólo 2 pacientes (4%) tuvieron 3 síntomas simultáneamente. (Gráfico 3)

Gráfico 3: Número de síntomas en el momento del diagnóstico de la enfermedad.



Si estudiamos los síntomas de manera independiente; al diagnóstico 32 pacientes (62%) tuvieron rectorragia, 24 (48%) diarrea, 15 pacientes (30%) tuvieron dolor abdominal, 2 (4%) fiebre, otros 2 (4%) náuseas y vómitos y 1 paciente (2%) pérdida ponderal.

A lo largo del periodo de seguimiento se objetivó anemia en 16 pacientes (32%). De éstos 9 (56,3%) no precisaron tratamiento; mientras que hubo 4 pacientes (25%) que necesitaron suplementos orales, 2 (12.5%) suplementos im/iv y hubo que transfundir 1 (6.3%).

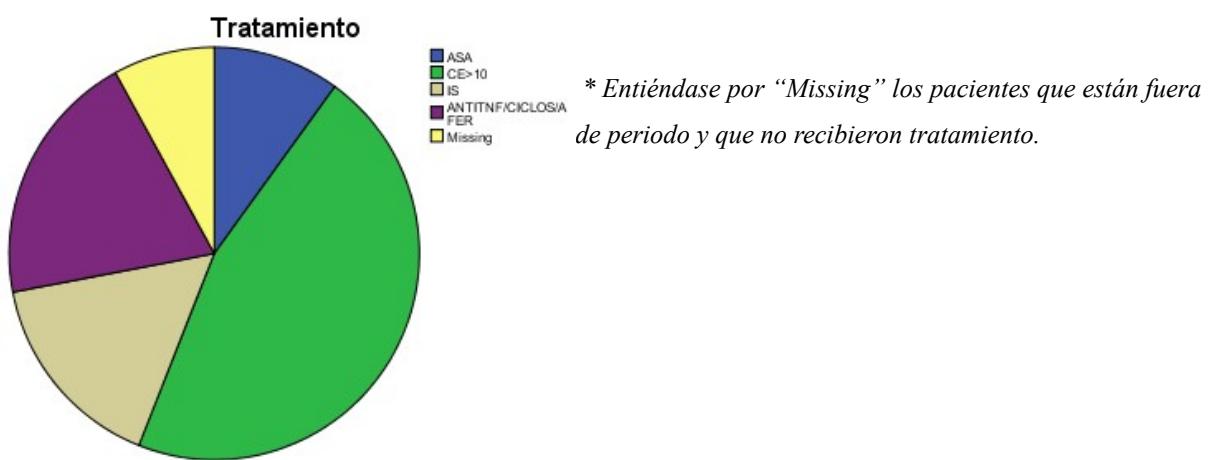
La enfermedad inflamatoria cursó con afectación perianal en 37 pacientes (74%) y con afectación rectal en 27 (54%). 1 paciente (2%) desarrolló carcinoma colorrectal. Tan sólo 2 pacientes (4%) de murieron por complicaciones derivadas de su enfermedad o del tratamiento de ésta.

- CURSO GLOBAL DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO RECIBIDO.

De los pacientes incluidos en el estudio se recogió la fecha de primera visita a las consultas, la fecha de última visita y la media de visitas al año. De manera global la media de visitas al año fue de 1,86 IC 95% (0-4) y del total de visitas a lo largo del seguimiento de 39 IC 95% (0-106).

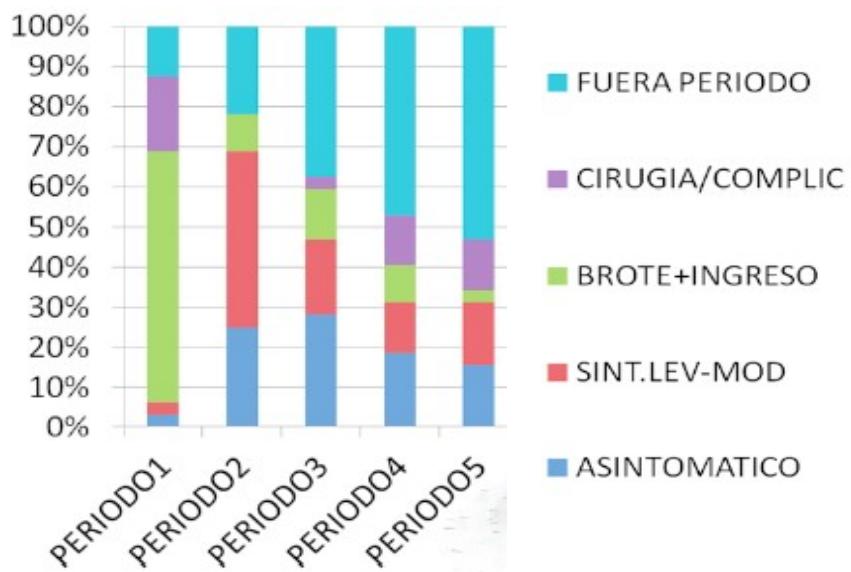
Si hacemos referencia al máximo tratamiento que ha recibido cada paciente a lo largo del periodo de estudio, y teniendo en cuenta que había 4 (8%) pacientes de los 50 (100%) fuera de periodo (es decir, que su seguimiento individual ya había concluido y en ningún momento se recoge en la historia clínica información a cerca de si recibieron tratamiento); observamos que de los 46 (92%) restantes que aún estaban en seguimiento; 5 pacientes (10,9%) recibieron aminosalicilatos, 23 (50%) corticoterapia (>10 mg/d), 8 (17,4%) inmunosupresores y 10 pacientes (21,7%) antiTNF en el caso de EC y ciclosporina o plasmaférésis en el caso de la CU. (*Gráfico 4*)

Gráfico 4: Máximo tratamiento recibido por paciente a lo largo de todo el seguimiento.



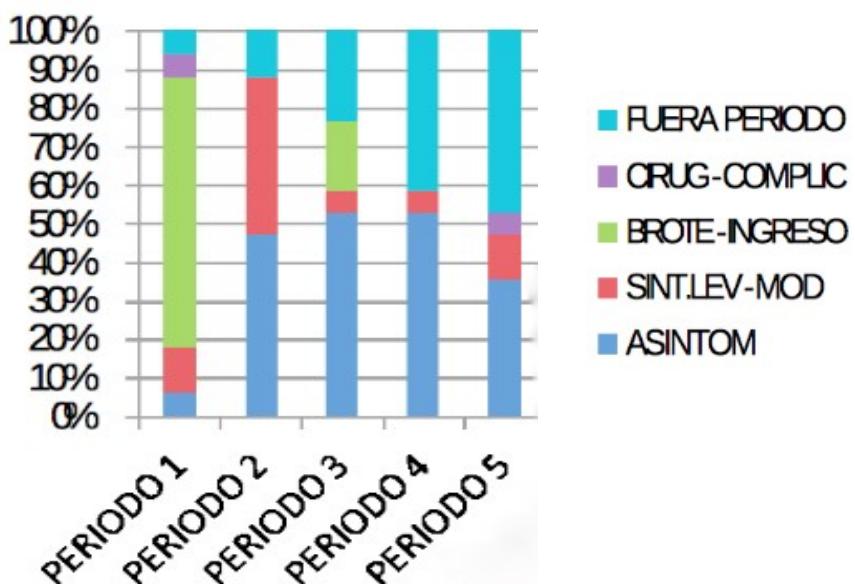
Agrupando los años de seguimiento de los pacientes con EC en periodos de 5 años se objetiva que en los primeros 5 años (primer periodo) es donde existe más riesgo de que la enfermedad sea más agresiva. 20 pacientes (62,5%) experimentaron al menos un brote que requirió ingreso hospitalario durante el primer periodo. En el segundo periodo el grueso de los pacientes presentó síntomas leves-moderados (14 pacientes, 43,8%) mientras que en los periodos tercero, cuarto y quinto la mayoría de los pacientes estuvieron asintomáticos. (*Gráfico 5*)

Gráfico 5: Curso de la EC según el periodo de seguimiento.



Si hacemos lo mismo con la CU se objetiva una evolución similar con respecto al primer periodo; 12 pacientes (70.6%) precisaron ingreso hospitalario por brote grave. En los periodos segundo, tercero, cuarto y quinto la mayoría de los pacientes permanecieron asintomáticos; con unos porcentajes de 47.1%, (8 pacientes), 52.9% (9 pacientes), 52.9% (9 pacientes) y 35.3% (6 pacientes) respectivamente. (*Gráfico 6*)

Gráficos 6: Curso de la CU según el periodo de seguimiento.



Existe mayor porcentaje de enfermedad activa en el primer periodo que en el segundo, lo que sugiere que a partir del 5º año de evolución, la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto EC como CU; puede mantenerse inactiva si se realiza un buen control de la misma con el tratamiento más adecuado a cada paciente (*Gráficos 7 y 8*)

Gráfico 7: Actividad de EC a lo largo del seguimiento.

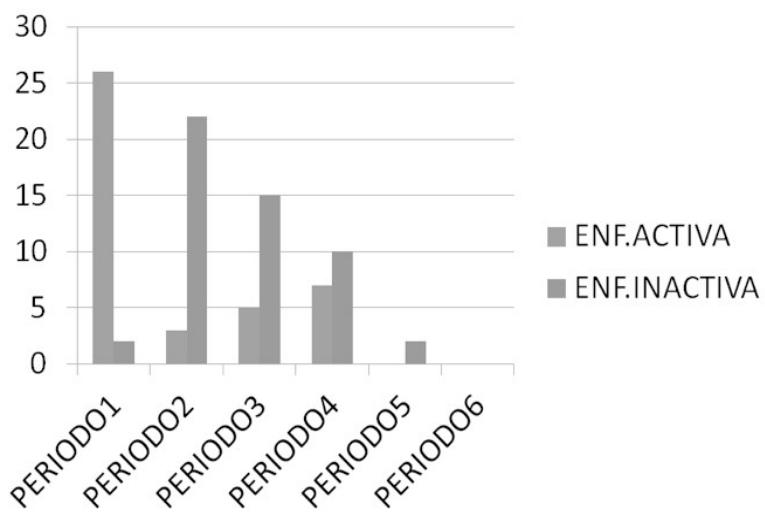
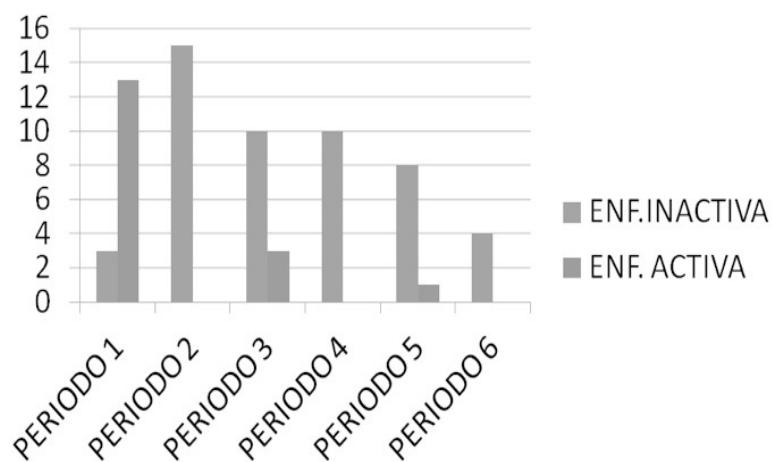


Gráfico 8: Actividad de la CU a lo largo del seguimiento.



8.- DISCUSIÓN

En primer lugar tenemos que señalar las limitaciones de nuestro estudio. La principal es que el número de pacientes analizado hasta el momento ($n=50$) es pequeño para poder estudiar el gran número de variables que pueden relacionarse con el curso de las EII. Otra limitación importante deriva de que hay numerosos datos que no es posible obtener en un análisis retrospectivo de las historias clínicas, lo que limita todavía más la interpretación en algunos aspectos (por ejemplo en cuanto al hábito tabáquico de los pacientes). En cualquier caso, la revisión exhaustiva de las historias clínicas que se precisa para este trabajo (valoración individual del curso de la enfermedad cada año, registro de todas las visitas, revisión de los tratamientos, etc) es extraordinariamente laboriosa; puesto que los datos están recogidos en una historia en papel, no siempre fácilmente accesible e inteligible.

Dos formas de mejorar el estudio serán, como tenemos planeado, ampliar el número de pacientes hasta incluir los 174 del registro inicial; y encuestar a los pacientes que sea posible (la gran mayoría continúan en seguimiento en el momento actual en nuestras consultas) para disponer de la variable de su estatus al final del período de observación, y para completar muchos de los datos que no ha sido posible recoger de la historia clínica (como el mencionado hábito tabáquico).

El estudio también tiene fortalezas, la principal de las cuales es que se trata de una cohorte no seleccionada por los investigadores. Además, el período de seguimiento es extraordinariamente largo para lo que es habitual en los estudios médicos, abarcando al menos dos décadas en la mayoría de los pacientes.

De forma poco sorprendente, las limitaciones del estudio hacen que no se puedan aportar novedades a las estimaciones de estudios previos, en cuanto se refiere a la identificación de factores de riesgo de mala evolución de las enfermedades inflamatorias intestinales, algo que sería crítico para la planificación inicial de las estrategias de tratamiento.

Por ejemplo, no podemos corroborar la importancia del dato de la edad de comienzo de la enfermedad simplemente por la falta de potencia estadística con el número de pacientes que hemos sido capaces de incluir en esta fase del estudio.

En el caso del hábito tabáquico no sólo existe la limitación del número total de pacientes, sino que además el dato no está disponible en un número considerable de historias clínicas.

Sin embargo, llama la atención como uno de los puntos más valorados por los clínicos expertos en cuanto se refiere al curso clínico de la enfermedad de Crohn, la presencia de enfermedad perianal al

diagnóstico, sí que confirma su validez pronóstica en nuestra población.

Simplemente este dato determina la importancia de realizar este tipo de estudios que confirman (o no) los resultados de otros estudios hechos en otras poblaciones diferentes. Como consecuencia clínica directa, el médico responsable de un paciente con EC de debut con presencia de enfermedad perianal compleja, tenderá a introducir los agentes biológicos de manera mucho más precoz en el tratamiento; por dos razones: su propia eficacia en la enfermedad perianal compleja, y el pronóstico general de la enfermedad, que justificaría un tratamiento más intenso inicial con el fin de mejorar la evolución a largo plazo.

Reconociendo que con este estudio es imposible confirmar o rechazar los hallazgos de estudios que han incluido poblaciones más numerosas de pacientes, sí que presenta algunos hallazgos de valor. Para poder hacer comparaciones, su metodología se ha basado fundamentalmente en un trabajo realizado por un grupo francés que había evaluado una cohorte amplia de pacientes seguidos durante décadas, con la ventaja adicional de que gran parte del seguimiento se había realizado de forma prospectiva (10).

Las conclusiones fundamentales de este estudio eran que: a) hay un período de mayor gravedad que se concentra en los primeros años tras el diagnóstico; y b) hay patrones de comportamiento bien diferenciados, más graves o más leves, que persisten durante años, lustros e incluso décadas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En este sentido, y con la limitación evidente del número de pacientes analizados hasta la fecha, nuestro estudio parece confirmar que esos patrones existen y persisten a lo largo del tiempo. Los resultados iniciales de este estudio se asemejan bastante a los del grupo francés. Parece que la mayor gravedad se concentra en los primeros años de seguimiento de los pacientes, y que en el largo plazo se pueden observar claramente patrones de mayor y menor gravedad. No nos es posible, por el número de casos, valorar los posibles efectos de los tratamientos, al ser estos tan variables a lo largo del tiempo, y tener que clasificar a los pacientes según la enfermedad principal, su extensión y su gravedad a lo largo del tiempo. Es algo que habrá que reevaluar con todos los pacientes de la serie incluidos.

Sólo hemos podido confirmar como factor predictivo de una mala evolución la presencia de una enfermedad perianal en la EC. Es bastante probable que la inclusión de más pacientes ayude a confirmar la importancia de otros factores como el tabaquismo; pero sólo podemos especular en este momento.

Desde el punto de vista del clínico práctico, la existencia de estos factores predictivos puede tener importantes implicaciones en la toma de decisiones terapéuticas. Si en un paciente con EC de debut

se está planteando decidir entre una estrategia “top-down” o una estrategia “step-up” (la primera se basaría en el uso precoz de agentes biológicos e inmunosupresores, mientras que la segunda sólo llegaría a esta fase tras el fracaso de los medios más “tradicionales”); la presencia de una enfermedad perianal compleja inclinará la balanza claramente hacia la estrategia “top-down”, por ejemplo. No obstante, el problema fundamental reside en que la identificación de factores de riesgo de mala evolución en grupos, no permite extraer conclusiones claras, con suficiente valor predictivo, en un paciente individual.

El reconocimiento de la existencia de estos patrones, y su confirmación en poblaciones diferentes, puede tener una importancia decisiva en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria. Si estos patrones son relativamente uniformes en diferentes medios, en pacientes de diferentes países, y que han sido controlados con estrategias relativamente diferentes, sugeriría que podría haber razones genotípicas para los mismos. Sería posible evaluar la posible relación de un fenotipo más agresivo con factores genotípicos, aumentando la capacidad de predicción de la evolución de un clínico ante un paciente concreto. Claro que el desarrollo de herramientas con capacidad de predicción individual exige primero el análisis de los datos en muchos pacientes a lo largo de mucho tiempo.

La fortaleza esencial de este estudio reside en lo largo del período de seguimiento, que abarca en la mayoría de los casos más de dos décadas. En ese período, y con la cautela obligatoria al referirnos a los primeros 50 casos, parece que se pueden reconocer patrones de comportamiento según la gravedad de la enfermedad a largo plazo. Esta es la conclusión fundamental del estudio, y que confirma análisis realizados en otras poblaciones: hay patrones evolutivos diferentes en cuanto a la gravedad, en la mayor parte de los casos pueden identificarse durante los primeros cinco años, y suelen persistir a lo largo de períodos muy prolongados de seguimiento.

Sólo estudios futuros con números de pacientes más grandes y con seguimientos prolongados permitirán confirmar o no los hallazgos del grupo francés, y tal vez nos obligará a subclasificar a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en dependencia del patrón de gravedad de su trastorno. Más interesante todavía, sería identificar factores genéticos, inmunológicos, y/o clínicos, que permitan prever qué tipo de comportamiento va a tener la enfermedad en el momento mismo del diagnóstico. Queda mucho trabajo por hacer.

ANEXO 1:

**** Clasificación de Montreal para la EC:**

Edad al diagnóstico (A)

- A1 16 años o menos
- A2 17-40 años
- A3 >40

Localización (L)

- | | |
|--------------------------|---|
| L1 Ileon terminal | L1+L4 (ileon terminal+tracto digestivo alto) |
| L2 Colon | L2+L4 (colon+tracto digestivo alto) |
| L3 Ileocólica | L3+L4 (ileocólica+tracto digestivo alto) |
| L4 Tracto digestivo alto | |

Patrón clínico (B)

- | | |
|-----------------|--|
| B1 Inflamatorio | B1p (inflamatorio con afección perianal asociada) |
| B2 Estenosante | B2p (estenosante con afección perianal asociada) |
| B3 Fistulizante | B3p (fistulizante con afección perianal asociada) |

**** Clasificación de Montreal para la CU:**

Extensión (E)

- E1) Proctitis ulcerosa:** afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)
- E2) Colitis izquierda (o colitis distal):** afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
- E3) Colitis extensa (pancolitis):** afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.

Gravedad (S)

- S0) Colitis en remisión (Colitis silente):** no hay síntomas de la enfermedad.
- S1) Colitis leve:** cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG (ver Índice de Truelove-Witts).
- S2) Colitis moderada:** criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves (ver Índice de Truelove-Witts).
- S3) Colitis grave:** seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con signos de afección ("toxicidad") sistémica grave.

- PACIENTE
- NH. CLÍNICA
- EEII
 - 1 EC
 - 2 CU
 - 3 Colitis indeterminada
- EDAD
- SEXO
 - 1 H
 - 2 M
- FECHA NACIMIENTO

- FECHA DIAGNÓSTICO EEII
- AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD
- ETNIA
 - 1 Caucásica
- ANTECEDENTES FAMILIARES (AF)
 - 0 No
 - 1 Sí
- APENDICECTOMÍA
 - 0 No
 - 1 Sí
- SÍNTOMAS EXTRAINTESTINALES
 - 0 No
 - 1 Sí
- AFECTACIÓN PERIANAL
 - 0 No
 - 1 Sí
- AFECTACIÓN RECTAL
 - 0 No
 - 1 Sí
- TABACO AL DIAGNÓSTICO/ TABACO AHORA/ TOMA DE AINES
 - 0 No
 - 1 Sí
- CCR
 - 0 No
 - 1 Sí
 - 2 No tiene endoscopia
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS AL DIAGNÓSTICO (Diarrea, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, rectorrágia, náuseas-vómitos)
 - 0 No
 - 1 Sí
- CONJUNTO DE MANIFESTACIONES AL DIAGNÓSTICO
 - 0 Asintomático
 - 1 Una manifestación
 - 2 Dos manifestaciones
 - 3 Tres manifestaciones
- TTO ANEMIA
 - 0 No anemia
 - 1 No suplementos de ningún tipo

- 2 Suplementos orales
 - 3 Suplementos iv/im
 - 4 Transfusión
 - 5 Ingreso hospitalario
- ANEMIA1
 - 0 No anemia
 - 1 Sí anemia
- PRIMERA VISITA
- ÚLTIMA VISITA
- NÚMERO DE VISITAS AL AÑO
- TOTAL DE VISITAS A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO
- MÁXIMO TTO ACTUAL EC
 - 0 Ninguno
 - 1 ASA
 - 2 CE < 10 mg/d
 - 3 CE > 10 mg/d
 - 4 Inmunosupresores (Para la EC)
 - 4 Inmunosupresores (salvo ciclosporina) (Para la CU)
 - 5 AntiTNF (Para la EC)
 - 5 AntiTNF/Ciclosporina/Plasmaféresis (Para la CU)
- MÁXIMO TTO ACTUAL CU
 - 0 Ninguno
 - 1 ASA
 - 2 CE < 10 mg/d
 - 3 CE > 10 mg/d
 - 4 Inmunosupresores
 - 5 AntiTNF/Ciclosporina/Aféresis
- EDAD DEL PACIENTE AL DIAGNÓSTICO
- CIRUGÍA
 - 0 No
 - 1 Sí
- MONT_EC_A
 - 0 No tiene EC si no CU
 - 999 Tiene otra enfermedad diferente a EEII
 - 1 16 años o menos
 - 2 17-40 años
 - 3 > 40 años

- **MONT_EC_L**
 - 0 No tiene EC si no CU
 - 999 Tiene otra enfermedad diferente a EEII
 - 1 Ileon terminal
 - 2 colon
 - 3 ileocólica
 - 4 tracto digestivo alto
 - 5 (L1+L4) Ileon terminal + tracto digestivo alto
 - 6 (L2+L4) colon + tracto digestivo alto
 - 7 (L3+L4) Ileocólica + tracto digestivo alto
- **MONT_EC_B**
 - 0 No tiene EC si no CU
 - 999 Tiene otra enfermedad diferente a EEII
 - 1 inflamatorio
 - 2 Estenosante
 - 3 Fistulizante
- **MONT_CU_E**
 - 0 No tiene CU si no EC
 - 999 Tiene otra enfermedad diferente a EEII
 - 1 Proctitis ulcerosa
 - 2 Colitis izqda
 - 3 Colitis extensa
- **MONT_CU_S**
 - 99 No tiene CU si no EC
 - 999 Tiene otra enfermedad diferente a EEII
 - 0 Colitis en remisión
 - 1 Colitis leve
 - 2 Colitis moderada
 - 3 Colitis grave
- **CURSO GLOBAL DE LA ENFERMEDAD (Ver qué criterio de gravedad cumple) EC**
 - 1 Enfermedad activa (índice de actividad > 1)) más de tres años consecutivos
 - 2 Más de una cirugía intestinal
 - 3 Estoma permanente
 - 4 Fallecimiento relacionado con EC o sus complicaciones, o con tratamiento de EC o sus complicaciones
- **CURSO GLOBAL DE LA ENFERMEDAD (Ver qué criterio de gravedad cumple) CU**
 - 1 Enfermedad activa (índice de actividad > 1) más de tres años consecutivos
 - 2 Anemia que precisa suplementos iv o transfusiones

- 3 Colectomía
 - 4 Fallecimiento relacionado con EC o sus complicaciones, o con tratamiento de EC o sus complicaciones
- RIP
 - 0 No fallecidos
 - 1 Fallecidos (Otra causa diferente a su EEII)
 - 2 Fallecidos por su EEII
- MÁXIMO TTO RECIBIDO POR AÑO EC
 - 0 Ninguno
 - 1 ASA
 - 2 CE < 10 mg/d
 - 3 CE > 10 mg/d
 - 4 Inmunosupresores
 - 5 AntiTN/ciclosporina/plasmáferesis
 - 99 Fuera del periodo de evolución de la enfermedad del paciente.
- MÁXIMO TTO RECIBIDO POR AÑO CU
 - 0 Ninguno
 - 1 ASA
 - 2 CE < 10 mg/d
 - 3 CE > 10 mg/d
 - 4 Inmunosupresores
 - 5 AntiTN/Ciclosporina/Aférésis
 - 99 Fuera del periodo de evolución de la enfermedad del paciente.
- ÍNDICE DE ACTIVIDAD POR AÑO EC (TTO_1, TTO_2...)
 - 0 Asintomática
 - 1 Síntomas leves sin brote
 - 2 Síntomas moderados
 - 3 Brote o enfermedad crónica activa
 - 4 Ingreso por EC
 - 5 Cirugía por EC
 - 99 Fuera del periodo de evolución del paciente
- ÍNDICE DE ACTIVIDAD POR AÑO CU (ACT_1, ACT_2...)
 - 0 Asintomática
 - 1 Síntomas leves sin brote
 - 2 Brote leve
 - 3 Brote moderado
 - 4 Brote grave o ingreso por CU
 - 5 Cirugía por CU

- 99 Fuera del periodo de evolución del paciente
- GRAVEDAD GLOBAL
 - 1 Leve-moderada (1)
 - 2 Gravedad (2)

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2066-2078.
- 2.- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007; 448: 427-434.
- 3.- Sastagni J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal Classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006; 55: 749-753.
- 4.- Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, et al. An evidence based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106 (supl1): S2-25.
- 5.- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 4819-4831.
- 6.- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006; 130: 935-939.
- 7.- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 501-523.
- 8.- Prakash Gyawali C, Henderson KE, De Fer TM. Manual Washington de especialidades clínicas Gastrenterología. Gyawaly 2012; 16: 169-188.
- 9.- Hinojosa del Val J, Alós Company R, Busquets D, et al. Manual práctico Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. GETECCU. Adalia 2007.
- 10.- Cosnes J, Bourrier Anne, Nion-Larmurie I, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *GUT* 2012; 61: 1140-1145

- Iniciación a la investigación en Medicina-

- Marina Solano Sánchez.
- MIR-3 Ap. Digestivo.
- HCU Lozano Blesa.
- *Director:* Fernando Gomollón García.
- *Convocatoria septiembre 2013*