



Universidad  
de Navarra

---

**Enfermedad inflamatoria intestinal preclínica:  
características de la enfermedad, pronóstico y  
necesidades de tratamiento**

---

Iago Rodríguez Lago

2019





# Universidad de Navarra

---

**Enfermedad inflamatoria intestinal preclínica:  
características de la enfermedad, pronóstico y necesidades de tratamiento**

---

Memoria presentada por Iago Rodríguez Lago para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Navarra.

El presente trabajo ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Digestivo y autorizamos su presentación ante el Tribunal que lo ha de juzgar.

Pamplona, septiembre de 2019

Dr Miguel Muñoz Navas

Director

Dr Manuel Barreiro de Acosta

Co-Director



“Hagas lo que hagas ámalo, como amabas la cabina del Paradiso cuando eras niño”

Cinema Paradiso

Guiseppe Tornatore, 1988



A mis padres y a mi abuela





Desde el primer momento en el que uno se plantea realizar un trabajo de este tipo sabe que es imprescindible apoyarse en muchas otras personas para llevarlo a cabo. Por este motivo, esta tesis no habría sido posible sin la ayuda de tantos amigos y compañeros de cada uno de los hospitales que han participado. Esta cohorte se ha obtenido tras la recogida de datos de miles de pacientes durante el programa de cribado de cáncer colorectal, por lo que existe detrás un gran trabajo de cientos de personas. Al igual que en cualquier estudio clínico, los pacientes constituyen la base y el objetivo de la investigación, y a ellos también les agradezco su colaboración.

Pero, tras una hipótesis inicial, es necesario alguien que te ayude tanto a darle una estructura como llevarlo cabo. Aunque, en mi caso, esto se ha acompañado de otras muchas oportunidades de aprender y crecer profesionalmente, que han hecho posible que tenga la formación necesaria y una visión crítica. Desde mis inicios en el Hospital de Galdakao, Jose Cabriada siempre me ha abierto el camino para que esto sea posible y por eso constituye una parte fundamental de este trabajo.

A lo largo de los años de formación en Medicina, que comenzaron en la Universidad de Navarra y la Clínica Universidad de Navarra, para posteriormente continuar en Oxford, Bruselas y Bilbao he tenido la oportunidad de conocer mentores excepcionales que me han enseñado infinidad de cosas y, lo que es incluso más importante, inspirado y servido de ejemplo. Por desgracia, algunos ya no están (Satish Keshav, 1962-2019), pero todo lo que me transmitieron es imposible de olvidar.

Además, la realización de una tesis doctoral te obliga a buscar entre todas esas personas a alguna con las cualidades necesarias para dirigir un trabajo de esta

## Agradecimientos

envergadura. Aunque hay muchas personas cualificadas, es necesario que este papel lo desarrolle alguien con la capacidad de actuar como mentor, pero quien a su vez tengas una relación personal que permita una interacción cercana a lo largo de todo el proceso, acompañándote, guiándote y enseñándote. En este caso, el papel que han realizado Manuel Barreiro y Miguel Muñoz viene de años atrás, ya que han estado presentes desde mis primeros años de formación y me han servido de apoyo en muchas ocasiones. Nadie mejor que ellos podrían haberme ayudado en un trabajo de este tipo.

En algunos momentos en los que te enfrentas a toda la información recogida en una tesis doctoral necesitas ayuda para poder analizarla y poder encontrar los hallazgos más relevantes. En este caso, Urko Aguirre ha tenido la paciencia de ayudarme a profundizar en los datos y así alcanzar las conclusiones finales.

Antes de todo este trabajo, mi familia siempre ha constituido la base sobre la que he podido crecer en todos los aspectos, independientemente de la parte académica. En todos los momentos desde que tengo recuerdos, y antes incluso, mis padres y mi abuela me han acompañado y han hecho todo lo posible para que haya llegado hasta aquí.

En mi caso, tuve la oportunidad de conocer durante la carrera a la persona que me ha acompañado durante todos estos años. Mar, afortunadamente, ha sabido comprender y ayudarme en un trabajo como este, con el que, paradójicamente, he tenido que perderme algunos momentos juntos. A pesar de esto, la ilusión por empezar todo con ganas y disfrutarlo viene de ti y está reflejado en este trabajo.

Existen más personas con un papel relevante en esta tesis a las que debo algo de todo lo aprendido, y a todos vosotros, gracias.





<b>Introducción.....</b>	<b>3</b>
Aspectos generales de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	3
Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal .....	4
Alteraciones inmunológicas.....	5
Factores genéticos.....	12
Microbiota intestinal .....	14
Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	15
Factores de riesgo ambientales .....	18
Factores epidemiológicos.....	20
Aproximación diagnóstica habitual .....	21
Anamnesis.....	21
Exploración física.....	22
Determinaciones analíticas .....	22
Exploraciones endoscópicas.....	23
Histología .....	28
Programa de cribado de cáncer colorectal en País Vasco .....	32
Fase preclínica en enfermedades mediadas inmunológicamente.....	34
Artritis reumatoide .....	34
Diabetes mellitus .....	36
Lupus eritematoso sistémico.....	38
Intervención temprana en enfermedades mediadas inmunológicamente.....	41
Artritis reumatoide .....	42
Diabetes mellitus .....	43
Lupus eritematoso sistémico.....	45
Enfermedad inflamatoria intestinal preclínica.....	45
Estudios serológicos.....	47
Diagnóstico incidental de enfermedad inflamatoria intestinal durante el cribado de cáncer colorectal.....	53
Enfermedad inflamatoria intestinal subclínica en espondiloartropatías.....	58
Enfermedad inflamatoria intestinal subclínica en familiares .....	61
<b>Hipótesis.....</b>	<b>73</b>

<b>Objetivos.....</b>	<b>77</b>
<b>Material y Métodos .....</b>	<b>81</b>
Diseño del estudio .....	83
Variables y definiciones .....	84
Estudio endoscópico .....	87
Estudio histológico.....	88
Biomarcadores.....	89
Seguimiento clínico.....	89
Análisis estadístico.....	90
Aspectos éticos .....	90
<b>Resultados.....</b>	<b>93</b>
Población incluida en el programa de cribado de cáncer colorectal.....	95
Centros participantes.....	96
Características de los pacientes.....	96
Colitis ulcerosa.....	99
Enfermedad de Crohn.....	100
Enfermedad inflamatoria intestinal inclasificable .....	102
Histología .....	103
Enfermedad perianal .....	105
Manifestaciones extraintestinales.....	105
Antecedentes familiares .....	106
Tipo de población de residencia .....	106
Otras lesiones endoscópicas presentes en la colonoscopia basal .....	106
Biomarcadores.....	107
Test de sangre oculta en heces .....	109
Exploraciones complementarias.....	111
Seguimiento clínico.....	111
Desarrollo de síntomas durante el seguimiento .....	112
Actitud terapéutica .....	115
Seguimiento endoscópico .....	117
Cambios de diagnóstico durante el seguimiento .....	118

Neoplasias y mortalidad .....	119
Cambios en la extensión de la colitis ulcerosa .....	120
Cirugía.....	121
<b>Discusión .....</b>	<b>125</b>
Características de la enfermedad inflamatoria intestinal incidental .....	127
Enfermedad inflamatoria intestinal en población de edad avanzada.....	135
Progresión de la colitis ulcerosa .....	139
Progresión de la enfermedad de Crohn .....	147
Alteraciones inmunológicas.....	147
Cambios en el fenotipo de la enfermedad de Crohn.....	149
Enfermedad de Crohn precoz.....	151
Definición y su historia natural .....	151
La enfermedad inflamatoria intestinal incidental como paradigma de la enfermedad precoz .....	159
Impacto del tratamiento precoz de la enfermedad de Crohn.....	164
Enfermedad de Crohn pediátrica.....	164
Enfermedad de Crohn en población adulta.....	166
Impacto del tratamiento en la progresión de la colitis ulcerosa.....	188
Lesiones intestinales en pacientes asintomáticos con enfermedad inflamatoria intestinal.....	193
Tomografía por emisión de positrones.....	197
Enfermedad preclínica en enfermedades mediadas inmunológicamente.....	199
Retraso diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	201
¿Es posible prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal?.....	204
Limitaciones del estudio.....	210
Fortalezas del estudio.....	212
<b>Conclusiones .....</b>	<b>215</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>219</b>
<b>Anexo .....</b>	<b>261</b>





## ÍNDICE DE TABLAS

---



<b>Tabla 1.</b> Definición de los principales hallazgos endoscópicos en la enfermedad inflamatoria intestinal.....	25
<b>Tabla 2.</b> Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) .....	27
<b>Tabla 3.</b> Hallazgos de la primera ronda del programa de cribado.....	34
<b>Tabla 4.</b> Proporción de pacientes con diagnóstico incidental de enfermedad inflamatoria intestinal durante el cribado de cáncer colorectal.....	56
<b>Tabla 5.</b> Alteración de permeabilidad intestinal en familiares de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.....	68
<b>Tabla 6.</b> Evidencia sobre hallazgos serológicos en familiares de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.....	71
<b>Tabla 7.</b> Características de los pacientes.....	98
<b>Tabla 8.</b> Tipo de manifestaciones extraintestinales y su relación con el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal.....	105
<b>Tabla 9.</b> Tratamiento durante el seguimiento .....	116
<b>Tabla 10.</b> Necesidades de tratamiento según la extensión de la colitis ulcerosa al diagnóstico .....	117
<b>Tabla 11.</b> Comparación de la extensión de la colitis ulcerosa al diagnóstico y durante el seguimiento .....	121
<b>Tabla 12.</b> Desarrollo de síntomas y necesidad de tratamiento en casos de EII con un diagnóstico incidental.....	134
<b>Tabla 13.</b> Extensión de la EII en pacientes de edad avanzada.....	137
<b>Tabla 14.</b> Definición inicial de enfermedad de Crohn precoz.....	156
<b>Tabla 15.</b> Definición vigente de enfermedad de Crohn precoz .....	157
<b>Tabla 16.</b> Daño intestinal y tratamiento precoz con inmunomoduladores en la enfermedad de Crohn.....	173

<b>Tabla 17.</b> Daño intestinal y tratamiento precoz con fármacos biológicos en la enfermedad de Crohn.....	183
--	-----

## ÍNDICE DE FIGURAS

---



<b>Figura 1.</b> Enfermedad de Crohn subclínica .....	4
<b>Figura 2.</b> Principales alteraciones inmunológicas en la colitis ulcerosa .....	9
<b>Figura 3.</b> Principales alteraciones inmunológicas en la enfermedad de Crohn .....	11
<b>Figura 4.</b> Procedimientos realizados dentro del programa de cribado .....	95
<b>Figura 5.</b> Extensión en los casos de colitis ulcerosa .....	100
<b>Figura 6.</b> Hábito tabáquico según el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal	101
<b>Figura 7.</b> Extensión en los casos de enfermedad de Crohn .....	102
<b>Figura 8.</b> Valores del test de sangre oculta en heces según el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal .....	103
<b>Figura 9.</b> Principales hallazgos histológicos .....	104
<b>Figura 10.</b> Niveles de proteína C reactiva tras el diagnóstico .....	108
<b>Figura 11.</b> Niveles de proteína C reactiva limitado a los primeros 60 días tras el diagnóstico .....	108
<b>Figura 12.</b> Valores de sangre oculta en heces según el desarrollo de síntomas durante el seguimiento .....	110
<b>Figura 13.</b> Curva ROC con el valor del test de sangre oculta en heces y su relación con el desarrollo de síntomas durante el seguimiento en toda la cohorte (A), pacientes con colitis ulcerosa (B) y con enfermedad de Crohn (C) .....	110
<b>Figura 14.</b> Curva de supervivencia de tiempo libre de síntomas en toda la cohorte de pacientes .....	114
<b>Figura 15.</b> Curva de supervivencia de tiempo libre de síntomas según el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal .....	114





## ABREVIATURAS

---



ACCA: anticuerpos anti-quitobiosa

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

ALCA: anticuerpos anti-laminaribiosa

AMLA: anticuerpos anti-manobiosido

ANA: anticuerpos anti-nucleares

ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos

CU: colitis ulcerosa

DNA: ácido desoxirribonucleico

EBNA: Epstein-Barr nuclear antigen

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EII-I: enfermedad inflamatoria intestinal inclasificable

FR: factor reumatoide

HLA: antígenos mayor de histocompatibilidad

IC: intervalo de confianza

IFN: interferon

IL: interleukina

ILC: células linfoides innatas

IMC: índice de masa corporal

NF- $\kappa\beta$ : factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

PPAR- $\gamma$ : receptor gamma de proliferadores peroxisómicos activados

RIQ: rango intercuartílico

RM: resonancia magnética

RNP: ribonucleoproteína

SOH: sangre oculta en heces

## Abreviaturas

TC: tomografía computarizada

TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$

Th: linfocitos T helper

TLR: toll like receptor

UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

$\mu\text{g Hb/g}$ : microgramos de hemoglobina/gramo de heces

## INTRODUCCIÓN

---

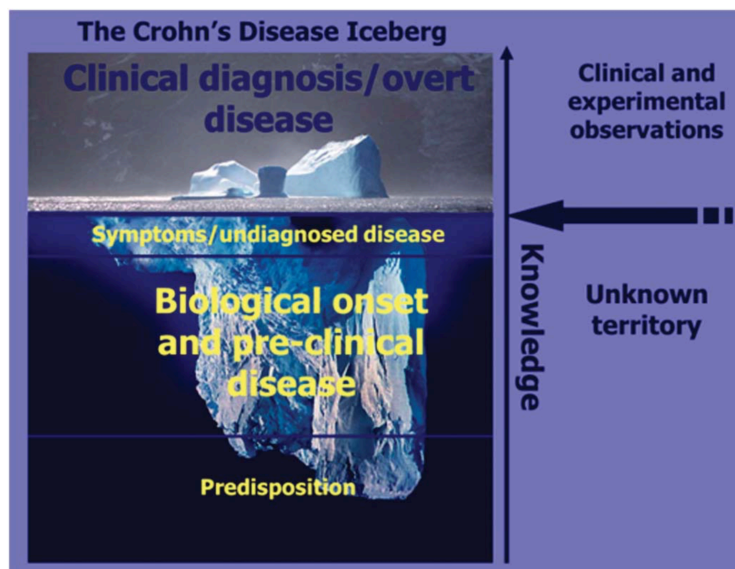


## Aspectos generales de la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica e incapacitante que afecta al tracto gastrointestinal y que tiene habitualmente un curso en brotes. Bajo este término se engloban la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), reservándose el término enfermedad inflamatoria intestinal inclasificable (EII-I) para aquellos casos con unas características que no permiten distinguir ambas entidades. Estas enfermedades tienen una fisiopatología compleja y multifactorial en la que confluyen aspectos genéticos, inmunológicos y ambientales, junto con un papel importante de la microbiota intestinal (Ananthakrishnan 2015). En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de la incidencia a nivel mundial (Molodecky, Soon et al. 2012). Este hecho se ha observado tanto en Europa como en América del Norte, pero proporcionalmente el incremento ha sido aún mayor en poblaciones consideradas *a priori* de menor riesgo como Japón, China e India (Ananthakrishnan 2015).

Dentro de la fisiopatología de la EII, el diagnóstico sólo supone la última parte de un proceso en el que interactúan de forma variable todos los factores de riesgo durante un largo periodo de tiempo y que pasa por diferentes fases. Los síntomas secundarios a la enfermedad suponen el final de este proceso y, debido al solapamiento que puede haber con otras enfermedades digestivas, sumado con la ausencia de una prueba analítica en sangre o heces específica para diagnosticarlas, se ha descrito un posible retraso en el diagnóstico que puede llegar a ser de varios meses (Albert, Kotsch et al. 2008, Vavricka, Spigaglia et al. 2012, Burisch, Vegh et al. 2014, Nahon, Lahmek et al. 2014, Maconi, Orlandini et al. 2015). A pesar de que los pacientes que son finalmente diagnosticados de EII comprenderán la mayor

parte de personas que realmente padecen la enfermedad, es posible que sean sólo una proporción del total de pacientes reales que la padece, ya que la EII podría estar presente desde mucho tiempo antes del desarrollo de síntomas y, por lo tanto, encontrarse oculta en algunas personas asintomáticas (Sorrentino 2016). Los datos de los que disponemos actualmente sobre esta situación clínica son muy limitados, pero son de gran interés de cara a conocer las fases más precoces de la enfermedad, así como su historia natural.



**Figura 1.** Enfermedad de Crohn subclínica

Extraído de Sorrentino, Inflamm Bowel Dis 2016 (Sorrentino 2016)

## Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal

Tanto la EC como la CU son enfermedades complejas, en las que existe una gran interrelación entre el sistema inmune, la microbiota intestinal y múltiples factores ambientales. A esto le debemos añadir los hallazgos de algunas alteraciones



genéticas que predisponen a un mayor riesgo de ambas enfermedades, pero especialmente de la EC (de Souza and Fiocchi 2016). De esta manera, se considera que este grupo de enfermedades ocurre en sujetos con cierta predisposición genética, en los que los factores previamente descritos desencadenan una reacción inflamatoria no controlada a nivel del tracto digestivo. Aunque se han realizado importantes avances en el conocimiento de estas enfermedades, aún desconocemos tanto los principales eventos o desencadenantes como su secuencia hasta la aparición de las lesiones intestinales.

### **Alteraciones inmunológicas**

En la fisiopatología de la EII se han observado varios mecanismos inmunológicos que están implicados en su aparición (Maloy and Powrie 2011, Gomollón, Hinojosa et al. 2019):

- Anomalías en la barrera epitelial
- Alteraciones en los mecanismos de autofagia
- Disregulación en los sistemas de reconocimiento de agentes externos
- Cambios en la inmunidad innata
- Alteraciones de los sistemas efectores inmunológicos
- Cambios en los mecanismos adaptativos de regulación inmunológica

La **barrera epitelial intestinal** constituye una de las principales zonas de interacción de nuestro organismo con el exterior, así como con la microbiota intestinal. Esta barrera, a pesar de estar compuesta por una línea única de enterocitos y colonocitos se encarga de importantes funciones como la secreción de moco y péptidos antimicrobianos, liberación de citoquinas o reconocimiento de

patrones moleculares de agentes externos, lo que le confiere un papel esencial en la fisiopatología de la EII.

La **autofagia** comprende una serie de mecanismos celulares encargados principalmente del “reciclaje celular” además del reconocimiento y procesamiento de moléculas procedentes de agentes microbianos externos, con el objetivo de que estos se puedan recuperar y así conseguir recuperarlos formando nuevas moléculas y estructuras celulares. Su actividad, y por lo tanto sus alteraciones, son relevantes ya que influyen en la señalización de citoquinas y la defensa antibacteriana (Lassen, Kuballa et al. 2014, Gomollón, Hinojosa et al. 2019). Su relevancia se demuestra al observar que ciertas variantes genéticas en alguna de las proteínas principales del proceso de autofagia, en concreto el polimorfismo T300A del gen ATG16L1, confiere un mayor riesgo de EC y está relacionada con alteraciones a nivel de las células de Paneth (Cadwell, Liu et al. 2008). A pesar de que esta variante es la principal, se han descrito hasta otras 12 variantes que pueden tener relevancia en la EII (Lassen and Xavier 2017).

El sistema inmune dispone de **sistemas de reconocimiento de agentes externos** que tratan de identificar patrones moleculares comunes de los múltiples microorganismos que se encuentran habitualmente en contacto con la superficie mucosa gastrointestinal. Las principales vías que se han identificado en la fisiopatología de la EII implican a los Toll like receptors (TLR) dentro de los receptores extracelulares y el NOD2 entre los mecanismos intracelulares.

La **inmunidad innata** comprende una primera barrera esencial en el reconocimiento y control de patógenos, y sus posibles alteraciones se han asociado a diversas patologías. Su papel principal consiste en mantener la homeostasis con

el medio externo, de forma que se genere una respuesta inmune únicamente frente a los agentes realmente nocivos. En la EII los macrófagos y las células dendríticas muestran un perfil proinflamatorio con la sobreexpresión de receptores y citoquinas, lo que favorece la perpetuación del proceso inflamatorio (Bernardo, Chaparro et al. 2018).

Dado que el papel de las múltiples alteraciones es variable según si se analizan en la CU o la EC, a continuación, realizamos una aproximación a las más relevantes en ambas patologías.

### **Colitis ulcerosa**

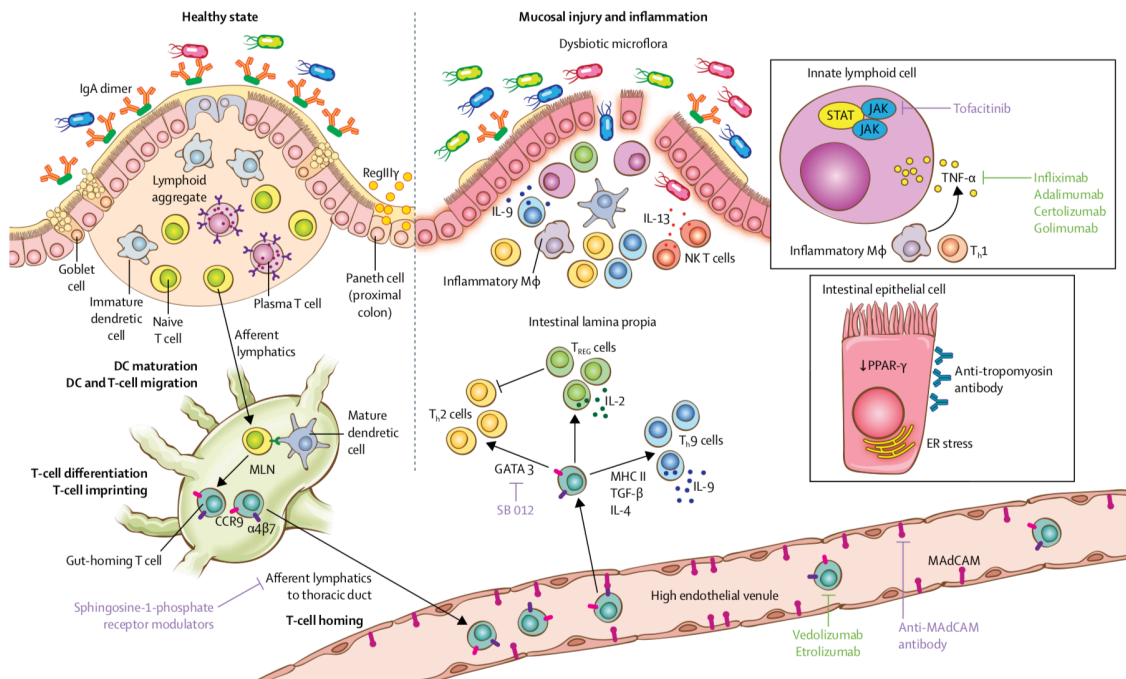
Dentro de las diferentes alteraciones observadas en la CU, los cambios en la barrera epitelial y en la mucosa intestinal parecen ser los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en esta enfermedad. La expresión del receptor gamma de proliferadores peroxisómicos activados (PPAR- $\gamma$ ), un modulador negativo de la inflamación mediada por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa\beta$ ), está disminuido en los colonocitos de los pacientes con CU, lo que orienta un posible papel en la aparición de la enfermedad (Jiang, Ting et al. 1998, Dubuquoy, Jansson et al. 2003). Además de esto, se han observado también autoanticuerpos, como los dirigidos frente a la tropomiosina asociada a los colonocitos, aunque estos hallazgos son insuficientes para sugerir un claro origen autoinmune de la CU (Geng, Biancone et al. 1998). Otras alteraciones se encuentran en los factores trefoil, una familia de proteínas relacionadas con las células caliciformes y que se producen en respuesta al daño de la mucosa intestinal, se han observado también en la CU (Podolsky and Isselbacher 1984,

Mashimo, Wu et al. 1996), y se han relacionado con la capacidad de alcanzar la curación de la mucosa (Srivastava, Kedia et al. 2015).

La expresión de receptores TLR2 y TLR4 se encuentran aumentados en los colonocitos y en la *lamina propria* de pacientes con CU, aunque se desconoce si estos cambios son primarios, y por lo tanto relacionados con la causa de la enfermedad, o una consecuencia de otras alteraciones (Hausmann, Kiessling et al. 2002). Otros hallazgos comprenden el infiltrado inflamatorio de neutrófilos en la mucosa intestinal y a nivel de las criptas, así como la expresión en las células dendríticas de moléculas coestimuladoras que contribuyen a desencadenar una respuesta inmune anómala tras la disrupción de la barrera intestinal. Dentro de sus funciones principales, estas células pueden metabolizar la vitamina A para producir ácido retinoico e inducir así la expresión de integrina  $\alpha 4\beta 7$  y de receptor de quimiocinas C-C tipo 9 tanto en linfocitos T como B ubicados en las placas de Peyer intestinales. De esta manera, estos linfocitos, que pasarán a la circulación sistémica, podrán unirse a sus respectivos ligandos (MAdCAM-1 y CCL25, respectivamente) y así extravasarse posteriormente hacia a la mucosa intestinal. A pesar de que no se han descrito alteraciones específicas en los mecanismos de migración leucocitaria, ya disponemos de terapias eficaces dirigidas frente a este proceso.

Otros tipos celulares como las células linfoides innatas (ILC) parecen tener también un papel importante en el desarrollo de la CU, en concreto las ILC-3. En estos pacientes se encuentran células de este tipo con un perfil de citoquinas asociado a las ILC-3 como son la interleukina (IL)-17A y IL-22, además de otros

factores de transcripción (RORC, AHR y receptores de citoquinas como el IL-23R (Geremia, Arancibia-Carcamo et al. 2011).



**Figura 2.** Principales alteraciones inmunológicas en la colitis ulcerosa

Extraído de Ungaro, Lancet 2017 (Ungaro, Mehandru et al. 2017)

Clásicamente se ha considerado que las alteraciones inmunológicas en la CU tenían un perfil determinado de linfocitos T helper (Th), pero en los últimos años diferentes hallazgos han mostrado que estos cambios son en realidad más complejos y afectan también a otras subpoblaciones linfocitarias. Entre ellas destaca una subpoblación de linfocitos descrita recientemente (Th9) y que se identifica gracias a la expresión de PU.1 (Matusiewicz, Iwanzak et al. 2018). Estos linfocitos se originan tras la estimulación de los linfocitos Th0 por antígenos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II en la presencia

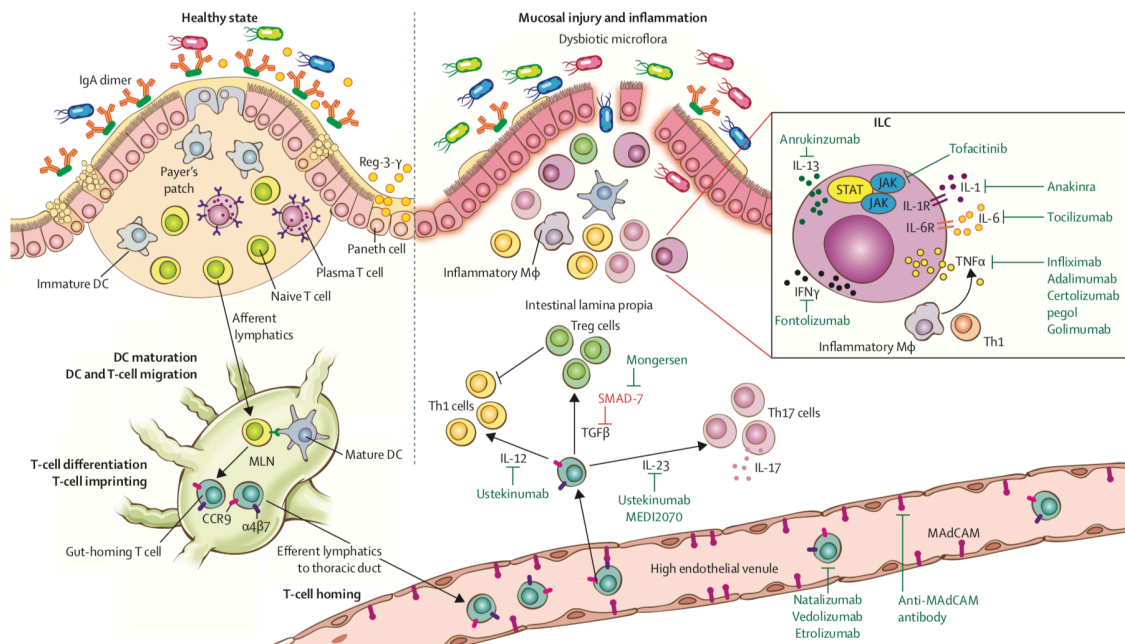
de citoquinas como el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y la IL-4. Estos linfocitos producen IL-9, la cual tiene un efecto anti-apoptótico y estimulador de los linfocitos, estimulando de esta manera la protección contra parásitos y la inmunovigilancia de tumores, pero como contrapartida favorece la perpetuación de la inflamación crónica en procesos autoinmunes y alérgicos (Matusiewicz, Iwanczak et al. 2018).

### **Enfermedad de Crohn**

Al igual que en la CU, la EC está causada por una combinación de múltiples factores y con una gran variabilidad interindividual de todos ellos, incluyendo la susceptibilidad genética, factores ambientales y microbiota intestinal, lo que condiciona una respuesta inmune alterada y una alteración de la función de barrera del epitelio intestinal (Torres, Mehandru et al. 2016).

El epitelio intestinal, al igual que en la CU, tiene un papel importante en el origen de la EC. Determinadas alteraciones de la capa mucosa intestinal, como la que se ha observado secundaria a algunos emulsionantes de la dieta (Chassaing, Koren et al. 2015) o por mutaciones en MUC2 (Boltin, Perets et al. 2013), pueden condicionar un aumento de la translocación bacteriana. Dentro de este proceso, los mecanismos de autofagia del epitelio intestinal están implicados en el control de la diseminación de estas bacterias, ya que activan los mecanismos de defensa frente a fragmentos intracelulares de peptidoglicanos bacterianos a través de la transcripción de genes asociados a NF- $\kappa$ B y MAPK (Levine, Mizushima et al. 2011, Benjamin, Sumpter et al. 2013). La influencia de este proceso se ha observado al encontrar determinadas mutaciones, como ATG16L1 y IRGM, que se han

identificado como factores de riesgo relevantes para el desarrollo de EC (Jostins, Ripke et al. 2012).



**Figura 3.** Principales alteraciones inmunológicas en la enfermedad de Crohn

Extraído de Torres, Lancet 2016 (Torres, Mehandru et al. 2016)

Dentro de la respuesta inmune innata se han descrito también alteraciones en múltiples poblaciones celulares. Las células dendríticas, dentro de su labor de presentación de antígenos, muestran un perfil activado con expresión de TLR2 y TLR4 junto con moléculas coestimuladoras. Las ILC aquí también tienen un papel esencial en el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial intestinal. Estas células responden habitualmente a diferentes estímulos como microorganismos o antígenos lumbales que pueden proceder de la dieta con la secreción de factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , IL-17, IL-22 e interferón (IFN)- $\gamma$ . Dentro de los diferentes subtipos, se ha encontrado un aumento de las ILC-1 ubicadas en el epitelio y la *lamina propria* del íleon de pacientes con EC (Bernink,

Peters et al. 2013). Por otro lado, en biopsias colónicas de pacientes con EC se ha observado una mayor expresión de citoquinas asociadas a las ILC-3 como la IL-17A, IL-22, RORC, AHR e IL23R (Geremia, Arancibia-Carcamo et al. 2011), asociado a una reducción en la IL-22 (Bernink, Peters et al. 2013). Otro componente importante de la inmunidad innata a nivel intestinal en estos pacientes comprende a las células de Paneth, en las que se han observado alteraciones en la secreción de determinadas proteínas antimicrobianas secundarias a ciertas alteraciones genéticas (NOD2, ATG16L1, LRRK2, XBP1, IRGM) (Ouellette 2010). Dentro de los linfocitos CD4, los Th1 y Th17 son los predominantes en pacientes con EC, y están relacionados habitualmente con la respuesta inmunológica frente a bacterias y hongos (Hansen 2015).

A pesar de que los linfocitos B han sido menos estudiados en la EC, múltiples anticuerpos, especialmente antimicrobianos se han encontrado elevados en estos pacientes, incluso años antes del desarrollo de enfermedad sintomática (van Schaik, Oldenburg et al. 2013, Choung, Princen et al. 2016). Además de esto, existe también un aumento de células plasmáticas en la *lamina propria* intestinal, así como una producción preferente de determinadas inmunoglobulinas como la IgG e IgA monomérica (Brandtzaeg, Carlsen et al. 2006).

### **Factores genéticos**

La influencia de la predisposición genética en la EII se observa en el hecho de que la presencia de un familiar con la enfermedad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EII (Borren, Conway et al. 2018), encontrándose un 12% de familiares afectados en los pacientes con EII (Moller, Andersen et al. 2015).



En la CU se han estudiado diferentes alteraciones genéticas que pueden estar involucradas en su fisiopatología, siendo las principales aquellas localizadas en  $TNF\alpha$ , MDR1 y los TLR (Sarlos, Kovesdi et al. 2014). El  $TNF\alpha$ , con un papel esencial en el proceso inflamatorio, es uno de los más descritos tanto en la EII como en otros trastornos inmunomediados como el asma, psoriasis o artritis reumatoide (AR). Sus diferencias, como las de algunas citoquinas como IL-10, IL-18 e IL-23 (Sarlos, Kovesdi et al. 2014), podrían explicar algunas diferencias en la incidencia de la enfermedad en diferentes poblaciones, la aparición de complicaciones o la respuesta a algunos de los tratamientos.

El componente genético de la EC parece ser mayor que en la CU (Moller, Andersen et al. 2015). Las funciones de los principales genes asociados a la EC están relacionadas habitualmente con la detección de patógenos bacterianos y diferentes alteraciones en la inmunidad innata, así como la función de los linfocitos Th17 (NOD2, ATG16L1, LRRK2, IRGM, IL23R, HLA, STAT3, JAK2) y del moco intestinal (MUC2) (Jostins, Ripke et al. 2012, McGovern, Kugathasan et al. 2015). De todas formas, sólo un 13% del componente hereditario de la enfermedad se puede explicar por factores genéticos, por lo que esto resalta el papel de otros aspectos como el ambiente y los cambios epigenéticos (Huang, Haritunians et al. 2015). Además de esto, los estudios genéticos no han encontrado una clara asociación con la localización de la enfermedad, salvo el NOD2 y la localización ileal, a pesar de que algunos estudios han asociado las mutaciones del gen NOD2 con un mayor riesgo de cirugía, por lo que en el momento actual no se incluyen en la práctica clínica dado su limitado valor en el diagnóstico e implicaciones sobre la historia natural de la enfermedad (Barreiro-de Acosta and Pena 2007, Torres and Colombel 2016).

## **Microbiota intestinal**

En la CU se han observado cambios tanto cuantitativos como cualitativos en la composición de la microbiota intestinal. Estos cambios consisten principalmente en una disminución de la diversidad, una menor estabilidad en la composición a lo largo del tiempo y una sobreexpresión de determinadas especies, junto con un aumento del número de bacterias adheridas a la mucosa colónica (Swidsinski, Ladhoff et al. 2002), lo que está favorecido por cambios en el moco intestinal (Swidsinski, Loening-Baucke et al. 2009). En el colon de pacientes con CU activa existe una reducción de especies anaerobias como *Bacteroides*, *Eubacteria* o *Lactobacillus* (Ott, Musfeldt et al. 2004). Otro aspecto característico es la menor diversidad bacteriana de la microbiota de los pacientes con CU, unido a la inestabilidad a lo largo del tiempo (Martinez, Antolin et al. 2008, Lepage, Hasler et al. 2011). Más allá de estos cambios se han encontrado bacterias concretas como *Faecalibacterium prausnitzii* que parecen jugar un papel muy importante en la fisiopatología de la CU (Sokol, Seksik et al. 2009).

En la EC se han observado también cambios en la microbiota intestinal, e incluso parece que el papel del *Faecalibacterium prausnitzii* en esta enfermedad podría ser mayor que en la CU (Cao, Shen et al. 2014). Al igual que en la CU, la diversidad bacteriana parece estar también reducida en los casos de EC activa, en este caso también a expensas de especies anaerobias (Ott, Musfeldt et al. 2004). Esta menor diversidad parece estar condicionada en mayor medida a expensas de la complejidad del *phylum Firmicutes*, asociado a un aumento de *Enterococcus*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* y *Listeria* (Kang, Denman et al. 2010). Además, se ha observado un aumento relativo de *Enterobacteria*, a

expensas de *Escherichia coli*, y especialmente en aquellas zonas de mucosa colónica con cambios inflamatorios. Dado que presenta unas características propias se ha designado como *Escherichia coli* entero-invasiva, dado que tiene la capacidad de adherencia al epitelio colónico y de replicarse dentro de los macrófagos, a los que accede gracias a su migración a través de la mucosa (Rolhion and Darfeuille-Michaud 2007).

A pesar de los avances en el conocimiento de la microbiota, existen importantes limitaciones ya que gran parte de las bacterias son difíciles de cultivar o no se conocen por completo. Además, resulta difícil definir el papel exacto de la microbiota en esta patología, ya que podría actuar como un agente intermedio entre algunos factores como la dieta, la polución o la exposición a otros agentes infecciosos y mantener la relación con la homeostasis intestinal dentro de una predisposición genética individual (Somineni and Kugathasan 2019).

## **Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal**

Actualmente se considera que la EII es una enfermedad de origen multifactorial en la que confluyen gran cantidad de factores de riesgo (Ananthakrishnan 2015). Teniendo en cuenta que la enfermedad apareció principalmente a partir de la primera mitad del siglo XX parece que los aspectos epidemiológicos, especialmente aquellos relacionados con el desarrollo industrial y patrones de vida considerados occidentales, han tenido gran influencia sobre su aparición y expansión a nivel mundial (Kaplan and Ng 2016, Kaplan and Ng 2017). El primer caso de EC se describió en el siglo XIX por Wilks y Moxon (Wilks and Moxon 1875), pero no se publicó la primera serie hasta el siglo XX por Burril Bernard Crohn (1884-1983),

en la que se describió una cohorte de 14 casos con una ileítis regional (Crohn, Ginzburg et al. 1952). A pesar de que la mayor aportación al trabajo la habían realizado Ginzburg y Oppenheimer con 12 casos, el estudio se le había ofrecido inicialmente a A.A. Berg, el cirujano responsable de los pacientes, el cual rechazó colaborar al no haber estado involucrado inicialmente en el proyecto (Ginzburg 1986). En un intento de aumentar el número de casos, los autores se pusieron en contacto con B.B. Crohn, pero sólo tuvieron noticias del trabajo una vez este ya había sido publicado y con el nombre de Crohn en primer lugar (Ginzburg 1986). No se conocen los motivos reales del epónimo de la enfermedad ni el orden de los autores propuesto inicialmente, ya que las normas editoriales en ese momento recogían los autores en orden alfabético de su apellido (Kirsner 1997). No está claro cuándo se realizó la primera descripción de la CU, pero existen descripciones de casos de diarrea crónica en civilizaciones griegas de hace miles de años e incluso Hipócrates (460-370 A.C) llegó a discutir posibles causas de la diarrea (Lim and Wallace 2004). La presencia de inflamación intestinal tomó mayor relevancia a comienzos del siglo XIX con teorías realizadas por François-Joseph-Victor Broussais (1772-1838) y John Brown (1810-1882) gracias al uso del microscopio (Broussais 1969). A pesar de estos avances, no fue hasta 1909 cuando la Royal Society of Medicine de Londres discutió los hallazgos de hasta 300 casos descritos hasta el momento (Allchin 1909).

Desde entonces, la incidencia creciente tanto de la EC como de la CU han seguido un curso paralelo a la industrialización de los países, ya que con ella además sus poblaciones han adquirido unos hábitos que afectan a todos los ámbitos de la vida. Esta tendencia se había descrito hasta ahora en los países occidentales, pero en los últimos años se ha observado un aumento dramático en el número de casos de EII

en muchos países en desarrollo de Asia, África y América del Sur (Molodecky, Soon et al. 2012, Kaplan and Ng 2017, Ng, Shi et al. 2018, Kotze, Underwood et al. 2019). La incidencia de la enfermedad en las últimas décadas en Europa y Estados Unidos ha mostrado una estabilización (Ng, Shi et al. 2018), estimándose en un 0,3% de forma global en estos continentes actualmente, pero esta podría aumentar hasta un 0,9% en 2025 basado en las estimaciones realizadas con datos de países como Canadá (Ng, Shi et al. 2018). A pesar de la estabilización de la incidencia, estos continentes son actualmente los que muestran una mayor prevalencia, pero en los países en desarrollo observamos proporcionalmente los mayores aumentos en la incidencia (Kaplan and Ng 2017). Al tratarse de una enfermedad con alta morbilidad pero con una baja mortalidad debemos esperar que en los próximos años la EII suponga un grave problema de salud pública especialmente en países con una gran población como China e India (Kaplan and Ng 2017). Este aspecto, unido con el envejecimiento general de la población, conllevará un aumento de casos complejos debidos a la larga evolución de la enfermedad y la comorbilidad de los pacientes. La situación global en el futuro de la enfermedad puede esperarse que afecte a una población más envejecida en los países industrializados, mientras que en los países en vías de desarrollo predomine en una población más joven. El aumento progresivo de la incidencia de la enfermedad, junto con las características epidemiológicas propias que tenga en cada país, hace que nos veamos obligados a crear estrategias capaces afrontar esta enfermedad ya que se estima que la prevalencia alcance a millones de personas en todo el mundo si continúa la tendencia actual (Kaplan and Ng 2017). Con los resultados de importantes estudios de incidencia realizados recientemente en nuestro entorno (Chaparro, Barreiro-de Acosta et al. 2019) se ha calculado que la incidencia global de la EII en

España es de 14.3 casos/10<sup>5</sup> personas-año, siendo de 7.1 para la CU, de 6.5 para la EC y de 0.7 para la EII-I, lo que muestra el importante impacto de esta patología en nuestra sociedad, y permitirá planificar estrategias de asistencia a estos pacientes en el futuro.

### **Factores de riesgo ambientales**

Se han descrito un gran número de factores ambientales que podrían estar relacionados con el desarrollo esta enfermedad. De todas formas, los estudios realizados en este campo se ven habitualmente limitados por la propia historia natural de la enfermedad, su complejidad y el largo período de latencia de los diferentes factores de riesgo.

Dentro de los principales factores ambientales cabe destacar inicialmente el hábito tabáquico. La descripción inicial de Harries et al. se centró en la menor proporción de pacientes con CU que eran fumadores en comparación con el grupo control (Harries, Baird et al. 1982). Posteriormente, esta influencia se ha confirmado en la cohorte prospectiva de enfermeras (Nurses' Health Study), en la que el riesgo de desarrollar CU aumentaba en los 2 a 5 años tras la suspensión del hábito tabáquico y se mantenía elevado en los siguientes 20 años (Higuchi, Khalili et al. 2012). Para la EC se ha estimado que el riesgo asociado al consumo activo de tabaco también está aumentado (OR 1,76; IC 95% 1,40-2,22). A pesar de que se ha considerado que el tabaco es un importante factor de riesgo, su efecto no parece consistente en todas las poblaciones estudiadas. Su efecto podría variar según la cohorte estudiada, lo que sugiere que existe una interacción del hábito tabáquico sobre los factores genéticos u otros factores ambientales (Odes, Fich et al. 2001, Cosnes,

Nion-Larmurier et al. 2004). En la línea de estos hallazgos, otros estudios posteriores han confirmado un curso más agresivo de la EC (Cosnes, Carbonnel et al. 1996, Cosnes, Carbonnel et al. 1999, Lakatos, Szamosi et al. 2007, Cosnes 2008), y al contrario, el cese del hábito puede mejorarlo notablemente (Nunes, Etchevers et al. 2016). En cambio, en la CU se ha observado un mayor riesgo de recidiva clínica en el primer año tras el cese del hábito tabáquico (Cosnes 2004, Cosnes 2008).

Otro de los posibles factores más influyentes en la aparición y el curso de la enfermedad es la dieta (Khalili, Chan et al. 2018). Por un lado, la dieta es un factor esencial que condiciona la composición de la flora intestinal (Albenberg and Wu 2014). Además de esto, el patrón de dieta de los países industrializados se ha asociado a un mayor grado de inflamación en la mucosa intestinal al medirse mediante calprotectina fecal (Poullis, Foster et al. 2004). Del Nurses' Health Study se obtuvieron datos sobre un menor riesgo de EC en aquellas participantes con un mayor consumo de fibra, especialmente aquella proveniente de vegetales y frutas (Ananthakrishnan, Khalili et al. 2013). Otros factores, como la presencia de emulsificantes alimentarios también se han postulado como elementos que pueden promover la inflamación a nivel intestinal y el desarrollo de EII tanto en modelo animal (Chassaing, Koren et al. 2015) como en humanos (Roberts, Rushworth et al. 2013). Es posible que la dieta juegue un papel más relevante que las alteraciones genéticas en la EII (Hammer, Nielsen et al. 2016, Hammer, Lophaven et al. 2019), pero actualmente no existen estrategias que puedan implementarse para modificar claramente el riesgo de desarrollo de la enfermedad o su historia natural.

## **Factores epidemiológicos**

Dentro de los cambios de vida asociados a la industrialización se ha observado que puede existir una influencia en el riesgo de desarrollo de EII según el lugar de residencia, con un menor riesgo en aquellos de zonas rurales (Benchimol, Kaplan et al. 2017). Al analizar los resultados de los estudios publicados sobre este ámbito hay que tener en cuenta que los estudios se han llevado a cabo en poblaciones con unas características basales muy diversas, con una incidencia y prevalencia de la EII que difieren entre ellas y además en períodos diferentes.

Uno de los posibles factores relacionados con la urbanización y la situación geográfica es la polución. La exposición ambiental a contaminantes aéreos puede provocar a corto plazo un aumento de la permeabilidad intestinal y una respuesta inmune innata excesiva, mientras que la exposición crónica mantenida se asocia a una expresión de citoquinas pro-inflamatorias y alteraciones en la composición microbiana, aunque sólo se ha demostrado en modelos animales (Opstelten, Beelen et al. 2016). Esta hipótesis no se ha confirmado al analizar la posible relación de contaminantes ambientales específicos con el riesgo de EII, ya que los estudios no revelan unos datos concluyentes (Kaplan, Hubbard et al. 2010, Opstelten, Beelen et al. 2016).

La influencia de los factores ambientales puede analizarse mediante el estudio de poblaciones migratorias. En un estudio realizado en Reino Unido (Leicestershire) se observó una incidencia progresiva de CU a lo largo del tiempo en inmigrantes procedentes del sur de Asia (Probert, Jayanthi et al. 1992, Carr and Mayberry 1999). Esta influencia se ha estudiado también en personas nacidas en Cuba y que se han trasladado a vivir en Estados Unidos, en los que se observa un aumento de



la incidencia de EII y progresivamente a una edad cada vez más joven (Damas, Avalos et al. 2017). Estos hallazgos se han confirmado en nuestro entorno, haciendo especial mención al aumento de riesgo de CU en las poblaciones que emigran a países industrializados (Barreiro-de Acosta, Alvarez Castro et al. 2011).

## Aproximación diagnóstica habitual

### Anamnesis

En la práctica clínica destaca que los pacientes con sospecha de EII muestran una gran variabilidad en la forma de presentación de esta enfermedad, lo que supone un reto debido al amplio rango de edad de los pacientes que pueden verse afectados, así como la diversidad de síntomas, tanto a nivel del tracto digestivo como sus manifestaciones extraintestinales. Esto hace que, a pesar de establecer unos criterios para realizar la aproximación diagnóstica de forma general, estos deban adaptarse en gran medida a cada persona y en cada momento. Por otro lado, la dificultad en el diagnóstico de esta patología reside en que no existe un test diagnóstico definitivo que aporte una confirmación a modo de “*gold standard*”, por lo que clásicamente se ha considerado como referencia un conjunto de criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos que ayudan a establecer el diagnóstico en la práctica habitual (Lennard-Jones 1989). En general, la diarrea es el síntoma más frecuente en los pacientes con EII, aunque esta suele ir asociada de moco y/o sangre en las deposiciones (especialmente en la CU), deposiciones nocturnas, urgencia, tenesmo incontinencia y dolor abdominal (Gomollón, Hinojosa et al. 2019). El dolor abdominal suele localizarse en la fosa ilíaca derecha en los pacientes con EC y afectación del íleon terminal, mientras que los casos de

CU es habitual que predomine en la fosa ilíaca izquierda (Gomollón, Hinojosa et al. 2019). Otros síntomas como la fiebre, la pérdida de apetito o de peso y la astenia suelen asociarse a aquellos casos de una mayor gravedad o asociados a complicaciones de la enfermedad. Dadas las múltiples patologías que pueden asociarse a la EII, debe preguntarse siempre por la presencia de síntomas extraintestinales, especialmente por su mayor frecuencia sobre las que se presentan a nivel articular, ocular o cutáneo, así como las posibles complicaciones perianales.

### **Exploración física**

La anamnesis debe completarse con una exploración física completa, que incluya además el peso y talla del paciente. La exploración debe completarse con una exploración de la región perianal, en busca de complicaciones como la fístulas, fisuras o abscesos perianales, junto con un tacto rectal.

### **Determinaciones analíticas**

La disponibilidad actual para la realización de exploraciones complementarias obliga a la realización de al menos un estudio analítico de sangre y de heces en aquellos casos que sospechemos una EII. Todos estos pacientes deben ser evaluados al menos con un hemograma, pruebas de función hepática, proteína C reactiva (PCR), función renal y ferrocínica (Gomollón, Hinojosa et al. 2019). Además, en muchos casos, pero siempre en función de la sospecha clínica, esto deberá completarse con vitamina B12, ácido fólico, anticuerpos anti-transglutaminasa tisular, hormonas tiroideas, vitamina D, calcio y magnesio

(Gomollón, Hinojosa et al. 2019). Debe tenerse en cuenta que en los casos de CU leve-moderada y especialmente en aquellos con afectación más distal, los parámetros inflamatorios podrían encontrarse incluso normales a pesar de existir lesiones mucosas relevantes.

La analítica sanguínea debe completarse con un estudio de las heces que incluya un coprocultivo, determinación de parásitos y toxina de *Clostridium difficile*. Actualmente disponemos de un marcador fecal, la calprotectina, que constituye una herramienta de gran utilidad a la hora de determinar la presencia de lesiones endoscópicas en un cuadro digestivo de este tipo gracias a su alto valor predictivo negativo (Walker, Moore et al. 2018).

### **Exploraciones endoscópicas**

La endoscopia juega un papel esencial en el diagnóstico, manejo y seguimiento de la EII a lo largo de toda su historia natural (Annese, Daperno et al. 2013). Este tipo de exploraciones debe plantearse en todos los pacientes con sospecha de EII no complicada, siendo de elección la ileocolonoscopía con toma de biopsias (Annese, Daperno et al. 2013, Gomollón, Hinojosa et al. 2019). En ciertas situaciones esta no será la exploración a considerar inicialmente, como los casos de CU aguda grave, en los que debe plantearse únicamente una rectoscopia o rectosigmoidoscopia. Asimismo, en los casos de EC que se presenten con una obstrucción intestinal o un plastrón inflamatorio, esta tampoco sería la primera exploración a tener en cuenta. Debemos resaltar que las exploraciones endoscópicas únicamente permiten la valoración de la mucosa gastrointestinal, por lo que es habitual el uso de otras exploraciones de imagen complementarias para poder realizar una valoración

completa de la enfermedad, tanto en su extensión como la posible afectación transmural. Algunas características endoscópicas orientan al diagnóstico de CU o EC, pero ningún hallazgo endoscópico es específico de cada una de estas entidades. Además de esto, existen otros tipo de colitis no relacionados con la EII pero que podrían mostrar cambios inflamatorios en la endoscopia similares a esta patología, por lo que siempre deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial, siendo los más importantes (Annese, Daperno et al. 2013):

- Colitis infecciosa: aquellas como las producidas por *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter* pueden mostrar hallazgos similares a la CU, mientras que *Yersinia*, *Mycobacterium tuberculosis* y citomegalovirus pueden semejarse a una EC
- Colitis por fármacos
- Colitis isquémica
- Colitis actínica
- Colitis diverticular

Esta dificultad, unida a la complejidad de definir algunas de las lesiones, nos obliga a que utilicemos definiciones para cada uno de los hallazgos más habituales en estas exploraciones (**Tabla 1**). Las principales lesiones endoscópicas en la EII y sus definiciones se enumeran a continuación (Annese, Daperno et al. 2013):

**Tabla 1.** Definición de los principales hallazgos endoscópicos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Hallazgo	Definición
<b>Pérdida del patrón vascular</b>	Ausencia de visualización de los vasos submucosos
<b>Eritema</b>	Enrojecimiento de la mucosa colónica
<b>Granularidad</b>	Patrón reticular de la mucosa colónica con áreas de 0,5-1 mm con un fuerte reflejo de la luz
<b>Friabilidad y sangrado</b>	Sangrado en la luz intestinal o intramucoso antes o después de avanzar con el endoscopio
<b>Erosión</b>	Defecto mucoso menor de 3 mm de diámetro
<b>Úlcera aftosa</b>	Defecto mucoso de color blanquecino con bordes eritematosos (algunos autores lo consideran sinónimo de erosión)
<b>Úlcera</b>	Cualquier defecto mucoso de mayor profundidad a una erosión. El tamaño de la úlcera podrá dividirse en aquellas $\leq 5$ mm, 5-20 mm o $>20$ mm. La profundidad se divide en superficiales (sin bordes) o profundas (más allá de la <i>muscularis propria</i> ) en caso de un borde $>1$ mm
<b>Estenosis</b>	Disminución del calibre de la luz intestinal
<b>Pólipos post-inflamatorios</b>	Lesiones polipoideas, de tamaño habitualmente pequeño, superficie lisa y regular, que se encuentran localizados en áreas con inflamación previa
<b>Empedrado</b>	Aspecto de la mucosa colónica con nódulos sobreelevados que recuerdan a un pavimento romano

### Colitis ulcerosa

La colonoscopia en la CU permite encontrar ciertos hallazgos característicos, siendo los más importantes la presencia de cambios inflamatorios continuos desde el margen anal y que se extienden proximalmente de forma difusa, afectando a toda la circunferencia colónica. En la mucosa suele observarse con frecuencia una pérdida del patrón vascular submucoso, edema, friabilidad, erosiones, úlceras,

exudado y sangrado espontáneo. Además, es característico que el límite entre la mucosa afectada y la mucosa sana presente un límite abrupto y bien delimitado, especialmente en aquellos casos con afectación distal. Es posible encontrar lesiones sugestivas de una CU en ausencia de afectación del recto, siendo este hallazgo más frecuente en niños, pacientes con tratamiento por vía rectal o en los casos que existe una colangitis esclerosante primaria asociada (Annese, Daperno et al. 2013). En algunos casos con afectación distal pueden observarse cambios inflamatorios aislados a nivel de la mucosa periapendicular, lo que se denomina parche apendicular, y se ha descrito en hasta tres de cada cuatro pacientes con proctitis o colitis izquierda. La relevancia de este hallazgo radica en que se ha descrito un mayor riesgo de progresión proximal en estos pacientes (Anzai, Hata et al. 2016), aunque su valor pronóstico aún resulta un aspecto controvertido (Park, Loftus et al. 2014). En aproximadamente un 20% de los pacientes con pancolitis pueden encontrarse cambios inflamatorios a nivel ileal (Haskell, Andrews et al. 2005, Goldstein and Dulai 2006), lo que se ha relacionado con un curso refractario de la enfermedad (Abdelrazeq, Wilson et al. 2005).

La descripción de los hallazgos puede resultar complicada en algunos casos, a lo que debe sumarse la variabilidad que puede existir en función del examinador. Por este motivo se han desarrollado múltiples índices endoscópicos con el objetivo de uniformizar la forma de describir los hallazgos y graduar la gravedad de las lesiones (Vuitton, Peyrin-Biroulet et al. 2017). Aunque el índice de Mayo constituye el más utilizado en la práctica diaria y dispone de un subíndice endoscópico (Schroeder, Tremaine et al. 1987), tiene importantes limitaciones y no está validado. Disponemos de otros índices entre los que destaca el Ulcerative Colitis Index of Severity (UCEIS) (**Tabla 2**), basado en la graduación de tres

aspectos (patrón vascular, sangrado y presencia de erosiones o úlceras). Además de estar validado, este índice permite reducir en gran medida la variabilidad interobservador, por lo que constituye un gran avance en la evaluación endoscópica de los pacientes con CU (Travis, Schnell et al. 2012).

**Tabla 2.** Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

Puntuación	Definiciones
<b>Patrón vascular</b>	
0	Patrón vascular normal
1	Obliteración parcial del patrón vascular
2	Desaparición completa del patrón vascular
<b>Sangrado</b>	
0	Ausencia de sangrado
1	Sangrado leve en la superficie de la mucosa que puede lavarse
2	Pequeña cantidad de sangrado en la luz intestinal
3	Sangrado abundante en la luz o sangrado activo mucoso
<b>Erosiones y úlceras</b>	
0	Ausencia de erosiones o úlceras
1	Defectos mucosos $\leq 5$ mm
2	Defectos mucosos superficiales $>5$ mm
3	Úlceras profundas (borde sobreelevado)

### Enfermedad de Crohn

Los hallazgos endoscópicos en la EC comienzan con la presencia de úlceras aftosas, que son consecuencia de la expansión de los folículos linfoides que penetran en la mucosa, su distribución es parcheada y tienen mucosa normal entre ellas. Posteriormente, estas lesiones progresan hasta conformar úlceras de mayor tamaño, longitudinales, que se hacen profundas y adquieren un aspecto en

“sacabocados”. Al sumarse el edema en estas áreas, esto le confiere habitualmente un aspecto en empedrado característico. Estas lesiones pueden llegar a confluir apareciendo ulceraciones de gran tamaño, habitualmente lineales, serpiginosas, y es frecuente observar que siguen el eje del intestino. En algunos casos puede observarse, ya en el momento del diagnóstico, la presencia de estenosis o trayectos fistulosos.

La localización más frecuente en donde se pueden encontrar lesiones es la región ileocecal (40%), seguido de la ileal (30%) y con menor frecuencia una afectación exclusivamente colónica (15-30%) (Gomollón, Hinojosa et al. 2019).

## **Histología**

Para el diagnóstico de la CU y la EC, la guías de la ECCO recomiendan la realización de una ileocolonoscopía con un mínimo de dos biopsias en al menos cinco segmentos intestinales (íleon, colon ascendente, colon transversal, colon descendente, sigma y recto) (Annese, Daperno et al. 2013, Magro, Langner et al. 2013). A continuación, se recogen las alteraciones histológicas más características de ambas patologías.

## **Colitis ulcerosa**

En la CU pueden encontrarse algunas características macroscópicas asociadas con más frecuencia a esta enfermedad (Magro, Langner et al. 2013):

- Distribución de la afectación inflamatoria en el colon y recto
- El íleon se encuentra respetado, salvo en aquellos casos de ileítis por reflujo



- El colon izquierdo se encuentra afectado con mayor frecuencia que el derecho
- La distribución de la inflamación es difusa y continua
- Es habitual la formación de pseudopólipos
- Es frecuente encontrar atrofia de la mucosa colónica
- No es habitual encontrar engrosamiento de la pared intestinal o la denominada “grasa trepadora”

La CU tiene también ciertas características microscópicas características que deben diferenciarse de otros tipos de colitis (Gomollón, Hinojosa et al. 2019):

- **Distorsión de la arquitectura criptica:** consiste en la pérdida de la estructura habitual de las criptas con pérdida del paralelismo, estando acortadas, ramificadas o en forma de brotes, con mayor separación entre ellas en la *lamina propria*. Estos hallazgos pueden encontrarse también en casos de EC, isquemia crónica, infección por *Clostridium difficile* o en la fase de curación de la enfermedad injerto contra huésped.
- **Infiltrado inflamatorio:** es habitual que tenga un predominio linfoplasmocitario, de distribución difusa y una densidad homogénea. Es característico de esta patología observar una plasmocitosis basal, definida como la presencia de células plasmáticas distribuidas en banda en la *lamina propria* que separa los fondos de las criptas de la muscular de la mucosa.
- **Neutrófilos:** su presencia traduce la presencia de actividad de la enfermedad. Es característico que se encuentren en el epitelio glandular (criptitis) o en la luz glandular (microabsceso críptico), y en menor medida en la *lamina propria*.

- **Alteraciones epiteliales:** incluyen los cambios como el aplanamiento, la presencia de erosiones y úlceras, así como la disminución de la mucosecreción (definida como la disminución del número de células caliciformes o del contenido mucoide intracelular) y la metaplasia de células de Paneth, que consiste en la aparición de estas células en el colon izquierdo. Pueden observarse granulomas criptolíticos, debidos a la rotura de las criptas, que libera moco en la *lamina propria* y genera una reacción inflamatoria.
- Presencia de **pseudopólipos** inflamatorios

### Enfermedad de Crohn

Dentro de las características macroscópicas asociadas con más frecuencia a la EC cabe destacar las siguientes (Magro, Langner et al. 2013):

- Puede afectar a cualquier área del tracto digestivo
- El íleon terminal se encuentra afectado con frecuencia
- En el colon es habitual una afectación del colon derecho
- Las lesiones se encuentran distribuidas de forma segmentaria y parcheada
- El tipo de lesiones más habituales son las aftas y las úlceras lineales, longitudinales y profundas
- Es poco frecuente encontrar pseudopólipos
- Es relativamente frecuente encontrar lesiones penetrantes intestinales como abscesos o fístulas
- La pared gastrointestinal afectada se encuentra habitualmente engrosada y con una afectación transmural

- Se encuentra con frecuencia la característica “grasa trepadora”

La lesión histológica más característica de la EC es la inflamación transmural con un infiltrado linfoplasmocitario con participación de agregados y folículos linfoides, especialmente en la submucosa y a lo largo del límite externo de la *muscular propria*. Las lesiones precoces suelen ser en forma de aftas, que comienzan como una pérdida del epitelio sobre folículos linfoides acompañada de un infiltrado de neutrófilos (Gomollón, Hinojosa et al. 2019). La difusión de los neutrófilos desde el fondo de las criptas, sumado a la necrosis del epitelio y exudado, produce microabscesos sobre los folículos linfoides, que erosionan y ulceran la mucosa. Las úlceras son habitualmente longitudinales, profundas, de bordes engrosados, recubiertas de tejido de granulación, siendo frecuente encontrar mucosa normal entre las úlceras, que muestran habitualmente una distribución parcheada a lo largo de los segmentos afectados. El engrosamiento parietal es fruto de la fibrosis, hipertrofia de la muscular de la mucosa, muscularización de la submucosa, hipertrofia de los paquetes nerviosos y de la presencia de focos inflamatorios alrededor de los nervios y vasos linfáticos. Al igual que en la CU, la presencia de actividad se encuentra marcada por la presencia de neutrófilos que pueden estar incluidos dentro de un infiltrado linfoplasmocitario.

Otra de las lesiones características de la enfermedad es la presencia de granulomas, constituidos por al menos cinco histiocitos o macrófagos epitelioides agrupados, a menudo acompañados de otras células inflamatorias, con o sin células gigantes, y sin necrosis asociada. Estos granulomas pueden verse tanto en zonas

sanas como en aquellos con otros signos inflamatorios, y se encuentran con más frecuencia en la submucosa y en los pacientes de menor edad.

### **Programa de cribado de cáncer colorectal en País Vasco**

El programa de cribado de cáncer colorectal en el País Vasco (España) se implantó en 2009 y está dirigido a las 578.546 personas entre los 50 a 69 años de edad que residen en esta comunidad, que cuenta con una población total de 2.188.985 millones de habitantes (Instituto Nacional de Estadística, 2014). En este programa se envían invitaciones desde Atención Primaria de forma individual y que incluyen un kit de SOH inmunoquímico (FIT; OC-Sensor, Eiken Chemical Co., Tokio, Japón). Los pacientes deben recoger la muestra en su domicilio con las instrucciones que se aportan junto con la invitación y entregar el dispositivo de recogida en su ambulatorio. El análisis de las muestras del test de SOH se realiza de forma centralizada en los laboratorios de referencia de cada área. En aquellas personas con un resultado positivo en el test de SOH (punto de corte 20 µg hemoglobina/gramo heces) se indica la realización de una colonoscopia completa con sedación dentro del primer mes tras el resultado del SOH. A aquellas personas con un resultado negativo en el test de SOH se les vuelve a invitar a participar de la misma manera pasados 2 años.

Dentro del programa, el personal de Atención Primaria tiene un papel central en el proceso realizando la recogida de las muestras, la información al paciente del resultado del SOH, la solicitud de la colonoscopia en los casos indicados, la entrega del consentimiento informado de la exploración y de la explicación de la preparación para la misma. Dentro de la Atención Especializada las

responsabilidades son la realización de las colonoscopias, el procesamiento de las muestras obtenidas (Anatomía Patológica y/o Microbiología) y remitir el informe de la exploración al centro solicitante. Asimismo, dentro el Servicio de Aparato Digestivo de cada centro de referencia, se revisan los resultados de todas las colonoscopias junto con el informe anatomopatológico, emitiéndose unas recomendaciones para el seguimiento según un protocolo previamente establecido. Dicho protocolo está basado en las recomendaciones europeas de calidad en el diagnóstico y cribado del cáncer colorectal (European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa et al. 2013) y en la guía española de calidad en la colonoscopia de cribado de cáncer colorectal (Jover 2011). Los hallazgos se codifican dentro de una clasificación preestablecida:

- Colonoscopia normal o presencia de pólipos hiperplásicos
- Adenoma de riesgo bajo
- Adenoma de riesgo medio
- Adenoma de riesgo alto
- Cáncer colorectal
- Patología relevante no neoplásica

Durante la primera ronda del programa de cribado, realizada entre 2009 y 2013 con un 91% de cumplimiento y tras un 7% de test de SOH positivos, se observaron los siguientes hallazgos tras la realización de 23.567 colonoscopias (**Tabla 3**):

**Tabla 3.** Hallazgos de la primera ronda del programa de cribado

<b>Frecuencia</b>	<b>Hallazgo</b>
43%	Adenoma de riesgo medio o alto
32%	Colonoscopia normal o pólipos hiperplásicos
16%	Adenoma de riesgo bajo
6%	Cáncer colorectal
3%	Patología relevante no neoplásica

Toda la información generada durante este proceso se registra en la historia clínica electrónica del paciente. Además, todos los resultados de las exploraciones realizadas dentro de este programa se codifican por personal entrenado según el informe endoscópico y el informe de Anatomía Patológica en una base de datos electrónica independiente.

## **Fase preclínica en enfermedades mediadas inmunológicamente**

### **Artritis reumatoide**

La AR constituye una de las principales enfermedades inmunomediadas, gracias a lo cual disponemos de abundante información sobre su fisiopatología e historia natural. Además, se han descrito extensamente las características de algunos autoanticuerpos que están asociados a la enfermedad y que pueden detectarse en la práctica clínica. La AR tiene similitudes con la EII tanto en su fisiopatología como historia natural, compartiendo incluso múltiples de los fármacos utilizados en su tratamiento, lo que permite plantear hipótesis de trabajo.

En una población con una alta incidencia de AR (indios Pima) se estudiaron la tasa de positividad y los niveles de anticuerpos de tipo factor reumatoide (FR) de forma bienal y el posible desarrollo de AR (del Puente, Knowler et al. 1988). En esta población se observó que la positividad del FR y unos niveles más altos de anticuerpos se asociaban a un mayor riesgo de AR. Estos hallazgos se confirmaron posteriormente en un estudio llevado a cabo en Reino Unido durante 5 años sobre una cohorte de 370 familiares de primer grado de pacientes con AR (Silman, Hennessy et al. 1992). Parece que los autoanticuerpos también presentan algunas modificaciones en los epítomos a lo largo de la fase preclínica, lo que ilustra los posibles cambios inmunológicos que ocurren de forma progresiva hasta la aparición de los primeros síntomas (Sokolove, Bromberg et al. 2012).

En el Studies of the Etiology of Rheumatoid Arthritis (SERA) (Kolfenbach, Deane et al. 2009) se ha podido observar que los familiares con un resultado positivo en las determinaciones de anticuerpos (FR y/o anti-péptico citrulinado cíclico [CCP]) presentan también una elevación de ciertas citoquinas o quimiocinas como la IL-2, IL-6, IL-9, factor estimulante de colonias e IFN- $\gamma$ . (Hughes-Austin, Deane et al. 2013). En una aproximación muy interesante a esta fase de la AR, van de Sande et al. evaluaron la presencia de alteraciones histológicas o radiológicas en la sinovial de sujetos con autoanticuerpos positivos pero que se encontraban asintomáticos (van de Sande, de Hair et al. 2011). Estos investigadores no observaron cambios inflamatorios a nivel histológico o radiológico, por lo que se ha propuesto que los antígenos que desencadenan la AR puedan encontrarse en otros órganos diferentes a las articulaciones como el pulmón o el tracto digestivo (Demoruelle, Deane et al. 2014).

Por lo tanto, con la evidencia disponible actualmente en relación a la AR preclínica hemos podido observar:

- Los anticuerpos asociados a la AR pueden encontrarse ya elevados en los años previos al desarrollo de la enfermedad
- La proporción de sujetos con anticuerpos positivos, así como sus títulos, aumentan progresivamente a medida que se acerca el momento del diagnóstico
- Existen cambios progresivos en las características de los anticuerpos, como su avidéz y la amplitud de epítomos reconocidos, que se modifican a medida que se aproxima el diagnóstico
- La alteración de citoquinas o quimiocinas también está presente en la fase preclínica

### **Diabetes mellitus**

La evidencia disponible sobre el posible diagnóstico precoz, o preclínico, de la *diabetes mellitus* (DM) se centra principalmente en la DM tipo 1. Esto se debe a que la fisiopatología de la enfermedad se relaciona con la presencia de anticuerpos anti-islotos pancreáticos, lo que ha permitido llevar a cabo estudios que han evaluado el riesgo de desarrollo de la enfermedad en sujetos con alto riesgo genético o con positividad para estos anticuerpos.

El Diabetes AutoImmunity Study in the Young (DAISY) comprendió un estudio multicéntrico en el que se evaluó la presencia de autoanticuerpos y el riesgo de desarrollo posterior de DM (Barker, Barriga et al. 2004). Se incluyeron 2.547 niños considerados de riesgo según la predisposición genética (HLA DR3/4 y DQ8) y se



determinó la presencia de anticuerpos de forma periódica. El 6% de los niños presentaron positividad para al menos un autoanticuerpo, entre los cuales el 52% los presentaron de forma mantenida. Mientras que ninguno de los niños con anticuerpos transitorios desarrolló DM, el 41% de los que tenían anticuerpos positivos de forma mantenida desarrollaron la enfermedad en los 2 años siguientes. En un estudio similar donde incluyeron 8.503 niños considerados de alto riesgo genético, en un 7% de ellos se encontró algún anticuerpo positivo, de los cuáles un 28% desarrollaron finalmente DM (Steck, Vehik et al. 2015). De entre aquellos pacientes que desarrollaron la enfermedad, la mayoría (88%) presentaban positividad frente a múltiples anticuerpos. En este estudio se observó también que la presencia de unos niveles más elevados de los anticuerpos se asociaba a un mayor riesgo. Al analizar el período de tiempo previo durante el que aparecen estos anticuerpos se observó que habitualmente aparecen en los 2 años previos al desarrollo de la enfermedad. En el caso de la DM tipo 1, además de la presencia de anticuerpos también ha sido posible identificar que existen alteraciones precoces en el perfil lipídico y del metabolismo de aminoácidos que también preceden al desarrollo de la enfermedad (Oresic, Simell et al. 2008).

Al igual que en la AR, el desarrollo de anticuerpos en la DM tipo 1 parece comprender un proceso progresivo, en el que la aparición de los primeros anticuerpos ocurre alrededor de los 2 años de vida, ampliándose el número de anticuerpos anti-islotos diferentes a medida que se acerca el momento del diagnóstico (Chmiel, Giannopoulou et al. 2015). Esta seroconversión a múltiples anticuerpos ocurre aproximadamente en los 2 años siguientes a la detección inicial, y parece condicionada por su predisposición genética. Los diferentes anticuerpos observados, y por lo tanto la respuesta inmune asociada, son muy

variados, habiéndose descrito que los sujetos con anticuerpos anti-insulina tienen un mayor riesgo de desarrollar una respuesta inmune con múltiples anticuerpos, además de ser los que tienen una seroconversión más temprana (Giannopoulou, Winkler et al. 2015).

Por lo tanto, con la evidencia disponible actualmente hemos observado en relación a la DM tipo 1 preclínica:

- La presencia de anticuerpos frente los islotes pancreáticos en sujetos genéticamente susceptibles, especialmente si ocurre de forma mantenida, se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de DM tipo 1
- Los anticuerpos pueden detectarse en los dos años previos al diagnóstico de la enfermedad, siendo habitual un aumento de su número y los niveles de forma progresiva
- Existen alteraciones del perfil lipídico y del metabolismo de aminoácidos previos al desarrollo de la enfermedad e incluso de los autoanticuerpos

### **Lupus eritematoso sistémico**

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se realiza habitualmente mediante los criterios del American College of Rheumatology (Tan, Cohen et al. 1982, Hochberg 1997), para el que hace falta cumplir 4 de los 11 criterios propuestos. En 2012, el Systemic Lupus International Collaborating Clinics propuso una nueva clasificación de los criterios, siendo necesario cumplir al menos un criterio clínico y uno serológico para llegar al diagnóstico de LES (Petri, Orbai et al. 2012). Esto resalta la relevancia de las alteraciones inmunológicas y los diferentes anticuerpos asociados a esta enfermedad (anticuerpos anti-nucleares

[ANA], anti-DNA, anti-Sm y anti-fosfolípido). Estos anticuerpos son característicos de la enfermedad y se ha postulado la hipótesis de que podrían surgir como una reacción cruzada a antígenos de ciertos virus, como la molécula de EBNA-1 del virus de Epstein-Barr (McClain, Heinlen et al. 2005).

Al igual que en otras enfermedades mediadas inmunológicamente, se ha considerado que también existe un periodo preclínico en el LES. De todas formas, no existe una definición unánime para este período, ya que se ha considerado que puede incluir desde sujetos susceptibles genéticamente, pero sin clínica ni anticuerpos detectables hasta aquellos que cumplen algún criterio diagnóstico de la enfermedad pero no los suficientes para un diagnóstico definitivo de LES.

A la hora de evaluar las primeras alteraciones inmunológicas que pueden detectarse debe destacarse un estudio llevado a cabo dentro del US Department of Defense Serum Repository (Rubertone and Brundage 2002). Entre 130 sujetos que desarrollaron LES se observó que el 88% de los sujetos tenían al menos un autoanticuerpo positivo antes del diagnóstico (frente un 4% de los controles), siendo los ANA los más frecuentes (78%) (Arbuckle, McClain et al. 2003). Los anticuerpos aparecían una mediana de 3,3 años antes del diagnóstico, llegando hasta un máximo de 9,4 años. Los anticuerpos anti-fosfolípido, anti-Ro, anti-La y ANA se detectaban antes (3,2 años) que los anti-Sm y anti-RNP (1,2 años). Además, al igual que en las otras enfermedades inmunomediadas descritas previamente, en una proporción importante de casos pudo demostrarse un aumento progresivo de algunos de estos anticuerpos hasta el momento del diagnóstico (Rúa-Figueroa, Richi et al. 2015).

En un estudio similar realizado en Suecia, se observó que un 63% de pacientes con un diagnóstico de LES tenían ANA detectables en la fase preclínica, con un intervalo de tiempo medio de 5,6 años antes del desarrollo de los primeros síntomas (Eriksson, Kokkonen et al. 2011). Esta positividad se encontró también frente a otros anticuerpos asociados a la enfermedad, observando que su aparición seguía una secuencia temporal. El mayor intervalo con respecto al diagnóstico se observó para los anti-Ro, anti-RNP y anti-histonas, seguidos de los ANA. En cambio, los anti-Sm y anti-centrómero se detectaban más próximos al diagnóstico. Estos resultados aportan información similar, aunque no del todo coincidente en la secuencia temporal, a la encontrada por el estudio americano. A la hora de comparar los datos hay que tener en cuenta que el estudio sueco sólo disponía de una determinación por paciente frente a las 3,6 de media por paciente del americano. Esto hace que, a pesar de la relevancia de ambos estudios, la secuencia temporal y el número de paciente incluidos hagan que posiblemente la historia natural previa al desarrollo de LES esté mejor representada en el segundo de ellos. A pesar de estas limitaciones, el estudio sueco presentó una continuación de sus hallazgos estudiando el perfil de citoquinas y quimiocinas, así como su relación con los autoanticuerpos previamente estudiados (Eriksson and Rantapaa-Dahlqvist 2014). Se observaron unos niveles elevados de proteína IFN-gamma inducible 10 (IP-10) e IFN- $\alpha$ , que incluso se relacionaron con unos determinados autoanticuerpos. Otros mediadores, como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) era menor en aquellos sujetos con anti-Ro y anti-La detectables. Estos hallazgos muestran por lo tanto que, no sólo pueden observarse autoanticuerpos en las primeras fases de la fisiopatología de la enfermedad, si no que estos se

asocian además a otras alteraciones inmunológicas antes del desarrollo de síntomas.

En base a estos hallazgos, podemos resumir las siguientes alteraciones observadas en la fase preclínica del LES:

- Antes del desarrollo de los primeros síntomas, es posible detectar múltiples autoanticuerpos asociados al LES
- Los niveles de anticuerpos aumentan progresivamente y siguen una secuencia temporal hasta el momento del diagnóstico
- Durante las fases iniciales ya es posible detectar otras alteraciones inmunológicas asociadas a la fisiopatología de la enfermedad

### **Intervención temprana en enfermedades mediadas inmunológicamente**

En las tres principales enfermedades mediadas inmunológicamente previamente expuestas (AR, DM tipo 1 y LES) se ha explorado la posibilidad de poder modificar el riesgo de progresión desde sus fases iniciales. Esto se ha planteado mediante intervenciones aplicadas una vez se detecta que la enfermedad se ha desencadenado inmunológicamente mediante la detección de autoanticuerpos, en general en una población de alto riesgo. Se ha planteado que podría prevenirse el desarrollo de la enfermedad en sujetos con cierta predisposición genética en los que aún no es posible detectar una respuesta inmunológica específica de la enfermedad, lo que se encuadraría dentro de la prevención primaria. Otra de las posibles estrategias tendría como objetivo actuar en sujetos de alto riesgo, en los que se buscaría realizar una detección precoz de la enfermedad una vez establecida, lo que se incluye en la prevención secundaria.

## **Artritis reumatoide**

### **Prevención primaria**

Sólo un ensayo clínico (PRE-RA, NCT02046005) ha planteado la posibilidad de la prevención primaria en la AR (Sparks, Iversen et al. 2014). En él se incluyeron familiares de primer grado de pacientes con AR, que fueron aleatorizados a recibir una herramienta electrónica que establece el riesgo de desarrollo de AR basada en marcadores biológicos, genéticos y ambientales y realiza actividades de educación sanitaria de forma personalizada (Sparks, Iversen et al. 2018). Los resultados finales del estudio se esperan con interés.

### **Prevención secundaria**

Los estudios de prevención secundaria en AR se han centrado en varias poblaciones:

- Pacientes con artritis indiferenciada
- Pacientes con artritis inflamatoria de corta duración, definida como menor de 10-16 semanas
- Pacientes con artralgiyas y positividad para algún autoanticuerpo

En los casos de artritis indiferenciadas se ha estudiado el uso de metotrexato (MTX) en comparación con placebo (van Dongen, van Aken et al. 2007). En este estudio el tratamiento se aumentaba progresivamente si no había una respuesta clínica y se mantenía durante 12 meses. Se observó una menor tasa de progresión a AR del grupo que recibió MTX (40% vs. 53%), además de que el diagnóstico se realizó más tarde y había una menor desestructuración de las articulaciones.

También se ha estudiado el abatacept (anti-CD80/86) en este contexto, comparando su eficacia con placebo (Emery, Durez et al. 2010). Tras un año de tratamiento, un menor número de pacientes del grupo de tratamiento desarrollaron AR en comparación con placebo (46% vs. 67%, sin diferencias estadísticamente significativas), y el daño articular fue menor en el grupo de tratamiento.

La evolución de la artritis inflamatoria de corta duración se ha evaluado en pocos estudios (Lard, Visser et al. 2001, Machold, Landewe et al. 2010, Verstappen, McCoy et al. 2010). En estos estudios ha podido observarse que los pacientes que reciben tratamiento precoz (mediana de 15 días) en este contexto, tienen una reducción de la progresión del daño radiológico pasados 2 años, frente a aquellos que lo han recibido más tarde (mediana 123 días) (Lard, Visser et al. 2001).

Actualmente existen dos ensayos clínicos en marcha que evalúan el uso de rituximab (EudraCT Number 2009-010955-29) y abatacept (EudraCT Number 2013-003413-18) como prevención secundaria en la AR.

## **Diabetes mellitus**

### **Prevención primaria**

Todos los estudios de prevención en DM se han llevado a cabo en niños considerados de riesgo según su susceptibilidad genética y la presencia de antecedentes familiares. La mayoría de los estudios han evaluado la influencia de diferentes intervenciones nutricionales sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad (Knip, Virtanen et al. 2010, Vaarala, Ilonen et al. 2012). Sólo existe un

ensayo clínico en este campo, y que se encuentra aún en marcha, en el que se analiza el papel del ácido graso omega 3-ácido docosahexaenoico (NCT00333554).

En el único ensayo clínico que no evaluó una intervención nutricional (Pre-POINT) se aleatorizó a niños con riesgo de desarrollo de la enfermedad a recibir insulina oral o placebo, demostrando que las dosis de insulina más altas estudiadas eran capaces de inducir una respuesta inmune dirigida frente a esta molécula (Bonifacio, Ziegler et al. 2015).

### **Prevención secundaria**

Seis estudios han evaluado el papel de la prevención secundaria de la DM tipo 1 mediante intervenciones dirigidas frente a los diferentes antígenos identificados en la insulina, aplicadas generalmente a poblaciones de alto riesgo, definidas por la presencia de autoanticuerpos.

Se han evaluado diferentes compuestos con este objetivo: insulina oral (NCT00419562), insulina subcutánea (Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study 2002), insulina intranasal (Nanto-Salonen, Kupila et al. 2008), nicotinamida (Gale, Bingley et al. 2004), abatacept (NCT01773707), teplizumab (anti-CD3; NCT01030861) y una vacuna (Diamyd-GAD65; NCT01122446). Los estudios con insulina y nicotinamida ya han mostrado resultados y ninguno de ellos han obtenido un beneficio con las diferentes estrategias estudiadas.



## **Lupus eritematoso sistémico**

### **Prevención primaria**

Sólo un estudio ha explorado la posibilidad de realizar prevención primaria del LES (James, Kim-Howard et al. 2007). En él pudo observarse que la administración de hidroxicloroquina o prednisona se asociaba a un mayor intervalo de tiempo desde el inicio de los primeros síntomas articulares hasta que se cumplían los criterios diagnósticos de LES. Los pacientes que habían recibido hidroxicloroquina tenían además unos niveles más bajos de autoanticuerpos. De todas formas, el análisis retrospectivo y el limitado número de pacientes limita en gran medida la obtención de conclusiones al respecto.

### **Prevención secundaria**

No disponemos de estudios que hayan evaluado intervenciones en la prevención secundaria del LES.

## **Enfermedad inflamatoria intestinal preclínica**

Solo una pequeña proporción de pacientes con EII se diagnostican antes del desarrollo de los síntomas secundarios a la inflamación intestinal, lo que se denomina fase preclínica. Actualmente la mayoría de estos casos aparecen como un hallazgo incidental durante la realización de exploraciones complementarias indicadas por otro motivo (Kamel, Thumshirn et al. 2004, Johnston and Logan 2008, Butcher, Mehta et al. 2013, Park, Ye et al. 2014). Disponemos de muy poca información sobre las características de la EII en este momento de su historia

natural y su evolución clínica a largo plazo. Ante la escasa información sobre esta fase de la enfermedad, el hallazgo de lesiones intestinales compatibles con una EII en sujetos asintomáticos supone un reto para el médico. El razonamiento clínico busca la relación fisiopatológica entre los síntomas del paciente y la presencia de alteraciones en los diversos sistemas que justifican la clínica que motiva la evaluación. En los casos de hallazgos incidentales se rompe esta relación, ya que nos encontramos con lesiones a nivel digestivo, que pueden llegar a ser graves, en una población asintomática o que ha consultado por motivos que no tienen (al menos en su inicio) relación con los hallazgos. En esta situación, el primer reto clínico exige una anamnesis completa y exhaustiva, buscando síntomas que han podido pasar desapercibidos o haber sido subestimados por el paciente. Otros aspectos de la anamnesis, como los antecedentes personales y familiares, el hábito tabáquico, el consumo de antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), presencia de manifestaciones extraintestinales o la patología perianal previa pueden ayudar a realizar el diagnóstico.

Además, la anamnesis debe continuarse con una correcta información al paciente, explicando las implicaciones de los hallazgos así como el plan de estudio y manejo de las alteraciones observadas. Esto es de vital importancia en este contexto, ya que debe transmitirse la importancia de completar el estudio con exploraciones complementarias, en un sujeto sano o paucisintomático, lo que puede limitar la adherencia a nuestras recomendaciones. Por otro lado, debe exponerse claramente el plan de estudio, ya que debe plantearse de forma especial el equilibrio entre el riesgo y beneficio de las exploraciones que se indiquen. Según la edad, comorbilidad, la relevancia de las lesiones observadas y su pronóstico, debe ofrecerse un estudio completo con los mínimos riesgos posibles. Una vez llevado a

cabo el diagnóstico de las alteraciones observadas, el tercer paso comprende la indicación del tratamiento. En este momento las consideraciones deben ser las mismas que cuando se plantean las exploraciones complementarias, ya que debe buscarse de forma especial un tratamiento lo más eficaz posible, pero con el mejor perfil de seguridad, teniendo en cuenta que se ofrece a una población de pacientes asintomáticos. También debe transmitirse la incertidumbre sobre la historia natural de estos casos y la escasa evidencia sobre el papel del tratamiento en esta fase de la evolución de la enfermedad.

Por estos motivos consideramos que el trabajo presentado es relevante a la hora de ampliar nuestro conocimiento ya que puede ofrecer importante información con aplicación clínica e influencia sobre la evolución de estos casos de EII.

### **Estudios serológicos**

Al igual que en otras patologías inmunomediadas que se han descrito previamente (AR, DM tipo 1 y LES), algunos estudios han investigado los procesos inmunológicos presentes antes del desarrollo de los primeros síntomas de la EII.

El primer estudio de este tipo se realizó gracias a un análisis realizado con muestras del biobanco del ejército israelí (Israeli, Grotto et al. 2005). Se estudiaron las muestras de 32 pacientes con EC y 8 con CU, evaluando la presencia de anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)-IgA, ASCA-IgG y anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) con patrón perinuclear (pANCA). Las muestras se habían obtenido una media de 4,9 y 5,6 años antes del diagnóstico de la EC y CU, respectivamente. Un 31% de los pacientes con EC mostraron un resultado positivo para ASCA y un 25% de pacientes con CU mostró positividad

para pANCA. Estos resultados contrastan con los observados en el grupo control, en el que ningún sujeto mostró positividad frente a estos anticuerpos. Más allá de esto, cuando se analizó la relación temporal de estos resultados se observó que existía un aumento progresivo del número de pacientes con positividad para ASCA a medida que se acercaba el momento del diagnóstico. Estos hallazgos mostraron que puede detectarse positividad para estos autoanticuerpos en los 5 años previos al diagnóstico, pero en el 90% de los casos la primera muestra ya era positiva para esta determinación, por lo que el intervalo podría haberse infraestimado debido al diseño y al número limitado de muestras por paciente.

Uno de los principales proyectos que se están llevando a cabo en esta área lo constituye el proyecto PREDICTS (Proteomic Evaluation and Discovery in an IBD Cohort of Tri-service Subjects) (Porter, Riddle et al. 2019). En él, el US Naval Medical Research Center participa junto con otras instituciones con el objetivo de identificar marcadores serológicos y proteómicos que estén presentes antes del diagnóstico de la EII. Los datos clínicos se obtienen a partir del Department of Defense Medical Surveillance, que constituye la principal base de datos para las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos. Esta base de datos contiene información acerca de aproximadamente 7 millones de personas que han servido para las Fuerzas Armadas desde 1990 y recoge también su historial médico. Estos datos se han cruzado con la información obtenida en el análisis de las muestras disponibles en el biobanco de las Fuerzas Armadas, que contiene más de 50 millones de muestras de suero (Rubertone and Brundage 2002, Moore, Eiseman et al. 2012). Dentro de esta base de datos se han identificado aquellos sujetos diagnosticados de EC. Esta cohorte estaba compuesta por 100 pacientes, con una mediana de edad al diagnóstico de 30 años (RIQ, 26-34), siendo todos ellos varones, y con una

localización ileocolónica (35%) o ileal (32%). El patrón de la enfermedad más frecuentemente observado en estos casos era el inflamatorio (76%), seguido del estenosante (19%). En este grupo de pacientes se ha analizado la presencia de cambios del sistema inmune adaptativo frente a componentes específicos de la microbiota intestinal como los *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* (Choung, Mannon et al. 2017). En las muestras obtenidas se observó que los pacientes con EC tenían unos niveles más elevados de anticuerpos frente a todos los antígenos bacterianos analizados en comparación con los pacientes con CU y los controles sanos. Las diferencias eran menores a medida que el momento de obtención de la muestra se había realizado más próximo al diagnóstico de la EII, excepto para *Firmicutes*. De hecho, los niveles de IgG frente a los antígenos de la flagelina de *Firmicutes* se mantenían significativamente más elevados en todas las determinaciones en aquellos pacientes con EC frente al resto de grupos estudiados. Al contrario, los anticuerpos frente *Proteobacteria* disminuían progresivamente en los pacientes con EC a medida que se aproximaba la fecha del diagnóstico. En la cohorte de pacientes con EC se han determinado también los niveles previos al diagnóstico de ASCA-IgA, ASCA-IgG, anti-OmpC, anti-CBir1, anti-A4-Fla2 and anti-FlaX (Choung, Princen et al. 2016). En la primera muestra disponible (mediana de 6 años previos al diagnóstico [RIQ, 5,6-8,2]) un 65% de los pacientes mostraron positividad para al menos uno de los anticuerpos. Los anticuerpos más prevalentes encontrados antes del diagnóstico eran los ASCA-IgA (65%), seguidos de los ASCA-IgG (54%), anti-FlaX (49%), anti-Fla2 (47%), anti-CBir1 (37%) y anti-OmpC (19%). Además, los ASCA-IgA fueron los más prevalentes en todas las determinaciones realizadas durante el seguimiento. Al igual que en las otras enfermedades inmunomediadas descritas, la positividad de todos estos

anticuerpos aumentaba progresivamente a medida que se aproximaba el momento del diagnóstico. Por otro lado, tanto la proporción de muestras positivas como los niveles de los anticuerpos estudiados, salvo los anti-OmpC, eran mayores en los pacientes con complicaciones asociadas a la EC, definidas como enfermedad fistulizante, estenosis intestinal o necesidad de cirugía. A esto se le sumaba que aquellos pacientes con positividad para un mayor número de anticuerpos presentaban un intervalo de tiempo más corto hasta el desarrollo de complicaciones. De esta manera, los pacientes con positividad para >3 anticuerpos tuvieron una mediana de 7 años hasta presentar complicaciones, mientras que aquellos con menos de 3 tardaron una mediana de 16 años ( $p < 0,001$ ). En base a estos hallazgos los autores evaluaron la capacidad diagnóstica de estos marcadores, encontrando que el valor predictivo positivo de cada uno por separado era muy bajo (rango de 26% a 39%). Este valor predictivo positivo era ligeramente mayor para anti-Fla2 (38%) y anti-FlaX (39%), pero era posible incrementarlo en aquellos sujetos con 4 o más anticuerpos positivos. En comparación con estos hallazgos, destaca el alto valor predictivo negativo, tanto de cada uno de los anticuerpos por separado como de sus posibles combinaciones. Para cada uno de los anticuerpos por separado el valor predictivo negativo estaba entre el 76% al 92%, siendo el más alto para los ASCA-IgA. A la hora de analizar estos resultados hay que tener en cuenta por un lado que la población estudiada está compuesta exclusivamente por varones. Por otro lado, el análisis de las muestras y la recogida de la información se ha realizado de forma retrospectiva, con una identificación de los diagnósticos de EC mediante la codificación de diagnósticos, sin una revisión independiente y pormenorizada de los casos. Este análisis de la información clínica limita también la obtención de datos sobre

posibles factores de confusión que pueden haber influido en los hallazgos, como el hábito tabáquico, ciertas medicaciones o algunas comorbilidades. Además, de cara al estudio de las muestras no se ha incluido un grupo control para tomar como referencia en los valores de los anticuerpos, habiéndose tomado únicamente como referencia los valores aportados por el laboratorio.

Recientemente, Lochhead et al. publicaron los resultados de un estudio de casos y controles evaluando muestras de suero de 83 pacientes diagnosticadas de EC y 90 de CU dentro del Nurses' Health Study (Lochhead, Khalili et al. 2016). Este estudio es un importante estudio prospectivo llevado a cabo en Reino Unido, que se inició en 1976 y en el que se han incluido 121.700 enfermeras entre 30 a 55 años de edad. En una segunda parte del estudio (NHSII) se incluyeron 116.686 enfermeras de entre 25 a 42 años. En ambas cohortes todas las participantes eran mujeres, y se llevó a cabo un seguimiento prospectivo bianual. Estos autores realizaron un estudio sobre dos posibles biomarcadores que podrían estar presentes en los años previos al diagnóstico de la EII. Para ello, analizaron las muestras de sangre de 32.826 participantes de la primera cohorte (NHS, entre 43 a 69 años) y 29.611 de la segunda (NHSII, entre 32 a 54 años), obtenidas antes del diagnóstico de EII. Los investigadores analizaron los niveles de la PCR de alta sensibilidad y la IL-6 en estas muestras de sangre. Estas muestras se habían obtenido una mediana de 6,6 y 6,8 años antes del diagnóstico en la EC y CU, respectivamente. Las pacientes con EC y CU mostraban unos niveles significativamente más elevados de PCR en comparación con el grupo control (2,3 mg/L vs. 2,2 mg/L vs. 1,5 mg/L, respectivamente,  $p=0,03$ ). Los niveles de IL-6 encontrados eran también significativamente más altos en las pacientes con EC y CU comparado con los controles (1,7 pg/mL vs. 1,2 pg/mL vs. 1,0 pg/mL, respectivamente,  $p=0,002$ ). Los

autores tuvieron en cuenta que algunas pacientes podían haber presentado una EII subclínica en el momento en que se obtuvo la muestra de sangre, lo que habría alterado las determinaciones analíticas. Se realizó entonces un análisis de sensibilidad en el que se excluyeron 12 casos de EC y 16 de CU que habían sido diagnosticados en los dos años posteriores a la obtención de la muestra sanguínea, confirmando que no había influencia en los hallazgos en los niveles de IL-6 o PCR observados inicialmente. Un aspecto interesante se encontró al estudiar si existía una relación en los niveles de IL-6 y PCR con el intervalo de tiempo desde que se obtuvo la muestra de sangre y se estableció el diagnóstico de EII. Al contrario que en otros estudios similares como el de Choung et al., Lochhead et al. no encontraron diferencias en este aspecto. A la hora de evaluar estos resultados debe tenerse en cuenta que todas las pacientes incluidas eran mujeres y con una edad algo superior (mediana 53 años para EC y de 50 años para CU) al pico de incidencia esperado para la EII. A pesar de que se analizó un gran número de muestras sanguíneas, las conclusiones del estudio se ven limitadas por la ausencia de determinaciones seriadas y que estas se realizaron con un intervalo de tiempo muy variable (rango de 1 mes a 20 años). A pesar de los hallazgos tan interesantes presentados, debe apreciarse que las diferencias en términos absolutos de la elevación, tanto de PCR como IL-6, son de escasa magnitud.

En conjunto, los estudios sobre la EII preclínica han puesto en evidencia que existe una fase presintomática en la que ya es posible detectar alteraciones serológicas que reflejan la presencia del proceso fisiopatológico años antes al diagnóstico de la enfermedad. A pesar de esto, no disponemos de datos sobre la presencia de inflamación a nivel intestinal durante esta fase, por lo que los casos con un



diagnóstico incidental a través de exploraciones endoscópicas ofrecen una oportunidad excepcional para caracterizar las fases iniciales de la EII.

### **Diagnóstico incidental de enfermedad inflamatoria intestinal durante el cribado de cáncer colorectal**

En los últimos años se han implementado programas de cribado de cáncer colorectal en múltiples regiones a nivel nacional y europeo. Habitualmente están basados en la realización de un test de sangre oculta en heces (SOH) y conllevan la realización de una colonoscopia diagnóstica en aquellos sujetos con un test inicial positivo. Esta estrategia está dirigida a una población asintomática, generalmente por encima de los 50 años. A pesar de que su objetivo principal sea la detección de adenomas y neoplasias colorectales, no es infrecuente detectar otras lesiones durante estas exploraciones. En otros países, estas estrategias han revelado que, aunque en menos de un 1%, es posible realizar un diagnóstico incidental de EII dentro de un programa de cribado (Howarth, Robinson et al. 2002, Butcher, Mehta et al. 2013, Park, Ye et al. 2014).

En diferentes países en los que se dispone de un programa de cribado se ha revelado la existencia de un subgrupo de pacientes que muestran cambios inflamatorios a nivel del íleon y/o colon y que han sido diagnosticados de EII. Las series de casos disponibles sólo ofrecen información de un número limitado de pacientes y las conclusiones que podemos obtener están limitadas por la heterogeneidad de la población, la estrategia empleada en el programa de cribado y la proporción de sujetos con síntomas previos (Sakata, Niwa et al. 2001,

Howarth, Robinson et al. 2002, Butcher, Mehta et al. 2013, Park, Ye et al. 2014) **(Tabla 4)**.

El primer caso publicado en esta situación clínica fue descrito por Takeda et al. en 1998 (Takeda, Iida et al. 1998). En un paciente asintomático se realizó una colonoscopia completa, en donde se observaron múltiples úlceras aftosas desde el colon ascendente hasta el descendente. Posteriormente pudo observarse que 7 meses más tarde las lesiones se extendieron hasta llegar a afectar a todo el colon. La limitada información clínica de la que disponemos y el hecho de que sea un caso clínico aislado limita en gran medida que puedan obtenerse datos de mayor interés.

En el año 2001, Sakata et al. describieron 35 casos de diagnósticos incidentales de EI durante un período de 9 años (Sakata, Niwa et al. 2001). Hay que destacar que la población sobre la que se llevó a cabo el estudio eran sujetos que acudían voluntariamente a realizar una revisión de su estado de salud en la prefectura de Aichi (Japón). Esta cohorte comprendía en su mayoría sujetos con una edad de 40 a 59 años (75%), habiendo un 12% menores de 39 años y 13% de mayores de 60 años. En aquellos sujetos con un test de SOH positivo se indicó la realización de un enema de bario y/o repetir la determinación de SOH. En caso de existir alteraciones en el enema o un resultado positivo en el SOH, se indicaba una colonoscopia completa. Finalmente, en un total de 2.829 sujetos se llevó a cabo una colonoscopia, de entre los que 19 casos fueron diagnosticados de CU y 2 de EC. El resto de sujetos (16 casos) fueron diagnosticados de tuberculosis intestinal, amebiasis o "colitis endoscópica". De entre los casos de CU, el 63% se encontraban asintomáticos o paucisintomáticos al diagnóstico. Un 33% de estos casos

mostraban una colitis derecha o segmentaria, lo que supone un porcentaje mayor del descrito en ese período en la población japonesa (2,5%) (Utsunomiya, Katsumata et al. 1993). Los autores postulan la hipótesis de que estos casos pueden corresponder con una situación en proceso de curación o de reactivación de la enfermedad, que en sujetos de edad avanzada podrían haber pasado desapercibidos. Las características del estudio de Sakata et al. no permiten evaluar la historia natural de la enfermedad, el riesgo de desarrollo de síntomas y además en algunos casos puede haber dudas del diagnóstico definitivo.

En Reino Unido se han llevado a cabo dos estudios sobre el diagnóstico de la enfermedad en sus fases más precoces (Mayberry, Ballantyne et al. 1989, Howarth, Robinson et al. 2002, Butcher, Mehta et al. 2013, Scott, Nosegbe et al. 2016). Howarth et al. identificaron 52 nuevos casos de EII de entre 1.778 sujetos tras un test de SOH positivo (Howarth, Robinson et al. 2002). El diagnóstico se había llevado a cabo tras la realización una sigmoidoscopia o colonoscopia completa. Es importante que al analizar los resultados de este trabajo se tenga en cuenta que el 83% de estos pacientes referían síntomas digestivos previos a la colonoscopia cuando fueron interrogados tras el diagnóstico. Aunque esto podría suponer un sesgo de recuerdo, este dato hace que los resultados no sean comparables con el resto de cohortes descritas en esta situación. Disponemos de datos más recientes también de Reino Unido, aunque sólo publicados en forma de resumen, que han sido presentados en diversos foros internacionales de la especialidad. Butcher et al. describieron una cohorte de 55 pacientes diagnosticados de EII tras la realización de 5.350 colonoscopias durante el programa de cribado de cáncer colorectal de Reino Unido, sobre una población de entre 60 a 69 años (Butcher, Mehta et al. 2013). Al analizar estos datos hay que tener en cuenta que 11

pacientes tenían un diagnóstico previo de EII. Con estos datos se estimaba que la prevalencia de EII en sujetos asintomáticos en esta población era de un 0.4%. En esta cohorte, se disponía de seguimiento en 42 casos, observando que un 35% desarrollaban síntomas tras un seguimiento de 24 meses. El mismo grupo ha analizado posteriormente el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. En estos datos, publicados también sólo como resumen, se describe la evolución clínica de 13 de estos pacientes. De ellos, sólo un 54% (7 casos) estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Uno de los pacientes falleció. De los 6 pacientes con datos de seguimiento disponible, todos desarrollaron síntomas tras un seguimiento de 73 meses. En el 77% de los casos (10 de 13) habían recibido corticoides, el 46% (6 de 13) inmunomoduladores, el 15% (2 de 13) anti-TNF y el 8% (1 de 13) fueron intervenidos quirúrgicamente.

**Tabla 4.** Proporción de pacientes con diagnóstico incidental de enfermedad inflamatoria intestinal durante el cribado de cáncer colorectal

<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Colonoscopias</b>	<b>EII</b>	<b>Colitis ulcerosa</b>	<b>Enfermedad de Crohn</b>
<b>Marino</b>	Italia	1	691	0,15%	1	0
<b>Sakata</b>	Japón	16	2.829	0,6%	14	2
<b>Park</b>	Corea del Sur	19	71.000	0,024%	19	0
<b>Butcher</b>	Reino Unido	20	5.350	0,37%	20	0
<b>Zippi</b>	Italia	21	4.490	0,46%	20	1
<b>Howarth</b>	Reino Unido	44	1.778 <sup>1</sup>	2,4%	52	1

<sup>1</sup> Número de casos con sangre oculta en heces positiva

En el estudio de Park et al. realizado en Corea del Sur se describe con detalle una cohorte de pacientes con CU diagnosticados en fase preclínica (Park, Ye et al. 2014). Además de esto, los autores aportan información de gran valor al haber realizado un estudio de casos y controles para evaluar el desarrollo de síntomas durante el seguimiento y la necesidad de tratamiento frente a la EII. De entre 71.000 colonoscopias de cribado, se diagnosticaron finalmente 17 casos de CU. Dos casos adicionales se diagnosticaron durante las colonoscopias de rutina realizadas para cribado de displasia en pacientes con colangitis esclerosante primaria. De esta cohorte un 22%, 69% y 84% de los pacientes incluidos desarrollaron síntomas tras un seguimiento de 1, 5 y 10 años, respectivamente. Además de esto, los pacientes con un diagnóstico incidental necesitaron con menor frecuencia tratamiento médico con corticoides, inmunomoduladores o biológicos, así como intervenciones quirúrgicas.

En un estudio presentado recientemente, aunque sólo en forma de resumen, se han descrito en un centro italiano un 0,46% de nuevos diagnósticos de EII durante el programa de cribado de cáncer colorectal (Zippi, Fracasso et al. 2018). En este estudio, realizado con los resultados de 4.490 colonoscopias, se diagnosticaron un total de 20 pacientes de CU y 1 de EC. Todos los pacientes con CU fueron tratados con mesalazina, mientras que el paciente con EC se indicó azatioprina. Ningún paciente presentó manifestaciones extraintestinales o requirió tratamiento quirúrgico tras una media de seguimiento de 22 meses.

Con los datos disponibles observamos que existe evidencia de que aproximadamente un 0,4% de las personas incluidas en un programa de cribado de cáncer colorectal pueden ser diagnosticadas de EII. La mayoría de estos casos son de CU y en general se indica tratamiento en el momento del diagnóstico. Tras el diagnóstico de EII realizado de forma incidental, aproximadamente un 35% y un 69% de estos pacientes desarrollan síntomas de la enfermedad pasados 2 y 5 años, respectivamente. Aunque estos datos son de gran interés para describir las fases precoces de la EII, existen importantes limitaciones como el escaso número de pacientes incluidos, los diferentes protocolos de cribado y la variabilidad en el manejo clínico de esta enfermedad en los diferentes países que limitan la obtención de conclusiones al respecto.

### **Enfermedad inflamatoria intestinal subclínica en espondiloartropatías**

Las manifestaciones a nivel articular pueden afectar hasta a un 13% de los pacientes con EII en forma de artritis periférica, en un 10% con sacroileítis y en un 3% con espondilitis anquilosante (Karreman, Luime et al. 2017). A su vez, los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes referidos a nivel extraarticular por los pacientes con diferentes artropatías, lo que muestra la importante interrelación que existe entre ambos sistemas (Sanz Sanz, Juanola Roura et al. 2018). En concreto, un 7% de los pacientes con espondilitis anquilosante desarrollan también una EII (Stolwijk, van Tubergen et al. 2015) y esto ocurre también, aunque en menor medida, en sujetos con artritis psoriásica (Zohar, Cohen et al. 2016).

La inclusión de algunas técnicas diagnósticas como la calprotectina fecal ha permitido evaluar estos pacientes de forma no invasiva e incluso, en algunos casos, obtener un diagnóstico de EII en un momento en el que aún no había provocado síntomas digestivos (Klingberg, Strid et al. 2017). Esto ofrece una oportunidad para estudiar las fases iniciales de la enfermedad y los primeros cambios que ocurren durante el proceso fisiopatológico de la enfermedad en sujetos con un mayor riesgo de padecer EII en comparación con la población general. La tasa de pacientes con lesiones digestivas subclínicas puede afectar a una proporción relevante de pacientes con espondiloartropatía axial (Ostgard, Deleuran et al. 2018). En un estudio en el que se incluyeron 15 pacientes con valores de calprotectina altos (>100 mg/kg), el 50% de los pacientes estudiados, todos ellos portadores de HLA B27 y con una mediana de duración de la espondiloartropatía de 7 años (RIQ, 1-24), se observó que la mayoría de ellos (80%) tenían úlceras en la enteroscopia con cápsula, mientras que sólo un paciente (7%) con calprotectina baja (<50 mg/kg) tenía este tipo de lesiones. En la colonoscopia, un 20% del grupo de calprotectina elevada tenían lesiones en la colonoscopia, mientras que ninguno con calprotectina baja mostró alteraciones en esta exploración. Con estos datos, aunque en una cohorte reducida de pacientes, se observa que una alta proporción de pacientes con espondiloartropatía presenta lesiones a nivel digestivo, encontrándose la mayoría en el intestino delgado y que es posible detectarlas de manera no invasiva. De todas formas, estos autores no indican si el diagnóstico final de las lesiones era de EII, por lo que serían necesarios más datos para conocer el impacto real de sus hallazgos.

Estos resultados concuerdan con los hallazgos observados en estudios previos en los que pacientes con espondiloartropatía habían sido estudiados con colonoscopia

(De Vos, Cuvelier et al. 1989, Leirisalo-Repo, Turunen et al. 1994, De Keyser, Elewaut et al. 1998, Cypers, Varkas et al. 2016). En los estudios iniciales en estos pacientes se encontró que hasta en un 30% de los pacientes con espondiloartropatía seronegativa se encontraban lesiones endoscópicas en la ileocolonoscopia, a pesar de no tener síntomas digestivos (De Vos, Cuvelier et al. 1989). Además, un 61% de ellos presentaba inflamación a nivel microscópico, que se clasificó en aguda o crónica. En un 32% de los casos con inflamación crónica los hallazgos histológicos se consideraron compatibles con una EC. Mientras que todos los pacientes con signos de inflamación aguda mostraron una resolución de las lesiones, los cambios inflamatorios semejantes a la EC persistieron. Un estudio finlandés previo había mostrado datos similares, ya que en 118 pacientes con diferentes artropatías se encontraron cambios inflamatorios en colon o en el íleon terminal en el 44% y 20% de los pacientes, respectivamente (Leirisalo-Repo, Turunen et al. 1994). Finalmente, el 26% de pacientes con espondiloartropatías fueron diagnosticados de EC, aunque hay que destacar que en esta cohorte hasta un 54% de los pacientes presentaban algún tipo de sintomatología digestiva. Estos hallazgos han sido corroborados en otras cohortes, ya que al realizar una exploración endoscópica en 125 pacientes con un nuevo diagnóstico de espondiloartropatía, un 31% mostraban lesiones como eritema, erosiones o úlceras (De Keyser, Elewaut et al. 1998). Estos pacientes mostraban también unos niveles más elevados de calprotectina en suero en comparación con los controles sanos y, además, tanto la calprotectina en suero como la fecal se correlacionaban con la inflamación microscópica a nivel colónico (De Keyser, Elewaut et al. 1998, Cypers, Varkas et al. 2016).



En base a estos datos, observamos que los pacientes con determinadas patologías reumatológicas, especialmente espondilitis anquilosante, presentan un elevado riesgo de presentar cambios inflamatorios a nivel intestinal, siendo en una alta proporción secundarios a una EII. Es importante resaltar que algunos de estos casos pueden encontrarse asintomáticos, por lo que comprenden un grupo de pacientes en los que pueden detectarse signos de EII en sus fases más precoces.

### **Enfermedad inflamatoria intestinal subclínica en familiares**

De todos los factores de riesgo conocidos que influyen en el desarrollo de la EII, el que se ha relacionado con un mayor riesgo es tener un familiar de primer grado de con EII (Hedin, Stagg et al. 2012, Borren, Conway et al. 2018). De hecho, a medida que aumenta el número de familiares afectados de EII el riesgo de desarrollo de la enfermedad se incrementa, siendo más elevado en aquellos con más de tres familiares (Joossens, Van Steen et al. 2010, Moller, Andersen et al. 2015). Hasta en un tercio de los familiares se puede encontrar una permeabilidad intestinal alterada (Teshima, Goodman et al. 2017), lo que junto con el hallazgo de variantes genéticas compartidas entre los pacientes con EC y sus familiares de primer grado (Buhner, Buning et al. 2006, D'Inca, Annese et al. 2006), llevaron a la hipótesis de que existe una relación entre las alteraciones de la permeabilidad y el riesgo de desarrollar EC. Estos hallazgos están apoyados por estudios donde se evaluó la presencia de cambios en la microbiota intestinal y el perfil metabólico similar entre los familiares de primer grado y pacientes pediátricos con EII (Jacobs, Goudarzi et al. 2016).

Muchos estudios han evaluado la posibilidad de estudiar la EII subclínica en grupos de alto riesgo, siendo los familiares de primer grado el de mayor interés. Esto se ha llevado cabo mediante el estudio de la calprotectina fecal, la permeabilidad intestinal, diferentes marcadores serológicos, cambios en marcadores de inmunidad innata y adaptativa, así como en la composición de la microbiota fecal. A pesar de que los hallazgos orientan de forma global a la presencia de inflamación subclínica en estos pacientes, los resultados no han sido siempre favorables o consistentes entre los diferentes estudios, por lo que continúa siendo un campo en el que es necesario profundizar.

### **Calprotectina fecal**

El principal estudio que investigó la posibilidad de que existiese inflamación intestinal subclínica en familiares y convivientes de pacientes con EII se llevó a cabo en Islandia mediante una determinación única de calprotectina fecal (Thjodleifsson, Sigthorsson et al. 2003). Se compararon los resultados de este marcador con los obtenidos en 151 familiares y 16 cónyuges, observando que los pacientes con EC y sus familiares de primer grado tenían unos valores de calprotectina fecal más altos que los controles sanos (47 mg/L; IC 95%, 27-95 mg/L vs. 11 mg/L; IC 95%, 9-14 mg/L vs. 4 mg/L; IC 95%, 3-5 mg/L, respectivamente). En cambio, no se encontraron diferencias en los niveles de calprotectina fecal entre los cónyuges y los controles. Tomando como referencia los valores de calprotectina de los controles sanos, se observó que el 88% de los pacientes, el 49% de familiares y el 13% de los cónyuges tenían valores de calprotectina por encima del percentil 95 del grupo control. Dadas las

características de la población islandesa, los autores realizaron además un estudio genético y del componente hereditario de los hallazgos en la calprotectina en los familiares. Ninguno de los pacientes con EC mostró mutaciones en los genes estudiados (R702W, G908R y 3020insC NOD2). Al analizar el patrón hereditario se observó que los valores de calprotectina alterados en los familiares seguían un modelo aditivo. Esta observación, junto con la ausencia de diferencias en los valores de calprotectina entre los cónyuges y los controles, orientan a que la posible inflamación intestinal subclínica detectada en los familiares está determinada principalmente por factores genéticos.

En un estudio similar realizado en población pediátrica (entre 18 meses y 18 años de edad) australiana se analizaron los niveles fecales de calprotectina y de S100A12 en pacientes con EC, comparándose con los valores de estas determinaciones en sus padres y hermanos (Pham, Leach et al. 2010). Ambas proteínas están presentes de forma predominante en los granulocitos, pero la S100A12 tiene una mayor especificidad, ya que la calprotectina fecal puede estar también expresada en macrófagos y células epiteliales (Vogl, Propper et al. 1999, Foell, Kucharzik et al. 2003, Frosch, Metzke et al. 2005). En este caso se utilizaron dos grupos control, uno de ellos compuesto niños y otro por adultos sanos, ambos sin un diagnóstico previo de EII. Finalmente se incluyeron 13 pacientes, 41 padres y 36 hermanos. Al comparar los valores entre los diferentes grupos no se observaron diferencias entre los padres y el grupo control, mientras que los hermanos de los pacientes tenían unos valores más elevados de S100A12 que los controles, a pesar de que los valores de calprotectina eran comparables. Con estos resultados los autores concluyeron que estos datos sugieren el papel de estas proteínas en la patogénesis de la enfermedad y que los hermanos de pacientes con

EC muestras signos de inflamación intestinal subclínica. Estos resultados deben analizarse con cautela dado que el número de pacientes y familiares era limitado y que las diferencias observadas en los valores de S100A12 eran muy pequeñas a pesar de haber alcanzado unas diferencias estadísticamente significativas (mediana de 14 mg/kg; IC 95%, 9-32 mg/kg en hermanos vs. 1 mg/kg; IC 95%, 1-5 mg/kg en controles;  $p < 0,001$ ). Por otro lado, contrasta la diferencia en los hallazgos entre ambas determinaciones fecales, ya que no se encontraron diferencias al analizar la calprotectina fecal, y de hecho los valores de este marcador en los hermanos era más bajo que en el grupo control pediátrico y con diferencias estadísticamente significativas (mediana 22 mg/kg; IC 95%, 15-31 mg/kg en los hermanos vs. 31 mg/kg; IC 95%, 19-52 mg/kg;  $p = 0,03$ ).

En la CU también se han evaluado los valores de la calprotectina fecal aunque sólo en un estudio hasta ahora (Montalto, Curigliano et al. 2007). En este trabajo se incluyeron 55 pacientes con CU y 167 familiares de primer grado sanos, así como 38 de sus cónyuges. De los familiares de primer grado, 51 (31%) era alguno de los padres, 62 (37%) eran hermanos y 54 (32%) eran descendientes. Se observó que los pacientes tenían unos niveles más elevados de calprotectina fecal en comparación con los familiares, esposas y controles, aunque hay que tener en cuenta que se analizaron de forma conjunta los pacientes con actividad clínica y aquellos en remisión. Por otro lado, los familiares de primer grado tenían unos niveles de calprotectina más elevados que los controles (mediana 76  $\mu\text{g/g}$ ; IC 95%, 35-130 vs. 32  $\mu\text{g/g}$ ; IC 95%, 17-45;  $p < 0,0001$ ) y que los cónyuges (44  $\mu\text{g/g}$ ; IC 95%, 19-89,  $p = 0,01$ ), pero menores que los pacientes (256  $\mu\text{g/g}$ ; IC 95%, 153-356;  $p < 0,0001$ ).

Estos estudios muestran resultados interesantes que sugieren la existencia de inflamación subclínica a nivel intestinal en familiares de primer grado de pacientes con EII. Estos resultados son relevantes al incluir una población con un mayor riesgo de padecer esta enfermedad, lo que podría tener implicaciones de cara a desarrollar estrategias de detección precoz de la EII. Aunque los datos orientan hacia esta hipótesis, la ausencia de una correlación con datos endoscópicos limita en gran medida los hallazgos, por lo que aun necesitamos más información para profundizar en el conocimiento de esta situación clínica.

### **Test de permeabilidad**

Los principales estudios realizados en este ámbito se recogen en la **Tabla 5**. Múltiples estudios han analizado la posibilidad de detectar alteraciones en la permeabilidad en familiares de primer grado de pacientes con EC. La hipótesis para llevar a cabo estos estudios se basa en que las primeras alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad, incluso a nivel microscópico, conllevarían un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que estaría asociado a la translocación bacteriana y exposición a antígenos bacterianos presentes en la luz intestinal. Aún no conocemos cuál es la secuencia temporal exacta de estas alteraciones, pero estudios realizados en gemelos sugieren que las alteraciones de la permeabilidad pueden ser un evento inicial mientras que la translocación bacteriana es un suceso posterior (Keita, Lindqvist et al. 2018).

El test empleado con mayor frecuencia para su estudio ha sido la medición de la absorción de lactulosa/manitol. En un importante estudio en este campo, realizado en 1.196 familiares de primer grado, se analizó la permeabilidad intestinal y 167

polimorfismos junto con la microbiota fecal (Kevans, Turpin et al. 2015). En esta cohorte se observó que un 11% de los familiares tenían una ratio de lactulosa/manitol elevado (definido como  $\geq 0,03$ ). En el análisis multivariante se encontró que aquellos sujetos más jóvenes y no fumadores tenían unos valores más elevados en el test ( $p=3,62 \times 10^{-4}$  y  $p=0,03$ , respectivamente). Por otro lado, no se observó que la alteración en el test estuviese asociada a la herencia ni a ninguno de los factores genéticos o de la microbiota que se analizaron. Estos resultados están apoyados por la ausencia de diferencias en los valores de permeabilidad intestinal en una cohorte diferente de 38 familiares de primer grado y 10 controles analizados con el mismo test de permeabilidad en una población diferente (Sorrentino, Avellini et al. 2014). En este estudio se analizaron también muestras de sangre y heces para determinar la presencia de ASCA-IgA e IgG, pANCA, PCR y calprotectina fecal. En esta cohorte, los familiares de primer grado tenían unos niveles de calprotectina fecal más altos que los controles ( $p=0,02$ ). En cambio, los niveles de PCR, el test de permeabilidad y la frecuencia de anticuerpos fueron similares en ambos grupos.

Más recientemente se ha publicado un estudio que ha analizado la relación existente entre el aumento de permeabilidad intestinal y la presencia de lesiones en intestino delgado en familiares de primer grado de pacientes con EC (Teshima, Goodman et al. 2017). Para llevarlo a cabo se utilizó el test de lactulosa/manitol, considerándolo patológico en caso de ser  $\geq 0,025$  (Arrieta, Bistriz et al. 2006). En la primera parte del estudio se determinó la frecuencia de una permeabilidad intestinal aumentada en los familiares. Se observó que de un total de 223 familiares, 66 casos (30%) presentaban un aumento de permeabilidad intestinal a pesar de encontrarse asintomáticos. Un aspecto interesante de este estudio se

encuentra en que la proporción era mayor en aquellos sujetos más jóvenes, al igual que en estudios previos (Kevans, Turpin et al. 2015), pero no había diferencias en función de los niveles de calprotectina fecal. En la segunda parte del estudio se realizaba una enteroscopia con cápsula. Un 24% de las exploraciones del intestino delgado presentaban  $\geq 3$  úlceras en el intestino delgado. Con estos resultados se observó que la presencia de úlceras intestinales fue numéricamente mayor en aquellos sujetos con una permeabilidad aumentada, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (28% vs. 20%,  $p=0,37$ ). Con estos resultados los autores concluyen que la alteración de la permeabilidad no está condicionada por la presencia de lesiones endoscópicas en el intestino delgado.

Estos resultados muestran hallazgos consistentes con la literatura inicial en este campo, en la que hasta en un 10 a 30% de familiares de primer grado de pacientes con EC se encontraron alteraciones en la permeabilidad intestinal (May, Sutherland et al. 1993, Peeters, Geypens et al. 1997, Fries, Renda et al. 2005). Es posible que estos hallazgos estén condicionados por múltiples factores genéticos (Soderholm, Olaison et al. 1999) o ambientales (Kevans, Turpin et al. 2015), pero además de estos datos sería necesario un seguimiento prospectivo de los sujetos estudiados para poder así evaluar el verdadero riesgo de desarrollo de EII y las implicaciones que tienen estas alteraciones en sujetos asintomáticos y considerados *a priori* de alto riesgo.

**Tabla 5.** Alteración de permeabilidad intestinal en familiares de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Autor	Número de sujetos			Test	Hallazgos
	Crohn	Colitis ulcerosa	Control		
<b>Katz 1989</b>	25	No	41	Lactulosa Ramnosa Manitol	No había diferencias en la absorción entre los pacientes y familiares
<b>Teahon 1992</b>	28	No	32 Familiares 25 Controles	PEG400	Permeabilidad reducida de PEG400 en pacientes con afectación de intestino delgado
<b>May 1993</b>	36	No	38 Familiares 31 Controles	Lactulosa Manitol	La permeabilidad en familiares está aumentada en un 10-15%
<b>Peeters 1997</b>	25	16	14 Cónyuges 67 Controles	Lactulosa Manitol	Un 25% de familiares tienen una permeabilidad intestinal aumentada
<b>Söderholm 1999</b>	39	No	34 Familiares 22 Cónyuges 29 Controles	Lactulosa Manitol	Diferente cambio en la permeabilidad en respuesta al ácido acetilsalicílico en familiares y cónyuges, que sugiere una mayor influencia genética en la respuesta a factores ambientales
<b>Fries 2005</b>	23	No	60 Familiares 123 Controles	Lactulosa Manitol	Los pacientes y familiares de primer grado tienen una permeabilidad intestinal aumentada
<b>Kevans 2015</b>	No	No	196 Familiares	Lactulosa Manitol	Un 11% de familiares tienen una permeabilidad intestinal aumentada. Los familiares jóvenes y no fumadores presentaban una mayor permeabilidad.
<b>Teshima 2017</b>	No	No	223 Familiares	Lactulosa Manitol	Un 30% de familiares tienen una permeabilidad aumentada. No había una correlación entre este hallazgo y la presencia de lesiones en intestino delgado.



## Test serológicos

Los principales estudios realizados en este campo se recogen en la **Tabla 6**. La presencia de anticuerpos antimicrobianos en pacientes y familiares ha sido analizada en múltiples estudios. Los anticuerpos estudiados con más frecuencia son los ASCA, pANCA y anti-OmpC, pero también se han observado otros como los anti-quitobiosido (ACCA), anti-laminaribiosa (ALCA), flagelina I2 y CBir1. En general, se ha observado que los pacientes y familiares tienen una mayor frecuencia de estos anticuerpos (Sendid, Quinton et al. 1998, Michielan, Basso et al. 2013, Amcoff, Joossens et al. 2016). Además de la frecuencia, también se han observado unos niveles más altos de algunos de ellos en pacientes y familiares de primer grado frente a los controles (Mei, Targan et al. 2006, Simondi, Mengozzi et al. 2008).

En el estudio de Michielan et al. se incluyeron 60 pacientes con EC y 86 familiares de primer grado, así como 46 cónyuges y 100 controles donantes de sangre (Michielan, Basso et al. 2013). Los autores observaron que los familiares tenían niveles más elevados de ACCA (68%) y ALCA (88%), al igual que los pacientes (51% y 75%, respectivamente), en comparación con los controles (8% y 23%, respectivamente). Estos resultados confirmaban los hallazgos previos de Sendid et al. que ya habían observado una mayor frecuencia de ASCA en pacientes (69%) y familiares de primer grado (20%) que en controles (0,6%) (Sendid, Quinton et al. 1998). En cambio, en otros estudios que han incluido hasta 102 familiares de primer grado y 46 pacientes con EII no se encontró una relación con el grado de seropositividad y el desarrollo de EII a lo largo de 7 años de seguimiento (Torok, Glas et al. 2005). En este estudio, un 33% de los familiares tenían positividad para

alguno de los autoanticuerpos estudiados (ASCA, pANCA, anti-células pancreáticas y anti-células caliciformes), y dos sujetos fueron finalmente diagnosticados de EII, aunque ninguno de ellos presentaba positividad para ninguno de los anticuerpos analizados en las determinaciones durante el seguimiento.

En conclusión, existe evidencia que muestra que pueden encontrarse anticuerpos relacionados con una respuesta inmune frente a determinados antígenos bacterianos, tanto en pacientes como en familiares de primer grado. Aunque la relevancia de este hallazgo es controvertida, podría reflejar las primeras alteraciones dentro de la fisiopatología de la EII en una población de alto riesgo de padecer la enfermedad.

**Tabla 6.** Evidencia sobre hallazgos serológicos en familiares de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Estudio	Número de sujetos					Anticuerpos	Resultados principales
	Crohn	Colitis Ulcerosa	Familiares	Convivientes	Controles		
<b>Sendid 1998</b>	51	No	66 Primer grado	No	163 Personal sanitario	ASCA	Pacientes y familiares tienen una mayor frecuencia de ASCA que los controles
<b>Halfvarson 2005</b>	70 gemelos	43 gemelos	No	No	No	ASCA	Mayor frecuencia en gemelos dicigóticos
<b>Torok 2005</b>	25	19	102	No	No	ASCA, pANCA, anti- células pancreáticas y anti-células caliciformes	Un 33% de familiares tienen anticuerpos positivos, sin un mayor riesgo de EII.
<b>Mei 2006</b>	787	389	619	No	216 Esposas y amigos	OmpC	El 7-19% de familiares tienen anti-OmpC positivos
<b>Standaert-Vitse 2009</b>	129	No	113	No	76	ASCA y AMCA	Mayor frecuencia de ASCA en pacientes y familiares
<b>Michielan 2013</b>	60	No	86 Primer grado	46	100 Donantes	ACCA, ALCA, OmpC, ASCA y AMCA	Los pacientes y familiares tenían unos niveles más elevados de ACCA y ALCA
<b>Amcoff 2016</b>	101	No	81 Gemelos	No	No	I2, OmpC, CBir1, ASCA- IgA e IgG	La positividad para anti-OmpC e I2 está influida genéticamente

ACCA: anticuerpos anti-quitobiosas; ALCA: anticuerpos anti-laminaribiosas; AMCA: anticuerpos anti-manobiósido; ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos; ASCA: anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae; OmpC: outer membrane protein C.



## HIPÓTESIS

---



Nuestra hipótesis considera que se podría realizar un diagnóstico precoz de la EII, ya que disponemos de datos que muestran la existencia de un periodo en el que la enfermedad no presenta síntomas a pesar de haberse desarrollado ya lesiones intestinales. Estas lesiones aparecen de forma progresiva a lo largo de un período de tiempo que no está definido, posiblemente de meses o años, hasta la aparición de los primeros síntomas digestivos. En caso de confirmar la hipótesis de trabajo, podríamos evaluar el impacto que tendría realizar un diagnóstico precoz sobre la historia natural de la enfermedad. Las lesiones presentes al inicio de la enfermedad serían potencialmente reversibles y se podría prevenir entonces el desarrollo de síntomas secundarios a la enfermedad, la progresión de su extensión o incluso la aparición de complicaciones penetrantes o estenosantes.





## OBJETIVOS

---



- Determinar el número de nuevos diagnósticos de EII en sujetos asintomáticos de entre 50 a 69 años durante el programa de cáncer colorectal en el País Vasco
- Describir las características clínicas de la EII diagnosticada de forma incidental
- Describir las principales alteraciones histológicas presentes en estos casos
- Determinar el número de pacientes que desarrollan enfermedad sintomática durante el seguimiento
- Analizar si existen factores asociados a un mayor riesgo de desarrollo de síntomas
- Conocer el número de pacientes que reciben tratamiento específico para la EII durante el seguimiento



## MATERIAL Y MÉTODOS

---



## Diseño del estudio

Diseñamos un estudio retrospectivo con el objetivo de analizar los resultados de todas las colonoscopias realizadas durante el programa de cribado de cáncer colorectal en el País Vasco (España) desde 2009 a 2014. La obtención de los datos se realizó de forma retrospectiva a través de la historia clínica electrónica de todas las personas con hallazgos sugestivos de EII en la colonoscopia de cribado y con posterior confirmación histológica. Para poder identificar los casos de EII fue necesario obtener todos los resultados de colonoscopias codificados como “patología relevante no neoplásica” en cada centro, entre los que se incluyen los pacientes con EII o cualquier otro hallazgo que requiere algún tratamiento o seguimiento específico pero que no está relacionada directamente con el cáncer colorectal o lesiones premalignas tipo adenoma. Posteriormente, en cada centro fue necesario revisar de forma individual el diagnóstico final de cada uno de los casos identificados.

Los **criterios de inclusión** en el estudio comprendían:

- Diagnóstico de sospecha de EII durante una colonoscopia realizada dentro del programa de cribado, en personas de 50 a 69 años, de acuerdo con los criterios establecidos por la European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO) (Gomollón, Dignass et al. 2017, Magro, Gionchetti et al. 2017)
- Confirmación histológica de esta patología, de acuerdo con los criterios establecidos por la ECCO (Magro, Langner et al. 2013)

Los **criterios de exclusión** del estudio comprendían:

- Hallazgos anatomopatológicos inespecíficos, con un infiltrado inflamatorio sin datos sugestivos de EII
- Aislamiento en el cultivo de heces de cualquier enteropatógeno
- Diagnóstico previo o actual de colitis microscópica

### Variables y definiciones

Las variables se diseñaron para recabar inicialmente información acerca de las características individuales de cada paciente (edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal). Las variables antropométricas se recogieron del valor disponible más próximo al diagnóstico.

La información relativa al hábito tabáquico se definió según las siguientes definiciones en el momento del diagnóstico:

- Fumador activo: consumo activo medio de >2 cigarrillos al día en el momento del diagnóstico.
- Ex-fumador: hábito tabáquico previo, definido como un cese del hábito al menos 6 meses antes del diagnóstico.
- Nunca fumador: los pacientes que nunca han cumplido criterios de fumador activo.

Se recogió el número de habitantes en la población de residencia según el censo oficial de 2014 publicado por el Instituto Nacional de Estadística. El tipo de población se clasificó según el número de habitantes:

- Rural en aquellas de <2.000 habitantes



- Intermedia en aquellas con 2.000-10.000 habitantes
- Urbana en aquellas de >10.000 habitantes

Acerca de la EII se recogió información acerca de las siguientes variables:

- Tipo de EII: CU, EC o EII-I
- Edad al diagnóstico de la EII, tomando como referencia la fecha de la realización de la colonoscopia
- Presencia de antecedentes familiares
  - o Primer grado: padres o hijos
  - o Segundo grado: abuelos, nietos o hermanos
- Manifestaciones extraintestinales: se recogieron aquellas patologías asociadas a la EII que habían sido diagnosticadas tanto antes del diagnóstico de la EII o durante el seguimiento
  - o Tipo de manifestaciones
  - o Relación temporal con el diagnóstico de la EII

Para la clasificación del fenotipo de la enfermedad se utilizará la clasificación de Montreal (Satsangi, Silverberg et al. 2006), empleando las siguientes definiciones para los casos de CU:

- Proctitis ulcerosa (E1): afectación inflamatoria hasta la unión rectosigmoidea, considerándose hasta los 15 cm del margen anal
- Colitis ulcerosa izquierda (E2): afectación hasta el ángulo esplénico
- Colitis ulcerosa extensa (E3): extensión proximal al ángulo esplénico

En el caso de la EC también se empleó esta clasificación para clasificar la extensión de la actividad inflamatoria:

- L1: extensión que afecta exclusivamente al íleon

## Material y Métodos

- L2: extensión que afecta exclusivamente al colon
- L3: afectación ileocolónica
- L4: en el caso de existir una afectación del tracto digestivo alto

Además de la localización, esta clasificación también se ha utilizado para recoger el comportamiento de la EC según el tipo de lesiones:

- B1: no estenosante y no penetrante
- B2: estenosante
- B3: penetrante
- p: enfermedad perianal

Acerca de la enfermedad perianal se recogieron los siguientes aspectos:

- La fecha del diagnóstico
- Tipo de lesiones
  - Fístula perianal
    - Simple o compleja según la clasificación de la American Gastroenterological Association (Sandborn, Fazio et al. 2003)
    - Tipo: superficial, interesfintérica, transesfintérica, supraesfintérica y extraesfintérica según la clasificación de Parks (Parks, Gordon et al. 1976)
  - Absceso perianal
  - Fisura anal

## Estudio endoscópico

Acerca de la colonoscopia al diagnóstico se recogieron las siguientes variables con el objetivo de caracterizar el procedimiento y las lesiones observadas:

- Colonoscopia completa: colonoscopia con visualización del fondo de saco cecal, orificio apendicular y válvula ileocecal
- Ileoscopia: visualización de la mucosa ileal tras realizar una colonoscopia completa
- Afectación parcheada, sólo aplicada en los casos con CU, y definida como la presencia de lesiones mucosas con áreas de mucosa sana preservada entre ellas
- Preservación rectal, definida como la ausencia de lesiones mucosas en los últimos 5 cm del recto

La actividad endoscópica en la CU se graduó de 0 a 8 de acuerdo con la puntuación establecida en el UCEIS (Travis, Schnell et al. 2013). De acuerdo con la metodología indicada para calcular este índice, se calculó su valor en el área más afectada durante la inserción del endoscopio siempre que fue posible. En los casos de EC esta se clasificó como quiescente, leve-moderada o grave según la descripción realizada por el endoscopista en el momento del diagnóstico. Hemos considerado como actividad leve-moderada aquella con eritema, erosiones y úlceras superficiales. La actividad endoscópica grave se definió como la presencia de úlceras profundas. En la colonoscopia al diagnóstico se recogió también la presencia de pseudopólipos inflamatorios y su tamaño. De la misma manera, en el caso de observarse otras lesiones relevantes no asociadas directamente a la EII

también se recogió su tipo y tamaño en una escala categórica (<1 cm, 1-2 cm y >2 cm).

En las colonoscopias realizadas durante el seguimiento se evaluó la posible progresión proximal de la afectación en función de la extensión al diagnóstico:

- En caso de proctitis, se consideró extensión proximal si se observaba una colitis izquierda o colitis extensa
- En caso de colitis izquierda, se consideró extensión proximal si se observaba una colitis extensa

Asimismo, en las exploraciones realizadas durante el seguimiento se recogió la presencia de curación mucosa, que se definió como la ausencia de erosiones y úlceras.

### **Estudio histológico**

Del informe anatomopatológico se ha recogido el diagnóstico histológico y la presencia de ciertas lesiones características de la EII:

- Granulomas
- Abscesos crípticos
- Infiltrado eosinofílico

La actividad inflamatoria se recogió según fue descrita por el patólogo y se clasificó en leve, moderada o grave según lo indicado en el informe anatomopatológico.

## Biomarcadores

Se recogieron los datos cuantitativos del test de SOH en el momento del diagnóstico, así como la fecha y el resultado del test previo en el caso de haber realizado un test previamente en el programa de cribado.

Dentro del programa de cribado, a todos los pacientes se les realiza una analítica sanguínea para estudio de hemograma y tiempo de protrombina. Obtuvimos el resultado de la hemoglobina (g/dL) en la analítica previa al estudio endoscópico de todos los pacientes. Hemos recogido también los valores de PCR de todos los pacientes. Al no realizarse esta determinación de forma rutinaria antes del diagnóstico recogimos el primer valor disponible más próximo al diagnóstico, así como la fecha en la que se llevó a cabo.

## Seguimiento clínico

Definimos el seguimiento total desde la fecha de la colonoscopia del diagnóstico hasta la última visita de seguimiento disponible en la historia clínica. Durante este período se comprobó si se habían desarrollado síntomas digestivos relacionados con la EII. En aquellos pacientes que desarrollaron enfermedad sintomática se registró el tiempo transcurrido desde la colonoscopia del diagnóstico y el primer síntoma.

Si el paciente había recibido tratamiento específico frente a la EII se recogió la siguiente información:

- Tipo de tratamiento: mesalazina, corticoides, tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina), MTX, biológicos anti-TNF o frente a otras dianas

- En el caso de la mesalazina se recogió también la vía de administración
- La fecha de inicio del tratamiento
- Dosis inicial

### **Análisis estadístico**

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de la muestra reclutada mediante frecuencias y porcentajes para variables categóricas, y con medias y desviaciones estándares para las variables continuas. En caso de que éstas últimas presenten distribuciones sesgadas se expresaron a través de medianas y rangos intercuartílicos. Para evaluar las características sociodemográficas y clínicas de cada tipo de EII (CU, EC) se usaron los test no paramétricos de Wilcoxon (para variables continuas) y el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (en variables cualitativas). Se analizó el tiempo hasta el desarrollo de síntomas mediante la realización de una curva de Kaplan-Meier y test de log-rank. Para calcular la relación entre los niveles de SOH al diagnóstico y el riesgo de desarrollo de síntomas se realizó un análisis con curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Se asumió la significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

### **Aspectos éticos**

El proyecto se ajustó a las indicaciones de la Declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica, la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y de acuerdo con la Orden SAS/3470/2009 sobre los estudios observacionales post-autorización para medicamentos de uso humano. Este protocolo fue evaluado y

clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como EPA-OD. Antes del comienzo del estudio, el protocolo del proyecto fue aprobado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (IAG-ADA-2015-01, código interno EPA2015025). Se solicitó la aprobación además de todos los documentos necesarios para la inclusión de pacientes.

Se elaboró un documento informativo sobre el diseño y los objetivos del estudio dirigido a los posibles candidatos a incluirse en el estudio. Asimismo, se redactó un documento de consentimiento informado que se ajustaba a la legislación vigente y la Declaración de Helsinki. En el programa de cribado se ha establecido que los pacientes con diagnóstico de EII durante las colonoscopias de cribado deben ser remitidos desde Atención Primaria a la atención especializada en Aparato Digestivo. Además, estos pacientes se encontrarán habitualmente en seguimiento en la consulta monográfica de EII en cada Servicio, a donde pertenecen los investigadores del estudio. De esta manera, el consentimiento informado se proporcionaba a cada paciente en estas consultas.

Cada investigador informó suficientemente y resolvió todas las dudas expuestas por el paciente, que de forma consciente y responsable firmó personalmente el documento de consentimiento informado. El investigador entregaba al sujeto una copia de este documento y de la hoja de información al paciente, reservando otra para el archivo del estudio. En ambos escritos constaba una dirección de contacto con el investigador principal y/o persona responsable de la información.

Todos los datos se manejaron de forma anónima y confidencial. Los datos de identificación han sido tratados de forma disociada, de forma que no fuese posible relacionar la información obtenida con ningún participante. Toda la información

## Material y Métodos

de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustó a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de diciembre y a la Directiva Europea sobre Privacidad de Datos.



## RESULTADOS

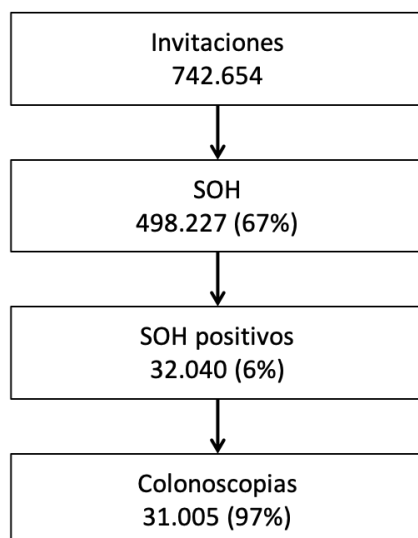
---



## Población incluida en el programa de cribado de cáncer colorectal

La población en la Comunidad Autónoma del País Vasco en 2014 era de 2.188.985 personas, de los cuales el 51% eran mujeres. La población diana del programa del cribado es la población entre 50 a 69 años, de la cual existía en ese momento una población de 578.546 habitantes (52% mujeres).

En el período estudiado se enviaron un total de 742.654 invitaciones válidas. La participación en la realización de SOH fue del 67%, realizando finalmente 498.227 test. En un 6% de los test (32.040 muestras) se obtuvo un resultado positivo. A todos estos participantes se les ofreció la realización de una colonoscopia completa con sedación. Finalmente se llevaron a cabo 31.005 colonoscopias, lo que supuso un 97% de participación.



**Figura 4.** Procedimientos realizados dentro del programa de cribado

## Centros participantes

En el estudio participaron 11 hospitales del País Vasco:

- Hospital de Galdakao-Usansolo (Vizcaya)
- Hospital San Eloy (Vizcaya)
- Hospital Universitario de Cruces (Vizcaya)
- Hospital Universitario de Basurto (Vizcaya)
- Hospital de Mondragón-Alto Deba (Guipúzcoa)
- Hospital de Zumárraga (Guipúzcoa)
- Hospital Universitario Donostia (Guipúzcoa)
- Onkologikoa (Guipúzcoa)
- Hospital Bidasoa (Guipúzcoa)
- Hospital de Mendaro-Bajo Deba (Guipúzcoa)
- Hospital Universitario Araba (Álava)

Debido a que Onkologikoa no se encuentra incluido dentro de la red de centros de Osakidetza, los datos de las exploraciones realizadas en dicho centro se fusionaron con los datos clínicos de cada paciente procedentes del Hospital Universitario Donostia.

## Características de los pacientes

Se realizaron un total de 121 nuevos diagnósticos de EII durante el programa de cribado de cáncer colorectal en el período estudiado. En el momento de acudir a la primera consulta tras el diagnóstico, en 11 casos (9%) los pacientes refirieron síntomas digestivos compatibles con una EII previos a la colonoscopia, por lo que

fueron excluidos. De estos casos con síntomas previos, cinco (45%) referían diarrea, cuatro (36%) rectorragia, uno (9%) dolor abdominal y uno (9%) clínica rectal (urgencia y tenesmo). Estos síntomas habían comenzado 3 meses (RIQ, 1-42) antes de la colonoscopia del diagnóstico.

Finalmente, 110 pacientes se diagnosticaron de EII de forma incidental, incluyendo 79 casos de CU, 24 de EC y 7 de EII-I (Rodríguez-Lago, Merino et al. 2018). La colonoscopia al diagnóstico fue completa en 108 casos (98%) y se llevó a cabo ileoscopia en 41 casos (37% de las colonoscopias completas). En dos casos no se pudo realizar una colonoscopia completa. En uno de ellos no se completó por formación de bucle que impedía progresar proximalmente y en otro paciente por una masa estenosante en colon transverso. Las principales características de los pacientes se recogen en la **Tabla 7**. En conjunto, este grupo de pacientes tenían una mediana de edad de 57 años (RIQ, 52-62) al diagnóstico, sin diferencias según el tipo de EII, y el 57% eran hombres. En general, el número de ex-fumadores era mayor (35%) que el de no fumadores (26%) o fumadores activos (10%). Observamos diferencias estadísticamente significativas en el hábito tabáquico según el tipo de EII, habiendo más ex-fumadores en aquellos con CU que con EC (47% vs. 8%, respectivamente), mientras que en la EC eran más frecuentes los no fumadores en comparación con la CU (37 vs. 25%, respectivamente) (**Figura 6**).

Analíticamente los pacientes tenían una mediana de PCR con un valor de 1,6 mg/L (RIQ, 0,38-6) y una mediana de hemoglobina de 14,6 g/dL (RIQ, 13,8-15,7). El valor de la mediana del test de SOH al diagnóstico fue de 755 µg Hg/g (RIQ, 221-1.852; rango 101-223.508).

**Tabla 7.** Características de los pacientes

	<b>Todos los pacientes N = 110</b>	<b>Colitis ulcerosa n = 79</b>	<b>Enfermedad de Crohn n = 24</b>	<b>EII-I n = 7</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad, años</b>					
<b>Mediana (RIQ)</b>	57 (52-62)	58 (52-63)	54,5 (52,5-61,5)	54 (50-59)	0,27
<b>Sexo, hombre n (%)</b>	63 (57)	47 (59)	13 (54)	3 (43)	0,65
<b>IMC</b>					
<b>Mediana (RIQ)</b>	27,5 (25,7-33,5)	27,3 (25,3-33,6)	30,1 (26,7-33,5)	-	0,44
<b>PCR, mg/L</b>					
<b>Mediana (RIQ)</b>	1,6 (0,38-6)	1,4 (0,39-4,45)	2,3 (0,5-8,4)	1,15 (0,09-43,2)	0,52
<b>Hemoglobina, g/dL</b>					
<b>Mediana (RIQ)</b>	14,6 (13,8-15,7)	14,6 (13,8-15,7)	14,6 (13,6-15,9)	14,7 (1,3-15,4)	0,97
<b>Tipo de población<sup>1</sup> n (%)</b>					0,43
Urbana	83 (75)	55 (70)	21 (88)	7 (100)	
Intermedia	23 (21)	20 (25)	3 (13)	0 (0)	
Rural	3 (3)	3 (4)	0 (0)	0 (0)	
No disponible	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
<b>Hábito tabáquico n (%)</b>					0,0001
Nunca fumador	29 (26)	20 (25)	9 (37)	0 (0)	
Ex-fumador	39 (35)	37 (47)	2 (8)	0 (0)	
Activo	11 (10)	4 (5)	7 (29)	0 (0)	
No disponible	31 (28)	18 (23)	6 (25)	7 (100)	
<b>Extensión de la CU n (%)</b>					N/A
Proctitis	N/A	25 (32)	N/A	N/A	
Colitis izquierda	N/A	26 (33)	N/A	N/A	
Extensa	N/A	28 (35)	N/A	N/A	
<b>Extensión de la EC n (%)</b>					N/A
Ileal	N/A	N/A	10 (42)	N/A	
Ileocolónica	N/A	N/A	5 (21)	N/A	
Colónica	N/A	N/A	9 (37)	N/A	
Tracto digestivo alto	N/A	N/A	0 (0)	N/A	
Perianal	1 (1)	1 (1) <sup>2</sup>	0 (0)	0 (0)	
<b>Colonoscopia n (%)</b>					
Completa	108 (98)	78 (99)	23 (96)	7 (100)	0,60
Ileoscopia	41 (38)	19 (25)	19 (79)	3 (43)	<0,0001
<b>Manifestaciones extraintestinales n (%)</b>	5 (5)	4 (5)	1 (5)	0 (0)	0,83
<b>Sangre oculta en heces, µg Hg/g Mediana (RIQ)</b>	755 (221-1.852)	660 (207-1.916)	544 (225-1.839)	1.125 (285-1.309)	0,71

IMC: índice de masa corporal; N/A: No aplicable; µg Hg/g: microgramos de hemoglobina por gramo de heces.

<sup>1</sup> El tipo de población se definió según el número de habitantes en urbana (>10.000), intermedia (2.000-10.000) o rural (<2.000). <sup>2</sup> Fisura anal.

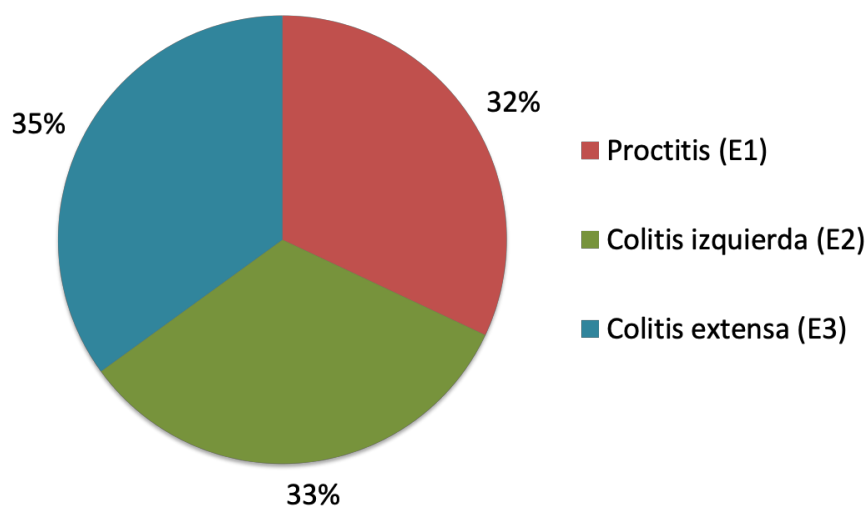
## Colitis ulcerosa

Un total de 79 pacientes se diagnosticaron de CU. La mediana de edad al diagnóstico era de 58 años (RIQ, 52-63). La mayoría de ellos eran varones (59%), y tenían un IMC de 27 Kg/m<sup>2</sup> (RIQ, 25-34). La mayoría de ellos residían en poblaciones urbanas (70%). Cuatro pacientes (5%) presentaron manifestaciones extraintestinales (**Tabla 8**): dos sacroileítis, uno artritis periférica y uno eritema nodoso. La mitad presentó las manifestaciones extraintestinales antes del diagnóstico de la CU, mientras que la otra mitad las presentó después del diagnóstico de la patología digestiva. En el momento del diagnóstico un 47% eran ex-fumadores, mientras que un 25% nunca habían fumado y el 5% eran fumadores activos. La distribución del hábito tabáquico según el tipo de EII se muestra en la **Figura 6**.

La mediana de la PCR tras diagnóstico era de 1,4 mg/L (RIQ, 0,38-4,47) (**Figura 10**). Si restringimos la determinación a aquellas realizadas dentro de los primeros 60 días, la PCR era de 2,1 mg/L (RIQ, 0,75-5,38) (**Figura 11**). La hemoglobina era de 14,6 g/dL (RIQ, 13,8-15,7). El valor del test de SOH previo a la colonoscopia tenía una mediana de 660 µg Hg/g (RIQ, 207-1.916) (**Figura 6**).

Respecto a la extensión de la CU, en el 32% se clasificó como proctitis (E1), en 33% como colitis izquierda (E2) y en un 35% como colitis extensa (E3) (**Figura 5**). La colonoscopia fue incompleta en un paciente con CU extensa por formación de asa que impidió valorar tramos proximales. Se realizó ileoscopia en 19 casos, lo que supone el 25% de las colonoscopias completas, siendo la mucosa ileal normal en todos ellos. El 41% de los pacientes tenía una afectación parcheada y se observó preservación rectal en el 27%. El UCEIS al diagnóstico era de 4 (RIQ, 3-5). En una

paciente de 57 años en la que se observó una CU extensa con UCEIS de 8 se observaron además pseudopólipos menores de 1 cm en la colonoscopia inicial (paciente 10). No se disponían de determinaciones de SOH previas en este caso. Esta paciente presentaba una fisura anal y anemia ferropénica al diagnóstico (hemoglobina 11,1 g/dL, ferritina 6 ng/mL, índice de saturación de transferrina 8%), y desarrolló un eritema nodoso durante el seguimiento.



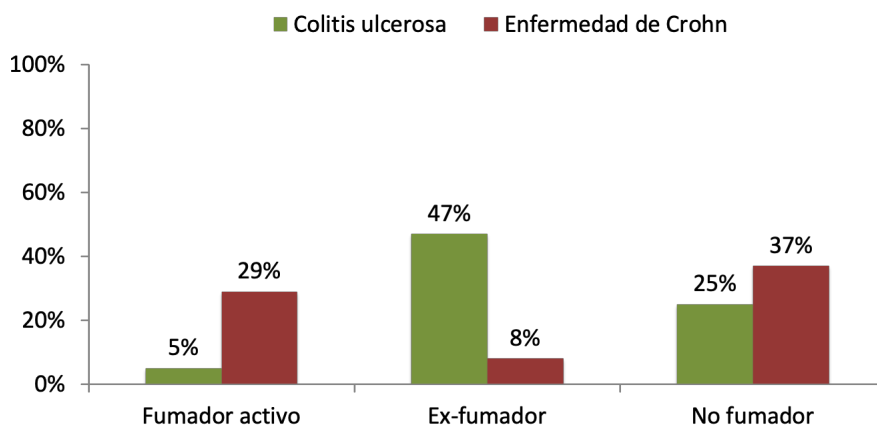
**Figura 5.** Extensión en los casos de colitis ulcerosa

### Enfermedad de Crohn

Un total de 24 pacientes se diagnosticaron de EC. Estos pacientes se diagnosticaron con una mediana de edad de 54,5 años (RIQ, 52,5-61,5) y el 54% eran varones. Un 88% de los pacientes con EC residían en áreas urbanas, mientras que el 12% eran de poblaciones consideradas intermedias. Ningún caso procedía de poblaciones rurales. En el momento del diagnóstico un 37% nunca habían fumado, mientras que un 29% eran fumadores activos y un 8% ex-fumadores. La distribución del hábito tabáquico según el tipo de EII se muestra en la **Figura 6**. Un paciente (4%)



presentó manifestaciones extraintestinales, con un diagnóstico de espondilitis anquilosante y uveítis, que habían sido diagnosticadas antes del diagnóstico de la EC (**Tabla 8**). Además, ningún paciente con EC presentó enfermedad perianal.

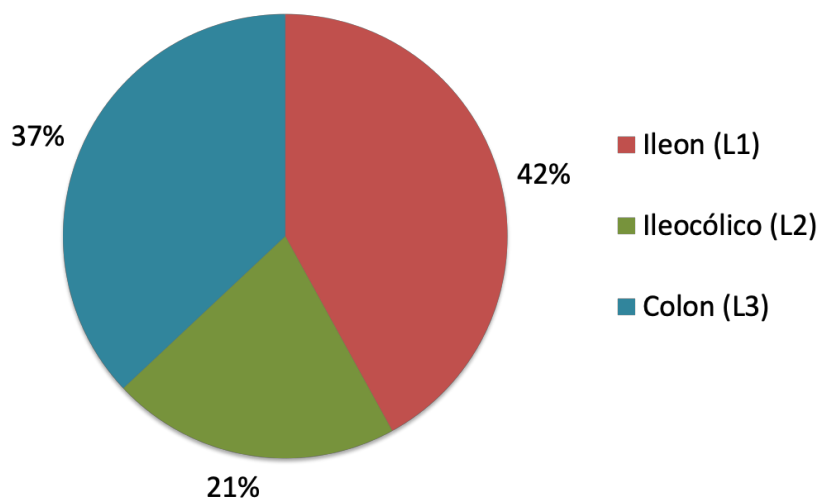


**Figura 6.** Hábito tabáquico según el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal

Al diagnóstico, la mediana de la PCR era de 2,3 mg/L (RIQ, 0,5–8,4) (**Figura 10**), mientras que si restringimos la determinación a aquellas realizadas durante los primeros 60 días tras el diagnóstico su valor era de 0,81 mg/L (RIQ, 0,1-6,2) (**Figura 11**). La hemoglobina era de 14,6 g/dL (RIQ, 13,6–15,9). La mediana del test de SOH era de 544  $\mu$ g Hg/g (RIQ 255-1.839) (**Figura 8**).

En la colonoscopia al diagnóstico, se realizó una colonoscopia completa en el 96% de los casos, realizándose una ileoscopia en el 79% de las que se había alcanzado el ciego. El 42% de los casos tenían afectación exclusivamente ileal, el 21% ileocolónica y el 37% exclusivamente colónica (**Figura 7**). En ningún paciente con EC se observaron signos de afectación del tracto digestivo superior en las exploraciones complementarias realizadas. En todos los pacientes el patrón de la

enfermedad se clasificó como no estenosante y no penetrante (B1). La actividad endoscópica se clasificó como leve-moderada en 22 casos (92%) y grave en 2 (8%).



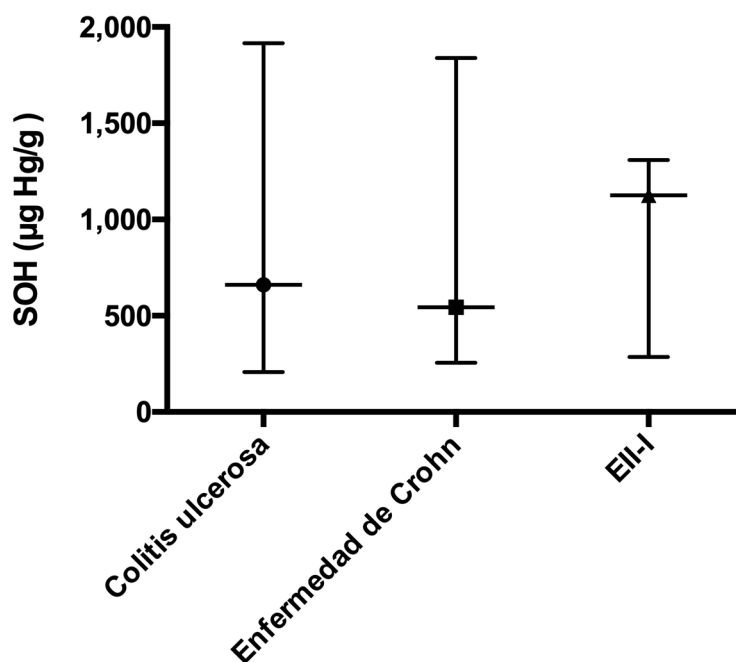
**Figura 7.** Extensión en los casos de enfermedad de Crohn

### Enfermedad inflamatoria intestinal inclasificable

Un total de 7 pacientes se diagnosticaron de EII-I, con una mediana de edad de 54 años (RIQ, 50-59), de los cuales el 57% eran mujeres. Todos residían en poblaciones urbanas. De ninguno de ellos se disponía de datos sobre su hábito tabáquico en la historia clínica. La colonoscopia había sido completa en todos ellos, habiéndose realizado ileoscopia en tres de ellos (43%). La afectación inflamatoria se extendía con más frecuencia en el colon izquierdo (3 casos, 43%), seguido de una distribución a lo largo de todo el colon (2 casos, 29%) o ileocolónica (2 casos, 29%). La afectación tenía una distribución parcheada en el 71% y una preservación del recto en la misma proporción de casos. En la EII-I la actividad se

determinó como leve en 3 y moderada en 1 caso, con datos insuficientes para determinarla en los 3 restantes.

La mediana de PCR al diagnóstico de 1,15 mg/L (RIQ, 0,09–43,2) (**Figura 8**), con una mediana de hemoglobina de 14,7 g/dL (RIQ, 12,3–15,4). El valor del test de SOH era de una mediana de 1.125  $\mu\text{g Hg/g}$  (RIQ, 285-1309) (**Figura 8**). Ningún paciente con EII-I presentó manifestaciones extraintestinales.



**Figura 8.** Valores del test de sangre oculta en heces según el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal

## Histología

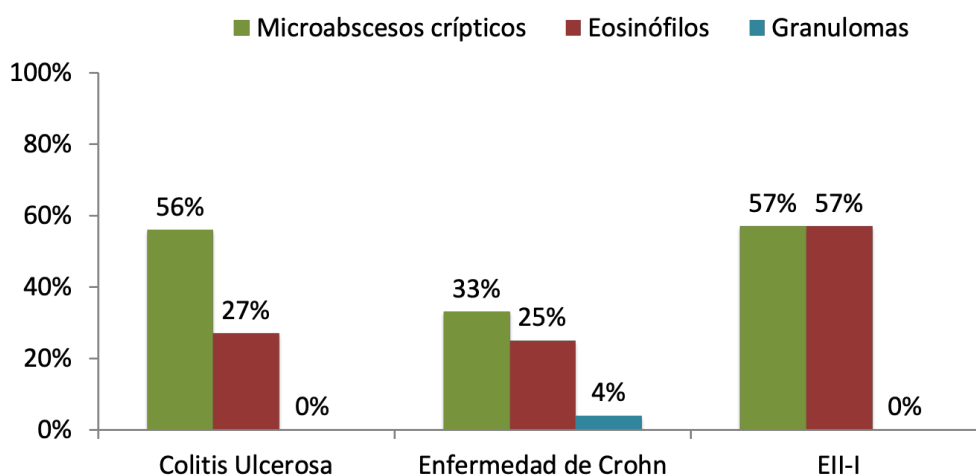
En los pacientes con CU, la actividad histológica se había descrito como leve en 30 casos, moderada en 24 y grave en 5. En el 56% de casos se observaron

microabscesos crípticos y en el 27% había un infiltrado de eosinófilos (**Figura 9**). Ningún paciente con CU presentaba granulomas en las biopsias.

En los casos de EC, la actividad histológica se clasificó como leve en 7 casos, moderada en 5 y no hubo ninguno descrito como grave. En un 33% de estos pacientes se observaron abscesos crípticos y en 25% un infiltrado eosinofílico. Sólo un caso (4%) presentaba granulomas no caseificantes.

En aquellos pacientes con EII-I, un 57% presentaban microabscesos crípticos y la misma proporción tenía un infiltrado eosinofílico. No se observaron granulomas en ningún paciente con EII-I.

No había diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de microabscesos, granulomas o infiltrado eosinofílico según el tipo de EII. Tampoco encontramos diferencias en la tasa de pacientes que desarrollaban síntomas durante el seguimiento en función de estos hallazgos, tanto de forma global en toda la cohorte como al analizar esto dentro de cada tipo de EII.



**Figura 9.** Principales hallazgos histológicos

## Enfermedad perianal

Sólo un paciente presentó complicaciones de la EII a nivel perianal. Esta paciente tenía una fisura anal en el momento del diagnóstico, y padecía una pancolitis ulcerosa.

## Manifestaciones extraintestinales

De forma global, cinco pacientes (5%) fueron diagnosticados de alguna manifestación extraintestinal. Fueron diagnosticados de artritis, sacroileítis, espondilitis anquilosante, eritema nodoso y uveítis. Todos los pacientes con manifestaciones extraintestinales eran mujeres. El 80% habían sido diagnosticados de CU. El tipo de manifestaciones y su distribución según el tipo de EII se recogen en la **Tabla 8**. No había diferencias estadísticamente significativas en la presencia de manifestaciones extraintestinales según el tipo de EII ( $p=0,83$ ).

**Tabla 8.** Tipo de manifestaciones extraintestinales y su relación con el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal

TIPO	Colitis ulcerosa n = 79	Enfermedad de Crohn n = 24	EII-I n = 7
<b>Reumatológicas</b>	Sacroileítis (2) Artritis periférica (1)	Espondilitis (1)	-
<b>Dermatológicas</b>	Eritema nodoso (1)	-	-
<b>Oculares</b>	-	Uveítis (1) <sup>1</sup>	-
<b>Total</b>	4	2	0

## Resultados

Los resultados se expresan con tipo de manifestación extraintestinal y su frecuencia.

<sup>1</sup> El mismo paciente con enfermedad de Crohn presentaba ambas manifestaciones.

### **Antecedentes familiares**

Cinco pacientes (5%) tenían antecedentes familiares de primer grado de EII. La concordancia en el tipo de EII entre estos familiares era del 80%, ocurriendo en tres pacientes con CU y en uno con EC. En el paciente restante, con un diagnóstico de EC, tenía un familiar de primer grado con EC y uno con CU. No había diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de antecedentes familiares y el tipo de EII ( $p=0,83$ ).

### **Tipo de población de residencia**

Un 75% de los pacientes residían en una población urbana en el momento del diagnóstico. En menor medida vivían en poblaciones consideradas intermedias (21%). Sólo 3 pacientes (3%) se encontraban en poblaciones rurales. Estos hallazgos se mantuvieron al analizar este aspecto según el tipo de EII, sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,43$ ).

### **Otras lesiones endoscópicas presentes en la colonoscopia basal**

En 78 pacientes (71%) se encontraron otras lesiones endoscópicas. Las más frecuentes fueron adenomas (20 casos, 25%). Con una frecuencia menor se observaron hallazgos como diverticulosis colónica (6 casos, 8%) y pólipos

hiperplásicos (4 casos, 5%). No había diferencias en la presencia de estas lesiones según el tipo de EII ( $p=0,8$ ). En el caso de los adenomas, en su mayoría eran menores de 1 cm (19 casos, 70%), y sólo había 3 lesiones (15%) entre 1-2 cm y 3 lesiones (15%)  $>2$  cm. Todos los pólipos hiperplásicos eran menores de 1 cm.

## Biomarcadores

Todos los pacientes disponían de valores de hemoglobina previos a la realización de la colonoscopia del diagnóstico. La mediana de hemoglobina antes del diagnóstico era de 14,6 g/dL (RIQ, 13,8-15,7), siendo de 15,4 g/dL (RIQ, 14,6-16,3) para los hombres y de 13,8 g/dL (RIQ, 13-14,5) para las mujeres ( $p<0,0001$ ). A pesar de existir diferencias en los valores según el sexo, los valores de hemoglobina se encuentran dentro de los valores normales para ambos sexos. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en el valor de hemoglobina según el tipo de EII al diagnóstico ( $p=0,97$ ).

Disponemos de los valores de PCR tras el diagnóstico en 79 pacientes (72%) (**Figura 10**), que se habían obtenido tras una mediana de 100 días (RIQ, 46-188, rango 0-986 días). La mediana de PCR en estos pacientes era de 1,6 mg/L (RIQ 0,38-6,1). Los valores eran numéricamente superiores en los casos de EC (2,3 mg/L [RIQ 0,5-8,4]) en comparación con aquellos pacientes con CU (1,4 mg/L [RIQ 0,4-4,5]) o con EII-I (1,2 mg/L [RIQ 0,1-43,2]), aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de PCR según el tipo de EII al diagnóstico ( $p=0,52$ ). Si limitamos la determinación de PCR a aquellas realizadas en los primeros 60 días, la mediana era de 1,8 mg/L (RIQ, 0,51-5,87), siendo de 2,1 mg/L (RIQ, 0,75-5,38) en la CU y de 0,81 mg/L (RIQ, 0,1-6,2) en la EC (**Figura 11**).

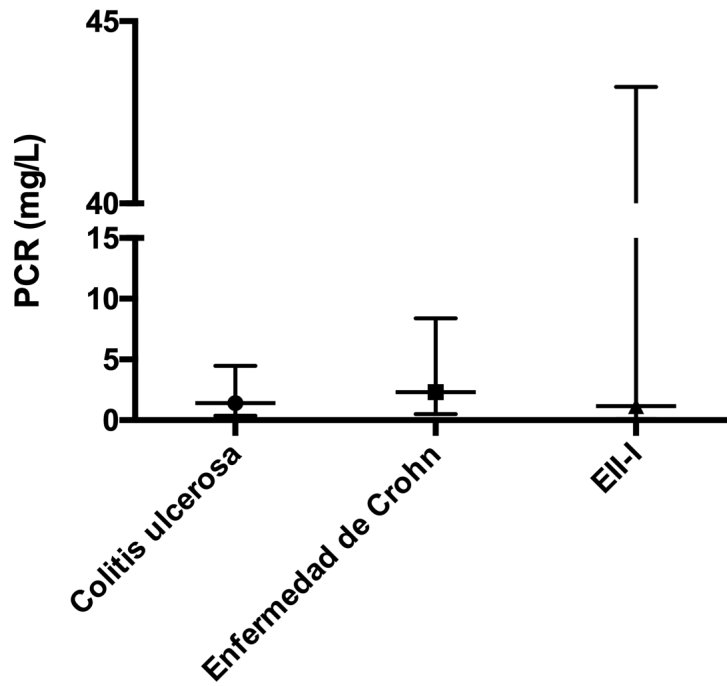


Figura 10. Niveles de proteína C reactiva tras el diagnóstico

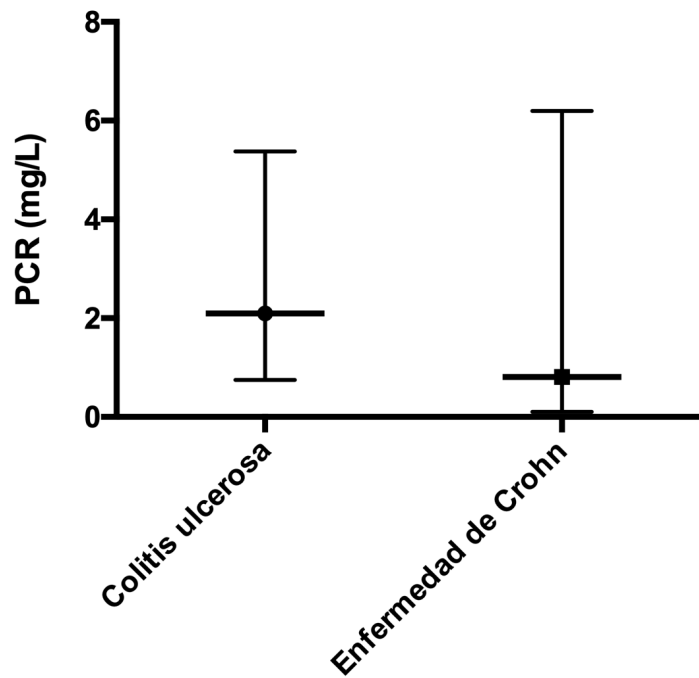


Figura 11. Niveles de proteína C reactiva limitado a los primeros 60 días tras el diagnóstico

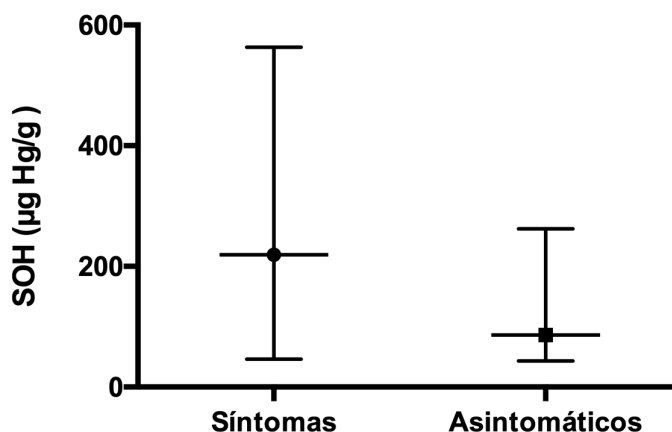


## Test de sangre oculta en heces

El test de SOH empleado en todas las invitaciones fue OC-Sensor (OC-Sensor, Eiken Chemical Co., Tokio, Japón). Todos los pacientes en los que se realizó la colonoscopia de cribado tenían un test de SOH positivo.

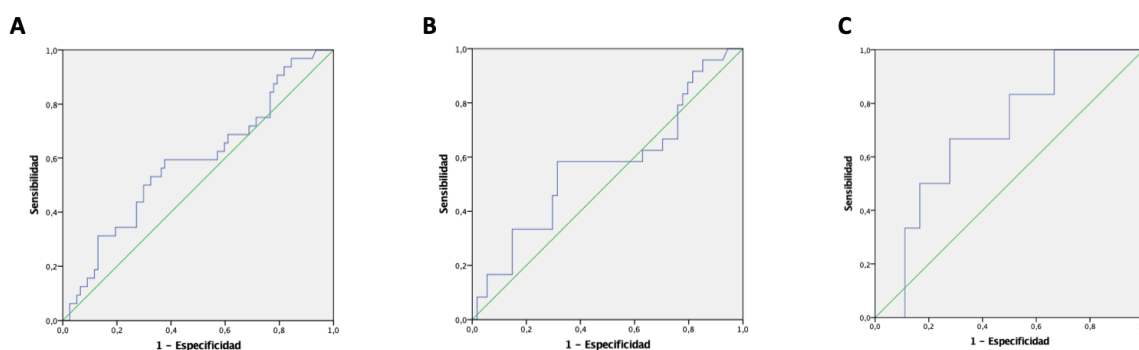
Veinticinco pacientes (23%) habían realizado previamente un test de SOH dentro del programa de cribado. El test previo se había realizado 27 meses (RIQ, 25-32) antes del test positivo actual. En todos ellos el resultado del primer test había sido negativo. La proporción de pacientes que se habían realizado un test de SOH previamente era numéricamente mayor en aquellos con CU (27%) que en los que se diagnosticaron de EC (17%) ( $p=0,58$ ).

Excluyendo aquellos con síntomas previos, los pacientes que desarrollaron síntomas tenían una tendencia a presentar un valor más elevado de SOH (219  $\mu\text{g Hg/g}$  [RIQ, 46-563]) que aquellos sin síntomas posteriores (86  $\mu\text{g Hg/g}$  [RIQ, 43-262]) ( $p=0,90$ ). Tampoco observamos diferencias al analizar los valores de SOH en función del tipo de EII y la proporción de pacientes que desarrollaban síntomas. Los valores de SOH según el desarrollo de síntomas y el tipo de EII se recogen en la **Figura 12**.



**Figura 12.** Valores de sangre oculta en heces según el desarrollo de síntomas durante el seguimiento

El área bajo la curva era ligeramente mayor para la EC en comparación con el valor de toda la cohorte y de los pacientes con CU (AUC 0,69 vs. 0,59 vs. 0,57, respectivamente) (**Figura 13**). Las diferencias entre ambos grupos no eran estadísticamente significativas en el análisis univariante ( $p=0,065$ ). Este resultado no se modificaba en el análisis multivariante ajustado por edad, sexo, tabaco, tipo de EII y tratamiento ( $p=0,266$ ).



**Figura 13.** Curva ROC con el valor del test de sangre oculta en heces y su relación con el desarrollo de síntomas durante el seguimiento en toda la cohorte (A), pacientes con colitis ulcerosa (B) y con enfermedad de Crohn (C)

## Exploraciones complementarias

Se recogieron el número de exploraciones complementarias, tanto endoscópicas como de imagen, realizadas tras el diagnóstico de EII en cada paciente. En el 40% de pacientes se llevó a cabo al menos alguna de estas exploraciones, siendo más frecuente en aquellos con un diagnóstico de EC (46% de los pacientes con EC, 33% de EII-I y 32% de CU). La resonancia magnética se realizó con más frecuencia en pacientes con EC (54%) en comparación con los pacientes con EII-I o CU (29% y 3%, respectivamente). En el caso de la tomografía computarizada estas diferencias eran menores, ya que en el 58% de los pacientes con EC, el 22% con CU y 14% con EII-I se había realizado esta exploración. La ecografía abdominal se había realizado en una proporción muy similar en los diferentes grupos de pacientes (32%, 33% y 29%, en pacientes con CU, EC y EII-I, respectivamente). Dichas exploraciones se realizaron en el 64% y 53% de aquellos sujetos que desarrollaron síntomas o se mantuvieron asintomáticos durante el seguimiento, respectivamente ( $p=0,38$ ). No se observaron complicaciones estenosantes o penetrantes en las exploraciones de imagen realizadas.

## Seguimiento clínico

De los 110 pacientes diagnosticados de EII, disponíamos acceso a los datos de seguimiento en 92 de ellos (84%). La ausencia de información clínica sobre el seguimiento se debía principalmente a la negativa del paciente a realizar el seguimiento o haber llevado a cabo el seguimiento en un centro fuera de la red del Servicio Vasco de Salud.

De forma global, la cohorte de pacientes tuvo un seguimiento de 25 meses (RIQ, 11-42). En los pacientes con EC este seguimiento fue más largo (mediana de 37 meses [RIQ, 25-55]) en comparación con aquellos con CU (mediana de 15 meses [RIQ, 4-44]) o con EII-I (19 meses [RIQ, 9-35]), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,004$ ).

### **Desarrollo de síntomas durante el seguimiento**

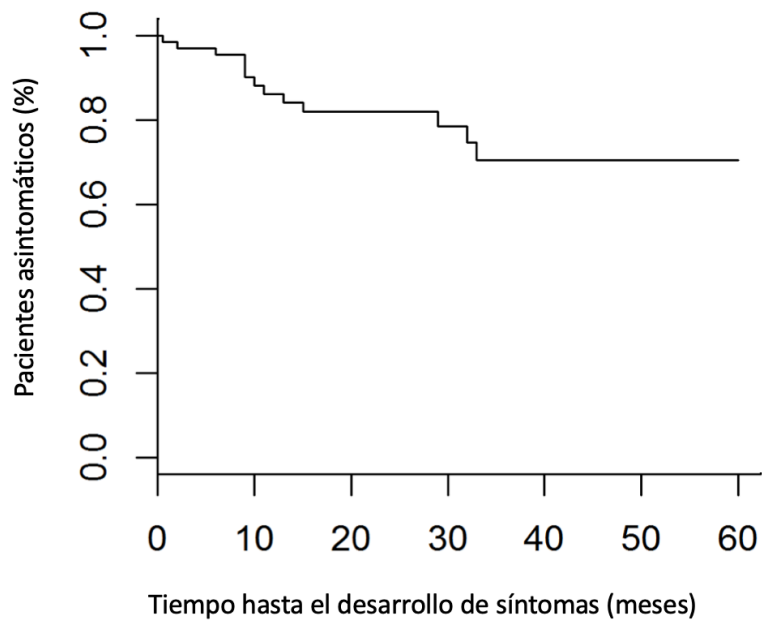
El análisis de los síntomas se realizó en los 92 pacientes (84%) sobre los que disponíamos de datos de seguimiento. En esta cohorte, un total de 33 pacientes (36%) desarrollaron síntomas digestivos *de novo*. Estos síntomas aparecieron tras una mediana de 6 meses (RIQ, 1-11, rango 0-33) tras la colonoscopia del diagnóstico. Entre los pacientes que desarrollaron síntomas, el 78% de ellos los desarrollaron durante el primer año. Teniendo en cuenta toda la cohorte de pacientes asintomáticos al diagnóstico, un 23% y 26% desarrollaron síntomas digestivos tras 1 y 2 años del diagnóstico, respectivamente.

En aquellos pacientes con CU, un total de 24 pacientes (36%, de entre 66 sujetos con CU con datos de seguimiento) desarrollaron síntomas tras un período de seguimiento de 7,5 meses (RIQ, 1-13). Los síntomas más frecuentes fueron la rectorragia (14 casos, 58%) y la diarrea (6 casos, 24%), seguidos de la clínica rectal (urgencia, tenesmo y/o incontinencia) (4 casos, 17%).

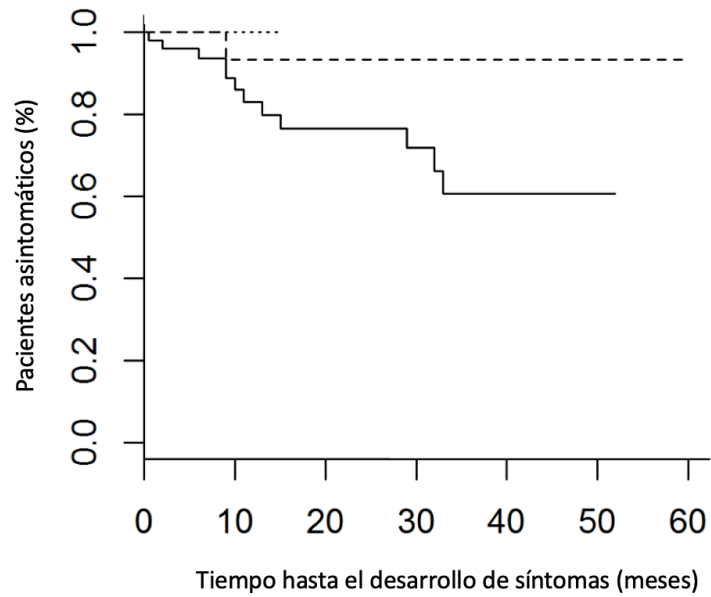
En aquellos pacientes con EC, un total de 6 pacientes (29%, de entre 21 pacientes con EC con datos de seguimiento) desarrollaron síntomas tras un período de seguimiento de 4 meses (RIQ, 1-9). Todos los pacientes con EC que presentaron síntomas durante el seguimiento referían diarrea como síntoma principal.

En los pacientes con EII-I, dos pacientes (40%, de entre 5 casos con EII-I con datos de seguimiento) desarrollaron síntomas, que aparecieron tras 2,5 meses (RIQ, 0-5) tras el diagnóstico. Ambos pacientes presentaron rectorragia como síntoma principal.

También analizamos la probabilidad de desarrollar síntomas según el tipo de EII y el tiempo de seguimiento mediante una curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Los resultados se muestran en la **Figura 14** y **Figura 15**. El resultado del análisis de supervivencia muestra que los pacientes con EC y EII-I tienen una menor probabilidad de desarrollar síntomas en comparación con aquellos con CU. Estos hallazgos se mantenían en el análisis multivariante ajustado por edad, sexo y hábito tabáquico [hazard ratio 0,55; IC 95%, 0,19-1,60; hazard ratio 2,6; IC 95% 0,47-14,11, respectivamente).



**Figura 14.** Curva de supervivencia de tiempo libre de síntomas en toda la cohorte de pacientes



**Figura 15.** Curva de supervivencia de tiempo libre de síntomas según el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal

## Actitud terapéutica

Analizamos los datos del tratamiento recibido de entre los 92 pacientes que disponíamos de datos sobre el seguimiento. Un total de 81 pacientes (88%) recibieron al menos un tipo de tratamiento durante el seguimiento. La tasa de pacientes y el tiempo hasta su inicio se recogen en la **Tabla 9**, indicados según el tipo de EII. De entre los pacientes que recibieron tratamiento, en 61 casos (75%) se indicó el tratamiento antes de desarrollar síntomas, lo que implica que se inició durante la fase preclínica de la enfermedad. Habitualmente este tratamiento se indicó de forma precoz tras la colonoscopia del diagnóstico, en general tras una mediana de 1 mes (RIQ, 0-1). De estos 61 pacientes, el 95% recibió mesalazina (oral en 46 casos [75%] y tópica en 25 casos [41%]), corticoides en 9 casos (15%), tiopurinas en 3 casos (5%) y no hubo ningún paciente que recibió MTX o fármacos biológicos como tratamiento antes del desarrollo de síntomas.

Entre los pacientes que habían iniciado tratamiento estando asintomáticos, aproximadamente uno de cada cinco (21%) desarrollaron síntomas durante el seguimiento. Los síntomas aparecieron en la mayoría de estos pacientes durante el primer año de tratamiento (9 meses [RIQ, 6-13]).

**Tabla 9.** Tratamiento durante el seguimiento

Tratamiento	Total N = 81	Colitis ulcerosa n = 60	Enfermedad de Crohn n = 18	EII-I n = 3	Valor p
<b>Mesalazina</b> N (%)	76 (94)	60 (100)	13 (72)	3 (100)	<0,001
<b>Tiempo, meses</b> <b>Mediana (RIQ)</b>	1 (0,2-3)	1 (0-2)	3 (1-7)	7 (2-8)	0,0050
<b>Mesalazina oral</b> N (%)	63 (69)	47 (71)	13 (65)	3 (60)	0,78
<b>Mesalazina tópica</b> N (%)	34 (42)	33 (55)	1 (6)	0 (0)	0,0002
<b>Corticoides</b> N (%)	16 (20)	8 (13)	8 (44)	0 (0)	0,01
<b>Tiempo, meses</b> <b>Mediana (RIQ)</b>	10,5 (3-19)	15,5 (9,5-25)	4 (1,5-11,7)	0 (0)	0,08
<b>Tiopurinas</b> N (%)	6 (7)	3 (5)	3 (17)	0 (0)	0,22
<b>Tiempo, meses</b> <b>Mediana (RIQ)</b>	18 (13-21)	21 (12-21)	15 (13-48)	N/A	1,0
<b>Metotrexato</b> N (%)	1 (1)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0,17
<b>Tiempo, meses</b> <b>Mediana (RIQ)</b>	20 (20-20)	-	20 (20-20)	-	N/A
<b>Biológico anti-TNF</b> N (%)	2 (2)	0 (0)	1 (6)	1 (33)	0,001
<b>Tiempo, meses</b> <b>Mediana (RIQ)</b>	19,5 (16-23)	-	23	16	N/A

Las necesidades de tratamiento en función de la extensión de la CU al diagnóstico se muestran en la **Tabla 10**. Los pacientes con una extensión izquierda o extensa fueron tratados con mayor frecuencia con mesalazina oral o tópica, corticoides orales o fármacos tiopurínicos en comparación con aquellos con proctitis. No fue



posible analizar las diferencias con MTX o biológicos anti-TNF ya que ningún paciente con CU recibió este tipo de tratamiento.

**Tabla 10.** Tratamiento según la extensión de la colitis ulcerosa al diagnóstico

Tratamiento	Extensión al diagnóstico			Total	Valor p
	Proctitis n = 25	Colitis izquierda n = 26	Colitis extensa n = 28		
Mesalazina oral	8	22	19	49	0,001
Mesalazina tópica	19	6	9	34	0,0001
Corticoides orales	0	2	6	8	0,023
Tiopurínicos	0	0	3	3	0,047

En 11 pacientes (12%; seis con CU, tres con EC y dos EII-I) no se prescribió tratamiento y se mantuvieron asintomáticos durante el seguimiento. Estos sujetos eran en su mayoría varones (73%). Todos los casos de CU y EII-I tenían una afectación izquierda o extensa, y los tres casos con EC tenían afectación exclusivamente ileal. El UCEIS en los sujetos con CU era de 4,5 (RIQ, 3-6). En el 65% de los casos de CU la actividad histológica se había considerado leve o moderada.

### Seguimiento endoscópico

En 34 pacientes se realizó una segunda colonoscopia tras una mediana de 17 meses (RIQ, 11-32). Todos ellos habían recibido algún tratamiento para la EII. Disponíamos de datos sobre actividad histológica durante el seguimiento en 29 pacientes (16 con CU, 10 con EC y 3 con EII-I). En los pacientes con CU, la actividad

## Resultados

era quiescente en 3 (20%), leve en 7 (47%), moderada en 5 (33%), sin datos disponibles en 1 caso. En los pacientes con EC se describió como quiescente en 1 caso (14%), leve en 3 (43%), moderada en 2 (29%), grave en 1 (14%) y no había información de 3 casos. En los pacientes con EII-I, era leve en 2 casos (67%) y moderada en 1 caso (33%).

Teniendo en cuenta los pacientes en los que disponíamos de datos sobre la actividad histológica al diagnóstico y durante el seguimiento (21 casos), un 16% mostraban enfermedad quiescente en la primera colonoscopia de seguimiento, por lo que en un 84% persistía actividad inflamatoria a nivel histológico.

### **Cambios de diagnóstico durante el seguimiento**

En dos pacientes se produjo un cambio en el diagnóstico del tipo de EII durante el seguimiento. Un paciente con lesiones a nivel cecal al diagnóstico y consideradas sugestivas de EC recibió tratamiento con mesalazina por vía oral. A los tres y cinco años después del diagnóstico se realizó una colonoscopia observando eritema en colon derecho, sin otras lesiones. Ante dicho hallazgo durante el seguimiento se clasificó posteriormente como EII-I.

El segundo paciente presentaba un diagnóstico inicial de EII-I, con hallazgos de cambios inflamatorios a lo largo de todo el colon y una ileítis terminal. Las biopsias a nivel colónico eran sugestivas de CU, observando criptitis e incipientes microabscesos crípticos, sin presencia de granulomas en las biopsias colónicas. Las biopsias ileales mostraban cambios crónicos con predominio de linfocitos, pero sin lesiones sugestivas de EII. Tras encontrarse en tratamiento con mesalazina por vía oral se realizó una colonoscopia 3 años después observando únicamente actividad

leve a nivel rectal, por lo que se consideró que era más sugestivo de una CU. Las lesiones a nivel rectal no estaban presentes en una tercera colonoscopia al año de la segunda exploración.

### **Neoplasias y mortalidad**

En nuestra cohorte uno de los pacientes tenía un antecedente de carcinoma escamoso pulmonar. El paciente fue diagnosticado de CU extensa a los 65 años, ocho meses después del diagnóstico de la neoplasia. En el momento de la realización de la colonoscopia se encontraba asintomático, pero desarrolló síntomas digestivos durante el primer mes tras la misma, por lo que fue tratado con mesalazina. Diecisiete meses tras el diagnóstico se realizó una segunda colonoscopia, observando persistencia de actividad endoscópica (UCEIS 8) de predominio en colon izquierdo por lo que se indicaron corticoides sistémicos y posteriormente azatioprina cuatro meses más tarde. Debido a intolerancia a azatioprina se indicó mercaptopurina como tratamiento de mantenimiento.

Dos pacientes fueron diagnosticados de algún tipo de neoplasia durante el seguimiento. Una paciente fue diagnosticada de una neoplasia de páncreas a los 67 años. Había sido diagnosticada de pancolitis ulcerosa en una colonoscopia realizada ocho meses antes. Como tratamiento de la EII había recibido mesalazina oral y corticoides sistémicos. Debido a la presencia de síndrome general y dolor abdominal fue estudiada con TC, donde se observó una lesión compatible con una neoplasia de origen pancreático con infiltración del antro gástrico, vena y arteria esplénicas, múltiples implantes peritoneales y lesiones hepáticas múltiples sugestivas de metástasis. No se realizaron exploraciones dirigidas a obtener un

diagnóstico histológico de las lesiones. Falleció ocho meses tras el diagnóstico de la neoplasia.

Un paciente fue diagnosticado de un carcinoma escamoso de pulmón estadio T2NxM1 con metástasis óseas, hepáticas y suprarrenal izquierda seis meses después del diagnóstico de una rectosigmoiditis ulcerosa. Había recibido únicamente mesalazina como tratamiento de la EII.

En un paciente con pancolitis ulcerosa se diagnosticó un adenoma túbulo-velloso con focos superficiales de displasia de alto grado de 60 mm de diámetro a 5 cm de margen anal. Tras la resección endoscópica de la lesión se comprobó que esta correspondía a un adenocarcinoma moderadamente diferenciado con invasión de la submucosa sobre un adenoma túbulo-velloso.

Ningún paciente falleció por motivos directamente relacionados con la EII o los tratamientos recibidos.

### **Cambios en la extensión de la colitis ulcerosa**

En 34 pacientes se realizó una segunda colonoscopia tras una mediana de 17 meses (RIQ, 11-32). Todos los pacientes con una segunda colonoscopia habían recibido algún tipo de tratamiento para la EII. Dentro de los pacientes con CU con datos de las dos exploraciones (17 casos) en ninguno se observó progresión proximal de la enfermedad (**Tabla 11**). En esta segunda colonoscopia se observó que la mitad de los casos (50%) con una colitis extensa mantenían la misma extensión, mientras que un 33% había una reducción en la extensión a una proctitis o colitis izquierda, mientras en un 17% no se observaba actividad

endoscópica. Entre los casos clasificados inicialmente de colitis izquierda, un 88% mantenían la misma extensión, mientras que un 12% mostraba una proctitis, en cambio ninguno había progresado a una colitis extensa.

**Tabla 11.** Comparación de la extensión de la colitis ulcerosa al diagnóstico y durante el seguimiento

Extensión al diagnóstico	Extensión durante el seguimiento				Total
	Proctitis	Colitis izquierda	Colitis extensa	Quiescente	
<b>Proctitis</b>	3	0	0	0	3
<b>Colitis izquierda</b>	1	7	0	0	8
<b>Colitis extensa</b>	1	1	3	1	6
<b>Total</b>	5	8	3	1	17

## Cirugía

Dos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente durante el seguimiento (1,8%). En el primer caso se realizó una resección de colon transversal ante el hallazgo en la colonoscopia inicial de una masa estenosante a dicho nivel. Esta lesión fue franqueable con el uso de un gastroscopio, observando que el tramo de colon transversal proximal a la lesión presentaba un aspecto blanquecino y cicatricial, con pequeñas lesiones pseudopolipoideas de aspecto inflamatorio distribuidas de forma difusa. No fue posible completar la colonoscopia hasta ciego. En el contexto del estudio endoscópico, llevado a cabo dentro del programa de cribado, se consideró que el diagnóstico más probable era de una neoplasia colónica. Por este motivo el paciente fue intervenido de forma programada, llevando a cabo una resección segmentaria de colon transversal. La pieza

## Resultados

quirúrgica constaba de un segmento de colon de 12 centímetros en los que se observaba una masa formada por múltiples lesiones pseudopolipoideas. Microscópicamente llamaba la atención la presencia de un infiltrado agudo y crónico, con áreas ulceradas en forma de fisura que alcanzaban la *muscular propria* y la presencia de microabscesos. No se observaron granulomas ni fenómenos de displasia. El diagnóstico histológico fue de colitis poliposa en relación a EC.

El segundo paciente fue diagnosticado de CU extensa en la colonoscopia inicial realizada a los 62 años. Su padre había fallecido por cáncer colorectal a los 70 años. En la colonoscopia del diagnóstico se observó una pancolitis ulcerosa con actividad endoscópica leve (UCEIS 2). Además, se resecaaron cuatro pólipos menores de 15 mm. El resultado histológico de estos pólipos fue de pólipo hiperplásico, pseudopólipo inflamatorio, adenoma tubular y adenoma túbulo-velloso con displasia moderada. A 5 centímetros de margen anal se observó también un pólipo de 60 mm tipo 0-IIa+0-Is según la clasificación de París, que ocupaba más de la mitad de la circunferencia colónica, de la cual se tomaron biopsias con resultado de adenoma túbulo-velloso con focos superficiales de displasia de alto grado. La lesión se resecó por completo mediante disección submucosa endoscópica, observando durante la disección dificultad para elevarla y la presencia de intensa fibrosis con hipervascularización, lo que obligó a completar la técnica con resección mucosa endoscópica. El resultado histológico fue de adenocarcinoma moderadamente diferenciado con invasión de la submucosa sobre un adenoma túbulo-velloso, sin evidencia de infiltración linfovascular y con márgenes de resección no valorables. Ante estos hallazgos se llevó a cabo una intervención quirúrgica con resección anterior ultrabaja y extirpación del mesorecto con ileostomía en asa. En la pieza quirúrgica no se encontraron signos de neoplasia

residual y las adenopatías resecaas mostraban únicamente cambios reactivos. En un segundo tiempo se llevó a cabo reconstrucción del tránsito sin complicaciones.





## DISCUSIÓN

---



La EII es una patología inflamatoria crónica y de curso progresivo del tracto digestivo con un origen multifactorial, en la que diferentes partes del tracto digestivo muestran lesiones que afectan a la pared intestinal. A lo largo del tiempo este proceso se asocia al desarrollo de lesiones en donde predominan los fenómenos de fibrosis (estenosantes) y otras en las que se observan complicaciones inflamatorias denominadas penetrantes (fístulas y abscesos). Esto, junto con otros aspectos de la evolución de enfermedad, demuestra que durante su historia natural se desarrolla un daño de la pared intestinal, con frecuencia irreversible, aunque muy variable en cada paciente.

El presente trabajo de investigación ha demostrado que una proporción relevante de sujetos pueden diagnosticarse de EII, especialmente de CU, en una fase en que la enfermedad aún no ha causado síntomas. La identificación de estos sujetos ha permitido caracterizar esta cohorte tanto al diagnóstico como durante un seguimiento de aproximadamente dos años. Hemos podido determinar también que una proporción relevante de estos pacientes desarrollan síntomas digestivos, lo que demuestra la evolución de la enfermedad, desde las primeras lesiones hasta sus primeras manifestaciones clínicas. La identificación y caracterización de estos casos resulta de gran relevancia ante los pocos datos que disponemos actualmente sobre las alteraciones iniciales que ocurren durante la fisiopatología de la EII.

### **Características de la enfermedad inflamatoria intestinal incidental**

Nuestro trabajo ha analizado la frecuencia con la que ha sido posible diagnosticar una cohorte de 110 casos de EII durante un programa de cribado de cáncer colorectal, en el que un grupo de personas asintomáticas de 50 a 69 años se les

realizó una colonoscopia tras un test de sangre oculta positivo. A pesar de que el programa tiene como fin último la reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer colorectal, hemos podido describir que una proporción de pacientes pueden llegar a diagnosticarse de otras patologías digestivas relevantes.

A pesar de que existen estudios previos que han explorado esta situación clínica, la información que se ha descrito acerca de sus características e historia natural sigue siendo limitada (**Tabla 4** y **Tabla 12**). En el presente trabajo se ha presentado la cohorte con un mayor número de pacientes con un diagnóstico incidental descrita hasta el momento, a lo que debe sumarse que en todos ellos se había confirmado histológicamente el diagnóstico y habían sido diagnosticados de manera uniforme mediante el mismo protocolo dentro de un programa de cribado (Rodríguez-Lago, Merino et al. 2018). Estas características permiten que los resultados obtenidos muestren datos consistentes que permiten describir la EII en sus fases iniciales en nuestra población, pero es necesario revisar los datos presentes en la literatura al respecto, lo que permitirá obtener conclusiones al respecto.

Las exploraciones complementarias con las que se ha llegado al diagnóstico incidental en cada uno de los estudios previos han sido variables, lo que puede influir de forma importante en la detección de estos casos. En nuestro estudio, dentro del contexto del programa de cribado, los pacientes se habían realizado un test de SOH, y en aquellos que había sido positivo se indicaba una colonoscopia completa. Esta aproximación es similar al programa de cribado poblacional del Reino Unido (Mayberry, Ballantyne et al. 1989, Howarth, Robinson et al. 2002, Butcher, Mehta et al. 2013). En cambio, en el estudio coreano sólo disponemos

información acerca de que las colonoscopias se realizaron como cribado en sujetos asintomáticos, pero no se aporta información acerca de si se había realizado una SOH previamente. Las diferencias en el método de diagnóstico aplicado pueden haber influido en el número de casos observados, destacando que nuestros resultados concuerdan con los hallazgos en el Reino Unido (Butcher, Mehta et al. 2013, Scott, Nosegbe et al. 2016), posiblemente debido a que el programa de cribado consta de un protocolo similar.

Un aspecto muy importante de nuestro estudio es que todos los pacientes se encontraban asintomáticos al diagnóstico, confirmado con los datos obtenidos en la historia clínica tras el diagnóstico. Los hallazgos tanto de la incidencia como de la evolución posterior adquieren entonces un valor añadido ya que constituye un grupo de pacientes con un diagnóstico realmente incidental de EII. En contraposición, en los datos del estudio de Howarth et al. se describe una alta proporción de pacientes con síntomas ya presentes en el momento de la exploración inicial, aún habiéndose considerado como de cribado (Howarth, Robinson et al. 2002). Lo mismo observamos al analizar el estudio de Butcher et al., en el que tras detectar 55 casos de EII tras un test de SOH, sólo 20 de estos pacientes se encontraban asintomáticos (Butcher, Mehta et al. 2013). Por este motivo, no podríamos considerar los datos de estos autores como de una población realmente incidental, ya que se estaría sobreestimando el número de pacientes en esta situación. Además, la evaluación del riesgo de desarrollo de síntomas posteriores en una población de estas características no permitiría caracterizar correctamente la historia natural de las fases precoces de la enfermedad.

Los pacientes diagnosticados en nuestro medio tenían una mediana de edad de 57 años (RIQ, 52-62), siendo en su mayor proporción varones (57%) y ex-fumadores (35%). El estudio más parecido para poder comparar nuestra población es el de Park et al. (Park, Ye et al. 2014), donde la mediana de edad al diagnóstico era de 48 años (RIQ, 34-71), con una mayor proporción de varones 79% y sólo un 21% de fumadores activos.

El diagnóstico más frecuente de forma incidental en nuestro entorno y en la literatura es la CU (Sakata, Niwa et al. 2001, Butcher, Mehta et al. 2013, Park, Ye et al. 2014). Un aspecto diferencial con el resto de estudios se encuentra en que nuestros pacientes con CU tienen una edad ligeramente mayor a los diagnósticos realizados habitualmente en pacientes sintomáticos, por las limitaciones inherentes al diseño del estudio. De todas formas, aunque clásicamente la EII se ha considerado una patología que afecta a una población joven, algunos estudios han resaltado que es posible que exista un segundo pico de incidencia de CU en una edad más avanzada, pero esto no ocurre en estudios epidemiológicos realizados en diferentes poblaciones (Duricova, Burisch et al. 2014). Por otro lado, en los resultados recientemente presentados del estudio de incidencia español EpidemIBD (sólo en forma de abstract), la mediana de edad al diagnóstico fue de 43 años (RIQ, 31-56) (Chaparro, Barreiro-de Acosta et al. 2019). De esta manera, es posible que la población que hemos estudiado constituya un grupo de pacientes con CU subclínica y pueda explicar en parte el grupo de pacientes que finalmente se diagnostica a una edad avanzada y que podría ocurrir tras un largo período sin síntomas.

Respecto a la extensión de la enfermedad hemos encontrado una proporción similar de pacientes que se diagnostican incidentalmente con una proctitis (32%), colitis izquierda (33%) o colitis extensa (35%) (**Tabla 7**). En el estudio de Corea del Sur la proporción de proctitis era muy superior, alcanzando el 58%, mientras que la de colitis izquierda era menor (21%). Dentro de las características endoscópicas, observamos que un 27% de los pacientes con CU mostraba una preservación de la mucosa rectal, algo que fue menos frecuente en el estudio de Park (16%). Sólo nuestro estudio y el de Park describen la actividad endoscópica al diagnóstico, aunque se han utilizado scores endoscópicos diferentes. Mientras que el estudio coreano todos los pacientes tenían un subscore endoscópico de Mayo de 1 o 2 (68% Mayo 1), siendo en nuestra cohorte de un UCEIS de 4 (RIQ, 3-6). Aunque ambos índices no son comparables, los datos sugieren que la actividad endoscópica de nuestros casos podría considerarse como más grave.

Este estudio aporta información interesante también de la posible progresión proximal de la CU, ya que en 3 casos (27% de los casos de proctitis, 16% del total de pacientes) se comprobó una extensión proximal de la enfermedad tras una media de 36 meses de seguimiento. Estos datos contrastan con nuestra observación de que ningún paciente mostró progresión proximal, aunque sólo disponemos de información de un 25% de los pacientes con CU, en los que se realizó una colonoscopia (61% completa) tras un período de 17 meses. Los datos a este respecto se han obtenido de un número muy limitado de pacientes y con un seguimiento heterogéneo, por lo que no podrían extrapolarse a una población general.

En los estudios previos se han realizado diagnósticos principalmente de CU, siendo excepcional el hallazgo de enfermedad de Crohn, con sólo 3 casos publicados anteriormente (Sakata, Niwa et al. 2001, Howarth, Robinson et al. 2002). En los casos de EC que hemos podido diagnosticar (n=24), la mayoría tenían una localización ileal (42%) o colónica (37%), con ningún caso de afectación del tracto digestivo superior (**Tabla 7**). Respecto al fenotipo de la EC, todos los casos recogidos tenían un patrón inflamatorio, sin evidencia de complicaciones estenosantes o transmurales en ningún paciente.

Al evaluar la historia natural de la EII preclínica es esencial conocer también la evolución posterior de la enfermedad, lo que debe estudiarse inicialmente con el riesgo de desarrollar síntomas. Nuestros datos muestran que un 36% de los pacientes con EII diagnosticada incidentalmente desarrollan síntomas secundarios a la enfermedad. Este riesgo además es mayor en los pacientes con CU que en la EC (36% vs. 29%), aunque estos aparecían ligeramente más tarde. De todas formas, en conjunto, la mayoría de pacientes que desarrollaban enfermedad sintomática lo hacían durante el primer año tras el diagnóstico (mediana de 6 meses [RIQ, 1-11]). Los datos sobre el desarrollo de síntomas en nuestros casos concuerdan con la literatura, ya que en nuestro caso el 23% de los pacientes con CU desarrollaron síntomas durante el primer año, similar al estudio coreano.

La tasa de desarrollo de enfermedad sintomática debe analizarse teniendo en cuenta también los tratamientos recibidos, ya que este es un factor importante y que dificulta en análisis y comparación de la historia natural de la enfermedad. En el estudio de Park, todos los pacientes habían recibido tratamiento con mesalazina, vía oral y/o tópica, mientras que en nuestro caso la proporción fue en general del



76% pero del 100% en la CU. Respecto al tratamiento con corticoides en la serie coreana fue mayor que en la nuestra (26% vs. 13%), pero esto podría estar influido por el diferente tiempo de seguimiento clínico, que fue mayor en el estudio coreano (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Desarrollo de síntomas y necesidad de tratamiento en casos de EII con un diagnóstico incidental

<b>Autor</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Desarrollo de síntomas</b>	<b>Tiempo hasta síntomas</b>	<b>Mesalazina</b>	<b>Corticoides</b>	<b>Inmunomoduladores</b>	<b>Biológicos</b>	<b>Cirugía</b>
<b>Park</b>	44 meses	63%	2 años	16%	0%	0%	0%	0%
<b>Butcher<sup>1</sup></b>	24 meses	35%	-	62%	20%	13%	5%	0%
<b>Sakata</b>	9%	-	-	-	-	-	-	-
<b>Rodríguez-Lago</b>	25 meses	36%	6 meses	94%	20%	8%	2%	2%

<sup>1</sup> Este estudio incluye 55 casos diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales sólo 20 estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. La descripción de los tratamientos sólo indica el tratamiento recibido sobre el total de todos los pacientes, sin diferenciar aquellos sintomáticos o no al diagnóstico.

## Enfermedad inflamatoria intestinal en población de edad avanzada

Al igual que la EII pediátrica tiene unas características propias, el diagnóstico de esta enfermedad en pacientes de una edad avanzada tiene unos aspectos diferenciales. Hasta hace poco tiempo no disponíamos de información proveniente de estudios de calidad y con un número de pacientes suficiente que evaluaran esto. Las características genéticas de la EC en mayores de 55 años tienen alteraciones diferentes a los pacientes más jóvenes, pero comparten con frecuencia rasgos similares a los observados en la CU (Li, Haritunians et al. 2018). Estos hallazgos, junto con el diferente fenotipo y perfil inmunológico, sugieren que los pacientes mayores pueden conformar un espectro de la enfermedad diferente al resto de pacientes.

Recientemente, en un estudio de casos y controles realizado en nuestro medio se incluyeron 1.374 pacientes con diagnóstico de EII por encima de los 60 años con el objetivo de conocer tanto las características de la enfermedad como las necesidades de tratamiento (Mañosa, Calafat et al. 2018). Tras la comparación con un grupo control con diagnóstico de EII entre los 18 a 40 años, se observó que los casos de CU tenían una menor proporción de CU extensa (33% vs. 39%;  $p < 0,0001$ ) pero una mayor necesidad de cirugía (8% vs. 5%;  $p < 0,009$ ). Dentro de los casos con EC (38%), aquellos pacientes con un diagnóstico en edad avanzada tenían con mayor frecuencia una enfermedad con extensión colónica, así como un riesgo más elevado de desarrollo de complicaciones estenosantes (24% vs. 13%;  $p < 0,0001$ ), mientras que el fenotipo penetrante era menos frecuente (12% vs. 19%;  $p < 0,0001$ ). Gracias a estos datos podemos observar que existen ciertas diferencias en los pacientes diagnosticados de forma incidental en nuestra cohorte frente a

aquellos descritos por Mañosa et al. Ambas cohortes no coinciden en el grupo de edad estudiado, aunque se solapan ligeramente. En la CU destaca que los pacientes incidentales muestran una mayor proporción de proctitis (32% vs. 20%), mientras que el número de casos con una colitis izquierda es menor (33% vs. 47%), manteniéndose una proporción similar de colitis extensa (35% vs. 33%). La alta sensibilidad del test de SOH para lesiones endoscópicas Mayo 0-1 podría haber influido en esta diferencia, ya que afectaciones leves del recto podrían haber sido detectadas precozmente. A pesar de esto, los síntomas rectales son con frecuencia un problema invalidante, por lo que cabría esperar que la mayoría de pacientes habrían consultado por este motivo. Respecto a la EC, observamos una frecuencia discretamente menor de afectación ileal, mientras que era superior la localización exclusivamente colónica. La detección menor de una afectación ileal podría estar justificada por la capacidad más limitada de la SOH para detectar alteraciones en el intestino delgado (Inokuchi, Kato et al. 2016), además de que la exploración del íleon no se considera rutinaria dentro de las colonoscopias de cribado de cáncer colorectal. En el estudio de Mañosa et al. también se observó un menor uso de corticoides, inmunosupresores y biológicos anti-TNF ( $p < 0,0001$  para todas las comparaciones) en el grupo de mayor edad. Otros datos relevantes para la práctica clínica obtenidos en este estudio fueron el hallazgo de que estos pacientes además necesitaban con mayor frecuencia algún ingreso (66% vs. 49%;  $p < 0,0001$ ) y tenían un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias (14% vs. 0,5%;  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 13.** Extensión de la EII en pacientes de edad avanzada

Extensión	Rodríguez-Lago 2018	Mañosa 2017	Fries 2017	Everhov 2018	Duricova 2018
<b>Colitis ulcerosa</b>					
<b>Proctitis</b>	32%	20%	13%	14%	26%
<b>Colitis izquierda</b>	33%	47%	56%	58%	49%
<b>Colitis extensa</b>	35%	33%	31%	28%	25%
<b>Enfermedad de Crohn</b>					
<b>Ileal</b>	42%	50%	-	37%	-
<b>Colónica</b>	37%	28%	-	20%	-
<b>Ileocolónica</b>	21%	22%	-	44%	-

Estos aspectos se han analizado también recientemente en un estudio retrospectivo realizado en Suecia sobre pacientes con un nuevo diagnóstico de EII por encima de los 60 años (Everhov, Halfvarson et al. 2018). De entre 27.834 casos incluidos, un 23% (6.443 casos) se realizaron en sujetos por encima de los 60 años, lo que corresponde a una incidencia de 35/100.000 personas-año (10/100.000 personas-año para la EC y 19/100.000 personas-año para la CU). Tras un seguimiento de 4,2 años, estos pacientes tuvieron un mayor número de hospitalizaciones y uso de recursos sanitarios relacionados con la EII comparado con los controles. Al igual que en el estudio de Mañosa et al. (Mañosa, Calafat et al. 2018), el diagnóstico de EII en una edad más avanzada se asociaba a un menor uso de inmunomoduladores y biológicos, además de una mayor tasa de cirugía tras 5 años del diagnóstico (13% vs. 10%;  $p < 0,001$ ). Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos en un estudio previo realizado sobre en la cohorte francesa EPIMAD

(Charpentier, Salleron et al. 2014), en el que ya se había descrito un curso de la enfermedad más leve, evaluado de forma indirecta por un menor uso de tratamiento médico.

Otro estudio realizado dentro del registro francés EPIMAD tuvo como objetivo conocer el impacto de la edad al diagnóstico en el pronóstico de la CU (Duricova, Pariente et al. 2018). Se observó que aquellos pacientes diagnosticados por encima de los 70 años presentaban con más frecuencia una CU con afectación izquierda, en comparación con aquellos diagnosticados entre los 60 a 70 años (62% vs. 49%;  $p=0,02$ ), además de que la proporción aumentaba progresivamente con la edad. Se encontraron también diferencias en la clínica, ya que estos pacientes presentaban con menor frecuencia rectorragia (79% vs. 86%;  $p=0,06$ ) y dolor abdominal (34% vs. 44%;  $p=0,04$ ). Un dato interesante de este estudio proviene del análisis que se realizó de la respuesta al tratamiento, en el que se observó que los pacientes diagnosticados por debajo de los 70 años mostraban con más frecuencia un curso corticoresistente (12% vs. 3%;  $p=0,05$ ).

Dentro del AGED study realizado en Italia se ha analizado también la cohorte de pacientes diagnosticados de CU en una edad avanzada (Fries, Viola et al. 2017). Se incluyeron un total de 283 pacientes con una media de edad de 71 años, confirmando los datos previos de que la extensión izquierda es la más frecuente en estos casos (56%) y con una actividad endoscópica leve-moderada en la mayoría (78% índice de Mayo endoscópico de 1 o 2). Tras el diagnóstico se observó que aquellos pacientes de mayor edad tienen un curso leve o quiescente, lo que concuerda con los datos sobre el uso de medicación observados en estudios previos.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Ananthakrishnan et al. (Ananthakrishnan, Shi et al. 2016) se recogieron los datos de 43 estudios sobre el fenotipo e historia natural de los pacientes diagnosticados de EII en edad avanzada, definida en este caso como aquellos sujetos por encima de los 50 años. Al comparar estas características con aquellos casos de debut en personas más jóvenes se observó que en la EC era más frecuente la localización colónica (OR 2,56; IC 95% 1,88-3,48) y la presencia de un patrón inflamatorio (OR 1,19; IC 95% 1,07-1,33), mientras que había una menor frecuencia de complicaciones penetrantes y de enfermedad perianal. En el caso de la CU era más frecuente que los sujetos de mayor edad tuviesen una extensión izquierda de la enfermedad (OR 1,49; IC 95% 1,18-1,88). Por otro lado, a pesar de que el uso de inmunomoduladores (EC: OR 0,44; IC 95% 0,33-0,57; CU: OR 0,60; IC 95% 0,45-0,79) y biológicos (EC: OR 0,34; IC 95% 0,22-0,53; CU: OR 0,41; IC 95% 0,27-0,62) era menor en los pacientes mayores, la tasa de cirugía era similar en la EC e incluso más alta en la CU (OR 1,36; IC 95% 1,18-1,57) en comparación con los pacientes más jóvenes. Es posible que estos resultados estén influidos también por la variabilidad en el manejo en las diferentes regiones, lo que se ha podido apreciar por ejemplo en un mayor uso de mesalazina e infliximab en la EC en Estados Unidos y Canadá, en comparación con Reino Unido y Dinamarca (Benchimol, Cook et al. 2013, Dorreen, Heisler et al. 2018).

### **Progresión de la colitis ulcerosa**

El concepto de progresión de la CU es todavía un aspecto controvertido, ya que se ha utilizado sólo recientemente y existe información limitada sobre ella, pero la

evidencia disponible apoya a que en la CU se producen cambios importantes que apoyan la presencia de un daño progresivo en múltiples tejidos y estructuras a nivel colónico (Torres, Billioud et al. 2012), sin embargo no está claro su valor pronóstico. Hemos podido observar en nuestros pacientes algunos datos sobre la progresión de la enfermedad desde sus fases iniciales, teniendo en cuenta principalmente la información recogida de las exploraciones endoscópicas. De entre todos los casos diagnosticados de CU, en un 25% (17 casos) de los pacientes se realizó al menos una segunda exploración diagnóstica durante el seguimiento, siendo en el 61% de ellos una colonoscopia completa. El dato más importante proveniente de estas exploraciones es que ningún paciente mostró datos de progresión proximal de la extensión de la actividad inflamatoria tras una mediana de seguimiento de 17 meses desde el diagnóstico. Este hallazgo es relevante ya que nos proporciona información sobre la estabilidad de la extensión de la enfermedad en ese período. Esta observación de todas formas debe analizarse con precaución por diversos factores. Posiblemente el más relevante sea el que todos los pacientes en los que se realizó una segunda exploración endoscópica habían recibido algún tipo de tratamiento para la CU, lo que ha podido influir en la estabilidad de la extensión. Además de esto, la segunda colonoscopia se realizó tras un plazo de tiempo de 17 meses, lo que podría considerarse un intervalo corto para evaluar la progresión. Debemos incluir en esta valoración también que las exploraciones se realizaron en diferentes situaciones clínicas. A pesar de que no recogimos la indicación de la colonoscopia, cabe esperar que estas se realizaron en situaciones clínicas diferentes, ya que se habrían incluido exploraciones en la que se buscaría comprobar la actividad endoscópica por un empeoramiento de los síntomas o lo contrario, buscando la curación mucosa en algunos casos. Estas limitaciones son



aspectos relevantes que podrían condicionar también la observación de una reducción, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, en el índice endoscópico entre ambas exploraciones. Por estos motivos, el hallazgo de una estabilidad en la extensión de la enfermedad y una reducción de la actividad han estado influidos por algunos sesgos relevantes, siendo necesaria una evaluación estandarizada de estos pacientes para poder obtener datos más robustos que apoyen nuestras observaciones.

La relevancia de la extensión de la CU proviene de que es uno de los determinantes más importantes de la evolución a largo plazo de la enfermedad, e incluso se considera un importante factor de riesgo de cáncer colorectal (Ekbohm, Helmick et al. 1990, Pinczowski, Ekbohm et al. 1994, Solberg, Lygren et al. 2009). La extensión limitada del proceso inflamatorio (proctitis o colitis izquierda) se asocia a un menor riesgo de complicaciones de la enfermedad y una menor frecuencia de manifestaciones extraintestinales (Katz 1994). Al analizar este aspecto en nuestros pacientes no observamos que existiesen diferencias en la tasa de manifestaciones extraintestinales en función de la extensión de la CU o la EC, pero el bajo número de pacientes con otras patologías asociadas ha podido influir en la capacidad de encontrar diferencias entre los dos tipos de EII (**Tabla 8**). Otras complicaciones como la enfermedad perianal tampoco mostraban diferencias entre ambas enfermedades. Otros estudios han observado también que aquellos pacientes con una afectación más extensa tienen una mayor repercusión de la enfermedad en términos de una mayor necesidad de inmunosupresores o riesgo de cáncer, lo que puede estar relacionado con un proceso inflamatorio más marcado (Ekbohm, Helmick et al. 1990, Pinczowski, Ekbohm et al. 1994, Jess, Loftus et al. 2006, Etchevers, Aceituno et al. 2009). De todas formas, la extensión de la CU debe

entenderse como un proceso progresivo a largo plazo, en el que una proporción relevante de pacientes con una afectación limitada al diagnóstico (proctitis o colitis izquierda) desarrollan una afectación extensa durante el seguimiento (Solberg, Lygren et al. 2009). Hemos observado en sólo uno de nuestros pacientes con CU la presencia de pseudopólipos inflamatorios en la colonoscopia inicial, lo que sugiere la presencia de una enfermedad de un mayor tiempo de evolución. En este caso, al no disponer de otras determinaciones de SOH previas es difícil precisar el tiempo durante el cual la enfermedad habría pasado desapercibida. Este hallazgo resulta de interés al haberse asociado los pseudopólipos a una inflamación crónica mantenida e incluso a anemia ferropénica como en nuestro caso (Manning and Lewis 1986, Hirten, Cohen et al. 2017). Dentro de nuestra cohorte de pacientes con CU (n=79), este constituye el único caso en el que disponemos de datos endoscópicos de enfermedad avanzada con daño estructural de la mucosa colónica.

En nuestro entorno, disponemos de datos provenientes de la cohorte europea Epi-IBD que han permitido analizar las características de la CU al diagnóstico y durante los primeros 5 años de evolución de la enfermedad (Burisch, Katsanos et al. 2019). Esta cohorte estaba compuesta por 717 casos incidentes de CU, de los cuales inicialmente el 20% tenían la enfermedad clasificada como proctitis, el 41% como colitis izquierda y el 39% como colitis extensa. Tras una mediana de seguimiento de 63 meses (RIQ, 44-63), un 21% mostraron una progresión proximal de la enfermedad, de los cuales el 15% había sido a una colitis extensa. Esta evolución ha sido analizada también recientemente en una revisión sistemática en donde, basándose en estudios poblacionales, se observó que de forma global la mayoría de pacientes tienen una extensión izquierda de la CU (40%; IC 95%, 33-45%)

(Fumery, Singh et al. 2018). La tasa de progresión proximal de forma global a una colitis extensa se ha estimado en un 12% al 30%, con una tasa acumulada del 13% en 5 años. Estos datos concuerdan con una reciente revisión sistemática y metaanálisis sobre la progresión de la CU en la que se determinó que el riesgo global de progresión era del 23%, siendo de 18% tras 5 años y 31% tras 10 años del diagnóstico (Roda, Narula et al. 2017). En concreto, aquellos pacientes con una proctitis tienen un riesgo del 21% (IC 95%, 11-27%) de progresión a una colitis izquierda y del 18% (IC 95%, 11-27%) de progresión a una colitis extensa. Entre los pacientes con una colitis izquierda, estos tienen un riesgo del 28% (IC 95%, 8-46%) de progresión a una colitis extensa. En el análisis realizado por estos autores se observó que aquellos pacientes diagnosticados a una edad <18 años tenían un riesgo aumentado de progresión (29% vs. 20%,  $p < 0,0001$ ), así como aquellos originarios de Norteamérica comparado con aquellos de Europa (38% vs. 20%,  $p < 0,0001$ ). Dentro de una cohorte española se identificó también la edad más joven como un factor de riesgo, pero se observó que otros aspectos como la presencia de colangitis esclerosante asociada aumentaba este riesgo (Etchevers, Aceituno et al. 2009). Dentro del mismo estudio destaca el hallazgo de que los brotes en los que se había comprobado la progresión eran más graves en términos del número de deposiciones y las alteraciones analíticas en la PCR, velocidad de sedimentación y la albúmina. La progresión y la gravedad se reflejaban además en que estos pacientes necesitaban con mayor frecuencia hospitalizaciones, siendo estas además más prolongadas, y siendo necesarias también más intervenciones quirúrgicas. En base a nuestros resultados hemos podido comprobar que los pacientes con una colitis izquierda o extensa de la CU diagnosticada en fase preclínica reciben tratamiento médico con una mayor frecuencia que aquellos con

una extensión más limitada. Dentro de los diferentes tratamientos, tanto la mesalazina oral como tópica, los corticoides orales o los derivados tiopurínicos mostraban esta mayor probabilidad, encontrando en todos ellos diferencias estadísticamente significativas. Es posible que el uso de mesalazina oral o tópica en este contexto haya podido estar influido por múltiples sesgos dentro de nuestro estudio, debido a que se recogió su prescripción según práctica clínica en una situación para la que no existen recomendaciones de tratamiento actualmente. Es posible que esta observación se deba a que la prescripción de estos fármacos se considera segura y su objetivo era alcanzar la curación mucosa o incluso frenar la progresión proximal en aquellos casos de proctitis o colitis izquierda. Las diferencias observadas en el uso de corticoides o tiopurínicos en relación a la extensión de la CU podrían deberse a una mayor gravedad de la enfermedad, pero este aspecto no es posible evaluarlo en el presente estudio.

Un aspecto menos estudiado ha sido la posibilidad de que haya una reducción en la extensión de la enfermedad. En la cohorte Epi-IBD se observó que un 25% de pacientes con colitis extensa al diagnóstico mostraron una reducción en la extensión a una proctitis (33%) o una colitis izquierda (67%) (Burisch, Katsanos et al. 2019). De manera similar, en la cohorte suiza de EII se ha observado también que esto podía ocurrir hasta en un 16% de casos (Safroneeva, Vavricka et al. 2015), sin poder identificar factores asociados a la regresión en esta cohorte. Sólo otros dos estudios poblacionales, ambos realizados en Suecia, han analizado este aspecto (Langholz, Munkholm et al. 1996, Moum, Ekbohm et al. 1999), aunque las diferentes poblaciones y los diferentes sesgos que se pueden incluir a la hora de evaluar este aspecto hacen muy difícil el análisis y comparación de los hallazgos. Además, este concepto no está compartido por todos los autores, dado que es posible que a la

hora de evaluar el pronóstico de la CU se deba considerar la máxima extensión conocida de la afectación colónica a lo largo de su historia natural. Por otro lado, uno de los objetivos principales del tratamiento de la CU consiste en alcanzar la curación mucosa, por lo que la ausencia de lesiones en áreas que previamente mostraban cambios inflamatorios no puede considerarse un sinónimo de una reducción de la enfermedad. En base a nuestros hallazgos, hemos podido observar una reducción en la extensión de la CU diagnosticada en una fase preclínica tanto en pacientes con una colitis extensa o izquierda. La reducción de la extensión ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes con colitis extensa (33%, 2 casos), y con menor frecuencia en aquellos con colitis izquierda (13%, 1 caso). Estos resultados deben analizarse con precaución en base a los hallazgos previamente descritos, dado que estos pacientes con una mayor extensión fueron los que recibieron tratamiento médico con mayor frecuencia.

Otro aspecto a considerar cuando analizamos la progresión de la enfermedad es la diferente actividad clínica que puede observarse a lo largo del tiempo. Al analizar este aspecto se encuentra que la mayoría de pacientes tienen una actividad clínica leve-moderada, y que la actividad clínica predomina durante el período más próximo al diagnóstico. Esto se ha demostrado en la cohorte IBSEN al encontrar que el 55% de pacientes muestran un curso de la enfermedad leve o incluso se mantienen en remisión tras un brote inicial (Solberg, Lygren et al. 2009). De la misma manera, se ha estimado que un 50-70% de pacientes presenta una mejoría de la clínica asociada a la enfermedad tras los primeros 1-2 años del diagnóstico (Sjoberg, Holmstrom et al. 2014, Vegh, Burisch et al. 2014, Ng, Zeng et al. 2016). A pesar de este curso aparentemente benigno, el riesgo de presentar nuevos brotes pasados 10 años es del 70-80% y el de hospitalización es del 50%.

Un aspecto también muy importante y con gran impacto es que aproximadamente el 10% requerirán una colectomía tras 5–10 años del diagnóstico. En la cohorte Epi-IBD esta proporción fue del 6% tras 5 años del diagnóstico (Burisch, Katsanos et al. 2019), lo que muestra una proporción similar a estudios poblacionales previos, realizados tanto antes como después de la introducción de tratamientos inmunomoduladores o biológicos. Al igual que en otra importante cohorte previa a nivel europeo (EC-IBD) (Hoie, Wolters et al. 2007), la mayoría de colectomías se concentran en los primeros dos años de evolución de la enfermedad, por lo que estos datos podrían reflejar que existe un subgrupo de pacientes con un curso más rápido y agresivo desde fases más precoces. En nuestros pacientes, tras una mediana de seguimiento de aproximadamente dos años no fue necesario realizar ninguna colectomía, lo que apoya el diagnóstico precoz de estos casos en comparación con la literatura descrita hasta ahora. Los dos únicos casos de cirugía se debieron a la presencia de pseudopólipos con sospecha de neoplasia y un adenocarcinoma sobre un pólipo, por lo que ninguno de ellos se debía a la actividad grave o refractaria de la enfermedad (véase sección “Neoplasias y mortalidad”).

En base a los datos observados sobre la evolución de la enfermedad, cabe considerar entonces si existe evidencia acerca de la influencia de los diferentes tratamientos sobre la historia natural de la CU. En este sentido parece que las tiopurinas pueden reducir la extensión de la afectación, así como el riesgo de hospitalización y colectomía durante los primeros 10 años de tratamiento (Eriksson, Rundquist et al. 2019). En este estudio poblacional llevado a cabo en Suecia, una cohorte de 253 pacientes con CU tratados con tiopurinas se compararon entre los pacientes que habían tolerado el tratamiento y aquellos que

habían tenido que suspenderlo. En esta cohorte, la probabilidad de colectomía a los 10 años se redujo en aproximadamente un 10% (20% y 29%, respectivamente; hazard ratio 0,49; IC 95%, 0,21-0,73). El beneficio también fue evidente en el riesgo de progresión de la enfermedad (20% vs. 49%, respectivamente; hazard ratio 0,47; IC 95%, 0,21-1,06), así como en el de hospitalización (34% vs. 56%; hazard ratio 0,36; IC 95%, 0,23-0,56, respectivamente). El impacto del uso de los inmunomoduladores se ha observado también en la cohorte Epi-IBD (Burisch, Katsanos et al. 2019), en donde también se asoció su uso a un menor número de hospitalizaciones (hazard ratio 0,1; IC 95%, 0,01-0,4), aunque en este caso el beneficio no se observó sobre el riesgo de progresión (hazard ratio 0,6; IC 95%, 0,3-1,1) o el de cirugía (hazard ratio 1,3, IC 95% 0,7-2,7), aunque esto podría deberse al tiempo limitado de seguimiento. Los resultados sobre la influencia de ciertos tratamientos como los biológicos anti-TNF tampoco han demostrado una clara influencia sobre los principales objetivos que reflejan el control de la CU (Murthy, Begum et al. 2019), por lo que sigue siendo necesario investigar sobre la posibilidad de nuevos tratamientos y nuevas estrategias para tratar la CU a largo plazo.

## Progresión de la enfermedad de Crohn

### Alteraciones inmunológicas

El perfil de las alteraciones inmunológicas durante la evolución de la EC ha sido escasamente estudiado. En estudios realizados en el suero de pacientes con un reciente diagnóstico, se ha observado que los pacientes con EC tienen unos niveles elevados de sTNF-R2, sIL-2R y MMP-1 (Smids, Horjus Talabur Horje et al. 2017).

Las determinaciones consecutivas de estas moléculas mostraron una reducción de estos marcadores durante los períodos de remisión, así como una elevación durante los períodos de actividad de la enfermedad. Además, los autores fueron capaces de identificar que aquellos individuos con unos niveles más elevados de sTNF-R2 mostraban una peor respuesta al tratamiento inicial con prednisona, lo que constituye un marcador importante para poder identificar pacientes con necesidades individuales de tratamiento. Otros autores, han observado unos niveles altos de expresión de IL-17 en la mucosa inflamada, a pesar de encontrar unos niveles bajos de IL-17 circulante (Veny, Esteller et al. 2010). Esta discrepancia entre la expresión de IL-17 en la mucosa y los bajos niveles circulantes de esta citoquina pueden deberse a que en las fases más precoces existe sólo una activación de los linfocitos T a nivel local en la mucosa y no a nivel sistémico. La estimulación continuada durante los brotes de la enfermedad generaría linfocitos T memoria, que se localizaría tanto a nivel local en la mucosa como en los ganglios, y favorecerían la expansión de este tipo de respuesta durante la evolución de la enfermedad. A pesar de los hallazgos interesantes de este grupo, la definición de enfermedad precoz como aquella menor de 32 semanas en este estudio resulta diferente a la utilizada por otros autores, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de comparar estos hallazgos.

Una situación clínica en la que también se han estudiado estas alteraciones, debido a que considera un modelo que puede simular la situación basal intestinal sin presencia de inflamación, es la recurrencia posquirúrgica (Verstockt, De Hertogh et al. 2019). En estos pacientes, la presencia de lesiones que aparecen sobre una mucosa previamente sana permitiría conocer los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las fases iniciales de la enfermedad. Al estudiar el patrón de



citoquinas presente en la mucosa ileal en los primeros 3 meses tras una intervención quirúrgica se observó que los pacientes con EC tenían niveles más elevados de IL-4 y menores de IFN-gamma (Desreumaux, Brandt et al. 1997). Hay que tener en cuenta que estos hallazgos se realizaron sobre un grupo limitado de pacientes con EC (17 casos), y se compararon con los hallazgos en mucosa sana de pacientes con EC y controles sanos, ambos en un número limitado también. En otra cohorte de 29 pacientes con EC, pero en este caso sin un grupo control, los autores cuantificaron y compararon la presencia del infiltrado inflamatorio y los niveles de IL-8 en la mucosa de las lesiones de la pieza quirúrgica frente a las lesiones presentes en el neóleon tras la cirugía (Brandt, Colombel et al. 2000). Se observó que la expresión de IL-8 estaba disminuida en la mucosa ileal, en comparación con las lesiones de más larga evolución. Este mismo grupo había descrito previamente que en esta situación clínica la expresión de IL-4 y IL-5 estaban aumentadas, mientras que la de IFN-gamma estaba disminuida en la mucosa ileal (Dubucquoi, Janin et al. 1995, Mullin, Maycon et al. 1996).

### **Cambios en el fenotipo de la enfermedad de Crohn**

En la EC, la mayoría de pacientes presentan lesiones de tipo inflamatorio al diagnóstico. Aproximadamente un tercio de pacientes muestran complicaciones penetrantes o estenosantes ya en el momento del diagnóstico (Burisch, Kiudelis et al. 2018). En una cohorte danesa de 213 pacientes con EC diagnosticados entre 2003 a 2004 que un 83% presentaban un patrón inflamatorio (B1 de la clasificación de Montreal) al diagnóstico. En este grupo de pacientes, aquellos sujetos que mostraron cambios en la localización de la enfermedad tuvieron un

mayor riesgo de progresión a un fenotipo estenosante o fistulizante (hazard ratio 3,1; IC 95%, 1,12-8,52). La relevancia de este hallazgo radica en que aquellos sujetos que mostraron un cambio de localización de la enfermedad o progresaron en el fenotipo tuvieron además un mayor riesgo de cirugía (Lo, Vester-Andersen et al. 2018).

Dentro de la cohorte europea Epi-IBD se ha podido evaluar la historia natural de la EC dentro de los primeros cinco años desde el diagnóstico (Burisch, Kiudelis et al. 2018). Dentro de esta cohorte se observó que el 71% tenían un fenotipo inflamatorio (B1) al diagnóstico, mientras que en el 21% era estenosante (B2) y en el 8% penetrante (B3). Tras una mediana de seguimiento de 63 meses (RIQ, 39-63), un 14% de pacientes mostraron una progresión en las lesiones desde un fenotipo inflamatorio a uno estenosante o penetrante, siendo ligeramente mayor en el caso de las lesiones estenosantes. Además de esto, a pesar de que, al diagnóstico, una proporción similar de pacientes presentaba una localización ileal, ileocecal o colónica (27%, 28% y 23%, respectivamente), una proporción relevante mostró cambios en la extensión. Esto se observó hasta en un 26% y 16% de pacientes con extensión ileal o ileocolónica, respectivamente. Respecto a la enfermedad perianal (fístula perianal o absceso), que se considera un marcador de una enfermedad más agresiva, un 9% ya presentaban lesiones al diagnóstico, lo que aumentaba hasta un 14% durante el seguimiento.

Al analizar el fenotipo de la EC de pacientes diagnosticados en una fase preclínica hemos podido observar que todos los pacientes tenían un fenotipo inflamatorio al diagnóstico. Respecto a la extensión de la enfermedad, encontramos que la más habitual era la ileal (42%) seguida de la colónica (37%). Estos resultados son

diferentes a los descritos en nuestro medio en una población diagnosticada por encima de los 60 años, en la que se describió con frecuencia un fenotipo estenosante y la afectación exclusivamente colónica (Mañosa, Calafat et al. 2018). Un aspecto que puede haber influido en estas diferencias, especialmente en la alta proporción de complicaciones estenosantes, es el retraso en el diagnóstico de estos pacientes. Los pacientes diagnosticados de EC en nuestro estudio se encontraban asintomáticos, por lo que cabe esperar que los cambios inflamatorios se encontrasen en sus fases más iniciales. Existe la posibilidad de que algunos de nuestros casos hubieran mostrado un período prolongado de enfermedad subclínica, teniendo en cuenta además que sólo un 17% de los casos de EC tenían disponible una SOH previa a la que motivó la realización de la colonoscopia (vs. 27% en CU,  $p=0,58$ ). A pesar de esto, todos los casos se diagnosticaron en una fase considerada precoz, a diferencia también de los estudios poblacionales más importantes (Burisch, Kiudelis et al. 2018).

## Enfermedad de Crohn precoz

### Definición y su historia natural

Dentro de la visión actual de la EC se entiende su historia natural como una enfermedad de curso crónico y progresivo, que tras períodos de inflamación y reparación de la pared intestinal causa complicaciones como una fibrosis irreversible y complicaciones transmurales como fístulas y abscesos (Rieder and Fiocchi 2009, Bettenworth and Rieder 2017, Danese, Fiorino et al. 2017). La importancia del diagnóstico precoz y la intervención temprana sobre la enfermedad viene dada porque hasta en un 19% de los pacientes se han observado

complicaciones en los primeros 90 días tras el diagnóstico (Thia, Sandborn et al. 2010). Más recientemente, un grupo de investigadores de dos centros de referencia europeos ha estudiado la presencia de daño intestinal, definido como la presencia de estenosis, fístulas o abscesos, en las fases iniciales de la EC (Fiorino, Morin et al. 2017). Estos autores definieron la EC precoz como aquella de menos de 24 meses de evolución desde el diagnóstico y que no habían recibido ningún tratamiento inmunomodulador ni biológico, así como ninguna intervención quirúrgica. Un hallazgo importante de este estudio fue que un 39% de pacientes presentaban complicaciones precozmente (mediana de 0,3 años [RIQ, 0,05-1,0] entre el diagnóstico y el momento de realización de la prueba de imagen). Se observó además que aquellos pacientes con daño intestinal en esta fase de la enfermedad presentaban un mayor riesgo de requerir una cirugía intestinal (63% vs. 26%; hazard ratio 3,21; IC 95%, 1,87-5,53;  $p < 0,001$ ) y hospitalizaciones (84% vs. 56%; hazard ratio 1,88; IC 95%, 1,25-2,83;  $p = 0,002$ ) durante el seguimiento. El peor pronóstico de la enfermedad en este grupo de pacientes no parece haber estado influenciado por los tratamientos inmunomoduladores o biológicos recibidos, pero hay que tener en cuenta el retraso diagnóstico que podría haber ocurrido en algunos de ellos y que no fue evaluado en este estudio. Sabemos que este aspecto puede ser un factor muy importante en la práctica habitual y que incluso se ha asociado de forma independiente a la presencia de complicaciones y un mayor riesgo de cirugía (Schoepfer, Dehlavi et al. 2013).

A pesar de esta evidencia, dentro de la práctica clínica habitual debe tenerse en cuenta que las fases iniciales de la enfermedad comprenden desde el inicio de los primeros síntomas hasta que se establece un diagnóstico definitivo de EII. Este período de tiempo define el término denominado retraso en el diagnóstico. Este

intervalo puede subdividirse a su vez en dos en los que el inicial transcurre entre el momento en que se inicia la clínica y se realiza la primera consulta médica. El segundo período comprendería el tiempo desde que se inicia el proceso diagnóstico hasta que se confirma el diagnóstico de EC. Ante la relevancia que puede tener el retraso diagnóstico, tanto para el paciente como para el sistema sanitario de forma global, es de vital importancia intentar reducirlo para minimizar el impacto que puede tener en la historia natural de la enfermedad. Dentro de un panel de expertos internacionales se identificaron una serie de síntomas de alarma para poder identificar pacientes con un mayor riesgo de padecer una EC (Danese, Fiorino et al. 2015). El objetivo de dicho índice era que pudiese ser utilizado en Atención Primaria y así seleccionar aquellos pacientes que necesitan ser remitidos de forma preferente para un estudio más completo. Esta herramienta permitía alcanzar una sensibilidad del 0,94 (IC 95%, 0,88-0,99) y una especificidad del 0,94 (IC 95%, 0,90-0,97) para distinguir una EC de sujetos que padecían un síndrome de intestino irritable. De esta manera, con este tipo de estrategias sería posible reducir el retraso en el diagnóstico al mínimo y al mejorar la selección de pacientes, así priorizar aquellos que necesitan una valoración aún más exhaustiva.

En este sentido, nuestra cohorte de pacientes ofrece una oportunidad única para estudiar la EC precoz y las características de las fases iniciales de la enfermedad. Un aspecto esencial a destacar es que todos los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento de realización de la colonoscopia, por lo que en este grupo de pacientes no se puede considerar que exista un retraso en el diagnóstico. El hallazgo de la EII en esta situación es poco frecuente, pero nos ha ofrecido la posibilidad de observar que el desarrollo de síntomas ocurre en aproximadamente

un tercio de estos pacientes y esto ocurre de forma precoz (75% en el primer año). Esto implica que existe una proporción menor de pacientes diagnosticados en esta situación que no sufrirán síntomas relacionados con la enfermedad, al menos durante un seguimiento de aproximadamente 2 años. Desconocemos el momento exacto dentro del proceso fisiopatológico de la enfermedad en el que han sido diagnosticados estos pacientes, así como la velocidad de la posible progresión hacia una enfermedad sintomática, por lo que la caracterización completa de esta fase de la enfermedad necesitaría una investigación, tanto básica como clínica, más completa.

Al analizar la historia natural en nuestra cohorte debemos destacar la observación de que un 23% (25 casos) de nuestros pacientes tenían un test de SOH negativo en los dos años previos al diagnóstico. En base a la capacidad que tiene SOH para detectar lesiones mucosas en pacientes con CU (Takashima, Kato et al. 2015), este hallazgo orienta a que estos pacientes han podido desarrollar las lesiones intestinales progresivamente durante ese período de tiempo. De esta manera, con esta observación se puede estimar que el tiempo de progresión de la enfermedad desde la aparición de los primeros cambios inflamatorios hasta el desarrollo de enfermedad sintomática se encontraría como máximo en 2 años. A pesar de esto, existe la posibilidad de que los pacientes alternasen períodos de actividad y remisión, y que por este motivo no se hubiese detectado en la determinación fecal previa. A pesar de esto, la SOH ha demostrado ser una determinación muy sensible para detectar la presencia de actividad endoscópica e incluso histológica (Nakarai, Kato et al. 2013, Takashima, Kato et al. 2015, Shi, Chan et al. 2017), por lo que consideramos que esta posibilidad es menos probable.

Otro aspecto importante acerca de la progresión de la EC es la posibilidad de desarrollar complicaciones estenosantes o penetrantes, lo que incluye las fístulas y abscesos. Hemos podido observar que en nuestro grupo de pacientes con EC todos ellos presentaban un fenotipo inflamatorio al diagnóstico. Además, un 83% de estos pacientes fueron estudiados mediante una exploración de imagen como RM o TAC. Con los datos obtenidos de estas exploraciones encontramos que ningún paciente presentaba signos de enfermedad avanzada, definida como la presencia de lesiones estenosantes o transmurales. La ausencia de complicaciones al diagnóstico contrasta con los hallazgos de los principales estudios epidemiológicos (Burisch, Kiudelis et al. 2018) y de centros de referencia (Fiorino, Morin et al. 2017), en los que aproximadamente un 30-40% de los pacientes muestran datos de enfermedad evolucionada. De esta manera, estos resultados apoyan los hallazgos y la caracterización de la fase preclínica en los pacientes con EC en nuestro trabajo.

La evidencia disponible en los últimos años sobre diferentes aspectos de la evolución de la EC, especialmente la influencia del tiempo de evolución de la enfermedad en el pronóstico y el aumento progresivo del riesgo de desarrollo de complicaciones, llevó a un grupo de expertos a definir en 2010 la EC precoz, tanto para pacientes pediátricos como adultos (Peyrin-Biroulet, Loftus et al. 2010) **(Tabla 14)**.

**Tabla 14.** Definición inicial de enfermedad de Crohn precoz

<b>Definición de enfermedad de Crohn precoz</b>
Tiempo de evolución de la enfermedad menor o igual a 2 años
No haber recibido tratamiento inmunomodulador o biológico
Crohn's Disease Activity Index >220
PCR >10 mg/L o alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesiones endoscópicas significativas, definidas como úlceras profundas y coalescentes que afectan a más del 10% de la mucosa o por lo menos un segmento colónico</li> <li>- Actividad inflamatoria radiológica (captación de contraste en TC o RM)</li> <li>- Marcadores fecales compatibles con inflamación</li> </ul>
Ausencia de intervenciones previas por la EC
Ausencia de fístulas (incluidas las perianales), abscesos o estenosis por TC o RM
Ausencia de dilatación endoscópica previa
Continencia fecal conservada
Ausencia de nutrición enteral o parenteral, suplementos vitamínicos o minerales

Adaptado de Peyrin-Biroulet et al. (Peyrin-Biroulet, Loftus et al. 2010).

A pesar del importante punto de partida que supuso esta definición, esta constituía una propuesta realizada por un número limitado de expertos y la evidencia en alguno de sus aspectos era limitada. Debido a la relevancia de este concepto de cara a definir las fases precoces de la enfermedad se propuso posteriormente, aunque también dentro de un nuevo grupo de expertos a nivel internacional, la definición de París de EC precoz de cara a futuros ensayos clínicos cuyo objetivo



fuese la modificación de la historia natural de la EC (Peyrin-Biroulet, Billioud et al. 2012). La definición propuesta se recoge en la **Tabla 15**.

**Tabla 15.** Definición vigente de enfermedad de Crohn precoz

<b>Definición de París de enfermedad de Crohn precoz</b>
EC diagnosticada según los criterios de Lennard-Jones (Lennard-Jones 1989)
Duración menor o igual a 18 meses desde el diagnóstico
No haber recibido previamente inmunomoduladores o fármacos biológicos
Puede haber sido tratado con mesalazina o corticoides

Adaptado de Peyrin-Biroulet et al. (Peyrin-Biroulet, Billioud et al. 2012).

En el mismo documento se plantean otras co-variables que deben tenerse en cuenta al estudiar las características o intervenciones en esta población de pacientes en ensayos clínicos futuros:

- Enfermedad activa
  - Endoscópicamente, definida como la presencia de al menos una úlcera de 5 mm en al menos un segmento o un SES-CD o CDEIS  $\geq 4$  (sin necesidad de biopsia) o,
  - Radiológicamente, definida como captación de contraste, ulceración, edema, engrosamiento mural o índice MaRIA  $>7$  en cualquier segmento o equivalente en cualquier otro índice
- Actividad clínica en caso de un Crohn's Disease Activity Index  $>150$
- Presencia de daño estructural

- Fístula intestinal
- Absceso, definido como una colección líquida extraluminal con captación de contraste  $\geq 1$  cm de diámetro identificada en TC, ecografía o resonancia magnética con evidencia de contenido purulento por punción percutánea o drenaje quirúrgico
- Estenosis
  - Duodenal, definida como disminución de la luz no traspasable con un gastroscopio
  - Yeyunal o ileal, definida como un engrosamiento mural o disminución de la luz con dilatación preestenótica (según el diámetro normal en el resto de asas de intestino delgado en TC y RM)
  - Colónica, definida como disminución de la luz no traspasable con un colonoscopio, o un engrosamiento mural con reducción de la luz con dilatación preestenótica (según el diámetro normal en el resto de asas de intestino grueso en TC y RM) en aquellas lesiones no accesibles endoscópicamente
- Antecedente de intervención quirúrgica de estenosis, abscesos o fístulas
- Antecedente de dilatación endoscópica con balón
- Fístulas perianales al diagnóstico o durante el seguimiento, o estenosis de canal anal
- Uso previo o actual de corticoides

## **La enfermedad inflamatoria intestinal incidental como paradigma de la enfermedad precoz**

En base a la definición de París de EC precoz, es necesario plantear si nuestra cohorte de pacientes podría estar incluida en ella. Esto es relevante ya que a priori cabría esperar que los casos con un diagnóstico incidental que se realicen en una fase preclínica (presintomática) deberían cumplir los criterios de enfermedad precoz, pero a su vez también los criterios diagnósticos de EII. Además, la importancia de esta reflexión también tiene como objetivo plantear si la definición vigente de enfermedad precoz (Peyrin-Biroulet, Billioud et al. 2012) es adecuada para identificar los pacientes con una enfermedad de corta duración y poco evolucionada.

A la hora de analizar estos aspectos se deben tener en cuenta los criterios diagnósticos de EC utilizados como referencia en la definición, que son los descritos clásicamente por Lennard-Jones (Lennard-Jones 1989). Estos criterios se dividen en cuatro apartados:

- Criterios clínicos
- Criterios radiológicos
- Criterios endoscópicos
- Criterios histológicos

Respecto a los **criterios clínicos**, estos consisten en la presencia de rectorragia, diarrea crónica, dolor abdominal y la presencia de manifestaciones extraintestinales. Aquellos que se refieren a síntomas digestivos no serían aplicables en una situación en la que la enfermedad se detecta de forma incidental. Todos los casos incluidos en nuestro estudio se encontraban asintomáticos al

diagnóstico, siendo el único motivo para realizar la exploración endoscópica un resultado positivo en un test de SOH. Sólo nos quedaría entonces la presencia de manifestaciones extraintestinales, que estaba presente en una pequeña proporción de pacientes (5%). De esta manera, se observa que el diagnóstico final de EII preclínica estará basado sólo en los hallazgos obtenidos en las diferentes exploraciones complementarias, y podría estar apoyado por diferentes patologías extradigestivas.

Dentro de los **criterios radiológicos**, para la EC se incluyen el hallazgo de inflamación transmural con presencia de lesiones estenosantes o penetrantes, así como cambios inflamatorios discontinuos. Hemos observado que, al menos en aquellos pacientes que disponían de estudios endoscópicos con gastroscopia o de imagen, no había evidencia de afectación del tracto digestivo alto o lesiones discontinuas. Además, a pesar de que existía una actividad inflamatoria luminal que afectaba a toda la pared, ningún paciente mostraba complicaciones estenosantes o penetrantes, y todos los casos se describieron con un patrón inflamatorio. De esta manera, las lesiones observadas en la enfermedad preclínica no cumplen los criterios radiológicos, ya que estos se centran especialmente en la presencia de cambios asociados a una enfermedad evolucionada y con complicaciones transmurales.

Dentro de los **criterios endoscópicos**, en el caso de la CU, su aplicación podría tener cierta controversia. Esto se debe a que los criterios de Lennard-Jones consideran que la CU consiste en una afectación continua de la mucosa colónica que se extiende desde el recto. En nuestro caso, hemos podido observar que un 27% (21 casos) de los pacientes con CU mostraban una mucosa rectal normal.

Teniendo en cuenta este aspecto, uno de cada cuatro pacientes con CU de nuestro estudio no estaría incluido dentro de esta definición. El hallazgo de un recto preservado se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes con colangitis esclerosante primaria (Nunez, Quera et al. 2019), pero en nuestra cohorte no se realizó ningún diagnóstico de esta manifestación extraintestinal, por lo que no podríamos atribuirlo a este fenotipo de pacientes.

Dentro de los **criterios histológicos**, los criterios de Lennard-Jones consideran que en los casos de CU puede observarse engrosamiento de la capa muscular, depleción de mucina y daño glandular con distorsión de las criptas y microabscesos, sin presencia de granulomas. Respecto a los abscesos crípticos, cabría esperar que estuviesen presentes en aproximadamente un 41% de los pacientes con CU (Jenkins, Balsitis et al. 1997), pero los hemos observado en una proporción ligeramente mayor (56%, 44 casos), lo que podría sugerir que esta es una lesión precoz en la historia natural de la CU. Adicionalmente, el hallazgo de abscesos crípticos se ha asociado también a un mayor riesgo de brote en estudios previos (Riley, Mani et al. 1991), pero no hemos podido encontrar que exista un mayor riesgo de desarrollo de síntomas en base a este hallazgo. Aproximadamente, un tercio (27%, 21 casos) de los pacientes con CU mostraban un infiltrado eosinofílico, no descrito en los criterios de Lennard-Jones. La relevancia de este tipo de celularidad se debe a su asociación con un mayor riesgo de recidiva clínica en la CU (Schumacher, Kollberg et al. 1994, Bitton, Peppercorn et al. 2001, Azad, Sood et al. 2011), pero no hemos podido confirmar este hallazgo en nuestra cohorte. En los casos de EC, los hallazgos característicos son la afectación discontinua, con úlceras, agregados linfoides y la retención de mucina. La presencia de granulomas epitelioides, considerado como un hallazgo diagnóstico

de EC (Magro, Langner et al. 2013), sólo estaba presente en un 4% (1 caso) de nuestros pacientes. Esta proporción es muy baja en comparación con datos previos, en los que hasta en un 66% de los pacientes se observaban granulomas al diagnóstico de la EC (Rubio, Orrego et al. 2007). Esta diferencia podría estar justificada por una menor duración de la enfermedad, por lo que podríamos considerar este hallazgo sugestivo de que los granulomas aparecen más próximos al desarrollo de síntomas en la EC. La distribución parcheada de los cambios inflamatorios, junto con la dificultad para objetivar estas lesiones en las biopsias endoscópicas suponen limitaciones importantes de nuestros hallazgos. Un tercio de los pacientes con EC incidental (33%, 8 casos) mostraban abscesos crípticos, lo que supone una proporción mayor a la observada en trabajos previos (19%) (Jenkins, Balsitis et al. 1997), pudiéndose interpretar entonces como una lesión precoz.

Dentro de la definición de París de EC precoz se considera que la duración de la enfermedad desde el diagnóstico debe ser menor o igual a 18 meses. La consideración de este intervalo puede aplicarse en el caso de que la enfermedad haya desarrollado síntomas y exista un tiempo hasta que se establece el diagnóstico definitivo, algo que, como se ha descrito previamente, puede ser un aspecto de gran relevancia en la práctica clínica (Schoepfer, Dehlavi et al. 2013). En nuestra cohorte, los pacientes en los que se realizaron las exploraciones endoscópicas se encontraban asintomáticos, por lo que no puede aplicarse el concepto de retraso diagnóstico. Este aspecto comprende una aproximación diferente a la práctica clínica habitual, en la que los pacientes solicitan valoración médica una vez han presentado algún tipo de síntomas.

Los dos últimos criterios de la definición de París se refieren a los tratamientos recibidos, en la que se establece que los pacientes pueden haber recibido corticoides o mesalazina, pero no inmunomoduladores o tratamientos biológicos. En nuestra cohorte de pacientes, durante todo el período de seguimiento, cuatro pacientes recibieron inmunomoduladores y uno tratamiento biológico anti-TNF. Con este punto de vista, 5 pacientes con EC (21%) no podrían incluirse en la definición de París. Esta es una proporción relevante de pacientes que quedarían excluidos, pero debemos analizar este dato en conjunto con el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, ya que este debería haber sido iniciado en los primeros 18 meses de evolución de la enfermedad. La mediana de tiempo hasta el inicio de las tiopurinas fue de 15 meses, de 20 meses para MTX y de 23 meses para los anti-TNF, con sólo dos pacientes tratados con alguno de estos fármacos en los primeros 18 meses de enfermedad. De esta manera, los pacientes con EC que quedarían excluidos de la definición según el tratamiento recibido se reducirían a un 8% de los pacientes.

En conclusión, los criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de EII parecen tener una utilidad limitada en los casos con un hallazgo incidental de esta patología. En contraposición, comprobamos que en el momento del diagnóstico incidental de los pacientes con EC, podríamos considerar que la mayoría de ellos cumplen la definición vigente de EC precoz, por lo que comprenden una población de gran interés para estudiar la progresión de la enfermedad o el desarrollo de estrategias que puedan tener un impacto en su historia natural (Rodríguez-Lago and Barreiro-de Acosta 2019).

En la literatura disponemos de estudios que han evaluado la influencia del tratamiento precoz en la EII, pero no existen ensayos clínicos que hayan comparado directamente esta estrategia frente al tratamiento tardío durante la historia natural de la enfermedad. Por este motivo, la evidencia hasta el momento actual proviene de subanálisis de ensayos clínicos o estudio de cohortes en los que se ha estratificado a los pacientes según el momento en el que han recibido el tratamiento.

## **Impacto del tratamiento precoz de la enfermedad de Crohn**

### **Enfermedad de Crohn pediátrica**

Los estudios iniciales que evaluaron el papel del tratamiento precoz en la EC se llevaron a cabo con inmunomoduladores en población pediátrica. El principal ensayo clínico que exploró esta estrategia se realizó en Estados Unidos con pacientes con un diagnóstico de EC en las 8 semanas previas que fueron aleatorizados a recibir mercaptopurina 1,5 mg/kg/día o placebo (Markowitz, Grancher et al. 2000). Los pacientes recibieron además 40 mg de prednisona y el tratamiento a estudio se prolongó durante 18 meses, alcanzando la remisión clínica en el 89%. Aunque la tasa de respuesta fue elevada en general, se pudo observar que los pacientes que recibieron mercaptopurina necesitaron tratamiento con corticoides durante un menor tiempo. Al evaluar el uso de corticoides destaca además que las necesidades de esta medicación mostraban unas diferencias en ambos grupos a partir de los 3 meses de la inclusión y estas diferencias alcanzaban la significación estadística a partir de los 6 meses de tratamiento. Además, a pesar de un menor uso de corticoides, un menor número



de pacientes tratados con mercaptopurina presentaron recidiva clínica comparados con los que recibieron placebo (9% vs. 47%, respectivamente;  $p=0,007$ ). De todas formas, ningún estudio ha evaluado de forma prospectiva otros aspectos importantes como el papel que pueden tener los inmunomoduladores en prevenir la progresión en el fenotipo de la EC pediátrica (Markowitz 2014).

La evidencia sobre el uso de fármacos biológicos de forma precoz en la población pediátrica es favorable pero disponemos de una cantidad de datos limitada, por lo que no pueden aplicarse de forma generalizada (Kang and Choe 2018). En estudios preliminares sobre población pediátrica se observó que el beneficio del tratamiento con infliximab podría ser mayor en las fases iniciales de la EC (Kugathasan, Werlin et al. 2000). El beneficio de la administración precoz de anti-TNF, definido como la administración durante los primeros 3 meses tras el diagnóstico, se han replicado en estudios posteriores (Kerur, Machan et al. 2018). En una cohorte de 1.442 pacientes con EC pediátrica (<16 años) tratados en 26 hospitales de Estados Unidos, se observó una tasa de cirugía del 4% durante el primer año tras el diagnóstico, 13% tras 5 años y de 26% tras 10 años. El riesgo de cirugía era significativamente superior en aquellos pacientes en los que se habían observado lesiones penetrantes o estenosantes al diagnóstico. Uno de los hallazgos relevantes de este estudio fue que la tasa de progresión a un fenotipo penetrante o estenosante se reducía significativamente en aquellos pacientes que recibían tratamiento con fármacos anti-TNF de forma precoz (hazard ratio 0.85; IC 95%, 0,76–0,95;  $p=0,005$ ). Sin embargo, no se observó una influencia sobre el riesgo de cirugía. Dentro de los diferentes fenotipos de la enfermedad, aquellos pacientes con un fenotipo inflamatorio al diagnóstico y que recibieron tratamiento biológico anti-TNF de forma precoz, mostraban una tasa más baja de cirugía. De forma

similar, otros estudios han comprobado que el inicio de infliximab en los primeros 90 días tras el diagnóstico se asociaba a un menor riesgo de desarrollar complicaciones penetrantes (hazard ratio 0,30; IC 95%, 0,10-0,89; p=0,0296), pero no estenosantes (hazard ratio 1,13; IC 95%, 0,51-2,51; p=0,76) (Kugathasan, Denson et al. 2017).

Con los datos obtenidos en población pediátrica, podemos observar que tanto con los fármacos tiopurínicos como para los fármacos biológicos anti-TNF existen datos que apoyan hacia un beneficio con el tratamiento de forma precoz, aunque desconocemos si esta estrategia podría ser más conveniente en determinados pacientes. La identificación de estos pacientes permitiría evitar tratamientos excesivos en pacientes en los que la enfermedad tendría un curso menos agresivo, así como posibles efectos adversos en un grupo de pacientes en el que deben extremarse las medidas que se toman para el control de la enfermedad. Aunque los datos en población pediátrica son interesantes, nuestra cohorte de pacientes detectados durante el programa de cribado de cáncer colorectal comprende una población por encima de los 50 años, por lo que estos hallazgos no serían extrapolables. A continuación, procedemos a revisar la evidencia disponible acerca del tratamiento precoz en población adulta.

### **Enfermedad de Crohn en población adulta**

#### **Evidencia con fármacos inmunomoduladores en población adulta**

En estudios observacionales como los realizados por Kwak et al. y Kim et al. se analizó de forma retrospectiva la influencia de la introducción precoz (en los primeros 6 meses) de tratamiento inmunomodulador, comparado frente a la

estrategia habitual de tratamiento (Kwak, Kim et al. 2014, Kim, Cheon et al. 2016) (**Tabla 16**). En el estudio de Kwak et al. se evaluó el impacto de esta estrategia observando que el grupo de tratamiento precoz alcanzaba unas tasas más altas tanto de remisión clínica (85% vs. 76%;  $p=0,043$ ) como remisión libre de corticoides (45% vs. 23%;  $p = 0,035$ ) tras 6 meses de tratamiento (Kwak, Kim et al. 2014). En el segundo estudio, llevado a cabo por Kim et al., se observó que el tratamiento precoz reducía el riesgo tanto de necesitar una intervención quirúrgica (36% vs. 24%;  $p<0,001$ ) y el de desarrollo de complicaciones (estenosis o fístulas) relacionadas con la enfermedad (19% vs. 10% y 13% vs. 6%;  $p=0,001$  y  $p=0,003$ , respectivamente) (Kim, Cheon et al. 2016).

Una estrategia similar se ha evaluado en una población con EC en Corea del Sur (Oh, Oh et al. 2017). Los autores seleccionaron pacientes adultos con EC tratados con inmunomoduladores y/o biológicos anti-TNF en los primeros dos años de enfermedad, sin que presentasen previamente complicaciones estenosantes o penetrantes, y que también cumpliesen los mismos criterios de enfermedad “incapacitante” usados por Cosnes et al. (Cosnes, Bourrier et al. 2013). El objetivo principal del estudio fue evaluar la tasa de cirugía abdominal y complicaciones tras el inicio del tratamiento. Se incluyeron 670 pacientes y se dividieron en tres grupos, según si habían recibido tratamiento anti-TNF con o sin inmunomoduladores asociados ( $n=79$ ), inmunomoduladores en monoterapia ( $n=286$ ) o cualquiera de estos fármacos, juntos o en monoterapia, más de dos años tras el diagnóstico ( $n=305$ ). El tiempo hasta la intervención quirúrgica, la proporción de pacientes con un cambio en el fenotipo o que habían desarrollado complicaciones estenosantes o penetrantes fue significativamente menor en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento precoz. En el análisis

multivariante, el inicio del tratamiento >2 años tras el diagnóstico se asociaba a un mayor riesgo de cirugía intestinal (hazard ratio 2,3; IC 95%, 1,50-3,58;  $p<0,001$ ), cambio del fenotipo (hazard ratio 2.001; IC 95%, 1,44-2,76;  $p<0,001$ ) y desarrollo de complicaciones estenosantes (hazard ratio 1,7; IC 95%, 1,20-2,49;  $p=0,003$ ).

Existen sólo dos ensayos clínicos que han evaluado la introducción precoz de fármacos tiopurínicos en esta patología. Uno de ellos se llevó a cabo en España con el objetivo de evaluar la eficacia del inicio de azatioprina en las primeras 8 semanas tras el diagnóstico de la EC, tomando como variable principal la remisión mantenida libre de corticoides a las 76 semanas (Panés, Lopez-Sanroman et al. 2013). Los pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 36 años y en su mayoría fumadores (44%). Dentro de las características de la enfermedad destacaba que hasta un 8% tenían complicaciones estenosantes en el momento de inicio del tratamiento (7% vs. 9% en el grupo de tratamiento y de placebo, respectivamente;  $p=0,76$ ), sin haber diferencias en la localización y la actividad clínica. Tras incluir una cohorte de 131 pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento ( $n=68$ ) y el grupo control ( $n=63$ ) para el objetivo primario del estudio (44% vs. 36%;  $p=0,48$ ). A pesar de no haber observado un beneficio con esta estrategia con el objetivo establecido, en un análisis post hoc de los datos se observó que el grupo tratado con azatioprina tenía un menor riesgo de presentar un brote moderado-grave de la EC (12% vs. 30%;  $p=0,01$ ). Otros aspectos importantes evaluados como la necesidad de corticoides, el desarrollo de fístulas, los ingresos y las intervenciones quirúrgicas tampoco mostraron diferencias entre ambos grupos.

En Francia se llevó a cabo un ensayo clínico similar, en este caso abierto, evaluando el posible beneficio de la introducción precoz de azatioprina, definida como los primeros 6 meses desde el diagnóstico, frente a la actitud de tratamiento habitual (Cosnes, Bourrier et al. 2013). En este caso los autores seleccionaron pacientes que consideraron con alto riesgo para una enfermedad “discapacitante” en caso de cumplir al menos dos de los siguientes criterios:

- Edad <40 años
- Lesiones perianales activas
- Uso de corticoides en los primeros 3 meses tras el diagnóstico

El objetivo primario del ensayo era la capacidad de alcanzar la remisión libre de corticoides y tratamiento biológico anti-TNF en los primeros 3 años tras el diagnóstico. En el grupo que recibió azatioprina, una mediana del 67% (RIQ, 11-85%) de los trimestres evaluados alcanzaron el objetivo primario, frente a un 56% del grupo control (RIQ, 29-73%;  $p=0,73$ ). Dentro de los objetivos secundarios se observó que aquellos pacientes que recibieron tratamiento precoz con azatioprina tenían que someterse a una intervención quirúrgica perianal con menos frecuencia (96% [desviación estándar 3%] vs. 82% [desviación estándar 6%] a 36 meses;  $p=0,036$ ). Este hallazgo es consistente con los observados por Kariyawasam et al. en una cohorte de más de 1.000 pacientes en los que el uso precoz de azatioprina o MTX se asociaba a un menor número de cirugías tanto perianales como abdominales (Kariyawasam, Selinger et al. 2014). Los resultados de estos dos estudios resaltan que, a pesar del beneficio observado de forma general en los estudios observacionales, el tratamiento precoz con inmunomoduladores no ha demostrado en los ensayos clínicos ser más eficaz al compararse con la pauta de

tratamiento habitual o placebo, al menos con el diseño y criterios empleados para la selección de pacientes en estos estudios.

Los inmunomoduladores pueden emplearse tanto en monoterapia como en combinación con fármacos biológicos anti-TNF, siendo esta última la estrategia que ha mostrado unos mejores resultados en términos de eficacia clínica en la EC y CU con actividad moderada-grave (Colombel, Sandborn et al. 2010, Panaccione, Ghosh et al. 2014). En estos ensayos la duración media de la enfermedad al inicio del tratamiento era de 2,3 años y 5,2-6,6 años. En cambio, se ha estudiado en menor medida la influencia del momento de inicio del tratamiento combinado (Ananthakrishnan, Sakuraba et al. 2017). En la cohorte SHARE, realizada de forma retrospectiva en 7 centros de referencia en Estados Unidos. Entre 871 pacientes con EII incluidos (707 EC y 164 CU), el 56% estaban en tratamiento anti-TNF en monoterapia y el 44% en combinación con tiopurinas o MTX. Aquellos pacientes con EC que se beneficiaron más del tratamiento combinado fueron los que presentaban complicaciones estenosantes o penetrantes, y especialmente al haber sido iniciados en los primeros 5 años desde el diagnóstico. A pesar de estos hallazgos, hay que destacar que este estudio tiene limitaciones importantes como el que no se conoce el tiempo de tratamiento con inmunomoduladores o biológicos previo a la inclusión en la cohorte. Además, no se disponía de información sobre determinaciones analíticas de PCR, calprotectina fecal o de exploraciones complementarias, lo que ayudaría a evaluar la eficacia del tratamiento, especialmente en el grupo de pacientes que ya habían desarrollado complicaciones.

De forma global, los hallazgos aquí resumidos orientan a que los inmunomoduladores tienen un efecto beneficioso sobre el desarrollo de daño intestinal y que pueden reducir la necesidad de cirugía tanto intestinal como perianal. A pesar de la tendencia observada en los estudios observacionales, los ensayos clínicos dirigidos específicamente a evaluar estos aspectos han encontrado un menor beneficio de esta estrategia, por lo que en el futuro será necesario evaluar si estas diferencias se deben a la población estudiada, las pautas o el momento de inicio del tratamiento, los objetivos analizados o el período de tiempo que se ha estudiado.

En el grupo de pacientes que hemos podido analizar en nuestro estudio podrían plantearse también estrategias de tratamiento precoz. Para esto deberíamos tener en cuenta algunos aspectos que incluyan tanto las características de los pacientes como del tratamiento a utilizar. La eficacia del tratamiento precoz con inmunomoduladores en este caso tendría como objetivo evitar el desarrollo de síntomas de la enfermedad, pero a largo plazo también se buscaría reducir la aparición de complicaciones relacionadas con la progresión del daño intestinal en forma de fístulas, abscesos, estenosis o incluso neoplasias. En los estudios expuestos previamente se ha demostrado el importante papel que pueden tener estos fármacos en este contexto, resultando especialmente atractivos en los casos con un diagnóstico preclínico. En nuestra población, comprendida por pacientes por encima de los 50 años, deberíamos tener en cuenta además que el inicio de fármacos tiopurínicos está asociado a un mayor riesgo de efectos adversos. En nuestro entorno, un estudio realizado por GETECCU, observó que aquellos pacientes tratados con estos fármacos por encima de los 60 años tienen un mayor riesgo de mielotoxicidad, intolerancia digestiva, infecciones, hepatotoxicidad y

neoplasias (Calafat, Mañosa et al. 2018). Dentro de esos posibles efectos adversos, debe hacerse una mención especial al riesgo de neoplasias y, en concreto, al de linfoma. Esto se debe a que el tratamiento con tiopurinas aumenta el riesgo de desarrollo de linfomas en los pacientes tratados por encima de los 50 años, pero especialmente en aquellos por encima de los 60 años (Beaugerie, Brousse et al. 2009, Beaugerie 2013). A pesar de esto, una vez se suspende el tratamiento con tiopurinas se puede reducir el riesgo de linfoma al basal en estos pacientes (Beaugerie, Brousse et al. 2009). Además de esto, los pacientes tratados con estos fármacos tienen un mayor riesgo de infecciones, especialmente virales, y que pueden suponer una importante morbilidad en pacientes de mayor edad (Beaugerie and Kirchgerner 2019, Zabana, Rodriguez et al. 2019). En nuestra cohorte de pacientes se trataron con tiopurinas un total de 7 pacientes (6%), indicándose habitualmente por una situación de corticodependencia. Por este motivo no podemos analizar el posible papel del tratamiento precoz con fármacos tiopurínicos en nuestros pacientes. Teniendo en cuenta la evidencia a favor de esta estrategia, el tratamiento con estos fármacos puede considerarse como una opción atractiva para prevenir la progresión de la enfermedad, aunque en una población de mayor edad deberían valorarse los posibles beneficios y riesgos del tratamiento con especial precaución y de forma individualizada.



**Tabla 16.** Daño intestinal y tratamiento precoz con inmunomoduladores en la enfermedad de Crohn

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Resultados principales</b>
<b>Panés 2013</b>	Ensayo clínico	68	Azatioprina	El tratamiento precoz (<8 semanas) no mejoraba la tasa de remisión clínica sin corticoides, pero reducía el número de brotes moderados-graves
<b>Cosnes 2013</b>	Ensayo clínico	65	Azatioprina	El tratamiento precoz (<6 meses) no mejoraba la tasa a remisión clínica en pacientes considerados a riesgo de “enfermedad discapacitante”
<b>Kwak 2014</b>	Observacional	168	Tiopurinas	El tratamiento precoz alcanza una mayor remisión clínica y remisión libre de corticoides, además de una mayor frecuencia de efectos adversos
<b>Kariyawasam 2014</b>	Observacional	1.035	Tiopurinas Metotrexato	El tratamiento precoz reduce el riesgo de cirugía abdominal y perianal
<b>Colombel 2015</b>	Ensayo clínico	188	Azatioprina y/o infliximab	El tratamiento precoz se asocia a una mayor tasa de remisión clínica, remisión profunda (remisión clínica y curación mucosa) y normalización de la PCR
<b>Safroneeva 2015</b>	Observacional	540	Tiopurinas Metotrexato Biológicos anti-TNF	Los inmunomoduladores o anti-TNF reducen la probabilidad de desarrollo de estenosis intestinales. Los inmunomoduladores se asocian a un menor riesgo de cirugía abdominal.

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Resultados principales</b>
<b>Kim 2016</b>	Observacional	1.157	Tiopurinas	El tratamiento precoz reduce el número de intervenciones y desarrollo de estenosis o fístulas
<b>González-Lama 2016</b>	Observacional	189	Tiopurinas	El mayor tiempo hasta el inicio de tiopurinas aumenta el riesgo de cirugía abdominal
<b>Oh 2017</b>	Observacional	670	Inmunomoduladores Biológicos anti-TNF	El tratamiento precoz se asociaba a un menor riesgo de cirugía intestinal, progresión del fenotipo y complicaciones estenosantes

### **Evidencia con fármacos biológicos en población adulta**

La evidencia sobre la posible influencia del tratamiento precoz con fármacos biológicos sobre la progresión de la EC en adultos es limitada (Danese, Fiorino et al. 2017). Un escaso número de estudios ha evaluado este aspecto de forma directa, en los que además se han utilizado diferentes fármacos y aplicando definiciones de EC precoz diferentes, así como también de medidas del impacto de esta estrategia (Peyrin-Biroulet, Jairath et al. 2018). La mayor parte de los datos provienen de subanálisis de ensayos clínicos, por lo que estos datos deben analizarse con precaución (**Tabla 17**).

El estudio SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) fue un ensayo clínico de gran importancia cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la monoterapia con azatioprina, infliximab o la combinación de ambos en el tratamiento de EC (Colombel, Sandborn et al. 2010). Los pacientes incluidos en los diferentes grupos tenían una mediana de duración de la EC de 2,2 a 2,4 años, y ninguno había recibido previamente tratamiento con inmunomoduladores o fármacos biológicos. En esta cohorte de pacientes se alcanzó una tasa de remisión clínica en la semana 26 del 57%, 44% y 30% en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento combinado o monoterapia con infliximab o azatioprina, respectivamente. Al analizar el número de pacientes en los que se consigue la curación mucosa tras el mismo período de tiempo, se pudo observar que esta se obtiene en el 44%, 30% y 17%, respectivamente. En un subanálisis posterior se evaluó la eficacia del tratamiento estratificando los pacientes según el tiempo de duración de la enfermedad (Colombel, Reinisch et al. 2015). Se observó que aquellos pacientes con una EC más precoz, definida según la

## Discusión

definición de París, tenían una tasa mayor de remisión clínica, remisión profunda (remisión clínica y curación mucosa), así como de normalización de la PCR. Además de esto, se observó que aquellos pacientes que recibieron tratamiento combinado alcanzaban estos objetivos con una mayor frecuencia. A pesar de ser uno de los pocos estudios que evalúan estos aspectos en una población que cumple los criterios de EC precoz, debe tenerse en cuenta que la evaluación se realizó a las 26 semanas, por lo que sería necesario conocer el impacto a largo plazo en esta cohorte para obtener datos de mayor relevancia para la práctica clínica.

Dentro del estudio EXTEND, realizado para evaluar la eficacia de adalimumab, se realizó también en un subanálisis en el que se definió la EC precoz como aquella con una duración menor de 2 años (Colombel, Rutgeerts et al. 2014). En esta cohorte se obtuvo una tasa de remisión profunda (clínica y endoscópica) en el 33% de los pacientes con una EC precoz, frente a un 20% en aquellos con 2 a 5 años de evolución y un 16% con una duración mayor de 5 años. En el estudio CHARM también se evaluó el impacto de la duración de la enfermedad sobre la eficacia de adalimumab (Colombel, Sandborn et al. 2007, Schreiber, Reinisch et al. 2013). Aquellos pacientes con una menor duración de la EC tuvieron una tasa mayor de remisión clínica tras 56 semanas de tratamiento (OR 0,97; p=0,046). Además de esto, un número mayor de pacientes mantuvieron la remisión clínica durante los 3 años siguientes, e incluso presentaron un menor número de efectos adversos (Schreiber, Reinisch et al. 2013).

A pesar de los datos a favor del tratamiento precoz, también debemos tener en cuenta y analizar si los tratamientos actuales tienen eficacia para prevenir o tratar el daño crónico a nivel intestinal producido por la EC. Hallazgos de estudios como

el realizado por Lo et al. sobre 213 pacientes con EC diagnosticados en Dinamarca entre los años 2003 a 2004 profundizan en este aspecto (Lo, Vester-Andersen et al. 2018). En este estudio aquellos pacientes que sufrieron un cambio en la localización de la EC tuvieron un mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Un aspecto relevante observado fue que el tratamiento biológico en estos pacientes se asoció a un menor riesgo de cambio de localización de las lesiones (hazard ratio 0,3; IC 95%, 0,1–0,7). El posible impacto del tratamiento se refleja en que el grupo de pacientes que presentaron un cambio en la localización o una progresión del fenotipo de la enfermedad mostraron además un mayor riesgo de cirugía ( $p < 0,05$ ).

Con datos provenientes de la cohorte suiza de EII se pudo estudiar también el efecto del tratamiento sobre la progresión en términos de complicaciones estenosantes y penetrantes con un diseño prospectivo en una cohorte de 918 pacientes (Safroneeva, Vavricka et al. 2015). Estos autores definieron el tratamiento precoz como el inicio de inmunomoduladores o fármacos biológicos anti-TNF en los primeros 2 años tras el diagnóstico. Con este criterio pudieron comprobar que el tratamiento precoz con inmunomoduladores o anti-TNF reducía la probabilidad de desarrollo de estenosis intestinales (hazard ratio 0,496 y 0,276, respectivamente para cada tratamiento). Además de esto, el tratamiento precoz con inmunomoduladores se asociaba a un menor riesgo de requerir una cirugía abdominal (hazard ratio 0,322;  $p = 0,005$ ) o perianal (hazard ratio 0,361;  $p = 0,042$ ).

En cambio, a pesar de lo que podría haberse esperado en base a subanálisis de ensayos clínicos como el SONIC (Colombel, Reinisch et al. 2015), no se observó un beneficio con el tratamiento combinado con ambos fármacos en términos de una reducción del riesgo de desarrollo de estenosis o la tasa de pacientes que requieren una cirugía intestinal.

## Discusión

La posible influencia del tratamiento precoz con anti-TNF también se ha evaluado en la cohorte de pacientes del Mount Sinai (Panchal, Wagner et al. 2019). Un aspecto diferencial de este estudio se encuentra en que los autores introdujeron la valoración del año intestinal mediante el índice de Lémann, que ha sido recientemente desarrollado y validado (Pariente, Mary et al. 2015). Dentro de un estudio de diseño retrospectivo, se incluyeron 58 pacientes con EC que recibieron tratamiento biológico en los primeros 3 meses tras el debut de los síntomas de la enfermedad. La introducción precoz de fármacos anti-TNF se asoció a una mejoría o al menos una estabilización en el daño intestinal. A pesar del diseño retrospectivo del estudio y el número limitado de pacientes, estos hallazgos aportan información valiosa al mostrar la eficacia de esta estrategia dentro de la práctica clínica habitual y mediante una valoración exhaustiva de las lesiones intestinales gracias a dicho índice.

Sólo existe un estudio con resultados en contra del tratamiento precoz con fármacos biológicos, realizado dentro de la cohorte Delta (Nuij, Fuhler et al. 2015). Esta cohorte consiste en una base de datos que recoge de forma retrospectiva información clínica de pacientes con EII de reciente diagnóstico. En este caso los autores evaluaron el impacto del uso de fármacos anti-TNF de forma precoz, definida como el inicio dentro de los primeros 16 meses desde el diagnóstico, en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la enfermedad. En esta cohorte, compuesta por 413 pacientes (201 EC, 188 CU y 24 EII-I), un 33% de los pacientes con EC (además de un 8% con CU y un 12% con EII-I) recibieron tratamiento anti-TNF. De forma global en las tres cohortes, tras una mediana de seguimiento de 39 meses, aquellos pacientes que habían recibido este tratamiento de forma precoz desarrollaron con más frecuencia fístulas frente aquellos que lo recibieron de

178

forma tardía ( $p=0,014$ ), sin observar tampoco un beneficio en términos de curación mucosa. Además, este resultado no se modificaba al analizar únicamente el grupo de pacientes con EC, si el tratamiento había sido en combinación o en monoterapia o si se restringía la definición de tratamiento precoz a los primeros 12 meses tras el diagnóstico.

En un estudio más reciente se analizó el posible coste-efectividad del tratamiento precoz del tratamiento biológico anti-TNF, definido como aquel que se inicia en los dos primeros años desde el diagnóstico (Beilman, Kirwin et al. 2019). En dicho trabajo se realizó un modelo de Markov para hacer una estimación sobre una hipotética cohorte de pacientes con EC en base a los datos conocidos hasta el momento sobre la eficacia de estos fármacos, y teniendo en cuenta el precio de estos tratamientos en Canadá. En esta situación se encontró que el inicio precoz podría ahorrar entre 43.969\$ a 50.418\$ comparado con el inicio más tardío al analizar el uso de infliximab o adalimumab, respectivamente.

Con el resto de dianas terapéuticas disponibles actualmente para el tratamiento de la EC, sólo disponemos datos con vedolizumab y su efectividad en función del tiempo de evolución de la enfermedad (Faleck, Winters et al. 2019). Dentro de la cohorte estadounidense tratada con vedolizumab se ha podido analizar este aspecto en un importante número de pacientes. Una proporción mayor de pacientes con EC con una duración igual o menor a 2 años alcanzaron la remisión clínica, remisión clínica sin corticoides y la curación mucosa endoscópica (definida como la ausencia de erosiones o úlceras) durante el seguimiento. El grupo de pacientes con una enfermedad de corta duración constaba de 62 pacientes con una edad mediana de edad de 29 años (RIQ, 23-44), un 47% de ellos varones y con una

## Discusión

PCR al inicio del tratamiento de 3,1 (RIQ, 1-10). Debe resaltarse que en este grupo un 39% tenían un patrón estenosante o penetrante y un 23% fístulas. Además, un 60% de los casos no habían mostrado una respuesta adecuada al tratamiento con biológicos anti-TNF previamente, estando un 44% expuestos a un fármaco y hasta un 34% expuestos a dos o más tratamientos biológicos. Deben resaltarse estas características, ya que a pesar de una corta duración de la enfermedad parecen pacientes con una enfermedad con una actividad grave desde el inicio o que podría tener tenido un largo período entre el inicio de la enfermedad o los síntomas y el diagnóstico definitivo. Además, dadas las características basales de estos pacientes no podrían extrapolarse estos resultados a aquellos pacientes con una EC precoz definida según los criterios de París (Rodríguez-Lago and Barreiro-de Acosta 2019).

En nuestro estudio, sólo un 2% (2 casos) de pacientes recibieron tratamiento biológico anti-TNF durante el seguimiento, y estos fármacos se iniciaron tras una mediana de 20 meses desde el diagnóstico. Dado que sólo disponemos de una definición de enfermedad precoz para la EC, si tenemos en cuenta sólo los pacientes con esta patología, el único paciente tratado con biológicos los recibió pasados 23 meses del diagnóstico. Este paciente había desarrollado síntomas de la enfermedad (diarrea) 11 meses tras el diagnóstico, por lo que fue tratado con tiopurínicos, pero ante la persistencia de actividad endoscópica se inició tratamiento con infliximab. Por lo tanto, en base a nuestros hallazgos y la estrategia de tratamiento seguida en la práctica clínica no podemos evaluar el impacto de la indicación precoz de fármacos biológicos en pacientes con EC o CU diagnosticados en una fase preclínica. Esta estrategia resulta de gran interés en nuestra población de pacientes, ya que todos ellos presentaban una enfermedad en

180



sus fases iniciales y con un patrón inflamatorio, por lo que cabría esperar una probabilidad de respuesta mayor que en otros contextos. Además, el objetivo de este tratamiento en nuestros pacientes tendría como objetivo la reducción del riesgo de desarrollo de enfermedad sintomática, así como reducir la progresión de la enfermedad con complicaciones estenosantes o penetrantes. De la misma manera, podríamos ser capaces de controlar una inflamación persistente a nivel intestinal, lo que se ha correlacionado con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorectal (Choi, Al Bakir et al. 2017), y que además, sumado al hecho de que la enfermedad había pasado inadvertida hasta el momento del diagnóstico, podría ser un aspecto importante en el pronóstico de la enfermedad a medio o largo plazo. A pesar de los posibles beneficios del tratamiento precoz con fármacos biológicos, debemos considerar que este tratamiento se estaría aplicando a pacientes asintomáticos, en los que debería extremarse el balance entre el riesgo y el beneficio de cada tratamiento. En los últimos años disponemos de nuevos tratamientos biológicos dirigidos frente a otras dianas diferentes como son el vedolizumab (integrina  $\alpha4\beta7$ ) y el ustekinumab (IL-12/23), además de otros que se encuentran en desarrollo. El hecho de que sean fármacos con una mayor selectividad intestinal, especialmente en el caso de vedolizumab, resultaría de interés a la hora de tratar estos pacientes. Los escasos datos disponibles con vedolizumab apoyan a un mayor beneficio del tratamiento precoz en la EC en comparación con la CU, pero existen importantes limitaciones en el estudio disponible que no permiten disponer de conclusiones claras todavía para extrapolar a una población de estas características (Faleck, Winters et al. 2019, Rodríguez-Lago and Barreiro-de Acosta 2019). Esperamos que pronto podamos

## Discusión

disponer de más evidencia acerca del tratamiento precoz con fármacos biológicos que permita sacar conclusiones sólidas al respecto.

**Tabla 17.** Daño intestinal y tratamiento precoz con fármacos biológicos en la enfermedad de Crohn

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Hallazgos principales</b>
<b>Rubin 2012</b>	Observacional	3.750	Biológicos anti-TNF	La estrategia “top-down” reduce la pérdida de respuesta a los biológicos y un menor número de cirugías
<b>Colombel 2015</b>	Ensayo clínico	188	Azatioprina y/o infliximab	El tratamiento precoz se asocia a una mayor tasa de remisión clínica, remisión profunda (remisión clínica y curación mucosa) y normalización de la PCR
<b>Safroneeva 2015</b>	Observacional	540	Tiopurinas Metotrexato Biológicos anti-TNF	Los inmunomoduladores o anti-TNF reducen la probabilidad de desarrollo de estenosis intestinales. Los inmunomoduladores se asocian a un menor riesgo de cirugía abdominal.
<b>Nuij 2015</b>	Observacional	85	Biológicos anti-TNF	El tratamiento precoz se asociaba a un mayor riesgo de desarrollo de fístulas
<b>Ma 2016</b>	Observacional	190	Biológicos anti-TNF	El tratamiento precoz se asocia a una menor proporción y un mayor tiempo hasta la cirugía
<b>Oh 2017</b>	Observacional	670	Inmunomoduladores Biológicos anti-TNF	El tratamiento precoz se asociaba a un menor riesgo de cirugía intestinal, progresión del fenotipo y complicaciones estenosantes

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Hallazgos principales</b>
<b>Lo 2018</b>	Observacional	213	Biológicos anti-TNF	El cambio de localización de la enfermedad se asoció a un mayor riesgo de progresión a un fenotipo estenosante o fistulizante, que se veía reducido por el tratamiento biológico
<b>Beilman 2018</b>	Modelo de Markov	-	Biológicos anti-TNF	El inicio precoz se asocia a una reducción en los gastos sanitarios
<b>Faleck 2019</b>	Observacional	650	Vedolizumab	Los pacientes con una menor duración de la enfermedad alcanzaron la remisión clínica, remisión clínica sin corticoides y la curación mucosa endoscópica
<b>Panaccione 2019</b>	Ensayo clínico	377 y 2.325	Adalimumab	La tasa de remisión clínica era mayor con una menor duración de la enfermedad, siendo del 46%, 31%, 23% y 24% para aquellos con <1, 1-2, 2-5 o >5 años de duración
<b>Frei 2019</b>	Observacional	1.592	Biológicos anti-TNF	El tratamiento precoz reduce el desarrollo de estenosis, osteoporosis, anemia, consultas y bajas laborales
<b>Panchal 2019</b>	Observacional	88	Biológicos anti-TNF	El inicio precoz se asocia a una estabilización o incluso a una reducción del año intestinal

### **Evaluación según la estrategia de tratamiento**

Además de los estudios que evalúan la eficacia de los fármacos de forma individual, necesitamos conocer el impacto que pueden tener las diferentes estrategias de tratamiento de la enfermedad. El primer estudio que comparó esto evaluó la eficacia de la estrategia “step up” frente al “top down” (D'Haens, Baert et al. 2008). En general, los pacientes incluidos en este ensayo tenían una enfermedad con un tiempo de evolución corto (mediana 6 meses). En aquellos tratados con la estrategia “top down” se observó una tasa mayor de remisión libre de corticoides en la semana 26 y 52. Además presentaron un descenso más rápido de la PCR y tenían una mayor probabilidad de no presentar úlceras en la colonoscopia realizada en la semana 104. Los resultados a largo plazo de este ensayo clínico se han analizado de forma retrospectiva sobre 119 pacientes de los 133 que participaban en el ensayo original (Hoekman, Stibbe et al. 2018). Se observó que la estrategia “step up” tenía un menor tiempo hasta la recidiva clínica y un mayor uso de corticoides (5 vs. 9 semestres;  $p=0,01$ ; y 62% vs. 41%;  $p=0,02$ ). En cambio, no se observaron diferencias en el intervalo de tiempo hasta el ingreso hospitalario (13 vs. 14 semestres;  $p=0,30$ ), desarrollo de fístulas (14 vs. 15 semestres;  $p=0,20$ ) o la necesidad de cirugía por la EC (14 vs. 15 semestres;  $p=0,25$ ). Además, no se observaron diferencias en la tasa de curación mucosa endoscópica entre los dos grupos (33% vs. 44%;  $p=0,55$ ).

En un estudio posterior, Khanna et al. llevaron a cabo en Estados Unidos un ensayo clínico abierto, comparando también ambas estrategias, aunque con un diseño diferente al de D'Haens et al. (Khanna, Bressler et al. 2015). En este caso los pacientes incluidos tenían una enfermedad de mayor duración (149 meses vs. 158

meses en el grupo de tratamiento precoz vs. tratamiento convencional, respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario, que se había definido como la presencia de remisión clínica (CDAI<150) a los 12 meses de tratamiento. De todas formas, como objetivos secundarios se evaluaron la tasa de cirugía, hospitalizaciones y complicaciones graves de la enfermedad. A pesar de que no se encontraron diferencias en términos de actividad de la enfermedad medidos por el CDAI, se observó que el tratamiento combinado se asociaba a una reducción del número de algunos eventos que se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad. Estos hallazgos son consistentes con el resto de estudios, y apoyan la hipótesis de que el tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF iniciados en los primeros años tras el diagnóstico, y especialmente combinados con inmunomoduladores, son capaces de alterar la historia natural de la enfermedad.

Recientemente se han publicado los resultados de un importante ensayo clínico (CALM) que evaluaba la eficacia de dos estrategias de tratamiento diferentes en pacientes con EC (Colombel, Panaccione et al. 2018). Este ensayo se llevó a cabo con el objetivo de comparar la estrategia de “tight control” frente al “manejo clínico”, de forma que se podía analizar la influencia de un control estrecho de los biomarcadores relacionados con el proceso inflamatorio a nivel intestinal. Los 244 pacientes aleatorizados tenían un diagnóstico de EC reciente, con un tiempo de evolución de 0,2 años (rango, 0,0-13,2) en el grupo de manejo estrecho y de 0,2 (rango, 0,0-12,7) en el grupo de manejo clínico. Además, los criterios de inclusión y exclusión estaban enfocados a incluir una población de pacientes con una enfermedad poco evolucionada, ya que a pesar de requerir la presencia de enfermedad activa tanto por la clínica como por los biomarcadores (PCR y

calprotectina fecal) se excluyeron aquellos con estenosis intestinales, fístulas perianales activas o fístulas intestinales, así como los que habían recibido previamente tratamiento biológico o inmunomodulador. En el grupo de control estrecho, la escalada de tratamiento estaba determinada por el CDAI, la calprotectina fecal, la PCR y el uso de prednisona. En el grupo de manejo clínico estaba determinada por el CDAI y el uso de prednisona. Con estas premisas, se tomó como variable de interés para evaluar el objetivo principal del estudio la tasa de curación mucosa tras 48 semanas de tratamiento, definida como un CDEIS menor de 4 y sin observar úlceras profundas. Este objetivo se alcanzó en el 46% de los pacientes en el grupo de manejo estrecho frente un 30% en aquellos con manejo convencional ( $p=0,010$ ). La tasa de remisión clínica (30% vs. 16%,  $p=0,006$ ) y remisión clínica sin corticoides (60% vs. 39%,  $p<0,001$ ) también fueron estadísticamente superiores en el grupo de manejo estrecho. Un aspecto importante, es que no hubo diferencias en la tasa de efectos adversos, efectos adversos graves o infecciones graves entre ambas estrategias de tratamiento.

Además del tratamiento médico, también se ha planteado la influencia del momento en el que se ha llevado a cabo una cirugía y el impacto que puede tener sobre la historia natural de la EC (Latella, Caprilli et al. 2011). Esta hipótesis se ha podido estudiar en una población de pacientes naïve a inmunosupresores, en donde se analizó la influencia sobre el desarrollo de complicaciones “debilitantes” a largo plazo (Dias, Portela et al. 2018). En este estudio se estudió información de forma retrospectiva de 498 pacientes (15% B1, 39% B2, 46% B3, 23% con enfermedad perianal y 25% fumadores activos). En el 43% se realizó la cirugía en los primeros 6 meses, y en el 33% más de 36 meses tras el diagnóstico. Durante el seguimiento, un 71% de los pacientes desarrollaron enfermedad “debilitante” (al

menos una cirugía abdominal, dos hospitalizaciones, corticodependencia, corticoresistencia, cambio de inmunosupresor o desarrollo de estenosis, enfermedad perianal o complicaciones penetrantes). En el análisis multivariante se observó que los factores que se asociaban de forma independiente al desarrollo de enfermedad “debilitante” eran la afectación de tracto digestivo alto (OR 3,41; IC 95%, 1,285–9,061), la enfermedad perianal (OR 2,27; IC 95%, 1,23–4,16) y un intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera cirugía de 13 a 36 meses, pero no mayor a este (OR 2,58; IC 95%, 1,21–5,50). Un 39% de los pacientes tuvieron que ser sometidos al menos a una segunda intervención, con un mayor riesgo en aquellos fumadores y en función del momento de introducción del tratamiento inmunosupresor. En concreto, en aquellos que iniciaron el tratamiento inmunosupresor o biológico en los primeros 6 meses tras la cirugía tuvieron un menor riesgo de ser intervenidos de nuevo (OR 0,25; IC 95%, 0,093–0,704).

De esta manera, la evidencia disponible en la literatura sugiere que el tratamiento inmunomodulador o biológico anti-TNF puede modificar la historia natural de la EC, pero múltiples factores influyen en su eficacia a largo plazo. También se pone de relieve que la aproximación combinada con la cirugía y los actuales tratamientos son herramientas que deben utilizarse de forma conjunta con el objetivo de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

### **Impacto del tratamiento en la progresión de la colitis ulcerosa**

En nuestra cohorte de pacientes incluimos 79 pacientes con CU, de los cuáles la mayoría recibieron algún tipo de tratamiento. Entre ellos, el tratamiento más frecuente fue la mesalazina (76%, 60 pacientes), utilizándose con mucha menor



frecuencia los corticoides (11%, 8 pacientes) o las tiopurinas (4%, 3 casos) y en ninguno de los casos los fármacos biológicos. El tratamiento con mesalazina se administró habitualmente en las fases más precoces de la enfermedad, encontrándose los pacientes aun asintomáticos, mientras que el resto de tratamientos se indicaron en general una vez se habían desarrollado síntomas. La mesalazina puede resultar especialmente atractiva en esta situación, ya que es un tratamiento eficaz en el tratamiento de los brotes de la CU y tiene un muy buen perfil de seguridad (Gomollón, García-López et al. 2013, Lichtenstein, Barrett et al. 2014, Jairath, Hokkanen et al. 2019). Aunque este tratamiento muestre posiblemente el mejor balance entre los beneficios y los riesgos del tratamiento, no se ha estudiado hasta ahora su eficacia en la prevención del desarrollo de síntomas en los pacientes diagnosticados de CU de forma incidental.

A través de los datos obtenidos de las exploraciones endoscópicas realizadas durante el seguimiento, podríamos estudiar la eficacia del tratamiento precoz en nuestra cohorte. En un 25% (n=18) de los pacientes con CU disponemos de información sobre exploraciones endoscópicas realizadas durante el seguimiento, destacando en ellas el hecho de que en ningún paciente observamos progresión proximal de la extensión de la CU. Además de esto, encontramos que en estas exploraciones endoscópicas se observó una reducción de la actividad endoscópica, aunque sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la observada al diagnóstico, además de que un 28% mostraban curación mucosa. La actividad y la progresión de la enfermedad se podría analizar también según el número de pacientes que requieren una intervención quirúrgica. En nuestro caso, sólo dos pacientes (1,8%) fueron intervenidos. Aunque esta tasa es relevante en una cohorte de pacientes de estas características, es necesario destacar que las

indicaciones de cirugía no estaban directamente relacionadas con la actividad de la enfermedad. En uno de los casos la cirugía se realizó ante la sospecha de neoplasia por una masa estenosante de pseudopólipos, y en el segundo paciente por un pólipo con degeneración carcinomatosa. Con estos datos, podemos observar que se redujo la actividad endoscópica de la CU, y no observamos progresión de la extensión ni casos de colectomía por actividad inflamatoria de la enfermedad, por lo que, aunque con ciertas limitaciones de nuestro estudio, disponemos de información a favor del tratamiento precoz en esta patología.

A pesar de que en nuestro estudio no observamos ningún caso de progresión proximal, este es un factor considerado de relevancia a la hora de considerar la evolución de la CU. Dentro del estudio europeo Epi-IBD se observó que un 21% de los pacientes con un diagnóstico inicial de proctitis o colitis izquierda desarrollaron una extensión proximal de la enfermedad (Burisch, Katsanos et al. 2019). A pesar de que no había diferencias estadísticamente significativas, el tiempo a la progresión era menor cuando se partía de una colitis izquierda (mediana de 12 meses) frente a aquellos pacientes con proctitis (mediana de 25 meses y 17 meses, para E2 y E3, respectivamente). En este estudio, el único factor asociado a un menor riesgo de progresión fue una menor edad al diagnóstico, mientras que no había ninguno asociado a un mayor riesgo. En una revisión sistemática reciente se corroboró este dato al determinar que de forma global se observa un 18% y 31% de progresión proximal pasados 5 y 10 años, respectivamente (Roda, Narula et al. 2017). El mayor riesgo se encontró en los casos de colitis izquierda (28%) y en los pacientes de América el Norte, mientras que, de forma similar a la cohorte Epi-IBD, el menor riesgo estaba en el subgrupo de pacientes menores de 18 años. Estos resultados son consistentes con otros

estudios poblacionales (Burisch, Ungaro et al. 2017, Eriksson, Cao et al. 2017), en los que no se ha observado un cambio en la tasa de progresión proximal en las últimas décadas a pesar de los grandes cambios que se han establecido en el manejo de la enfermedad. Debemos destacar que se ha estudiado principalmente el impacto del tratamiento con inmunomoduladores o biológicos sobre la evolución de la CU, pero nuestro estudio aporta por primera vez datos sobre el uso temprano de mesalazina en esta patología. Esta información resulta de gran interés ya que los aminosalicilatos constituyen una terapia de primera línea, especialmente en aquellos pacientes con una actividad leve-moderada, y su perfil de seguridad conlleva que se consideren un tratamiento esencial en la CU. Teniendo en cuenta la relevancia de la progresión proximal y la curación mucosa, hemos obtenido datos que orientan a que la mesalazina puede ser el tratamiento inicial en los pacientes con un diagnóstico de CU de forma incidental. De todas formas, a pesar de los posibles sesgos en las exploraciones endoscópicas realizadas en nuestro estudio, parece razonable que el tratamiento con mesalazina se siguiese de una monitorización estrecha de algunos biomarcadores, siendo la calprotectina fecal una determinación con especial interés en estos casos.

Los hallazgos sobre un posible efecto favorable del tratamiento sobre la historia natural de la enfermedad son positivos, pero la evidencia sobre el momento de inicio del tratamiento sigue siendo limitada. Disponemos de datos sobre el uso de fármacos biológicos procedentes de subanálisis realizados de los ensayos ULTRA-1 y ULTRA-2, en donde se analizó la influencia del tratamiento con adalimumab sobre la tasa de hospitalizaciones y colectomía (Feagan, Sandborn et al. 2014). A pesar de que el grupo que recibía adalimumab alcanzaba tasas mayores de remisión clínica, curación mucosa e ingresos hospitalarios durante las primeras 52

semanas de tratamiento, en cambio la tasa de colectomía era comparable entre el grupo de tratamiento y el de placebo. El impacto sobre la tasa de colectomía se ha analizado en estudios poblacionales, donde se ha observado que existe una tendencia a una reducción en el número de cirugías realizadas en los últimos años, lo que podría estar relacionado con un mayor uso de fármacos inmunomoduladores y biológicos (Kaplan, Seow et al. 2012). Al analizar los datos en profundidad del estudio de Kaplan et al., que recogía información entre el año 1997 y 2009, se observaba que el uso de fármacos tiopurínicos aumentaba progresivamente, mientras que se reducía el número de cirugías electivas. En cambio, la tasa de colectomías urgentes se mantuvo estable durante ese período. De esta manera, podemos interpretar estos datos a favor del uso de los inmunomoduladores tiopurínicos ya que pueden aportar un mejor control de la enfermedad y reducir el número de colectomías, pero sigue existiendo un grupo de pacientes con una progresión rápida y agresiva que evoluciona de forma independiente a los tratamientos actuales. Escasos estudios han evaluado el impacto que pueden tener los biológicos sobre la historia natural de la CU, y los estudios disponibles ofrecen únicamente una posible asociación, pero sin relación causal, debido a su diseño poblacional (Parragi, Fournier et al. 2018, Barnes, Jiang et al. 2019). Al igual que en el estudio de Kaplan et al., el mismo grupo analizó el impacto de la introducción de los biológicos anti-TNF en la tasa de colectomías, observando una reducción del número de intervenciones desde la introducción en el mercado de estos fármacos (Reich, Chang et al. 2014).

Teniendo en cuenta las limitaciones y posibles sesgos de esta aproximación, hay que considerar también que disponemos de datos provenientes de otros estudios que indican que no existe dicha influencia (Ma, Beilman et al. 2016) o que incluso

la tasa de colectomías ya estaba disminuyendo antes del uso más generalizado de estos fármacos (Lakatos, Kiss et al. 2011, Jeuring, Bours et al. 2015, Eriksson, Cao et al. 2017). Actualmente en Europa se ha calculado en un 6% durante los primeros 5 años de evolución de la enfermedad (Burisch, Katsanos et al. 2019), lo que indica que, a pesar de los importantes cambios en los tratamientos en los últimos años, este dato es consistente con otras cohortes analizadas durante el mismo período (Targownik, Singh et al. 2012, Jeuring, Bours et al. 2015, Ronnblom, Holmstrom et al. 2016, Eriksson, Cao et al. 2017) y es similar al observado durante las décadas previas (Hoie, Wolters et al. 2007, Solberg, Lygren et al. 2009).

### **Lesiones intestinales en pacientes asintomáticos con enfermedad inflamatoria intestinal**

La fisiopatología de la EII, al igual que otras enfermedades con un origen inmunomediado, está condicionada por una respuesta inmune alterada que se desencadena tras la influencia de múltiples factores ambientales en sujetos genéticamente susceptibles (Zanello, Kevans et al. 2014, Rogler and Vavricka 2015). En el momento actual no se han identificado todavía los factores que pueden actuar como los principales desencadenantes de la enfermedad, pero teóricamente éstos deberían estar presentes en los meses o años previos al desarrollo de enfermedad sintomática (Torres, Burisch et al. 2016). Por este motivo entendemos la fase preclínica de la EII como un proceso progresivo a lo largo de meses o años en el que los diferentes factores ambientales e inmunológicos de los pacientes interactúan entre sí hasta llegar a convertirse en

crónicos. Durante este proceso primero aparecerían alteraciones a nivel molecular (ADN, moléculas de adhesión intercelular, citoquinas) que pueden traducirse inicialmente en alteraciones de la permeabilidad intestinal (Teshima, Dieleman et al. 2012). Estas alteraciones se han descrito especialmente en pacientes con EC y se han relacionado con la afectación localizada en el intestino delgado, aunque esto no se ha podido confirmar en familiares de primer grado (Teshima, Goodman et al. 2017). Al no haber encontrado lesiones digestivas altas en nuestro grupo de pacientes es posible que estos cambios fuesen de menor relevancia, pero no podemos realizar afirmaciones al respecto y esto sólo constituye una hipótesis.

Si el proceso inflamatorio continúa, se podría llegar a producir daño a nivel celular y de las diferentes estructuras tisulares que se manifiestan finalmente como lesiones que pueden ser identificadas mediante endoscopia. Estas lesiones, inicialmente de intensidad más leve, pueden causar posteriormente los síntomas de la EII en caso de progresar. En nuestros pacientes se realizó el diagnóstico de EII mediante un estudio endoscópico, que fue indicado tras un resultado positivo en el test de SOH. Dicho test fecal puede detectar lesiones endoscópicas leves, definidas como un índice endoscópico de Mayo 0 o 1, e incluso la presencia de actividad histológica (Shi, Chan et al. 2017, Hiraoka, Inokuchi et al. 2018). La capacidad del test de SOH para detectar la curación histológica (definida como índice de Geboes  $<2.0$  o Nancy  $\leq 1$ ) es alta, y se ha estimado un valor predictivo positivo para un valor de SOH  $<50$  ng/mL de hasta el 80% (Shi, Chan et al. 2017). Estos datos sugieren que la realización del test de SOH en una población asintomática podría detectar lesiones intestinales leves y en sus fases iniciales, e incluso podrían encontrarse casos en los que se encontrase una actividad histológica relevante, pero sin lesiones endoscópicas. De hecho, el índice

endoscópico al diagnóstico en nuestros casos con CU podría considerarse como una actividad endoscópica de leve a moderada (mediana de UCEIS 4). Gracias a estas observaciones, a pesar de que el programa de cribado de cáncer colorectal está diseñado para la detección de patología preneoplásica, sigue una metodología que es capaz de detectar personas que presentan actividad inflamatoria a nivel luminal, incluso siendo esta leve, en los que se indica una evaluación endoscópica. Además, la estrategia seguida en el programa de cribado ha permitido encontrar otros hallazgos endoscópicos en el 28% de nuestros pacientes (31 casos), siendo relevantes en la mayoría de ellos (77%) ya que se encontraron adenomas o pólipos hiperplásicos.

Los pacientes con CU o con una EC con extensión colónica, especialmente de larga evolución, tienen un riesgo aumentado de cáncer colorectal (Annese, Beaugerie et al. 2015). Por este motivo se recomienda que aquellos pacientes con una enfermedad de más de 8-10 años de evolución sean incluidos en un programa de cribado de displasia (Annese, Daperno et al. 2013, Annese, Beaugerie et al. 2015). Esta colonoscopia debe llevarse a cabo en una situación de remisión clínica, lo que permite una correcta evaluación de la mucosa colónica. Esto se debe a que si existen cambios inflamatorios en la mucosa colónica esto puede dificultar la correcta valoración de lesiones tanto durante la exploración endoscópica como en el análisis anatomopatológico de las muestras obtenidas. Se ha determinado que hasta un 34-50% de pacientes con EII, a pesar de encontrarse en remisión clínica, muestran signos de actividad endoscópica aguda (Baars, Nuij et al. 2012, Rosenberg, Lawlor et al. 2013, Rosenberg, Nanda et al. 2013). En una cohorte de pacientes con EII en remisión clínica en los que se realizaba una colonoscopia de cribado de displasia se observó que entre un 31-63% de los casos presentaba

signos de actividad inflamatoria en la mucosa (Baars, Nuij et al. 2012). Un estudio posterior de similares características, realizado únicamente en pacientes con CU, corroboró estos hallazgos (Rosenberg, Lawlor et al. 2013). En esta cohorte de 149 pacientes en remisión clínica estable (el 81% de al menos 6 meses) el 45% mostraban signos de actividad endoscópica al evaluarse con los mismos criterios del estudio de Baars et al. Hay que tener en cuenta que la mayoría de casos (32% del total) mostraban una actividad endoscópica leve (Mayo endoscópico de 1). En el análisis multivariante, los autores de este estudio fueron capaces de encontrar que un menor tiempo en remisión clínica, el recuento leucocitario y la PCR se asociaban al hallazgo de actividad endoscópica.

En una cohorte de pacientes con colangitis esclerosante primaria se ha observado también que pueden presentar actividad endoscópica e histológica a pesar de estar asintomáticos en el momento de realización de la colonoscopia (Krugliak Cleveland, Rubin et al. 2018). El grupo de pacientes con colangitis esclerosante primaria se comparó con una cohorte con CU sin esta patología, y se observó que los hallazgos de inflamación endoscópica subclínica eran más frecuentes en aquellos con colangitis esclerosante primaria (OR 4,21; IC 95%, 1,67-10,63) así como el mayor grado de inflamación histológica en el colon derecho (OR 5,13; IC 95% 2,25-11,68). Al contrario, los pacientes con colangitis esclerosante primaria tenían un menor grado de inflamación histológica en el recto (OR 0,24; IC 95% 0,08-0,72). En población pediátrica con esta manifestación extraintestinal y en remisión clínica se encontraron unos resultados similares, ya que al comparar una cohorte de 37 niños con ambas patologías y una de 50 niños con CU o EII-I, se observó que aquellos con colangitis esclerosante primaria tenían una OR para la



presencia de actividad endoscópica de 5,9 (IC 95%, 1,6-21,5) y un score endoscópico más elevado que los controles (Ricciuto, Fish et al. 2018).

Por otro lado, en sujetos con una EII establecida y en los que se ha alcanzado la remisión clínica se ha comprobado que puede persistir actividad endoscópica e histológica (Rosenberg, Nanda et al. 2013), y mantienen alteraciones de la permeabilidad intestinal que contribuyan a la persistencia de los síntomas a pesar de no existir lesiones endoscópicas (Chang, Leong et al. 2017). A pesar del papel de la permeabilidad intestinal en la persistencia de los síntomas, es posible que en aquellos pacientes refractarios se debería estudiar si existen lesiones en segmentos intestinales proximales, que pueden haber sido infraestimados (Sorrentino and Nguyen 2019).

Estos datos ponen de relieve la discordancia que existe tanto en la EC como en la CU entre los síntomas digestivos y los hallazgos de inflamación a nivel intestinal, a lo que puede sumarse un síndrome de intestino irritable asociado (Kamal, Padival et al. 2018). La persistencia de lesiones intestinales se ha descrito generalmente en pacientes refractarios al tratamiento, pero nuestro estudio aporta datos que muestran que pueden existir lesiones intestinales en todas las fases de la enfermedad, poniendo de relieve aquellas que preceden el desarrollo de los primeros síntomas.

### **Tomografía por emisión de positrones**

Dentro de las posibles exploraciones que podrían llevarse a cabo de cara a explorar la presencia de lesiones subclínicas se ha estudiado el papel de la tomografía por emisión de positrones (PET). La alta sensibilidad de esta técnica podría permitir

que se encontrasen lesiones leves, incluso antes del desarrollo de síntomas, o que pueden pasar desapercibidas por otras técnicas o incluso algunas a las que no se pueda acceder mediante exploraciones endoscópicas. En una serie de 3.281 exploraciones con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa PET/TC, Kamel et al. exploraron los hallazgos incidentales de captaciones patológicas en el tracto digestivo asociadas con una alteración de la densidad local (Kamel, Thumshirn et al. 2004). En 98 casos (3%) se observaron este tipo de hallazgos, disponiendo en 69 de ellos de estudios endoscópicos. En 4 sujetos se observaron captaciones patológicas en el colon, con un diagnóstico de “colitis activa” en 3 de ellos y en el restante los hallazgos correspondían con brote de CU previamente conocida. En este último paciente los hallazgos ocurrieron de forma incidental ya que no presentaba clínica digestiva en el momento de la exploración.

Ningún paciente de nuestra cohorte disponía de un estudio mediante este tipo de exploraciones. El estudio con PET podría haber contribuido a completar el estudio de extensión de los pacientes, lo que podría llevar incluso a una modificación del diagnóstico inicial. En casos con afectación colónica exclusiva en la colonoscopia inicial se podrían haber observado lesiones en el intestino delgado que habrían pasado desapercibidas. En el caso de la CU esto llevaría a plantear el diagnóstico de una EC. En aquellos pacientes con un diagnóstico inicial de una EC, el hallazgo de otras lesiones mediante PET podría mostrar una extensión de la enfermedad diferente a la evaluada al diagnóstico, con lesiones precoces gracias a la sensibilidad de la exploración. De todas formas, a pesar de los potenciales beneficios del PET o PET/TC, su uso no está indicado en el estudio de extensión de estas enfermedades, limitado principalmente por su alta sensibilidad, pero baja

especificidad, difícil interpretación de los resultados en algunos casos, su alto precio y su disponibilidad limitada.

### **Enfermedad preclínica en enfermedades mediadas inmunológicamente**

En otras enfermedades con una fisiopatología similar a la EII debido a su origen mediado inmunológicamente, como en ciertas espondiloartropatías, AR, LES y DM tipo 1, se han realizado estudios en los que se ha profundizado en la historia natural de la enfermedad en sus fases iniciales. El estudio de estas enfermedades ha permitido profundizar en los posibles factores desencadenantes y todo el proceso fisiopatológico de la enfermedad, aunque es necesario distinguir algunos aspectos diferenciales entre estas enfermedades y la EII. A pesar de que todas ellas se consideran mediadas inmunológicamente, principalmente los factores genéticos, las vías inmunológicas implicadas, los anticuerpos específicos de cada una de ellas y el tipo de lesión tisular observada difieren en gran medida. Una de las diferencias principales con la EII se encuentra en que en estas enfermedades se han identificado anticuerpos dirigidos frente a dianas específicas en el órgano diana de cada patología. Además, se han identificado mediadores inflamatorios directamente implicados en cada una de ellas, y que además han mostrado una utilidad para su diagnóstico en la práctica clínica diaria. Esto ocurre en contraposición a la EII, en donde los principales anticuerpos identificados están dirigidos frente a antígenos microbianos y no tienen un papel claro en la aparición de la enfermedad. Al contrario que en el LES, AR y la DM tipo 1, estos anticuerpos no están dirigidos frente a un antígeno de la pared intestinal, que los relacionaría de forma directa con la aparición de las lesiones tisulares características el órgano

diana. Por este motivo, parece que los anticuerpos observados en la EII podrían ser secundarios al daño de la barrera epitelial intestinal y al aumento de la permeabilidad intestinal, ya que aparecerían tras la translocación bacteriana a la circulación sistémica, que desencadenaría una respuesta inmune a través de la inmunidad adaptativa (Gutiérrez, Francés et al. 2009).

En otras patologías mediadas inmunológicamente se ha podido estudiar las fases iniciales en sujetos con un riesgo elevado de padecerlas, condicionados habitualmente por factores genéticos. En la EII esto constituye una limitación para estudiar la fase preclínica ya que, a pesar de que existe un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad en algunos sujetos, especialmente familiares de primer grado, en donde el riesgo relativo se encuentra aumentado pero el riesgo absoluto de padecer la enfermedad continúa siendo bajo (Borren, Conway et al. 2018). Otro factor a tener en cuenta es el tiempo, ya que sería necesario un tiempo de seguimiento muy prolongado para poder estudiar el posible desarrollo de la enfermedad y las características de las lesiones subclínicas de forma prospectiva.

A esto debemos sumarle que las exploraciones endoscópicas tienen un papel esencial en el diagnóstico de la EII. A diferencia de otras enfermedades inmunomediadas en las que el diagnóstico se realiza por exploraciones de imagen y/o criterios clínicos y/o analíticos, la necesidad de exploraciones invasivas comprende una de las principales limitaciones para la realización de un diagnóstico precoz de EII.

## Retraso diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

El establecimiento de un diagnóstico de EII sólo supone la última parte de un proceso que habitualmente se ha iniciado con la aparición de síntomas, no necesariamente digestivos, y que finaliza tras la realización de un diagnóstico diferencial con otras patologías. En Europa, se estima que este proceso podría alcanzar aproximadamente un año (Vavricka, Spigaglia et al. 2012, Burisch, Vegh et al. 2014, Nahon, Lahmek et al. 2014, Maconi, Orlandini et al. 2015), siendo un factor relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad (Schoepfer, Dehlavi et al. 2013, Nahon, Lahmek et al. 2016). La influencia del retraso diagnóstico puede observarse al analizar los datos del estudio Epi-IBD, en el que hasta un 29% de pacientes con EC presentaban complicaciones (fístulas, abscesos o estenosis) en el momento del diagnóstico (Burisch, Kiudelis et al. 2018). Estos datos orientan a que aproximadamente un tercio de los pacientes con EC presentan una enfermedad subclínica durante un largo período, ya que las lesiones avanzadas serían consecuencia de un proceso inflamatorio intestinal no controlado, y que hasta ese momento habían pasado desapercibidas.

En nuestra cohorte de pacientes hemos observado que todos los pacientes presentaban un fenotipo inflamatorio, sin complicaciones asociadas. Este dato está limitado por la baja proporción de pacientes en los que se realizaron exploraciones de imagen en los pacientes con EC, realizándose en un 54% una RM y en un 58% una TC. Para evitar sesgos, nuestros datos respecto al fenotipo de la enfermedad están recogidos a través de las exploraciones de imagen y de la historia clínica, teniendo en cuenta además que los síntomas asociados a estas complicaciones conllevan habitualmente la realización de exploraciones complementarias. En base

a estas observaciones, podemos demostrar que las fases más precoces de la EII, especialmente en la EC, se caracterizan por un proceso inflamatorio con un período subclínico que pasa habitualmente desapercibido por el paciente durante un largo período de tiempo.

Dentro del proceso fisiopatológico es importante además analizar el tiempo de desarrollo de las lesiones o los síntomas. En nuestro caso, aproximadamente uno de cada cuatro pacientes tenía un test de SOH realizado previamente. Esta prueba se había realizado según el protocolo habitual del programa de cribado en los dos años previos, y en todos los casos había sido negativo. De esta manera, estos datos orientan a que estos pacientes habían desarrollado las lesiones intestinales durante un período no superior a los dos años. A pesar de la sensibilidad del test de SOH para detectar lesiones digestivas a múltiples niveles, podría considerarse que la localización en intestino delgado podría ser una limitación para encontrar un resultado positivo en el test (Inokuchi, Kato et al. 2016). En nuestros casos, un 17% de pacientes con EC disponían de una determinación de SOH previa, siendo el 50% de estos casos diagnosticados de EC de localización exclusivamente ileal, por lo que no parece que la localización ileal sea una limitación para detectar estos pacientes.

Por lo tanto, tras analizar nuestros datos observamos que nuestros pacientes fueron diagnosticados de EII tras un período subclínico, posiblemente de meses a años de duración, que hasta el momento de realización de un test de SOH y una colonoscopia de cribado había pasado inadvertida. Si definimos el retraso diagnóstico como el tiempo que ha transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y el establecimiento de un diagnóstico definitivo, no podríamos aplicarlo

a nuestra cohorte de pacientes. El hecho de haber sido diagnosticados en una situación preclínica, presintomático, descarta el concepto de retraso hasta el diagnóstico. De esta manera, esta aproximación al diagnóstico se asimila a los programas de cribado y detección de otras patologías implantados a nivel poblacional. Este enfoque al diagnóstico de la EII reduce por completo factores habitualmente relacionados con el propio paciente, debido a la interpretación o importancia que pueden darle a los primeros síntomas digestivos de la enfermedad (Schoepfer and Vavricka 2015). A pesar de que este período de tiempo es una parte del retraso en el diagnóstico, existe una segunda parte relacionada con la asistencia sanitaria, que aparece una vez el paciente consulta por sus síntomas y que dura hasta que se realiza el diagnóstico definitivo. Aunque el acceso y la calidad de las exploraciones complementarias disponibles ha mejorado en los últimos años, este período de tiempo puede ser un factor importante en la práctica habitual. Con el objetivo de reducir este período se han desarrollado algunas herramientas que sirvan para identificar precozmente estos pacientes y faciliten su acceso a ciertas exploraciones (Danese, Fiorino et al. 2015).

Por este motivo, aunque es una situación poco frecuente, el diagnóstico incidental de una EII ofrece una gran oportunidad para explorar las fases iniciales de la enfermedad, en las que las alteraciones inmunológicas ya se han iniciado, pero aún se encuentra en una fase presintomática y con ello en estadios más precoces y menos evolucionada. Con el desarrollo de tratamientos que potencialmente pueden llegar a alterar el pronóstico de la enfermedad, resulta de gran interés el profundizar en el conocimiento de estas fases de la enfermedad.

## ¿Es posible prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal?

La complejidad de la EII proviene en gran parte de que está causada por una interacción entre múltiples factores como la predisposición genética, diversas alteraciones inmunológicas, la disbiosis intestinal y múltiples factores ambientales. Las alteraciones que pueden sufrir cada uno de estos factores confluyen de manera variable en cada individuo, condicionando aspectos como la aparición de un fenotipo específico y que el curso de la enfermedad tenga una alta variabilidad interindividual. Por este motivo, el estudio de la EII y las posibles intervenciones que podrían realizarse para prevenir o frenar la progresión de las lesiones resulta muy complejo y en ocasiones infructuoso.

Dentro de las posibles intervenciones sobre aspectos de estilo de vida y factores ambientales que podríamos modificar para evitar el desarrollo de la EII, lo que correspondería con la prevención primaria, se han sugerido por epidemiólogos expertos algunas medidas como las siguientes (G. Kaplan, Crohn's Colitis Congress 2019):

- Evitar el hábito tabáquico
- Reducir el consumo de AINES y antibióticos
- Evitar el déficit de vitamina D
- Aumentar el consumo de fruta, verdura y fibra
- Realizar ejercicio físico de forma regular, una buena higiene de sueño, reducir el stress y controlar adecuadamente el peso
- Fomentar la lactancia materna

Dentro de la prevención primaria, ciertos factores podrían influir muy precozmente en el riesgo de desarrollo de EII a lo largo de la vida, como el tipo de



parto o el recibir antibióticos durante el embarazo. Estos son, de alguna manera, aspectos modificables y potenciales candidatos a intervenciones preventivas (Ungaro, Bernstein et al. 2014). Esto se observa por ejemplo en las alteraciones en la microbiota intestinal que presentan los hijos nacidos de madres con EII, los cuales muestran ya desde el nacimiento una menor diversidad y alteración de la composición de microbiota lo cual podría tener un importante impacto sobre el desarrollo del sistema inmune adaptativo (Torres, Hu et al. 2019).

Las actuaciones llevadas a cabo durante la fase subclínica de la enfermedad se encuadrarían dentro de la prevención secundaria, cuyo objetivo es evitar la progresión de lesiones ya establecidas, aunque estas se encontrarían en sus fases iniciales. Existen múltiples dianas potenciales para esto, pero aun desconocemos el papel de cada una de ellas en el inicio o perpetuación del proceso inflamatorio. Posiblemente el consumo de tabaco sea el factor ambiental más importante que podría tener un papel en la prevención secundaria. Disponemos de datos provenientes del Nurses' Health Study que muestran un mayor riesgo de desarrollo de EC en sujetos fumadores y de CU en ex-fumadores (Higuchi, Khalili et al. 2012), siendo además conocida la influencia negativa del tabaco en los pacientes con diagnóstico establecido de EC (Cosnes, Carbonnel et al. 1996). El impacto del cese del hábito tabáquico se refleja en que los pacientes muestran un mayor número de recidivas y estas ocurren de forma más temprana que aquellos pacientes que dejan de fumar o nunca han fumado (Nunes, Etchevers et al. 2016). En base a los datos sobre la influencia del tabaco en la EII cabría la posibilidad de ofrecer a los pacientes con un diagnóstico incidental de EC la realización de intervenciones sobre el hábito tabáquico, con el objetivo de modificar el riesgo de progresión de la enfermedad. Aproximadamente, un tercio de los pacientes podría

beneficiarse de esta estrategia según nuestros datos. Por desgracia, este enfoque sólo sería ético desde el punto de vista médico para la EC, en la que el cese del hábito podría influir positivamente en las fases iniciales de la enfermedad.

En personas con un diagnóstico ya establecido de la enfermedad se han evaluado estrategias más agresivas como la apendicectomía para llegar a modificar su historia natural (Gardenbroek, Eshuis et al. 2012, Parian, Limketkai et al. 2017), y para la cual aún existen ensayos clínicos activos (Gardenbroek, Pinkney et al. 2015, Sahami, Wildenberg et al. 2019). Independientemente del efecto de la asociación entre la apendicectomía y la CU, la demostración científica de su relación es compleja debido a la necesidad de una cohorte muy grande de pacientes con un tiempo de observación muy prolongado y a los que debe someterse a una intervención quirúrgica, lo que constituye limitaciones muy importantes para explorar esta estrategia. Uno de los ensayos clínicos activos en este campo consiste en un estudio multicéntrico e internacional (ACCURE) en el que se está comparando la realización de apendicectomía programada frente mesalazina en pacientes con diagnóstico establecido de CU en remisión clínica y endoscópica, evaluando la tasa de recidiva clínica en ambos grupos de tratamiento (Gardenbroek, Pinkney et al. 2015). El segundo ensayo clínico activo que evalúa el efecto de la apendicectomía (PASSION) ha obtenido ya resultados provisionales (Sahami, Wildenberg et al. 2019). En este ensayo se ofreció la posibilidad de realizar, bajo uso compasivo, una apendicectomía laparoscópica a pacientes con CU refractaria a tratamiento médico y con indicación de colectomía. El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia de esta estrategia, observando una respuesta clínica en un 53% y 30% a los 3 meses y 12 meses del tratamiento quirúrgico. Estos hallazgos contrastan con un estudio aún más reciente en el que se

observó que la apendicectomía se asociaba a un mayor riesgo de displasia de alto grado y cáncer colorectal en pacientes con un diagnóstico previo de CU (Stellingwerf, de Koning et al. 2019). En esta población, formada por 73.323 pacientes de los cuales en el 2.859 se había realizado una apendicectomía, el riesgo de colectomía por displasia de alto grado o cáncer era mayor en pacientes apendicectomizados (50% vs. 9%; OR 2,85; IC 95%, 1,40-5,78). De todas formas, los hallazgos de este metaanálisis deben interpretarse con precaución ya que es posible que la apendicectomía haya favorecido un mejor control de la enfermedad a pesar de no alcanzar una curación mucosa completa, por lo que, en casos de mantenerse en el tiempo, podría aumentar a largo plazo el riesgo de transformación neoplásica.

La dieta ha comprendido uno de los aspectos más importantes sobre los que se ha postulado un posible efecto sobre la inflamación a nivel intestinal (Ng and Ananthakrishnan 2019). A pesar de esto, los resultados obtenidos hasta ahora no permiten sacar conclusiones definitivas y generalizables sobre su efecto sobre el riesgo de desarrollo o la influencia sobre el curso de la enfermedad. Estudios recientes, como el llevado a cabo por Llewellyn et al., han podido demostrar, en un modelo animal de colitis inducida por dextrano sulfato de sodio, el efecto de un gran número de macronutrientes sobre la inflamación intestinal (Llewellyn, Britton et al. 2018). Estudios como éste muestran que la dieta podría jugar un papel muy importante en el curso de la enfermedad. Otras modificaciones en la dieta a través de la vitamina D (Li, Chen et al. 2018), ácidos grasos omega-3 de cadena larga (Barbalho, Goulart Rde et al. 2016) o la cúrcuma (Grammatikopoulou, Gkiouras et al. 2018) han demostrado que podrían reducir la inflamación a nivel

intestinal, mientras que existen otros componentes de la dieta como los emulsionantes (Roberts, Rushworth et al. 2013) que podrían empeorarla.

Otra estrategia alternativa sobre la que se podrían realizar maniobras preventivas es la modificación de la microbiota intestinal mediante la administración de antibióticos, prebióticos, probióticos o la realización de un trasplante de microbiota fecal. Esta última estrategia resulta la más atractiva en el campo de la prevención, e implica la manipulación de la composición de la microbiota (Dominguez-Bello, De Jesus-Laboy et al. 2016), lo que ya se ha demostrado como una posibilidad hoy en día aunque continua en estudio (Moayyedi, Surette et al. 2015, Rossen, Fuentes et al. 2015, Costello, Waters et al. 2017, Paramsothy, Kamm et al. 2017). Mientras que todos estos ensayos clínicos han evaluado la eficacia del trasplante fecal en la CU, no se ha llevado a cabo ninguno en la EC. Esta técnica ha demostrado resultados prometedores para el tratamiento de pacientes con CU, aunque el análisis de los datos de los estudios realizados debe realizarse con cautela debido a la gran variabilidad en las características y número de los donantes, forma de administración del trasplante, número de veces que se aplica el tratamiento, su frecuencia y la evaluación de los resultados. A pesar de esas limitaciones, en pacientes con un diagnóstico establecido de CU y enfermedad activa, los resultados observados son favorables y prometedores. Al observar todos estos datos de forma conjunta, y a pesar de la heterogeneidad de los estudios, se ha encontrado que el trasplante de microbiota fecal puede inducir la remisión en CU, sin existir alertas sobre su seguridad a corto plazo (Costello, Soo et al. 2017). A la hora de analizar los cambios producidos en la microbiota tras el trasplante se ha observado que el aumento del número de colonias de *Clostridium IV* y *XIVa*, así como que exista una mayor producción de butirato, son factores que

pueden asociarse al éxito de la técnica. Además de esto, parece que la composición taxonómica de la flora intestinal de los donantes es un factor que puede condicionar el éxito de esta técnica, en concreto la presencia de *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcaceae* y *Ruminococcus spp* (Kump, Wurm et al. 2018). Además disponemos cada vez de más datos que apoyan la posibilidad de modificar la microbiota mediante intervenciones nutricionales, lo que podría ser una herramienta aplicable en estrategias de prevención en sujetos de mayor riesgo de desarrollo de EII, aunque los resultados muestran una variabilidad interindividual muy grande que limita su aplicación, al menos actualmente (De Filippis, Vitaglione et al. 2018). Es posible que los cambios realizados sobre la microbiota puedan prevenir el desarrollo de la enfermedad o incluso revertir lesiones que ya estén presentes, pero aún desconocemos el papel exacto y el momento en el que tendrían un mayor impacto sobre la fisiopatología de la enfermedad.

Otra cuestión que debe plantearse en la EII es si es una enfermedad susceptible de una actuación preventiva mediante una estrategia de cribado, para lo cual deberían aplicarse las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Wilson and Jungner 1968):

- La enfermedad debe constituir un importante problema de salud
- Debe disponerse de un tratamiento eficaz
- El procedimiento diagnóstico y el tratamiento debe ser sencillo
- Debe existir un período latente o preclínico detectable
- Debe existir un marcador que se pueda detectar en la fase latente de la enfermedad
- El cribado debe ser aceptable para la población general

## Discusión

- La enfermedad debe tener una historia natural conocida
- Deben existir criterios que definan las pautas de tratamiento
- El coste del diagnóstico y las intervenciones para detectar debe ser equilibrado con el coste global del programa de cribado
- La estrategia de cribado debe entenderse como un proceso continuo que puede implicar mediciones repetidas

A pesar de que la EII cumple muchos de los criterios descritos, algunos de ellos pueden constituir en sí importantes limitaciones para su implantación a nivel poblacional. La perspectiva actual muestra que esta enfermedad tiene una incidencia y prevalencia crecientes a nivel mundial, por lo que es esperable que se convierta en un importante problema de salud en población de todas las edades. De esta manera se resalta por un lado la importancia que pueden tener los factores ambientales a la hora de desencadenar la enfermedad, pero también, y quizás aún más importante, la gran oportunidad que esto nos brinda para poder reducir el número de casos en el futuro o incluso llegar a frenar su progresión.

### **Limitaciones del estudio**

El diseño retrospectivo del estudio implica diversas limitaciones en los resultados obtenidos. Es posible que se haya infraestimado el número de diagnósticos de EII en este contexto al ser el cáncer colorectal el objetivo principal del programa de cribado. Consideramos de todas formas que este aspecto ha sido poco influyente ya que todos los resultados en el programa de cribado se codifican en una base de datos electrónica por personal entrenado para ese fin. Dentro de los códigos aplicados a cada diagnóstico existe la posibilidad de establecer los hallazgos como

“patología relevante no neoplásica”, en la que se incluye una miscelánea de diagnósticos, entre ellos la EII. Ya que no existe un código específico para la EII se entregó a cada investigador principal un listado de todos los pacientes con “patología relevante no neoplásica” de su centro en el periodo establecido. El propio investigador fue el encargado de revisar manualmente y confirmar el diagnóstico de EII de cada paciente según los criterios de inclusión y exclusión. De esta manera creemos que se ha limitado la posible pérdida de pacientes. Otro aspecto limitante del diseño del estudio es que ciertos aspectos como la toma de AINES o antibióticos no ha podido ser evaluada de forma completa, ya que no estaban correctamente recogidas en la historia clínica de la mayoría de pacientes. Aunque el análisis de este dato se realizó también a través de la prescripción electrónica de cada paciente, estas medicaciones podrían haberse obtenido por otras vías, lo que constituye una limitación que podría infraestimar el impacto de estos fármacos como posible factor de riesgo.

Un aspecto importante también a tener en cuenta es la influencia del diseño retrospectivo sobre la evaluación del intervalo de tiempo hasta el desarrollo de síntomas. De todas formas, es posible que esta limitación no sea relevante ya que en una población de pacientes asintomáticos que desarrollan síntomas por primera vez, cabría esperar que los pacientes solicitasen atención médica a través de Atención Primaria o especializada, por lo que esto supondría una visita médica y habría sido reflejado en la historia clínica.

De forma inherente a la implicación de tantos profesionales durante el cribado de cáncer colorectal, hemos incluido los datos de 11 hospitales. Esto ha conllevado diferentes estrategias de tratamiento por cada profesional a pesar de estar

diagnosticados en la misma situación clínica. Este aspecto limita nuestros hallazgos ya que dos tercios de los pacientes recibieron tratamiento en la fase preclínica (61 casos, 75%), pero la aproximación al manejo de los pacientes no ha sido uniforme, algo que ha podido influir en la evolución posterior de la enfermedad.

Aunque hemos podido analizar los datos de seguimiento clínico durante una mediana de 25 meses, aun desconocemos en gran parte la historia natural de la EII diagnosticada en estas fases precoces, por lo que es posible que necesitemos un seguimiento a más largo plazo para conocer la verdadera historia natural de la enfermedad.

### **Fortalezas del estudio**

En nuestro estudio hemos podido investigar una cohorte de 110 pacientes asintomáticos que han sido diagnosticados de forma incidental durante el programa de cribado de cáncer colorectal. A pesar de que la proporción de pacientes diagnosticadas en esta situación puede considerarse muy baja (0,35%), hay que destacar el importante número de pacientes que se realizaron una exploración endoscópica durante el período del estudio, lo que ha permitido reclutar la cohorte más grande diagnosticada en esta situación. Además, el entorno en el que se ha realizado el estudio ha permitido analizar las características de los pacientes y su evolución sobre una población con unas características sociodemográficas definidas. Incluso más importante que esto es que todos los pacientes se han diagnosticado siguiendo el mismo protocolo diagnóstico, dentro



un programa común de diagnóstico precoz de cáncer colorectal, con unas características claramente establecidas.

Los pacientes fueron identificados a través de la base de datos de dicho programa, pero todos los datos individuales fueron revisados por especialistas en Aparato Digestivo con especial interés en EII. De esta manera, los datos recogidos en la historia clínica han sido analizados con un criterio similar y con conocimiento de la patología en estudio. Para reducir la posibilidad de posibles errores o limitaciones en el establecimiento del diagnóstico se incluyó como criterio de inclusión en el estudio que los pacientes tuviesen confirmación histológica del diagnóstico, lo que refuerza el diagnóstico de esta patología. Esto se debe a que en algunas exploraciones endoscópicas podemos encontrar cambios inflamatorios con características inespecíficas, de forma que hemos obtenido una muestra homogénea de pacientes.

Dentro de las exploraciones endoscópicas de cribado, la rutina habitual consiste en realizar una evaluación exhaustiva del colon pero no se recomienda la realización de ileoscopia de forma rutinaria (Kennedy, Larson et al. 2008). Dentro de nuestros casos, un 42% de los pacientes tenían una afectación exclusivamente ileal, por lo que el endoscopista realizó una ileoscopia de forma rutinaria durante una colonoscopia de cribado en ausencia de lesiones compatibles con EII en el colon. Esto se considera una fortaleza del estudio ya que se han detectado lesiones que podrían haber pasado desapercibidas. De todas formas, la realización de ileoscopia no es una práctica habitual en las colonoscopias de cribado, por lo que el número de casos con EC de localización ileal podría estar infraestimado en nuestro estudio. Posiblemente este sesgo haya tenido poca relevancia ya que el estudio realizado en

## Discusión

población sintomática de edad avanzada en nuestro medio (Mañosa, Calafat et al. 2018) mostraba una tasa de afectación ileal sólo ligeramente superior (42% vs. 50%).

Además, hemos completado los hallazgos recogiendo la actividad endoscópica con índices validados (UCEIS) y la presencia de complicaciones penetrantes o estenosantes en exploraciones de imagen. La disponibilidad de historia clínica electrónica ha permitido revisar los datos clínicos de los pacientes, así como las fechas de prescripción de cada tratamiento de forma fiable.

## CONCLUSIONES

---



- Es posible realizar un diagnóstico precoz de EII, incluso antes de que la enfermedad desarrolle síntomas
- En un 0,35% de los pacientes en los que se realiza una colonoscopia de cribado de cáncer colorectal se diagnostica una EII de forma incidental, siendo la mayoría de casos de CU
- La CU diagnosticada incidentalmente en edad avanzada presenta con mayor frecuencia afectación rectal pero menor de colitis izquierda, en comparación con los diagnósticos en pacientes sintomáticos. En la EC, la localización ileal es menos frecuente, mientras que la afectación exclusivamente colónica es más frecuente.
- Todos los pacientes con EC preclínica presentan un fenotipo inflamatorio, sin haber observado complicaciones estenosantes o penetrantes
- Las lesiones histológicas en la fase preclínica de la EII se caracterizan por una mayor frecuencia de abscesos crípticos, tanto en la CU como en la EC. Los granulomas son una lesión que se observa con menor frecuencia en las fases iniciales de la EC.
- Los pacientes diagnosticados de EII en fase preclínica no presentan alteración en los biomarcadores como la PCR o la hemoglobina
- Tras un seguimiento de aproximadamente dos años, un 36% de los pacientes desarrollan síntomas digestivos en relación con la EII
- De entre aquellos pacientes que reciben tratamiento en la fase preclínica de la enfermedad, uno de cada cinco (21%) desarrollan síntomas digestivos durante el seguimiento
- Los pacientes con CU diagnosticados durante la fase preclínica tienen una mayor probabilidad de desarrollo de síntomas que aquellos con EC o EII-I

## Conclusiones

- Un 10% de pacientes diagnosticados durante la fase preclínica requieren el uso de tratamiento inmunomodulador o fármacos biológicos anti-TNF tras aproximadamente dos años de seguimiento

## REFERENCIAS

---





- Abdelrazeq, A. S., T. R. Wilson, D. L. Leitch, J. N. Lund and S. H. Leveson (2005). "Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash?" *Dis Colon Rectum* **48**(11): 2038-2046.
- Albenberg, L. G. and G. D. Wu (2014). "Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease." *Gastroenterology* **146**(6): 1564-1572.
- Albert, J. G., J. Kotsch, W. Kostler, S. Behl, B. Kaltz, B. Bokemeyer, M. M. Dollinger, J. Haerting and W. E. Fleig (2008). "Course of Crohn's disease prior to establishment of the diagnosis." *Z Gastroenterol* **46**(2): 187-192.
- Allchin, W. H. (1909). "A Discussion on "Ulcerative Colitis."": Introductory Address." *Proc R Soc Med* **2**(Med Sect): 59-75.
- Amcoff, K., M. Joossens, M. J. Pierik, D. Jonkers, J. Bohr, S. Joossens, M. Romberg-Camps, N. Nyhlin, A. Wickbom, P. J. Rutgeerts, C. Tysk, L. Bodin, J. F. Colombel, S. Vermeire and J. Halfvarson (2016). "Concordance in Anti-OmpC and Anti-I2 Indicate the Influence of Genetic Predisposition: Results of a European Study of Twins with Crohn's Disease." *J Crohns Colitis* **10**(6): 695-702.
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). "Epidemiology and risk factors for IBD." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **12**(4): 205-217.
- Ananthakrishnan, A. N., H. Khalili, G. G. Konijeti, L. M. Higuchi, P. de Silva, J. R. Korzenik, C. S. Fuchs, W. C. Willett, J. M. Richter and A. T. Chan (2013). "A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis." *Gastroenterology* **145**(5): 970-977.
- Ananthakrishnan, A. N., A. Sakuraba, E. L. Barnes, J. Pekow, L. Raffals, M. D. Long and R. S. Sandler (2017). "The benefit of combination therapy depends on disease phenotype and duration in Crohn's disease." *Aliment Pharmacol Ther* **46**(2): 162-168.
- Ananthakrishnan, A. N., H. Y. Shi, W. Tang, C. C. Law, J. J. Sung, F. K. Chan and S. C. Ng (2016). "Systematic Review and Meta-analysis: Phenotype and Clinical Outcomes of Older-onset Inflammatory Bowel Disease." *J Crohns Colitis* **10**(10): 1224-1236.
- Annese, V., L. Beaugerie, L. Egan, L. Biancone, C. Bolling, C. Brandts, D. Dierickx, R. Dummer, G. Fiorino, J. M. Gornet, P. Higgins, K. H. Katsanos, L. Nissen, G. Pellino, G. Rogler, F. Scaldaferri, E. Szymanska and R. Eliakim (2015). "European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies." *Journal of Crohn's & colitis* **9**(11): 945-965.
- Annese, V., M. Daperno, M. D. Rutter, A. Amiot, P. Bossuyt, J. East, M. Ferrante, M. Gotz, K. H. Katsanos, R. Kiesslich, I. Ordas, A. Repici, B. Rosa, S. Sebastian, T. Kucharzik and R.

## Referencias

- Eliakim (2013). "European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease." *Journal of Crohn's & colitis* **7**(12): 982-1018.
- Anzai, H., K. Hata, J. Kishikawa, H. Ishii, K. Yasuda, K. Otani, T. Nishikawa, T. Tanaka, T. Kiyomatsu, K. Kawai, H. Nozawa, S. Kazama, H. Yamaguchi, S. Ishihara, E. Sunami and T. Watanabe (2016). "Appendiceal orifice inflammation is associated with proximal extension of disease in patients with ulcerative colitis." *Colorectal Dis* **18**(8): 0278-282.
- Arbuckle, M. R., M. T. McClain, M. V. Rubertone, R. H. Scofield, G. J. Dennis, J. A. James and J. B. Harley (2003). "Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus." *N Engl J Med* **349**(16): 1526-1533.
- Arrieta, M. C., L. Bistritz and J. B. Meddings (2006). "Alterations in intestinal permeability." *Gut* **55**(10): 1512-1520.
- Azad, S., N. Sood and A. Sood (2011). "Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study." *Saudi J Gastroenterol* **17**(3): 194-198.
- Baars, J. E., V. J. A. A. Nuij, B. Oldenburg, E. J. Kuipers and C. J. van der Woude (2012). "Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation." *Inflammatory bowel diseases* **18**(9): 1634-1640.
- Barbalho, S. M., A. Goulart Rde, K. Quesada, M. D. Bechara and C. de Carvalho Ade (2016). "Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help?" *Ann Gastroenterol* **29**(1): 37-43.
- Barker, J. M., K. J. Barriga, L. Yu, D. Miao, H. A. Erlich, J. M. Norris, G. S. Eisenbarth, M. Rewers and Y. Diabetes Autoimmunity Study in the (2004). "Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)." *J Clin Endocrinol Metab* **89**(8): 3896-3902.
- Barnes, E. L., Y. Jiang, M. D. Kappelman, M. D. Long, R. S. Sandler, A. C. Kinlaw and H. H. Herfarth (2019). "Decreasing Colectomy Rate for Ulcerative Colitis in the United States Between 2007 and 2016: A Time Trend Analysis." *Inflamm Bowel Dis*.
- Barreiro-de Acosta, M., A. Alvarez Castro, R. Souto, M. Iglesias, A. Lorenzo and J. E. Dominguez-Munoz (2011). "Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease." *J Crohns Colitis* **5**(6): 566-569.
- Barreiro-de Acosta, M. and A. S. Pena (2007). "Clinical applications of NOD2/CARD15 mutations in Crohn's disease." *Acta Gastroenterol Latinoam* **37**(1): 49-54.

- Beaugerie, L. (2013). "Lymphoma: the bete noire of the long-term use of thiopurines in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* **145**(5): 927-930.
- Beaugerie, L., N. Brousse, A. M. Bouvier, J. F. Colombel, M. Lemann, J. Cosnes, X. Hebuterne, A. Cortot, Y. Bouhnik, J. P. Gendre, T. Simon, M. Maynadie, O. Hermine, J. Faivre, F. Carrat and C. S. Group (2009). "Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study." *Lancet* **374**(9701): 1617-1625.
- Beaugerie, L. and J. Kirchgesner (2019). "Balancing Benefit vs Risk of Immunosuppressive Therapy for Individual Patients With Inflammatory Bowel Diseases." *Clin Gastroenterol Hepatol* **17**(3): 370-379.
- Beilman, C. L., E. Kirwin, C. Ma, C. McCabe, R. N. Fedorak and B. Halloran (2019). "Early Initiation of Tumor Necrosis Factor Antagonist-Based Therapy for Patients With Crohn's Disease Reduces Costs Compared With Late Initiation." *Clin Gastroenterol Hepatol* **17**(8): 1515-1524 e1514.
- Benchimol, E. I., S. F. Cook, R. Erichsen, M. D. Long, C. N. Bernstein, J. Wong, C. F. Carroll, T. Froslev, T. Sampson and M. D. Kappelman (2013). "International variation in medication prescription rates among elderly patients with inflammatory bowel disease." *J Crohns Colitis* **7**(11): 878-889.
- Benchimol, E. I., G. G. Kaplan, A. R. Otley, G. C. Nguyen, F. E. Underwood, A. Guttman, J. L. Jones, B. K. Potter, C. A. Catley, Z. J. Nugent, Y. Cui, D. Tanyingoh, N. Mojaverian, A. Bitton, M. W. Carroll, J. deBruyn, T. J. B. Dummer, W. El-Matary, A. M. Griffiths, K. Jacobson, M. E. Kuenzig, D. Leddin, L. M. Lix, D. R. Mack, S. K. Murthy, J. N. P. Sanchez, H. Singh, L. E. Targownik, M. Vutcovici and C. N. Bernstein (2017). "Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study." *Am J Gastroenterol* **112**(9): 1412-1422.
- Benjamin, J. L., R. Sumpter, Jr., B. Levine and L. V. Hooper (2013). "Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria." *Cell Host Microbe* **13**(6): 723-734.
- Bernardo, D., M. Chaparro and J. P. Gisbert (2018). "Human Intestinal Dendritic Cells in Inflammatory Bowel Diseases." *Mol Nutr Food Res* **62**(7): e1700931.
- Bernink, J. H., C. P. Peters, M. Munneke, A. A. te Velde, S. L. Meijer, K. Weijer, H. S. Hreggvidsdottir, S. E. Heinsbroek, N. Legrand, C. J. Buskens, W. A. Bemelman, J. M. Mjosberg and H. Spits (2013). "Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues." *Nat Immunol* **14**(3): 221-229.

- Bettenworth, D. and F. Rieder (2017). "Pathogenesis of Intestinal Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease and Perspectives for Therapeutic Implication." *Dig Dis* **35**(1-2): 25-31.
- Bitton, A., M. A. Peppercorn, D. A. Antonioli, J. L. Niles, S. Shah, A. Bousvaros, B. Ransil, G. Wild, A. Cohen, M. D. Edwardes and A. C. Stevens (2001). "Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis." *Gastroenterology* **120**(1): 13-20.
- Boltin, D., T. T. Perets, A. Vilkin and Y. Niv (2013). "Mucin function in inflammatory bowel disease: an update." *J Clin Gastroenterol* **47**(2): 106-111.
- Bonifacio, E., A. G. Ziegler, G. Klingensmith, E. Schober, P. J. Bingley, M. Rottenkolber, A. Theil, A. Eugster, R. Puff, C. Peplow, F. Buettner, K. Lange, J. Hasford, P. Achenbach and P. S. G. Pre (2015). "Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial." *JAMA* **313**(15): 1541-1549.
- Borren, N. Z., G. Conway, J. J. Garber, H. Khalili, S. Budree, H. Mallick, V. Yajnik, R. J. Xavier and A. N. Ananthakrishnan (2018). "Differences in Clinical Course, Genetics, and the Microbiome Between Familial and Sporadic Inflammatory Bowel Diseases." *J Crohns Colitis* **12**(5): 525-531.
- Brandt, E., J. F. Colombel, N. Ectors, L. Gambiez, D. Emilie, K. Geboes, M. Capron and P. Desreumaux (2000). "Enhanced production of IL-8 in chronic but not in early ileal lesions of Crohn's disease (CD)." *Clin Exp Immunol* **122**(2): 180-185.
- Brandtzaeg, P., H. S. Carlsen and T. S. Halstensen (2006). "The B-cell system in inflammatory bowel disease." *Adv Exp Med Biol* **579**: 149-167.
- Broussais, F.-J.-V. (1969). "Francois Joseph Victor Broussais (1772-1838). System of physiological medicine." *JAMA* **209**(10): 1523.
- Buhner, S., C. Buning, J. Genschel, K. Kling, D. Herrmann, A. Dignass, I. Kuechler, S. Krueger, H. H. Schmidt and H. Lochs (2006). "Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation?" *Gut* **55**(3): 342-347.
- Burisch, J., K. H. Katsanos, D. K. Christodoulou, L. Barros, F. Magro, N. Pedersen, J. Kjeldsen, Z. Vegh, P. L. Lakatos, C. Eriksson, J. Halfvarson, M. Fumery, C. Gower-Rousseau, M. Brinar, S. Cukovic-Cavka, I. Nikulina, E. Belousova, S. Myers, S. Sebastian, G. Kiudelis, L. Kupcinskis, D. Schwartz, S. Odes, I. P. Kaimakliotis, D. Valpiani, R. D'Inca, R. Salupere, S. Chetcuti Zammit, P. Ellul, D. Duricova, M. Bortlik, A. Goldis, H. A. L. Kievit, A. Toca, S. Turcan, J. Midjord, K. R. Nielsen, K. W. Andersen, V. Andersen, R. Misra, N. Arebi, P. Oksanen, P. Collin, L. de Castro, V. Hernandez, E.

- Langholz, P. Munkholm and I. B. D. G. Epi (2019). "Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study." *J Crohns Colitis* **13**(2): 198-208.
- Burisch, J., G. Kiudelis, L. Kupcinskas, H. A. L. Kievit, K. W. Andersen, V. Andersen, R. Salupere, N. Pedersen, J. Kjeldsen, R. D'Inca, D. Valpiani, D. Schwartz, S. Odes, J. Olsen, K. R. Nielsen, Z. Vegh, P. L. Lakatos, A. Toca, S. Turcan, K. H. Katsanos, D. K. Christodoulou, M. Fumery, C. Gower-Rousseau, S. Chetcuti Zammit, P. Ellul, C. Eriksson, J. Halfvarson, F. J. Magro, D. Duricova, M. Bortlik, A. Fernandez, V. Hernandez, S. Myers, S. Sebastian, P. Oksanen, P. Collin, A. Goldis, R. Misra, N. Arebi, I. P. Kaimakliotis, I. Nikuina, E. Belousova, M. Brinar, S. Cukovic-Cavka, E. Langholz, P. Munkholm and I. B. D. g. Epi (2018). "Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study." *Gut* **In press**.
- Burisch, J., R. Ungaro, I. Vind, M. V. Prosberg, F. Bendtsen, J. F. Colombel and M. K. Vester-Andersen (2017). "Proximal Disease Extension in Patients With Limited Ulcerative Colitis: A Danish Population-based Inception Cohort." *J Crohns Colitis* **11**(10): 1200-1204.
- Burisch, J., Z. Vegh, N. Pedersen, S. Cukovic-Cavka, N. Turk, I. Kaimakliotis, D. Duricova, M. Bortlik, O. Shonova, N. Thorsgaard, S. Krabbe, V. Andersen, J. F. Dahlerup, J. Kjeldsen, R. Salupere, J. Olsen, K. R. Nielsen, P. Manninen, P. Collin, K. H. Katsanos, E. V. Tsianos, K. Ladefoged, G. Ragnarsson, E. Bjornsson, Y. Bailey, C. O'Morain, D. Schwartz, S. Odes, P. Politi, A. Santini, G. Kiudelis, L. Kupcinskas, S. Turcan, F. Magro, L. Barros, D. Lazar, A. Goldis, I. Nikulina, E. Belousova, L. Sanroman, D. Martinez-Ares, S. Almer, Y. Zhulina, J. Halfvarson, N. Arebi, Y. Houston, S. Sebastian, E. Langholz, P. L. Lakatos, P. Munkholm and g. EpiCom (2014). "Health care and patients' education in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an ECCO-EpiCom study." *J Crohns Colitis* **8**(8): 811-818.
- Butcher, R. O., S. J. Mehta, O. F. Ahmad, C. A. Boyd, R. L. Anand, J. Stein, A. M. Abbasi, R. George, R. C. Prudham, R. Vega, S. McCartney, S. L. Bloom and J. K. Limdi (2013). "Mo1302 Incidental Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in a British Bowel Cancer Screening Cohort: A Multi-Centre Study." *Gastroenterology* **144**(5): S-630-S-631.
- Cadwell, K., J. Y. Liu, S. L. Brown, H. Miyoshi, J. Loh, J. K. Lennerz, C. Kishi, W. Kc, J. A. Carrero, S. Hunt, C. D. Stone, E. M. Brunt, R. J. Xavier, B. P. Sleckman, E. Li, N. Mizushima, T. S. Stappenbeck and H. W. t. Virgin (2008). "A key role for autophagy

- and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells." *Nature* **456**(7219): 259-263.
- Calafat, M., M. Mañosa, F. Cañete, J. Panés, V. García Sánchez, M. Calvo, F. Rodríguez-Moranta, C. Taxonera, P. Nos, A. López Sanromán, M. D. Martín Arranz, M. Mínguez, J. P. Gisbert, S. García-López, R. de Francisco, F. Gomollón, X. Calvet, E. Garcia-Planella, M. Rivero, J. Martínez-Cadilla, F. Argüelles, L. Arias García, M. Cimavilla, Y. Zabana, L. Márquez, A. Gutiérrez, G. Alcaín, P. Martínez Montiel, J. Lázaro, D. Busquets, M. F. García Sepulcre, C. Verdejo, F. Bermejo, M. Mora, D. Monfort, P. Romero, B. Velayos, C. Rodríguez, A. Rodríguez, O. Merino, A. Rodríguez-Pescador, L. Bujanda, Y. Ber, M. Vela, O. Roncero, J. M. Huguet, O. García-Bosch, M. Barreiro-de-Acosta, R. E. Madrigal, L. Ramos, M. Van Domselaar, P. Almela, J. Llaó, A. J. Lucendo, C. Muñoz Vilafranca, À. Abad, M. Charro, J. Legido, J. Riera, S. Khorrami, E. Sesé, A. M. Trapero and E. Domènech (2018). "OP034 The initiation of thiopurines in elderly patients with inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of adverse effects: a case-control study of the ENEIDA registry." *Journal of Crohn's and Colitis* **12**(supplement\_1): S023-S025.
- Cao, Y., J. Shen and Z. H. Ran (2014). "Association between Faecalibacterium prausnitzii Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature." *Gastroenterol Res Pract* **2014**: 872725.
- Carr, I. and J. F. Mayberry (1999). "The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994)." *Am J Gastroenterol* **94**(10): 2918-2922.
- Chang, J., R. W. Leong, V. C. Wasinger, M. Ip, M. Yang and T. G. Phan (2017). "Impaired Intestinal Permeability Contributes to Ongoing Bowel Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Mucosal Healing." *Gastroenterology* **153**(3): 723-731 e721.
- Chaparro, M., M. Barreiro-de Acosta, J. M. Benitez, J. L. Cabriada, M. J. Casanova, D. Ceballos, M. Esteve, H. Fernandez, D. Ginard, F. Gomollon, R. Lorente, P. Nos, S. Riestra, M. Rivero, P. Robledo, C. Rodriguez, B. Sicilia, E. Torrella, A. Garre, E. Garcia-Esquinas, F. Rodriguez-Artalejo, J. P. Gisbert and I. B. D. s. g. o. G. Epidem (2019). "EpidemIBD: rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain." *Therap Adv Gastroenterol* **12**: 1756284819847034.
- Charpentier, C., J. Salleron, G. Savoye, M. Fumery, V. Merle, J. E. Laberrenne, F. Vasseur, J. L. Dupas, A. Cortot, L. Dauchet, L. Peyrin-Biroulet, E. Lerebours, J. F. Colombel and C.

- Gower-Rousseau (2014). "Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study." *Gut* **63**(3): 423-432.
- Chassaing, B., O. Koren, J. K. Goodrich, A. C. Poole, S. Srinivasan, R. E. Ley and A. T. Gewirtz (2015). "Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome." *Nature* **519**(7541): 92-96.
- Chmiel, R., E. Z. Giannopoulou, C. Winkler, P. Achenbach, A. G. Ziegler and E. Bonifacio (2015). "Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening." *Diabetologia* **58**(2): 411-413.
- Choi, C. R., I. Al Bakir, N. J. Ding, G. H. Lee, A. Askari, J. Warusavitarne, M. Moorghen, A. Humphries, A. Ignjatovic-Wilson, S. Thomas-Gibson, B. P. Saunders, M. D. Rutter, T. A. Graham and A. L. Hart (2017). "Cumulative burden of inflammation predicts colorectal neoplasia risk in ulcerative colitis: a large single-centre study." *Gut* **68**: 414-422.
- Choung, R. S., P. J. Mannon, L. W. Duck, J. Torres, C. Porter, S. Telesco, F. Princen, T. Rao, R. Strauss, C. O. Elson, M. Riddle, J. F. Colombel and J. A. Murray (2017). "Increased Sero-Reactivity to Antigens of Firmicutes Flagellin Prior to Diagnosis of Crohn's Disease." *Gastroenterology* **152**(5): S358.
- Choung, R. S., F. Princen, T. P. Stockfisch, J. Torres, A. C. Maue, C. K. Porter, F. Leon, B. De Vroey, S. Singh, M. S. Riddle, J. A. Murray, J. F. Colombel and P. S. Team (2016). "Serologic microbial associated markers can predict Crohn's disease behaviour years before disease diagnosis." *Aliment Pharmacol Ther* **43**(12): 1300-1310.
- Colombel, J. F., R. Panaccione, P. Bossuyt, M. Lukas, F. Baert, T. Vanasek, A. Danalioglu, G. Novacek, A. Armuzzi, X. Hebuterne, S. Travis, S. Danese, W. Reinisch, W. J. Sandborn, P. Rutgeerts, D. Hommes, S. Schreiber, E. Neimark, B. Huang, Q. Zhou, P. Mendez, J. Petersson, K. Wallace, A. M. Robinson, R. B. Thakkar and G. D'Haens (2018). "Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial." *Lancet* **390**(10114): 2779-2789.
- Colombel, J. F., W. Reinisch, G. J. Mantzaris, A. Kornbluth, P. Rutgeerts, K. L. Tang, A. Oortwijn, G. S. Bevelander, F. J. Cornillie and W. J. Sandborn (2015). "Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis." *Aliment Pharmacol Ther* **41**(8): 734-746.
- Colombel, J. F., P. J. Rutgeerts, W. J. Sandborn, M. Yang, A. Camez, P. F. Pollack, R. B. Thakkar, A. M. Robinson, N. Chen, P. M. Mulani and J. Chao (2014). "Adalimumab

- induces deep remission in patients with Crohn's disease." *Clin Gastroenterol Hepatol* **12**(3): 414-422 e415.
- Colombel, J. F., W. J. Sandborn, W. Reinisch, G. J. Mantzaris, A. Kornbluth, D. Rachmilewitz, S. Lichtiger, G. D'Haens, R. H. Diamond, D. L. Broussard, K. L. Tang, C. J. van der Woude, P. Rutgeerts and S. S. Group (2010). "Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease." *N Engl J Med* **362**(15): 1383-1395.
- Colombel, J. F., W. J. Sandborn, P. Rutgeerts, R. Enns, S. B. Hanauer, R. Panaccione, S. Schreiber, D. Byczkowski, J. Li, J. D. Kent and P. F. Pollack (2007). "Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial." *Gastroenterology* **132**(1): 52-65.
- Cosnes, J. (2004). "Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **18**(3): 481-496.
- Cosnes, J. (2008). "What is the link between the use of tobacco and IBD?" *Inflamm Bowel Dis* **14 Suppl 2**: S14-15.
- Cosnes, J., A. Bourrier, D. Laharie, S. Nahon, Y. Bouhnik, F. Carbonnel, M. Allez, J. L. Dupas, J. M. Reimund, G. Savoye, P. Jouet, J. Moreau, J. Y. Mary, J. F. Colombel and D. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube (2013). "Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial." *Gastroenterology* **145**(4): 758-765 e752; quiz e714-755.
- Cosnes, J., F. Carbonnel, L. Beaugerie, Y. Le Quintrec and J. P. Gendre (1996). "Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease." *Gastroenterology* **110**(2): 424-431.
- Cosnes, J., F. Carbonnel, F. Carrat, L. Beaugerie, S. Cattan and J. Gendre (1999). "Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease." *Aliment Pharmacol Ther* **13**(11): 1403-1411.
- Cosnes, J., I. Nion-Larmurier, P. Afchain, L. Beaugerie and J. P. Gendre (2004). "Gender differences in the response of colitis to smoking." *Clin Gastroenterol Hepatol* **2**(1): 41-48.
- Costello, S., W. Soo, R. Bryant, V. Jairath, A. Hart and J. Andrews (2017). "Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis." *Aliment Pharmacol Ther* **46**(3): 213-224.
- Costello, S., O. Waters, R. Bryant, R. Katsikeros, J. Makanyanga, M. Schoeman, R. Mountfield, D. Tee, S. Howell, P. Hughes, M. Conlon, I. Roberts-Thomson and J. Andrews (2017). "OP036 Short duration, low intensity pooled faecal microbiota



- transplantation induces remission in patients with mild-moderately active ulcerative colitis: a randomised controlled trial." *Journal of Crohn's and Colitis* **11**(suppl\_1): S23-S23.
- Crohn, B. B., L. Ginzburg and G. D. Oppenheimer (1952). "Regional ileitis; a pathologic and clinical entity." *Am J Med* **13**(5): 583-590.
- Cypers, H., G. Varkas, S. Beeckman, K. Debusschere, T. Vogl, J. Roth, M. B. Drennan, M. Lavric, D. Foell, C. A. Cuvelier, M. De Vos, J. Delanghe, F. Van den Bosch and D. Elewaut (2016). "Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis." *Ann Rheum Dis* **75**(7): 1357-1362.
- D'Haens, G., F. Baert, G. van Assche, P. Caenepeel, P. Vergauwe, H. Tuynman, M. De Vos, S. van Deventer, L. Stitt, A. Donner, S. Vermeire, F. J. Van de Mierop, J. C. Coche, J. van der Woude, T. Ochsenuhn, A. A. van Bodegraven, P. P. Van Hootegem, G. L. Lambrecht, F. Mana, P. Rutgeerts, B. G. Feagan, D. Hommes, G. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research and C. North-Holland Gut (2008). "Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial." *Lancet* **371**(9613): 660-667.
- D'Inca, R., V. Annese, V. di Leo, A. Latiano, V. Quaino, C. Abazia, M. G. Vettorato and G. C. Sturniolo (2006). "Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn's disease." *Aliment Pharmacol Ther* **23**(10): 1455-1461.
- Damas, O. M., D. J. Avalos, A. M. Palacio, L. Gomez, M. A. Quintero, A. R. Deshpande, D. A. Sussman, J. L. McCauley, J. Lopez, S. J. Schwartz and M. T. Abreu (2017). "Inflammatory bowel disease is presenting sooner after immigration in more recent US immigrants from Cuba." *Aliment Pharmacol Ther* **46**(3): 303-309.
- Danese, S., G. Fiorino, J. Y. Mary, P. L. Lakatos, G. D'Haens, L. Moja, A. D'Hoore, J. Panes, W. Reinisch, W. J. Sandborn, S. P. Travis, S. Vermeire, L. Peyrin-Biroulet and J. F. Colombel (2015). "Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative." *J Crohns Colitis* **9**(8): 601-606.
- Danese, S., G. Fiorino and L. Peyrin-Biroulet (2017). "Early intervention in Crohn's disease: towards disease modification trials." *Gut* **66**(12): 2179-2187.
- De Filippis, F., P. Vitaglione, R. Cuomo, R. Berni Canani and D. Ercolini (2018). "Dietary Interventions to Modulate the Gut Microbiome—How Far Away Are We From Precision Medicine." *Inflammatory Bowel Diseases* **24**(10): 2142-2154.

## Referencias

- De Keyser, F., D. Elewaut, M. De Vos, K. De Vlam, C. Cuvelier, H. Mielants and E. M. Veys (1998). "Bowel inflammation and the spondyloarthropathies." *Rheum Dis Clin North Am* **24**(4): 785-813, ix-x.
- de Souza, H. S. and C. Fiocchi (2016). "Immunopathogenesis of IBD: current state of the art." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **13**(1): 13-27.
- De Vos, M., C. Cuvelier, H. Mielants, E. Veys, F. Barbier and A. Elewaut (1989). "Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy." *Gastroenterology* **96**(2 Pt 1): 339-344.
- del Puente, A., W. C. Knowler, D. J. Pettitt and P. H. Bennett (1988). "The incidence of rheumatoid arthritis is predicted by rheumatoid factor titer in a longitudinal population study." *Arthritis Rheum* **31**(10): 1239-1244.
- Demoruelle, M. K., K. D. Deane and V. M. Holers (2014). "When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis?" *Curr Opin Rheumatol* **26**(1): 64-71.
- Desreumaux, P., E. Brandt, L. Gambiez, D. Emilie, K. Geboes, O. Klein, N. Ectors, A. Cortot, M. Capron and J. F. Colombel (1997). "Distinct cytokine patterns in early and chronic ileal lesions of Crohn's disease." *Gastroenterology* **113**(1): 118-126.
- Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study, G. (2002). "Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus." *N Engl J Med* **346**(22): 1685-1691.
- Dias, C. C., F. Portela, S. Fernandes, P. Ministro, P. Lago, I. Rosa, L. Correia, F. Magro and G. on behalf (2018). "The timing of early therapeutic strategies has a significant impact on Crohn's disease prognosis." *Dig Liver Dis* **50**(5): 462-468.
- Dominguez-Bello, M. G., K. M. De Jesus-Laboy, N. Shen, L. M. Cox, A. Amir, A. Gonzalez, N. A. Bokulich, S. J. Song, M. Hoashi, J. I. Rivera-Vinas, K. Mendez, R. Knight and J. C. Clemente (2016). "Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer." *Nat Med* **22**(3): 250-253.
- Dorreen, A., C. Heisler and J. Jones (2018). "Treatment of Inflammatory Bowel Disease in the Older Patient." *Inflamm Bowel Dis* **24**(6): 1155-1166.
- Dubucquoi, S., A. Janin, O. Klein, P. Desreumaux, P. Quandalle, A. Cortot, M. Capron and J. F. Colombel (1995). "Activated eosinophils and interleukin 5 expression in early recurrence of Crohn's disease." *Gut* **37**(2): 242-246.
- Dubuquoy, L., E. A. Jansson, S. Deeb, S. Rakotobe, M. Karoui, J. F. Colombel, J. Auwerx, S. Pettersson and P. Desreumaux (2003). "Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis." *Gastroenterology* **124**(5): 1265-1276.
- Duricova, D., J. Burisch, T. Jess, C. Gower-Rousseau and P. L. Lakatos (2014). "Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: An update

- on the population-based literature." *Journal of Crohn's and Colitis* **8**(11): 1351-1361.
- Duricova, D., B. Pariente, H. Sarter, M. Fumery, A. Leroyer, C. Charpentier, L. Armengol-Debeir, L. Peyrin-Biroulet, G. Savoye, C. Gower-Rousseau and G. Epimad (2018). "Impact of age at diagnosis on natural history of patients with elderly-onset ulcerative colitis: A French population-based study." *Dig Liver Dis* **50**(9): 903-909.
- Ekbom, A., C. Helmick, M. Zack and H. O. Adami (1990). "Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study." *N Engl J Med* **323**(18): 1228-1233.
- Emery, P., P. Durez, M. Dougados, C. W. Legerton, J. C. Becker, G. Vratsanos, H. K. Genant, C. Peterfy, P. Mitra, S. Overfield, K. Qi and R. Westhovens (2010). "Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial)." *Ann Rheum Dis* **69**(3): 510-516.
- Eriksson, C., Y. Cao, S. Rundquist, Y. Zhulina, I. Henriksson, S. Montgomery and J. Halfvarson (2017). "Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Orebro, Sweden, 1963-2010." *Aliment Pharmacol Ther* **46**(8): 748-757.
- Eriksson, C., H. Kokkonen, M. Johansson, G. Hallmans, G. Wadell and S. Rantapaa-Dahlqvist (2011). "Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden." *Arthritis Res Ther* **13**(1): R30.
- Eriksson, C. and S. Rantapaa-Dahlqvist (2014). "Cytokines in relation to autoantibodies before onset of symptoms for systemic lupus erythematosus." *Lupus* **23**(7): 691-696.
- Eriksson, C., S. Rundquist, Y. Cao, S. Montgomery and J. Halfvarson (2019). "Impact of thiopurines on the natural history and surgical outcome of ulcerative colitis: a cohort study." *Gut* **68**(4): 623-632.
- Etchevers, M. J., M. Aceituno, O. Garcia-Bosch, I. Ordas, M. Sans, E. Ricart and J. Panes (2009). "Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis." *Inflamm Bowel Dis* **15**(9): 1320-1325.
- European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, L. von Karsa, J. Patnick, N. Segnan, W. Atkin, S. Halloran, I. Lansdorp-Vogelaar, N. Malila, S. Minozzi, S. Moss, P. Quirke, R. J. Steele, M. Vieth, L. Aabakken, L. Altenhofen, R. Ancelle-Park, N. Antoljak, A. Anttila, P. Armaroli, S. Arrossi, J. Austoker, R. Banzi, C. Bellisario, J. Blom, H. Brenner, M. Bretthauer, M. Camargo Cancela, G. Costamagna, J. Cuzick, M. Dai, J. Daniel, E. Dekker, N. Delicata, S. Ducarroz, H. Erfkamp, J. A. Espinas, J. Faivre,

- L. Faulds Wood, A. Flugelman, S. Frkovic-Grazio, B. Geller, L. Giordano, G. Grazzini, J. Green, C. Hamashima, C. Herrmann, P. Hewitson, G. Hoff, I. Holten, R. Jover, M. F. Kaminski, E. J. Kuipers, J. Kurtinaitis, R. Lambert, G. Launoy, W. Lee, R. Leicester, M. Leja, D. Lieberman, T. Lignini, E. Lucas, E. Lynge, S. Madai, J. Marinho, J. Maucec Zakotnik, G. Minoli, C. Monk, A. Morais, R. Muwonge, M. Nadel, L. Neamtiu, M. Peris Tuser, M. Pignone, C. Pox, M. Primic-Zakelj, J. Psaila, L. Rabeneck, D. Ransohoff, M. Rasmussen, J. Regula, J. Ren, G. Rennert, J. Rey, R. H. Riddell, M. Risio, V. Rodrigues, H. Saito, C. Sauvaget, A. Scharpantgen, W. Schmiegel, C. Senore, M. Siddiqi, D. Sighoko, R. Smith, S. Smith, S. Suchanek, E. Suonio, W. Tong, S. Tornberg, E. Van Cutsem, L. Vignatelli, P. Villain, L. Voti, H. Watanabe, J. Watson, S. Winawer, G. Young, V. Zaksas, M. Zappa and R. Valori (2013). "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication." *Endoscopy* **45**(1): 51-59.
- Everhov, A. H., J. Halfvarson, P. Myrelid, M. C. Sachs, C. Nordenvall, J. Soderling, A. Ekbom, M. Neovius, J. F. Ludvigsson, J. Askling and O. Olen (2018). "Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden." *Gastroenterology* **154**(3): 518-528 e515.
- Faleck, D. M., A. Winters, S. Chablaney, P. Shashi, J. Meserve, A. Weiss, S. Aniwan, J. L. Koliiani-Pace, G. Kochhar, B. S. Boland, S. Singh, R. Hirten, E. Schmidt, V. Kesar, K. Lasch, M. Luo, M. Bohm, S. Varma, M. Fischer, D. Hudesman, S. Chang, D. Lukin, K. Sultan, A. Swaminath, N. Gupta, C. A. Siegel, B. Shen, W. J. Sandborn, S. Kane, E. V. Loftus, Jr., B. E. Sands, J. F. Colombel, P. S. Dulai and R. Ungaro (2019). "Shorter Disease Duration Is Associated With Higher Rates of Response to Vedolizumab in Patients With Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis." *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- Feagan, B. G., W. J. Sandborn, A. Lazar, R. B. Thakkar, B. Huang, N. Reilly, N. Chen, M. Yang, M. Skup, P. Mulani and J. Chao (2014). "Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis." *Gastroenterology* **146**(1): 110-118 e113.
- Fiorino, G., M. Morin, S. Bonovas, C. Bonifacio, A. Spinelli, A. Germain, V. Laurent, C. Zallot, L. Peyrin-Biroulet and S. Danese (2017). "Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome." *J Crohns Colitis* **11**(3): 274-280.
- Foell, D., T. Kucharzik, M. Kraft, T. Vogl, C. Sorg, W. Domschke and J. Roth (2003). "Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease." *Gut* **52**(6): 847-853.

- Fries, W., M. C. Renda, M. A. Lo Presti, A. Raso, A. Orlando, L. Oliva, M. R. Giofre, A. Maggio, A. Mattaliano, A. Macaluso and M. Cottone (2005). "Intestinal permeability and genetic determinants in patients, first-degree relatives, and controls in a high-incidence area of Crohn's disease in Southern Italy." *Am J Gastroenterol* **100**(12): 2730-2736.
- Fries, W., A. Viola, N. Manetti, I. Frankovic, D. Pugliese, R. Monterubbianesi, G. Scalisi, A. Aratari, L. Cantoro, M. Cappello, L. Samperi, S. Saibeni, G. Casella, G. Mocci, M. Rea, F. Furfaro, A. Contaldo, A. Magarotto, F. Calella, F. Manguso, G. Inserra, A. C. Privitera, M. Principi, F. Castiglione, F. Caprioli, S. Ardizzone, S. Danese, C. Papi, F. Bossa, A. Kohn, A. Armuzzi, R. D'Inca, V. Annese, A. Alibrandi, S. Bonovas, G. Fiorino and D. Italian Group for the study of Inflammatory Bowel (2017). "Disease patterns in late-onset ulcerative colitis: Results from the IG-IBD "AGED study"." *Dig Liver Dis* **49**(1): 17-23.
- Frosch, M., D. Metze, D. Foell, T. Vogl, C. Sorg, C. Sunderkotter and J. Roth (2005). "Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute systemic onset juvenile idiopathic arthritis." *Exp Dermatol* **14**(4): 259-265.
- Fumery, M., S. Singh, P. S. Dulai, C. Gower-Rousseau, L. Peyrin-Biroulet and W. J. Sandborn (2018). "Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review." *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**(3): 343-356 e343.
- Gale, E. A., P. J. Bingley, C. L. Emmett, T. Collier and G. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (2004). "European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes." *Lancet* **363**(9413): 925-931.
- Gardenbroek, T. J., E. J. Eshuis, C. I. Ponsioen, D. T. Ubbink, G. R. D'Haens and W. A. Bemelman (2012). "The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review." *Colorectal Dis* **14**(5): 545-553.
- Gardenbroek, T. J., T. D. Pinkney, S. Sahami, D. G. Morton, C. J. Buskens, C. Y. Ponsioen, P. J. Tanis, M. Lowenberg, G. R. van den Brink, I. A. Broeders, P. H. Pullens, T. Seerden, M. J. Boom, R. C. Mallant-Hent, R. E. Pierik, J. Vecht, M. N. Sosef, A. B. van Nunen, B. A. van Wagenveld, P. C. Stokkers, M. F. Gerhards, J. M. Jansen, Y. Acherman, A. C. Depla, G. H. Mannaerts, R. West, T. Iqbal, S. Pathmakanthan, R. Howard, L. Magill, B. Singh, Y. Htun Oo, D. Negpodiev, M. G. Dijkgraaf, G. Ram D'Haens and W. A. Bemelman (2015). "The ACCURE-trial: the effect of appendectomy on the clinical course of ulcerative colitis, a randomised international multicenter trial (NTR2883) and the ACCURE-UK trial: a randomised external pilot trial (ISRCTN56523019)." *BMC Surg* **15**: 30.

## Referencias

- Geng, X., L. Biancone, H. H. Dai, J. J. Lin, N. Yoshizaki, A. Dasgupta, F. Pallone and K. M. Das (1998). "Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis." *Gastroenterology* **114**(5): 912-922.
- Geremia, A., C. V. Arancibia-Carcamo, M. P. Fleming, N. Rust, B. Singh, N. J. Mortensen, S. P. Travis and F. Powrie (2011). "IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease." *J Exp Med* **208**(6): 1127-1133.
- Giannopoulou, E. Z., C. Winkler, R. Chmiel, C. Matzke, M. Scholz, A. Beyerlein, P. Achenbach, E. Bonifacio and A. G. Ziegler (2015). "Islet autoantibody phenotypes and incidence in children at increased risk for type 1 diabetes." *Diabetologia* **58**(10): 2317-2323.
- Ginzburg, L. (1986). "Regional enteritis: historical perspective (B. Crohn and L. Ginzburg)." *Gastroenterology* **90**(5 Pt 1): 1310-1311.
- Goldstein, N. and M. Dulai (2006). "Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease." *Am J Clin Pathol* **126**(3): 365-376.
- Gomollón, F., A. Dignass, V. Annese, H. Tilg, G. Van Assche, J. O. Lindsay, L. Peyrin-Biroulet, G. J. Cullen, M. Daperno, T. Kucharzik, F. Rieder, S. Almer, A. Armuzzi, M. Harbord, J. Langhorst, M. Sans, Y. Chowers, G. Fiorino, P. Juillerat, G. J. Mantzaris, F. Rizzello, S. Vavricka, P. Gionchetti and Ecco (2017). "3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management." *J Crohns Colitis* **11**(1): 3-25.
- Gomollón, F., S. García-López, B. Sicilia, J. P. Gisbert, J. Hinojosa and G. E. d. T. e. E. d. C. y. C. U. (GETECCU) (2013). "Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU." *Gastroenterol Hepatol* **36**(2): 104-114.
- Gomollón, F., J. Hinojosa and M. Gassull (2019). *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid, ERGON.
- Grammatikopoulou, M. G., K. Gkiouras, X. Theodoridis, E. Asteriou, A. Forbes and D. P. Bogdanos (2018). "Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Nutrients* **10**(11).
- Gutiérrez, A., R. Francés, A. Amoros, P. Zapater, M. Garmendia, M. Ndongu, R. Cano, R. Jover, J. Such and M. Perez-Mateo (2009). "Cytokine association with bacterial DNA in serum of patients with inflammatory bowel disease." *Inflamm Bowel Dis* **15**(4): 508-514.
- Hammer, T., S. N. Lophaven, K. R. Nielsen, M. S. Petersen, P. Munkholm, P. Weihe, J. Burisch and E. Lynge (2019). "Dietary risk factors for inflammatory bowel diseases in a

- high-risk population: Results from the Faroese IBD study." *United European Gastroenterol J* **7**(7): 924-932.
- Hammer, T., K. R. Nielsen, P. Munkholm, J. Burisch and E. Lynge (2016). "The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data." *J Crohns Colitis* **10**(8): 934-942.
- Hansen, J. J. (2015). "Immune Responses to Intestinal Microbes in Inflammatory Bowel Diseases." *Curr Allergy Asthma Rep* **15**(10): 61.
- Harries, A. D., A. Baird and J. Rhodes (1982). "Non-smoking: a feature of ulcerative colitis." *Br Med J (Clin Res Ed)* **284**(6317): 706.
- Haskell, H., C. W. Andrews, Jr., S. I. Reddy, K. Dendrinou, F. A. Farraye, A. F. Stucchi, J. M. Becker and R. D. Odze (2005). "Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis." *Am J Surg Pathol* **29**(11): 1472-1481.
- Hausmann, M., S. Kiessling, S. Mestermann, G. Webb, T. Spottl, T. Andus, J. Scholmerich, H. Herfarth, K. Ray, W. Falk and G. Rogler (2002). "Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation." *Gastroenterology* **122**(7): 1987-2000.
- Hedin, C. R., A. J. Stagg, K. Whelan and J. O. Lindsay (2012). "Family studies in Crohn's disease: new horizons in understanding disease pathogenesis, risk and prevention." *Gut* **61**(2): 311-318.
- Higuchi, L. M., H. Khalili, A. T. Chan, J. M. Richter, A. Bousvaros and C. S. Fuchs (2012). "A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women." *Am J Gastroenterol* **107**(9): 1399-1406.
- Hiraoka, S., T. Inokuchi, A. Nakarai, S. Takashima, D. Takei, Y. Sugihara, M. Takahara, K. Harada, H. Okada and J. Kato (2018). "Fecal Immunochemical Test and Fecal Calprotectin Results Show Different Profiles in Disease Monitoring for Ulcerative Colitis." *Gut Liver* **12**(2): 142-148.
- Hirten, R., B. L. Cohen and J. F. Colombel (2017). "Colonic Pseudopolyps Resulting in Iron Deficiency Anemia." *Clin Gastroenterol Hepatol* **15**(5): A27.
- Hochberg, M. C. (1997). "Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus." *Arthritis Rheum* **40**(9): 1725.
- Hoekman, D. R., J. A. Stibbe, F. J. Baert, P. Caenepeel, P. Vergauwe, M. De Vos, D. W. Hommes, M. A. Benninga, S. A. Vermeire, G. R. D'Haens, B. Group and C. North-Holland Gut (2018). "Long-Term Outcome of Early Combined Immunosuppression Versus Conventional Management in Newly Diagnosed Crohn's Disease." *J Crohns Colitis* **12**(5): 517-524.

## Referencias

- Hoie, O., F. L. Wolters, L. Riis, T. Bernklev, G. Aamodt, J. Clofent, E. Tsianos, M. Beltrami, S. Odes, P. Munkholm, M. Vatn, R. W. Stockbrugger, B. Moum and D. European Collaborative Study Group of Inflammatory Bowel (2007). "Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years." *Gastroenterology* **132**(2): 507-515.
- Howarth, G. F., M. H. E. Robinson, D. Jenkins, J. D. Hardcastle and R. F. A. Logan (2002). "High prevalence of undetected inflammatory bowel disease (IBD): Data from the Nottingham faecal occult blood (FOB) screening trial." *American Journal of Gastroenterology* **97**(3): 690-694.
- Huang, C., T. Haritunians, D. T. Okou, D. J. Cutler, M. E. Zwick, K. D. Taylor, L. W. Datta, J. C. Maranville, Z. Liu, S. Ellis, P. Chopra, J. S. Alexander, R. N. Baldassano, R. K. Cross, T. Dassopoulos, T. A. Dhere, R. H. Duerr, J. S. Hanson, J. K. Hou, S. Z. Hussain, K. L. Isaacs, K. E. Kachelries, H. Kader, M. D. Kappelman, J. Katz, R. Kellermayer, B. S. Kirschner, J. F. Kuemmerle, A. Kumar, J. H. Kwon, M. Lazarev, P. Mannon, D. E. Moulton, B. O. Osuntokun, A. Patel, J. D. Rioux, J. I. Rotter, S. Saeed, E. J. Scherl, M. S. Silverberg, A. Silverman, S. R. Targan, J. F. Valentine, M. H. Wang, C. L. Simpson, S. L. Bridges, R. P. Kimberly, S. S. Rich, J. H. Cho, A. D. Rienzo, L. W. H. Kao, D. P. B. McGovern, S. R. Brant and S. Kugathasan (2015). "Characterization of genetic loci that affect susceptibility to inflammatory bowel diseases in African Americans." *Gastroenterology* **149**(6): 1575-1586.
- Hughes-Austin, J. M., K. D. Deane, L. A. Derber, J. R. Kolfenbach, G. O. Zerbe, J. Sokolove, L. J. Lahey, M. H. Weisman, J. H. Buckner, T. R. Mikuls, J. R. O'Dell, R. M. Keating, P. K. Gregersen, W. H. Robinson, V. M. Holers and J. M. Norris (2013). "Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Studies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA)." *Ann Rheum Dis* **72**(6): 901-907.
- Inokuchi, T., J. Kato, S. Hiraoka, S. Takashima, A. Nakarai, D. Takei, Y. Sugihara, M. Takahara, S. Kawano, K. Harada and H. Okada (2016). "Fecal Immunochemical Test Versus Fecal Calprotectin for Prediction of Mucosal Healing in Crohn's Disease." *Inflamm Bowel Dis* **22**(5): 1078-1085.
- Israeli, E., I. Grotto, B. Gilburd, R. D. Balicer, E. Goldin, A. Wiik and Y. Shoenfeld (2005). "Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease." *Gut* **54**(9): 1232-1236.
- Jacobs, J. P., M. Goudarzi, N. Singh, M. Tong, I. H. McHardy, P. Ruegger, M. Asadourian, B. H. Moon, A. Ayson, J. Borneman, D. P. McGovern, A. J. Fornace, Jr., J. Braun and M. Dubinsky (2016). "A Disease-Associated Microbial and Metabolomics State in



- Relatives of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients." *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* **2**(6): 750-766.
- Jairath, V., S. R. K. Hokkanen, L. Guizzetti, N. Boxall, S. Campbell-Hill and H. Patel (2019). "No increased risk of nephrotoxicity associated with 5-aminosalicylic acid in IBD: a population-based cohort and nested case-control study." *Aliment Pharmacol Ther* **50**(4): 416-424.
- James, J. A., X. R. Kim-Howard, B. F. Bruner, M. K. Jonsson, M. T. McClain, M. R. Arbuckle, C. Walker, G. J. Dennis, J. T. Merrill and J. B. Harley (2007). "Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus." *Lupus* **16**(6): 401-409.
- Jenkins, D., M. Balsitis, S. Gallivan, M. F. Dixon, H. M. Gilmour, N. A. Shepherd, A. Theodossi and G. T. Williams (1997). "Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative." *J Clin Pathol* **50**(2): 93-105.
- Jess, T., E. V. Loftus, Jr., W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, W. J. Tremaine, L. J. Melton, 3rd, P. Munkholm and W. J. Sandborn (2006). "Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004." *Gut* **55**(9): 1248-1254.
- Jeuring, S. F., P. H. Bours, M. P. Zeegers, T. W. Ambergen, T. R. van den Heuvel, M. J. Romberg-Camps, A. A. van Bodegraven, L. E. Oostenbrug, S. O. Breukink, L. P. Stassen, W. H. Hameeteman, A. A. Masclee, D. M. Jonkers and M. J. Pierik (2015). "Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDSL Cohort." *J Crohns Colitis* **9**(10): 837-845.
- Jiang, C., A. T. Ting and B. Seed (1998). "PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines." *Nature* **391**(6662): 82-86.
- Johnston, R. D. and R. F. Logan (2008). "How often is IBD diagnosed incidentally at screening colonoscopy done for colorectal cancer surveillance or other reasons?" *Inflammatory bowel diseases* **14 Suppl 2**: S170-S171.
- Joossens, M., K. Van Steen, J. Branche, B. Sendid, P. Rutgeerts, F. Vasseur, D. Poulain, F. Broly, J. F. Colombel, S. Vermeire and M. Chamillard (2010). "Familial aggregation and antimicrobial response dose-dependently affect the risk for Crohn's disease." *Inflamm Bowel Dis* **16**(1): 58-67.
- Jostins, L., S. Ripke, R. K. Weersma, R. H. Duerr, D. P. McGovern, K. Y. Hui, J. C. Lee, L. P. Schumm, Y. Sharma, C. A. Anderson, J. Essers, M. Mitrovic, K. Ning, I. Cleynen, E. Theatre, S. L. Spain, S. Raychaudhuri, P. Goyette, Z. Wei, C. Abraham, J. P. Achkar, T.

- Ahmad, L. Amininejad, A. N. Ananthakrishnan, V. Andersen, J. M. Andrews, L. Baidoo, T. Balschun, P. A. Bampton, A. Bitton, G. Boucher, S. Brand, C. Buning, A. Cohain, S. Cichon, M. D'Amato, D. De Jong, K. L. Devaney, M. Dubinsky, C. Edwards, D. Ellinghaus, L. R. Ferguson, D. Franchimont, K. Fransen, R. Gearry, M. Georges, C. Gieger, J. Glas, T. Haritunians, A. Hart, C. Hawkey, M. Hedl, X. Hu, T. H. Karlsen, L. Kupcinskas, S. Kugathasan, A. Latiano, D. Laukens, I. C. Lawrance, C. W. Lees, E. Louis, G. Mahy, J. Mansfield, A. R. Morgan, C. Mowat, W. Newman, O. Palmieri, C. Y. Ponsioen, U. Potocnik, N. J. Prescott, M. Rigueiro, J. I. Rotter, R. K. Russell, J. D. Sanderson, M. Sans, J. Satsangi, S. Schreiber, L. A. Simms, J. Sventoraityte, S. R. Targan, K. D. Taylor, M. Tremelling, H. W. Verspaget, M. De Vos, C. Wijmenga, D. C. Wilson, J. Winkelmann, R. J. Xavier, S. Zeissig, B. Zhang, C. K. Zhang, H. Zhao, I. B. D. G. C. International, M. S. Silverberg, V. Annese, H. Hakonarson, S. R. Brant, G. Radford-Smith, C. G. Mathew, J. D. Rioux, E. E. Schadt, M. J. Daly, A. Franke, M. Parkes, S. Vermeire, J. C. Barrett and J. H. Cho (2012). "Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease." *Nature* **491**(7422): 119-124.
- Jover, R. (2011). Guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado del cáncer colorrectal.
- Kamal, A., R. Padival and B. Lashner (2018). "Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome: What to Do When There Is an Overlap." *Inflamm Bowel Dis* **24**(12): 2479-2482.
- Kamel, E. M., M. Thumshirn, K. Truninger, M. Schiesser, M. Fried, B. Padberg, D. Schneiter, S. J. Stoeckli, G. K. von Schulthess and K. D. M. Stumpe (2004). "Significance of incidental 18F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results." *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **45**(11): 1804-1810.
- Kang, B. and Y. H. Choe (2018). "Early Biologic Treatment in Pediatric Crohn's Disease: Catching the Therapeutic Window of Opportunity in Early Disease by Treat-to-Target." *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* **21**(1): 1-11.
- Kang, S., S. E. Denman, M. Morrison, Z. Yu, J. Dore, M. Leclerc and C. S. McSweeney (2010). "Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray." *Inflamm Bowel Dis* **16**(12): 2034-2042.
- Kaplan, G. G., J. Hubbard, J. Korzenik, B. E. Sands, R. Panaccione, S. Ghosh, A. J. Wheeler and P. J. Villeneuve (2010). "The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association." *Am J Gastroenterol* **105**(11): 2412-2419.

- Kaplan, G. G. and S. C. Ng (2016). "Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China." *Lancet Gastroenterol Hepatol* **1**(4): 307-316.
- Kaplan, G. G. and S. C. Ng (2017). "Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease." *Gastroenterology* **152**(2): 313-321 e312.
- Kaplan, G. G., C. H. Seow, S. Ghosh, N. Molodecky, A. Rezaie, G. W. Moran, M. C. Proulx, J. Hubbard, A. MacLean, D. Buie and R. Panaccione (2012). "Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study." *Am J Gastroenterol* **107**(12): 1879-1887.
- Kariyawasam, V. C., C. P. Selinger, P. H. Katelaris, D. B. Jones, C. McDonald, G. Barr, G. Chapman, J. Colliwshaw, P. C. Lunney, K. Middleton, R. R. Wang, T. Huang, J. Andrews and R. W. Leong (2014). "Early use of thiopurines or methotrexate reduces major abdominal and perianal surgery in Crohn's disease." *Inflamm Bowel Dis* **20**(8): 1382-1390.
- Karreman, M. C., J. J. Luime, J. M. W. Hazes and A. Weel (2017). "The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis." *J Crohns Colitis* **11**(5): 631-642.
- Katz, J. (1994). "The course of inflammatory bowel disease." *Med Clin North Am* **78**(6): 1275-1280.
- Keita, Å. V., C. M. Lindqvist, Å. Öst, C. D. L. Magana, I. Schoultz and J. Halfvarson (2018). OP001 Gut barrier dysfunction: a primary defect in twins with Crohn's disease predominantly caused by genetic predisposition. European Crohn's and Colitis Organisation Congress. Vienna.
- Kennedy, G., D. Larson, B. Wolff, D. Winter, B. Petersen and M. Larson (2008). "Routine ileal intubation during screening colonoscopy: a useful maneuver?" *Surg Endosc* **22**(12): 2606-2608.
- Kerur, B., J. T. Machan, J. M. Shapiro, C. S. Cerezo, J. Markowitz, D. R. Mack, A. M. Griffiths, A. R. Otley, M. D. Pfefferkorn, J. R. Rosh, D. J. Keljo, B. Boyle, M. Oliva-Hemker, M. H. Kay, S. A. Saeed, A. B. Grossman, B. Sudel, M. D. Kappelman, M. Schaefer, G. Tomer, A. Bousvaros, T. Lerer, J. S. Hyams and N. S. LeLeiko (2018). "Biologics Delay Progression of Crohn's Disease, but Not Early Surgery, in Children." *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**(9): 1467-1473.
- Kevans, D., W. Turpin, K. Madsen, J. Meddings, K. Shestopaloff, W. Xu, G. Moreno-Hagelsieb, A. Griffiths, M. S. Silverberg, A. Paterson, K. Croitoru and G. E. M. Project (2015). "Determinants of intestinal permeability in healthy first-degree relatives of individuals with Crohn's disease." *Inflamm Bowel Dis* **21**(4): 879-887.

## Referencias

- Khalili, H., S. S. M. Chan, P. Lochhead, A. N. Ananthakrishnan, A. R. Hart and A. T. Chan (2018). "The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **15**(9): 525-535.
- Khanna, R., B. Bressler, B. G. Levesque, G. Zou, L. W. Stitt, G. R. Greenberg, R. Panaccione, A. Bitton, P. Pare, S. Vermeire, G. D'Haens, D. MacIntosh, W. J. Sandborn, A. Donner, M. K. Vandervoort, J. C. Morris, B. G. Feagan and R. S. Investigators (2015). "Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial." *Lancet* **386**(10006): 1825-1834.
- Kim, B., J. H. Cheon, H. J. Moon, Y. R. Park, B. D. Ye, S. K. Yang, G. S. Seo, B. I. Jang, Y. S. Kim, J. S. Kim, D. S. Han, Y. H. Kim and W. H. Kim (2016). "Crohn's disease prognosis and early immunomodulator therapy: Results from the CONNECT study." *J Gastroenterol Hepatol* **31**(1): 126-132.
- Kirsner, J. B. (1997). "Crohn's disease: yesterday, today, and tomorrow." *Gastroenterology* **112**(3): 1028-1030.
- Klingberg, E., H. Strid, A. Stahl, A. Deminger, H. Carlsten, L. Ohman and H. Forsblad-d'Elia (2017). "A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis." *Arthritis Res Ther* **19**(1): 21.
- Knip, M., S. M. Virtanen, K. Seppa, J. Ilonen, E. Savilahti, O. Vaarala, A. Reunanen, K. Teramo, A. M. Hamalainen, J. Paronen, H. M. Dosch, T. Hakulinen, H. K. Akerblom and T. S. G. Finnish (2010). "Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity." *N Engl J Med* **363**(20): 1900-1908.
- Kolfenbach, J. R., K. D. Deane, L. A. Derber, C. O'Donnell, M. H. Weisman, J. H. Buckner, V. H. Gersuk, S. Wei, T. R. Mikuls, J. O'Dell, P. K. Gregersen, R. M. Keating, J. M. Norris and V. M. Holers (2009). "A prospective approach to investigating the natural history of preclinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA." *Arthritis Rheum* **61**(12): 1735-1742.
- Kotze, P. G., F. E. Underwood, A. Damiao, J. G. P. Ferraz, R. Saad-Hossne, M. Toro, B. Iade, F. Bosques-Padilla, F. V. Teixeira, F. Juliao-Banos, D. Simian, S. Ghosh, R. Panaccione, S. C. Ng and G. G. Kaplan (2019). "Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean-a Systematic Review." *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- Krugliak Cleveland, N., D. T. Rubin, J. Hart, C. R. Weber, K. Meckel, A. L. Tran, A. S. Aelvoet, I. Pan, A. Gonsalves, J. N. Gaetano, K. M. Williams, K. Wroblewski, B. Jabri and J. Pekow (2018). "Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis

- Frequently Have Subclinical Inflammation in the Proximal Colon." *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**(1): 68-74.
- Kugathasan, S., L. A. Denson, T. D. Walters, M. O. Kim, U. M. Marigorta, M. Schirmer, K. Mondal, C. Liu, A. Griffiths, J. D. Noe, W. V. Crandall, S. Snapper, S. Rabizadeh, J. R. Rosh, J. M. Shapiro, S. Guthery, D. R. Mack, R. Kellermayer, M. D. Kappelman, S. Steiner, D. E. Moulton, D. Keljo, S. Cohen, M. Oliva-Hemker, M. B. Heyman, A. R. Otley, S. S. Baker, J. S. Evans, B. S. Kirschner, A. S. Patel, D. Ziring, B. C. Trapnell, F. A. Sylvester, M. C. Stephens, R. N. Baldassano, J. F. Markowitz, J. Cho, R. J. Xavier, C. Huttenhower, B. J. Aronow, G. Gibson, J. S. Hyams and M. C. Dubinsky (2017). "Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study." *Lancet* **389**(10080): 1710-1718.
- Kugathasan, S., S. L. Werlin, A. Martinez, M. T. Rivera, J. B. Heikenen and D. G. Binion (2000). "Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease." *Am J Gastroenterol* **95**(11): 3189-3194.
- Kump, P., P. Wurm, H. P. Grochenig, H. Wenzl, W. Petritsch, B. Halwachs, M. Wagner, V. Stadlbauer, A. Eherer, K. M. Hoffmann, A. Deutschmann, G. Reicht, L. Reiter, P. Slawitsch, G. Gorkiewicz and C. Hogenauer (2018). "The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis." *Aliment Pharmacol Ther* **47**(1): 67-77.
- Kwak, M. S., D. H. Kim, S. J. Park, T. I. Kim, S. P. Hong, W. H. Kim and J. H. Cheon (2014). "Efficacy of early immunomodulator therapy on the outcomes of Crohn's disease." *BMC Gastroenterol* **14**: 85.
- Lakatos, L., L. S. Kiss, G. David, T. Pandur, Z. Erdelyi, G. Mester, M. Balogh, I. Szipocs, C. Molnar, E. Komaromi and P. Laszlo Lakatos (2011). "Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006." *Inflammatory Bowel Diseases* **17**(12): 2558-2565.
- Lakatos, P. L., T. Szamosi and L. Lakatos (2007). "Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly?" *World J Gastroenterol* **13**(46): 6134-6139.
- Langholz, E., P. Munkholm, M. Davidsen, O. H. Nielsen and V. Binder (1996). "Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors." *Scand J Gastroenterol* **31**(3): 260-266.
- Lard, L. R., H. Visser, I. Speyer, I. E. vander Horst-Bruinsma, A. H. Zwinderman, F. C. Breedveld and J. M. Hazes (2001). "Early versus delayed treatment in patients with

- recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies." *Am J Med* **111**(6): 446-451.
- Lassen, K. G., P. Kuballa, K. L. Conway, K. K. Patel, C. E. Becker, J. M. Peloquin, E. J. Villablanca, J. M. Norman, T. C. Liu, R. J. Heath, M. L. Becker, L. Fagbami, H. Horn, J. Mercer, O. H. Yilmaz, J. D. Jaffe, A. F. Shamji, A. K. Bhan, S. A. Carr, M. J. Daly, H. W. Virgin, S. L. Schreiber, T. S. Stappenbeck and R. J. Xavier (2014). "Atg16L1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense." *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**(21): 7741-7746.
- Lassen, K. G. and R. J. Xavier (2017). "Genetic control of autophagy underlies pathogenesis of inflammatory bowel disease." *Mucosal Immunol* **10**(3): 589-597.
- Latella, G., R. Caprilli and S. Travis (2011). "In favour of early surgery in Crohn's disease: a hypothesis to be tested." *J Crohns Colitis* **5**(1): 1-4.
- Leirisalo-Repo, M., U. Turunen, S. Stenman, P. Helenius and K. Seppala (1994). "High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy." *Arthritis Rheum* **37**(1): 23-31.
- Lennard-Jones, J. E. (1989). "Classification of inflammatory bowel disease." *Scand J Gastroenterol Suppl* **170**: 2-6; discussion 16-19.
- Lepage, P., R. Hasler, M. E. Spehlmann, A. Rehman, A. Zvirbliene, A. Begun, S. Ott, L. Kupcinkas, J. Dore, A. Raedler and S. Schreiber (2011). "Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis." *Gastroenterology* **141**(1): 227-236.
- Levine, B., N. Mizushima and H. W. Virgin (2011). "Autophagy in immunity and inflammation." *Nature* **469**(7330): 323-335.
- Li, D., T. Haritunians, C. Landers, A. A. Potdar, S. Yang, H. Huang, L. P. Schumm, M. Daly, S. R. Targan and D. P. B. McGovern (2018). "Late-Onset Crohn's Disease Is A Subgroup Distinct in Genetic and Behavioral Risk Factors With UC-Like Characteristics." *Inflamm Bowel Dis* **24**(11): 2413-2422.
- Li, J., N. Chen, D. Wang, J. Zhang and X. Gong (2018). "Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis." *Medicine (Baltimore)* **97**(46): e12662.
- Lichtenstein, G. R., A. C. Barrett, E. Bortey, C. Paterson and W. P. Forbes (2014). "Long-term safety and tolerability of once-daily mesalamine granules in the maintenance of remission of ulcerative colitis." *Inflamm Bowel Dis* **20**(8): 1399-1406.
- Lim, M. L. and M. R. Wallace (2004). "Infectious diarrhea in history." *Infect Dis Clin North Am* **18**(2): 261-274.

- Llewellyn, S. R., G. J. Britton, E. J. Contijoch, O. H. Vennaro, A. Mortha, J. F. Colombel, A. Grinspan, J. C. Clemente, M. Merad and J. J. Faith (2018). "Interactions Between Diet and the Intestinal Microbiota Alter Intestinal Permeability and Colitis Severity in Mice." *Gastroenterology* **154**(4): 1037-1046 e1032.
- Lo, B., M. K. Vester-Andersen, I. Vind, M. Prosberg, M. Dubinsky, C. A. Siegel, F. Bendtsen and J. Burisch (2018). "Changes in Disease Behaviour and Location in Patients With Crohn's Disease After Seven Years of Follow-Up: A Danish Population-based Inception Cohort." *Journal of Crohn's and Colitis* **12**(3): 265-272.
- Lochhead, P., H. Khalili, A. N. Ananthakrishnan, J. M. Richter and A. T. Chan (2016). "Association Between Circulating Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 and Risk of Inflammatory Bowel Disease." *Clin Gastroenterol Hepatol* **14**(6): 818-824 e816.
- Ma, C., C. L. Beilman, V. W. Huang, D. K. Fedorak, K. Wong, K. I. Kroeker, L. A. Dieleman, B. P. Halloran and R. N. Fedorak (2016). "Similar Clinical and Surgical Outcomes Achieved with Early Compared to Late Anti-TNF Induction in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis: A Retrospective Cohort Study." *Can J Gastroenterol Hepatol* **2016**: 2079582.
- Machold, K. P., R. Landewe, J. S. Smolen, T. A. Stamm, D. M. van der Heijde, K. N. Verpoort, K. Brickmann, J. Vazquez-Mellado, D. E. Karateev, F. C. Breedveld, P. Emery and T. W. Huizinga (2010). "The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis." *Ann Rheum Dis* **69**(3): 495-502.
- Maconi, G., L. Orlandini, A. K. Asthana, R. Sciurti, F. Furfaro, C. Bezzio and R. de Franchis (2015). "The impact of symptoms, irritable bowel syndrome pattern and diagnostic investigations on the diagnostic delay of Crohn's disease: A prospective study." *Dig Liver Dis* **47**(8): 646-651.
- Magro, F., P. Gionchetti, R. Eliakim, S. Ardizzone, A. Armuzzi, M. Barreiro-de Acosta, J. Burisch, K. B. Gecse, A. L. Hart, P. Hindryckx, C. Langner, J. K. Limdi, G. Pellino, E. Zagorowicz, T. Raine, M. Harbord, F. Rieder, C. s. European and O. Colitis (2017). "Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders." *J Crohns Colitis* **11**(6): 649-670.
- Magro, F., C. Langner, A. Driessen, A. Ensari, K. Geboes, G. J. Mantzaris, V. Villanacci, G. Becheanu, P. Borralho Nunes, G. Cathomas, W. Fries, A. Jouret-Mourin, C. Mescoli, G. de Petris, C. A. Rubio, N. A. Shepherd, M. Vieth, R. Eliakim, P. European Society of,

## Referencias

- C. s. European and O. Colitis (2013). "European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease." *J Crohns Colitis* **7**(10): 827-851.
- Maloy, K. J. and F. Powrie (2011). "Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease." *Nature* **474**(7351): 298-306.
- Manning, R. J. and C. Lewis, Jr. (1986). "Inflammatory ileal polyps in Crohn's disease presenting as refractory iron deficiency anemia." *Gastrointest Endosc* **32**(2): 122.
- Mañosa, M., M. Calafat, R. de Francisco, C. Garcia, M. J. Casanova, P. Huelin, M. Calvo, J. Tosca, L. Fernandez-Salazar, C. Arajol, Y. Zabana, G. Bastida, J. Hinojosa, L. Marquez, M. Barreiro-de-Acosta, X. Calvet, D. Monfort, M. R. Gomez-Garcia, E. Rodriguez, J. M. Huguet, M. Rojas-Feria, D. Hervias, R. Atienza, D. Busquets, E. Zapata, C. Duenas, M. Charro, F. J. Martinez-Cerezo, R. Plaza, J. M. Vazquez, J. P. Gisbert, F. Canete, E. Cabre, E. Domenech and Geteccu (2018). "Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study." *Aliment Pharmacol Ther* **47**(5): 605-614.
- Markowitz, J. (2014). "Can we change the natural history of Crohn's disease with early immunomodulation?" *Dig Dis* **32**(4): 345-350.
- Markowitz, J., K. Grancher, N. Kohn, M. Lesser and F. Daum (2000). "A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease." *Gastroenterology* **119**(4): 895-902.
- Martinez, C., M. Antolin, J. Santos, A. Torrejon, F. Casellas, N. Borrueal, F. Guarner and J. R. Malagelada (2008). "Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission." *Am J Gastroenterol* **103**(3): 643-648.
- Mashimo, H., D. C. Wu, D. K. Podolsky and M. C. Fishman (1996). "Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor." *Science* **274**(5285): 262-265.
- Matusiewicz, K., B. Iwanczak and M. Matusiewicz (2018). "Th9 lymphocytes and functions of interleukin 9 with the focus on IBD pathology." *Adv Med Sci* **63**(2): 278-284.
- May, G. R., L. R. Sutherland and J. B. Meddings (1993). "Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease?" *Gastroenterology* **104**(6): 1627-1632.
- Mayberry, J. F., K. C. Ballantyne, J. D. Hardcastle, C. Mangham and G. Pye (1989). "Epidemiological study of asymptomatic inflammatory bowel disease: the identification of cases during a screening programme for colorectal cancer." *Gut* **30**(4): 481-483.



- McClain, M. T., L. D. Heinlen, G. J. Dennis, J. Roebuck, J. B. Harley and J. A. James (2005). "Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry." *Nat Med* **11**(1): 85-89.
- McGovern, D. P., S. Kugathasan and J. H. Cho (2015). "Genetics of Inflammatory Bowel Diseases." *Gastroenterology* **149**(5): 1163-1176 e1162.
- Mei, L., S. R. Targan, C. J. Landers, D. Dutridge, A. Ippoliti, E. A. Vasiliauskas, K. A. Papadakis, P. R. Fleshner, J. I. Rotter and H. Yang (2006). "Familial expression of anti-Escherichia coli outer membrane porin C in relatives of patients with Crohn's disease." *Gastroenterology* **130**(4): 1078-1085.
- Michielan, A., D. Basso, M. Martinato, S. Pathak, A. Banerjee, L. Oliva, M. Plebani, G. C. Sturniolo and R. D'Inca (2013). "Increased antibody response to microbial antigens in patients with Crohn's disease and their unaffected first-degree relatives." *Dig Liver Dis* **45**(11): 894-898.
- Moayyedi, P., M. G. Surette, P. T. Kim, J. Libertucci, M. Wolfe, C. Onischi, D. Armstrong, J. K. Marshall, Z. Kassam, W. Reinisch and C. H. Lee (2015). "Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial." *Gastroenterology* **149**(1): 102-109.e106.
- Moller, F. T., V. Andersen, J. Wohlfahrt and T. Jess (2015). "Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011." *Am J Gastroenterol* **110**(4): 564-571.
- Molodecky, N. A., I. S. Soon, D. M. Rabi, W. A. Ghali, M. Ferris, G. Chernoff, E. I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, H. W. Barkema and G. G. Kaplan (2012). "Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review." *Gastroenterology* **142**(1): 46-54 e42; quiz e30.
- Montalto, M., V. Curigliano, L. Santoro, A. Armuzzi, G. Cammarota, M. Covino, M. C. Mentella, F. Ancarani, R. Manna, A. Gasbarrini and G. Gasbarrini (2007). "Fecal calprotectin in first-degree relatives of patients with ulcerative colitis." *Am J Gastroenterol* **102**(1): 132-136.
- Moore, M., E. Eiseman, G. Fisher, S. S. Olmsted, P. R. Sama and J. A. Zambrano (2012). "Harnessing Full Value from the DoD Serum Repository and the Defense Medical Surveillance System." *Rand Health Q* **2**(2): 3.
- Moum, B., A. Ekblom, M. H. Vatn and K. Elgjo (1999). "Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time." *Am J Gastroenterol* **94**(6): 1564-1569.
- Mullin, G. E., Z. R. Maycon, L. Braun-Elwert, R. Cerchia, S. P. James, S. Katz, G. S. Weissman, M. J. McKinley and S. E. Fisher (1996). "Inflammatory bowel disease mucosal

- biopsies have specialized lymphokine mRNA profiles." *Inflamm Bowel Dis* **2**(1): 16-26.
- Murthy, S. K., J. Begum, E. I. Benchimol, C. N. Bernstein, G. G. Kaplan, J. D. McCurdy, H. Singh, L. Targownik and M. Taljaard (2019). "Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study." *Gut*.
- Nahon, S., P. Lahmek, B. Lesgourgues, C. Poupardin, S. Chaussade, L. Peyrin-Biroulet and V. Abitbol (2014). "Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients." *Journal of Crohn's and Colitis* **8**(9): 964-969.
- Nahon, S., P. Lahmek, T. Paupard, B. Lesgourgues, S. Chaussade, L. Peyrin-Biroulet and V. Abitbol (2016). "Diagnostic Delay Is Associated with a Greater Risk of Early Surgery in a French Cohort of Crohn's Disease Patients." *Dig Dis Sci* **61**(11): 3278-3284.
- Nakarai, A., J. Kato, S. Hiraoka, M. Kuriyama, M. Akita, T. Hirakawa, H. Okada and K. Yamamoto (2013). "Evaluation of mucosal healing of ulcerative colitis by a quantitative fecal immunochemical test." *Am J Gastroenterol* **108**(1): 83-89.
- Nanto-Salonen, K., A. Kupila, S. Simell, H. Siljander, T. Salonsaari, A. Hekkala, S. Korhonen, R. Erkkola, J. I. Sipila, L. Haavisto, M. Siltala, J. Tuominen, J. Hakalax, H. Hyoty, J. Ilonen, R. Veijola, T. Simell, M. Knip and O. Simell (2008). "Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial." *Lancet* **372**(9651): 1746-1755.
- Ng, S. C. and A. N. Ananthakrishnan (2019). "New approaches along the IBD course: diet, tight control and stem cells." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **16**(2): 82-84.
- Ng, S. C., H. Y. Shi, N. Hamidi, F. E. Underwood, W. Tang, E. I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, J. C. Y. Wu, F. K. L. Chan, J. J. Y. Sung and G. G. Kaplan (2018). "Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies." *Lancet* **390**(10114): 2769-2778.
- Ng, S. C., Z. Zeng, O. Niewiadomski, W. Tang, S. Bell, M. A. Kamm, P. Hu, H. J. de Silva, M. A. Niriella, W. S. Udara, D. Ong, K. L. Ling, C. J. Ooi, I. Hilmi, K. Lee Goh, Q. Ouyang, Y. F. Wang, K. Wu, X. Wang, P. Pisespongsa, S. Manatsathit, S. Aniwaniwan, J. Limsrivilai, J. Gunawan, M. Simadibrata, M. Abdullah, S. W. Tsang, F. H. Lo, A. J. Hui, C. M. Chow, H. H. Yu, M. F. Li, K. K. Ng, J. Y. Ching, V. Chan, J. C. Wu, F. K. Chan, M. Chen, J. J. Sung, C. s. Asia-Pacific and G. Colitis Epidemiology Study (2016). "Early Course of

- Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia." *Gastroenterology* **150**(1): 86-95 e83; quiz e13-84.
- Nuij, V., G. M. Fuhler, A. J. Edel, R. J. Ouwendijk, M. C. Rijk, R. Beukers, R. Quispel, A. J. van Tilburg, T. J. Tang, H. Smalbraak, K. F. Bruin, F. Lindenburg, L. Peyrin-Biroulet, C. J. van der Woude and I. B. D. G. Dutch Delta (2015). "Benefit of Earlier Anti-TNF Treatment on IBD Disease Complications?" *J Crohns Colitis* **9**(11): 997-1003.
- Nunes, T., M. J. Etchevers, V. Garcia-Sanchez, D. Ginard, E. Marti, M. Barreiro-de Acosta, F. Gomollon, M. Arroyo, G. Bastida, B. Gonzalez, D. Monfort, E. Garcia-Planella, C. Figueroa, J. Panes and M. Sans (2016). "Impact of Smoking Cessation on the Clinical Course of Crohn's Disease Under Current Therapeutic Algorithms: A Multicenter Prospective Study." *Am J Gastroenterol* **111**(3): 411-419.
- Nunez, F. P., P. R. Quera and F. Gomollon (2019). "Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation." *Gastroenterol Hepatol* **42**(5): 316-325.
- Odes, H. S., A. Fich, S. Reif, A. Halak, A. Lavy, D. Keter, R. Eliakim, J. Paz, E. Broide, Y. Niv, Y. Ron, Y. Villa, N. Arber and T. Gilat (2001). "Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis." *Dig Dis Sci* **46**(8): 1717-1721.
- Oh, E. H., K. Oh, M. Han, H. Seo, K. Chang, S. H. Lee, G. U. Kim, E. M. Song, M. Seo, H. S. Lee, S. W. Hwang, S. H. Park, D. H. Yang, K. J. Kim, J. S. Byeon, S. J. Myung, S. K. Yang and B. D. Ye (2017). "Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors." *PLoS One* **12**(5): e0177479.
- Opstelten, J. L., R. M. J. Beelen, M. Leenders, G. Hoek, B. Brunekreef, F. D. M. van Schaik, P. D. Siersema, K. T. Eriksen, O. Raaschou-Nielsen, A. Tjonneland, K. Overvad, M. C. Boutron-Ruault, F. Carbonnel, K. de Hoogh, T. J. Key, R. Luben, S. S. M. Chan, A. R. Hart, H. B. Bueno-de-Mesquita and B. Oldenburg (2016). "Exposure to Ambient Air Pollution and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A European Nested Case-Control Study." *Dig Dis Sci* **61**(10): 2963-2971.
- Oresic, M., S. Simell, M. Sysi-Aho, K. Nanto-Salonen, T. Seppanen-Laakso, V. Parikka, M. Katajamaa, A. Hekkala, I. Mattila, P. Keskinen, L. Yetukuri, A. Reinikainen, J. Lahde, T. Suortti, J. Hakalax, T. Simell, H. Hyoty, R. Veijola, J. Ilonen, R. Lahesmaa, M. Knip and O. Simell (2008). "Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes." *J Exp Med* **205**(13): 2975-2984.

- Ostgard, R. D., B. W. Deleuran, M. Y. Dam, I. T. Hansen, A. G. Jurik and H. Glerup (2018). "Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis." *Scand J Rheumatol* **47**(1): 48-55.
- Ott, S. J., M. Musfeldt, D. F. Wenderoth, J. Hampe, O. Brant, U. R. Folsch, K. N. Timmis and S. Schreiber (2004). "Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease." *Gut* **53**(5): 685-693.
- Ouellette, A. J. (2010). "Paneth cells and innate mucosal immunity." *Curr Opin Gastroenterol* **26**(6): 547-553.
- Panaccione, R., S. Ghosh, S. Middleton, J. R. Marquez, B. B. Scott, L. Flint, H. J. van Hoogstraten, A. C. Chen, H. Zheng, S. Danese and P. Rutgeerts (2014). "Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis." *Gastroenterology* **146**(2): 392-400 e393.
- Panchal, H., M. Wagner, M. Chatterji, B. Taouli, R. McBride, J. R. Patterson, R. Ungaro, M. Dubinsky, J. Cho and D. B. Sachar (2019). "Earlier Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy of Crohn's Disease Correlates with Slower Progression of Bowel Damage." *Dig Dis Sci*.
- Panes, J., A. Lopez-Sanroman, F. Bermejo, V. Garcia-Sanchez, M. Esteve, Y. Torres, E. Domenech, M. Piqueras, M. Gomez-Garcia, A. Gutierrez, C. Taxonera, M. Sans and A. S. Group (2013). "Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease." *Gastroenterology* **145**(4): 766-774 e761.
- Paramsothy, S., M. A. Kamm, N. O. Kaakoush, A. J. Walsh, J. van den Bogaerde, D. Samuel, R. W. L. Leong, S. Connor, W. Ng, R. Paramsothy, W. Xuan, E. Lin, H. M. Mitchell and T. J. Borody (2017). "Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial." *Lancet* **389**(10075): 1218-1228.
- Parian, A., B. Limketkai, J. Koh, S. R. Brant, A. Bitton, J. H. Cho, R. H. Duerr, D. P. McGovern, D. D. Proctor, M. D. Regueiro, J. D. Rioux, P. Schumm, K. D. Taylor, M. S. Silverberg, A. H. Steinhart, R. Hernaez and M. Lazarev (2017). "Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: results from a large cohort and meta-analysis." *Gut* **66**(8): 1390-1397.
- Pariante, B., J. Y. Mary, S. Danese, Y. Chowers, P. De Cruz, G. D'Haens, E. V. Loftus, Jr., E. Louis, J. Panes, J. Scholmerich, S. Schreiber, M. Vecchi, J. Branche, D. Bruining, G. Fiorino, M. Herzog, M. A. Kamm, A. Klein, M. Lewin, P. Meunier, I. Ordas, U. Strauch, G. E. Tontini, A. M. Zagdanski, C. Bonifacio, J. Rimola, M. Nachury, C. Leroy, W. Sandborn, J. F. Colombel and J. Cosnes (2015). "Development of the Lemann index

- to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease." *Gastroenterology* **148**(1): 52-63 e53.
- Park, S. H., E. V. Loftus, Jr. and S. K. Yang (2014). "Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis." *Dig Dis Sci* **59**(9): 2050-2057.
- Park, S. K., B. K. Ye, S. K. Yang, S. O. Kim, J. Kim, J. W. Kim, S. H. Park, D. H. Yang, K. Jung, K. J. Kim, J. S. Byeon, S. J. Myung and J. H. Kim (2014). "Clinical features and course of ulcerative colitis diagnosed in asymptomatic subjects." *Journal of Crohn's and Colitis* **8**(10): 1254-1260.
- Parks, A. G., P. H. Gordon and J. D. Hardcastle (1976). "A classification of fistula-in-ano." *Br J Surg* **63**(1): 1-12.
- Parragi, L., N. Fournier, J. Zeitz, M. Scharl, T. Greuter, P. Schreiner, B. Misselwitz, E. Safroneeva, A. M. Schoepfer, S. R. Vavricka, G. Rogler, L. Biedermann and I. B. D. C. S. G. Swiss (2018). "Colectomy Rates in Ulcerative Colitis are Low and Decreasing: 10-year Follow-up Data From the Swiss IBD Cohort Study." *J Crohns Colitis* **12**(7): 811-818.
- Peeters, M., B. Geypens, D. Claus, H. Nevens, Y. Ghoo, G. Verbeke, F. Baert, S. Vermeire, R. Vlietinck and P. Rutgeerts (1997). "Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease." *Gastroenterology* **113**(3): 802-807.
- Petri, M., A. M. Orbai, G. S. Alarcon, C. Gordon, J. T. Merrill, P. R. Fortin, I. N. Bruce, D. Isenberg, D. J. Wallace, O. Nived, G. Sturfelt, R. Ramsey-Goldman, S. C. Bae, J. G. Hanly, J. Sanchez-Guerrero, A. Clarke, C. Aranow, S. Manzi, M. Urowitz, D. Gladman, K. Kalunian, M. Costner, V. P. Werth, A. Zoma, S. Bernatsky, G. Ruiz-Irastorza, M. A. Khamashta, S. Jacobsen, J. P. Buyon, P. Maddison, M. A. Dooley, R. F. van Vollenhoven, E. Ginzler, T. Stoll, C. Peschken, J. L. Jorizzo, J. P. Callen, S. S. Lim, B. J. Fessler, M. Inanc, D. L. Kamen, A. Rahman, K. Steinsson, A. G. Franks, Jr., L. Sigler, S. Hameed, H. Fang, N. Pham, R. Brey, M. H. Weisman, G. McGwin, Jr. and L. S. Magder (2012). "Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus." *Arthritis Rheum* **64**(8): 2677-2686.
- Peyrin-Biroulet, L., V. Billioud, G. D'Haens, R. Panaccione, B. Feagan, J. Panes, S. Danese, S. Schreiber, H. Ogata, T. Hibi, P. D. Higgins, L. Beaugerie, Y. Chowers, E. Louis, F. Steinwurz, W. Reinisch, P. Rutgeerts, J. F. Colombel, S. Travis and W. J. Sandborn (2012). "Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process." *Am J Gastroenterol* **107**(12): 1770-1776.

## Referencias

- Peyrin-Biroulet, L., V. Jairath, D. Wright, A. Lloyd, D. D Demuth, S. Campbell-Hill and P. S. Dulai (2018). Defining "early disease" in inflammatory bowel disease: the results of a systematic literature review. UEG Week 2018. Wien.
- Peyrin-Biroulet, L., E. V. Loftus, Jr., J. F. Colombel and W. J. Sandborn (2010). "Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials." *Gut* **59**(2): 141-147.
- Pham, M., S. T. Leach, D. A. Lemberg and A. S. Day (2010). "Subclinical intestinal inflammation in siblings of children with Crohn's disease." *Dig Dis Sci* **55**(12): 3502-3507.
- Pinczowski, D., A. Ekbom, J. Baron, J. Yuen and H. O. Adami (1994). "Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study." *Gastroenterology* **107**(1): 117-120.
- Podolsky, D. K. and K. J. Isselbacher (1984). "Glycoprotein composition of colonic mucosa. Specific alterations in ulcerative colitis." *Gastroenterology* **87**(5): 991-998.
- Porter, C. K., M. S. Riddle, R. L. Gutierrez, F. Princen, R. Strauss, S. E. Telesco, J. Torres, R. S. Choung, R. M. Laird, F. Leon, J. F. Colombel, J. A. Murray and P. s. team (2019). "Cohort profile of the PRoteomic Evaluation and Discovery in an IBD Cohort of Tri-service Subjects (PREDICTS) study: Rationale, organization, design, and baseline characteristics." *Contemp Clin Trials Commun* **14**: 100345.
- Poullis, A., R. Foster, A. Shetty, M. K. Fagerhol and M. A. Mendall (2004). "Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13**(2): 279-284.
- Probert, C. S., V. Jayanthi, D. Pinder, A. C. Wicks and J. F. Mayberry (1992). "Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire." *Gut* **33**(5): 687-693.
- Reich, K. M., H. J. Chang, A. Rezaie, H. Wang, K. J. Goodman, G. G. Kaplan, L. W. Svenson, G. Lees, R. N. Fedorak and K. I. Kroeker (2014). "The incidence rate of colectomy for medically refractory ulcerative colitis has declined in parallel with increasing anti-TNF use: a time-trend study." *Aliment Pharmacol Ther* **40**(6): 629-638.
- Ricciuto, A., J. Fish, N. Carman, T. D. Walters, P. C. Church, B. E. Hansen, E. Crowley, I. Siddiqui, G. C. Nguyen, B. M. Kamath and A. M. Griffiths (2018). "Symptoms Do Not Correlate With Findings From Colonoscopy in Children With Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis." *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**(7): 1098-1105 e1091.
- Rieder, F. and C. Fiocchi (2009). "Intestinal fibrosis in IBD--a dynamic, multifactorial process." *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **6**(4): 228-235.

- Riley, S. A., V. Mani, M. J. Goodman, S. Dutt and M. E. Herd (1991). "Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean?" *Gut* **32**(2): 174-178.
- Roberts, C. L., S. L. Rushworth, E. Richman and J. M. Rhodes (2013). "Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease." *J Crohns Colitis* **7**(4): 338-341.
- Roda, G., N. Narula, R. Pinotti, A. Skamnelos, K. H. Katsanos, R. Ungaro, J. Burisch, J. Torres and J. F. Colombel (2017). "Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis." *Aliment Pharmacol Ther* **45**(12): 1481-1492.
- Rodriguez-Lago, I. and M. Barreiro-de Acosta (2019). "Short Disease Duration Does Not Always Indicate Early Crohn's Disease." *Clin Gastroenterol Hepatol* **17**(8): 1646.
- Rodriguez-Lago, I., O. Merino, I. Azagra, A. Maiz, E. Zapata, R. Higuera, I. Montalvo, M. Fernandez-Calderon, P. Arriba, J. Carrascosa, A. Iriarte, I. Portillo, U. Aguirre, M. Barreiro-de Acosta, M. Munoz-Navas and J. L. Cabriada (2018). "Characteristics and Progression of Preclinical Inflammatory Bowel Disease." *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**(9): 1459-1466.
- Rogler, G. and S. Vavricka (2015). "Exposome in IBD: recent insights in environmental factors that influence the onset and course of IBD." *Inflamm Bowel Dis* **21**(2): 400-408.
- Rolhion, N. and A. Darfeuille-Michaud (2007). "Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease." *Inflamm Bowel Dis* **13**(10): 1277-1283.
- Ronnbom, A., T. Holmstrom, H. Tanghoj, U. Karlbom, M. Thorn and D. Sjoberg (2016). "Low colectomy rate five years after diagnosis of ulcerative colitis. Results from a prospective population-based cohort in Sweden (ICURE) diagnosed during 2005-2009." *Scand J Gastroenterol* **51**(11): 1339-1344.
- Rosenberg, L., G. O. Lawlor, T. Zenlea, J. D. Goldsmith, A. Gifford, K. R. Falchuk, J. L. Wolf, A. S. Cheifetz, S. C. Robson and A. C. Moss (2013). "Predictors of endoscopic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission." *Inflamm Bowel Dis* **19**(4): 779-784.
- Rosenberg, L., K. S. Nanda, T. Zenlea, A. Gifford, G. O. Lawlor, K. R. Falchuk, J. L. Wolf, A. S. Cheifetz, J. D. Goldsmith and A. C. Moss (2013). "Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission." *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **11**(8): 991-996.
- Rossen, N. G., S. Fuentes, M. J. van der Spek, J. G. Tijssen, J. H. Hartman, A. Duflou, M. Lowenberg, G. R. van den Brink, E. M. Mathus-Vliegen, W. M. de Vos, E. G.

- Zoetendal, G. R. D'Haens and C. Y. Ponsioen (2015). "Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis." *Gastroenterology* **149**(1): 110-118.e114.
- Rua-Figueroa, I., P. Richi, F. J. Lopez-Longo, M. Galindo, J. Calvo-Alen, A. Olive-Marques, E. Loza-Santamaria, S. P. Vicente, C. Erausquin, E. Tomero, L. Horcada, E. Uriarte, A. Sanchez-Atrio, J. Rosas, C. Montilla, A. Fernandez-Nebro, M. Rodriguez-Gomez, P. Vela, R. Blanco, M. Freire, L. Silva, E. Diez-Alvarez, M. Ibanez-Barcelo, A. Zea, J. Narvaez, V. Martinez-Taboada, J. L. Marenco, M. F. de Castro, O. Fernandez-Berrizbeitia, J. A. Hernandez-Beriain, M. Gantes, B. Hernandez-Cruz, J. J. Perez-Venegas, A. Pecondon, C. Marras, P. Carreira, G. Bonilla, V. Torrente, I. Castellvi, J. Alegre, M. Moreno, E. Raya, P. G. de la Pena, T. Vazquez, A. Aguirre, V. Quevedo, J. M. Pego-Reigosa and S. E. R. Eas (2015). "Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences." *Medicine (Baltimore)* **94**(1): e267.
- Rubertone, M. V. and J. F. Brundage (2002). "The Defense Medical Surveillance System and the Department of Defense serum repository: glimpses of the future of public health surveillance." *Am J Public Health* **92**(12): 1900-1904.
- Rubio, C. A., A. Orrego, G. Nesi and Y. Finkel (2007). "Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis." *J Clin Pathol* **60**(11): 1268-1272.
- Safroneeva, E., S. Vavricka, N. Fournier, F. Seibold, C. Mottet, A. Nydegger, J. Ezri, A. Straumann, G. Rogler, A. M. Schoepfer and I. B. D. C. S. G. Swiss (2015). "Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients." *Aliment Pharmacol Ther* **42**(5): 540-548.
- Sahami, S., M. E. Wildenberg, L. Koens, G. Doherty, S. Martin, G. D'Haens, G. Cullen, W. A. Bemelman, D. Winter and C. J. Buskens (2019). "Appendectomy for Therapy-Refractory Ulcerative Colitis Results in Pathological Improvement of Colonic Inflammation: Short-Term Results of the PASSION Study." *J Crohns Colitis* **13**(2): 165-171.
- Sakata, T., Y. Niwa, H. Goto, Y. Hirooka, T. Hayakawa, N. Ohmiya and S. Kobayashi (2001). "Asymptomatic inflammatory bowel disease with special reference to ulcerative colitis in apparently healthy persons." *American Journal of Gastroenterology* **96**(3): 735-739.



- Sandborn, W. J., V. W. Fazio, B. G. Feagan, S. B. Hanauer and C. American Gastroenterological Association Clinical Practice (2003). "AGA technical review on perianal Crohn's disease." *Gastroenterology* **125**(5): 1508-1530.
- Sanz Sanz, J., X. Juanola Roura, D. Seoane-Mato, M. Montoro, F. Gomollon and P. Grupo de Trabajo del proyecto (2018). "Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology." *Gastroenterol Hepatol* **41**(1): 54-62.
- Sarlos, P., E. Kovesdi, L. Magyari, Z. Banfai, A. Szabo, A. Javorhazy and B. Melegh (2014). "Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature." *World J Gastrointest Pathophysiol* **5**(3): 304-321.
- Satsangi, J., M. S. Silverberg, S. Vermeire and J. F. Colombel (2006). "The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications." *Gut* **55**(6): 749-753.
- Schoepfer, A. and S. Vavricka (2015). "The 'Red Flag Instrument' for Early Detection of Crohn's Disease: Is it ready for Clinical Practice?" *J Crohns Colitis* **9**(8): 597-598.
- Schoepfer, A. M., M. A. Dehlavi, N. Fournier, E. Safroneeva, A. Straumann, V. Pittet, L. Peyrin-Biroulet, P. Michetti, G. Rogler, S. R. Vavricka and I. B. D. C. S. Group (2013). "Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate." *Am J Gastroenterol* **108**(11): 1744-1753; quiz 1754.
- Schreiber, S., W. Reinisch, J. F. Colombel, W. J. Sandborn, D. W. Hommes, A. M. Robinson, B. Huang, K. G. Lomax and P. F. Pollack (2013). "Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease." *J Crohns Colitis* **7**(3): 213-221.
- Schroeder, K. W., W. J. Tremaine and D. M. Ilstrup (1987). "Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study." *N Engl J Med* **317**(26): 1625-1629.
- Schumacher, G., B. Kollberg and B. Sandstedt (1994). "A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation." *Scand J Gastroenterol* **29**(4): 318-332.
- Scott, J., U. Nosegbe, R. Butcher, A. Abbassi, R. Prudham, R. George and J. Limdi (2016). Incidental diagnosis of inflammatory bowel disease in a British bowel cancer-screening cohort: 6-year clinical outcome of the first reported cohort. European Crohn's and Colitis Organisation, Amsterdam.

- Sendid, B., J. F. Quinton, G. Charrier, O. Goulet, A. Cortot, B. Grandbastien, D. Poulain and J. F. Colombel (1998). "Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease." *Am J Gastroenterol* **93**(8): 1306-1310.
- Shi, H. Y., F. K. L. Chan, A. W. H. Chan, A. Higashimori, M. Kyaw, J. Y. L. Ching, A. K. C. Luk, S. H. Wong, J. C. Y. Wu, J. J. Y. Sung and S. C. Ng (2017). "Accuracy of Faecal Immunochemical Test to Predict Endoscopic and Histological Healing in Ulcerative Colitis: A Prospective Study Based on Validated Histological Scores." *J Crohns Colitis* **11**(9): 1071-1077.
- Silman, A. J., E. Hennessy and B. Ollier (1992). "Incidence of rheumatoid arthritis in a genetically predisposed population." *Br J Rheumatol* **31**(6): 365-368.
- Simondi, D., G. Mengozzi, S. Betteto, R. Bonardi, R. P. Ghignone, S. Fagoonee, R. Pellicano, C. Sguazzini, R. Pagni, M. Rizzetto and M. Astegiano (2008). "AntigliCAN antibodies as serological markers in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease." *Inflamm Bowel Dis* **14**(5): 645-651.
- Sjoberg, D., T. Holmstrom, M. Larsson, A. L. Nielsen, L. Holmquist, A. Ekblom and A. Ronnblom (2014). "Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year - results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009." *J Crohns Colitis* **8**(3): 215-222.
- Smids, C., C. S. Horjus Talabur Horje, S. Nierkens, J. Drylewicz, M. J. M. Groenen, P. J. Wahab and E. G. van Lochem (2017). "Candidate Serum Markers in Early Crohn's Disease: Predictors of Disease Course." *J Crohns Colitis* **11**(9): 1090-1100.
- Soderholm, J. D., G. Olaison, E. Lindberg, U. Hannestad, A. Vindels, C. Tysk, G. Jarnerot and R. Sjodahl (1999). "Different intestinal permeability patterns in relatives and spouses of patients with Crohn's disease: an inherited defect in mucosal defence?" *Gut* **44**(1): 96-100.
- Sokol, H., P. Seksik, J. P. Furet, O. Firmesse, I. Nion-Larmurier, L. Beaugerie, J. Cosnes, G. Corthier, P. Marteau and J. Dore (2009). "Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota." *Inflamm Bowel Dis* **15**(8): 1183-1189.
- Sokolove, J., R. Bromberg, K. D. Deane, L. J. Lahey, L. A. Derber, P. E. Chandra, J. D. Edison, W. R. Gilliland, R. J. Tibshirani, J. M. Norris, V. M. Holers and W. H. Robinson (2012). "Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis." *PLoS One* **7**(5): e35296.
- Solberg, I. C., I. Lygren, J. Jahnsen, E. Aadland, O. Hoie, M. Cvancarova, T. Bernklev, M. Henriksen, J. Sauar, M. H. Vatn, B. Moum and I. S. Group (2009). "Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study)." *Scand J Gastroenterol* **44**(4): 431-440.

- Somineni, H. K. and S. Kugathasan (2019). "The Microbiome in Patients With Inflammatory Diseases." *Clin Gastroenterol Hepatol* **17**(2): 243-255.
- Sorrentino, D. (2016). "Preclinical and Undiagnosed Crohn's Disease: The Submerged Iceberg." *Inflamm Bowel Dis* **22**(2): 476-486.
- Sorrentino, D., C. Avellini, M. Geraci, T. Dassopoulos, D. Zarifi, S. F. Vadala' di Prampero and G. Benevento (2014). "Tissue studies in screened first-degree relatives reveal a distinct Crohn's disease phenotype." *Inflamm Bowel Dis* **20**(6): 1049-1056.
- Sorrentino, D. and V. Q. Nguyen (2019). "Unexplained Symptoms and Hidden Inflammation in Patients With Crohn's Disease." *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- Sparks, J. A., M. D. Iversen, R. Miller Kroouze, T. G. Mahmoud, N. A. Triedman, S. S. Kalia, M. L. Atkinson, B. Lu, K. D. Deane, K. H. Costenbader, R. C. Green and E. W. Karlson (2014). "Personalized Risk Estimator for Rheumatoid Arthritis (PRE-RA) Family Study: rationale and design for a randomized controlled trial evaluating rheumatoid arthritis risk education to first-degree relatives." *Contemp Clin Trials* **39**(1): 145-157.
- Sparks, J. A., M. D. Iversen, Z. Yu, N. A. Triedman, M. G. Prado, R. Miller Kroouze, S. S. Kalia, M. L. Atkinson, E. A. Mody, S. M. Helfgott, D. J. Todd, P. F. Dellaripa, B. L. Bermas, K. H. Costenbader, K. D. Deane, B. Lu, R. C. Green and E. W. Karlson (2018). "Disclosure of Personalized Rheumatoid Arthritis Risk Using Genetics, Biomarkers, and Lifestyle Factors to Motivate Health Behavior Improvements: A Randomized Controlled Trial." *Arthritis Care Res (Hoboken)* **70**(6): 823-833.
- Srivastava, S., S. Kedia, S. Kumar, V. Pratap Mouli, R. Dhingra, V. Sachdev, V. Tiwari, L. Kurrey, R. Pradhan and V. Ahuja (2015). "Serum human trefoil factor 3 is a biomarker for mucosal healing in ulcerative colitis patients with minimal disease activity." *J Crohns Colitis* **9**(7): 575-579.
- Steck, A. K., K. Vehik, E. Bonifacio, A. Lernmark, A. G. Ziegler, W. A. Hagopian, J. She, O. Simell, B. Akolkar, J. Krischer, D. Schatz, M. J. Rewers and T. S. Group (2015). "Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY)." *Diabetes Care* **38**(5): 808-813.
- Stellingwerf, M. E., M. A. de Koning, T. Pinkney, W. A. Bemelman, G. R. D'Haens and C. J. Buskens (2019). "The Risk of Colectomy and Colorectal Cancer After Appendectomy in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis." *J Crohns Colitis* **13**(3): 309-318.

## Referencias

- Stolwijk, C., A. van Tubergen, J. D. Castillo-Ortiz and A. Boonen (2015). "Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis." *Ann Rheum Dis* **74**(1): 65-73.
- Swidsinski, A., A. Ladhoff, A. Pernthaler, S. Swidsinski, V. Loening-Baucke, M. Ortner, J. Weber, U. Hoffmann, S. Schreiber, M. Dietel and H. Lochs (2002). "Mucosal flora in inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* **122**(1): 44-54.
- Swidsinski, A., V. Loening-Baucke and A. Herber (2009). "Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis - an overview." *J Physiol Pharmacol* **60 Suppl 6**: 61-71.
- Takashima, S., J. Kato, S. Hiraoka, A. Nakarai, D. Takei, T. Inokuchi, Y. Sugihara, M. Takahara, K. Harada, H. Okada, T. Tanaka and K. Yamamoto (2015). "Evaluation of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis by Fecal Calprotectin Vs. Fecal Immunochemical Test." *Am J Gastroenterol* **110**(6): 873-880.
- Takeda, M., M. Iida and T. Matsumoto (1998). "Aphthoid colitis as a preceding lesion of ulcerative colitis. Report of a case." *Stomach Intest* **33**: 1279-1285.
- Tan, E. M., A. S. Cohen, J. F. Fries, A. T. Masi, D. J. McShane, N. F. Rothfield, J. G. Schaller, N. Talal and R. J. Winchester (1982). "The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus." *Arthritis Rheum* **25**(11): 1271-1277.
- Targownik, L. E., H. Singh, Z. Nugent and C. N. Bernstein (2012). "The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort." *Am J Gastroenterol* **107**(8): 1228-1235.
- Teshima, C. W., L. A. Dieleman and J. B. Meddings (2012). "Abnormal intestinal permeability in Crohn's disease pathogenesis." *Ann N Y Acad Sci* **1258**: 159-165.
- Teshima, C. W., K. J. Goodman, M. El-Kalla, S. Turk, W. El-Matary, R. Valcheva, R. Danchak, M. Gordon, P. Ho, A. Mullins, D. Wong, D. Kao, J. Meddings, H. Huynh and L. A. Dieleman (2017). "Increased Intestinal Permeability in Relatives of Patients With Crohn's Disease Is Not Associated With Small Bowel Ulcerations." *Clin Gastroenterol Hepatol* **15**(9): 1413-1418 e1411.
- Thia, K. T., W. J. Sandborn, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister and E. V. Loftus, Jr. (2010). "Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort." *Gastroenterology* **139**(4): 1147-1155.
- Thjodleifsson, B., G. Sigthorsson, N. Cariglia, I. Reynisdottir, D. F. Gudbjartsson, K. Kristjansson, J. B. Meddings, V. Gudnason, J. H. Wandall, L. P. Andersen, R. Sherwood, M. Kjeld, E. Oddsson, H. Gudjonsson and I. Bjarnason (2003). "Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives?" *Gastroenterology* **124**(7): 1728-1737.

- Torok, H. P., J. Glas, H. C. Holloy, R. Gruber, M. Osthoff, L. Tonenchi, C. Bruckl, T. Mussack, M. Folwaczny and C. Folwaczny (2005). "Serum antibodies in first-degree relatives of patients with IBD: a marker of disease susceptibility? A follow-up pilot-study after 7 years." *Digestion* **72**(2-3): 119-123.
- Torres, J., V. Billioud, D. B. Sachar, L. Peyrin-Biroulet and J. F. Colombel (2012). "Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence." *Inflamm Bowel Dis* **18**(7): 1356-1363.
- Torres, J., J. Burisch, M. Riddle, M. Dubinsky and J. F. Colombel (2016). "Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities." *Gut* **65**(7): 1061-1069.
- Torres, J. and J. F. Colombel (2016). "Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease." *Lancet* **387**(10014): 98-100.
- Torres, J., J. Hu, A. Seki, C. Eisele, N. Nair, R. Huang, L. Tarassishin, B. Jharap, J. Cote-Daigneault, Q. Mao, I. Mogno, G. J. Britton, M. Uzzan, C. L. Chen, A. Kornbluth, J. George, P. Legnani, E. Maser, H. Loudon, J. Stone, M. Dubinsky, J. J. Faith, J. C. Clemente, S. Mehandru, J. F. Colombel and I. Peter (2019). "Infants born to mothers with IBD present with altered gut microbiome that transfers abnormalities of the adaptive immune system to germ-free mice." *Gut*.
- Torres, J., S. Mehandru, J. F. Colombel and L. Peyrin-Biroulet (2016). "Crohn's disease." *Lancet* **389**(10080): 1741-1755.
- Travis, S. P., D. Schnell, P. Krzeski, M. T. Abreu, D. G. Altman, J. F. Colombel, B. G. Feagan, S. B. Hanauer, M. Lemann, G. R. Lichtenstein, P. R. Marteau, W. Reinisch, B. E. Sands, B. R. Yacyshyn, C. A. Bernhardt, J. Y. Mary and W. J. Sandborn (2012). "Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)." *Gut* **61**(4): 535-542.
- Travis, S. P., D. Schnell, P. Krzeski, M. T. Abreu, D. G. Altman, J. F. Colombel, B. G. Feagan, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, P. R. Marteau, W. Reinisch, B. E. Sands, B. R. Yacyshyn, P. Schnell, C. A. Bernhardt, J. Y. Mary and W. J. Sandborn (2013). "Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity." *Gastroenterology* **145**(5): 987-995.
- Ungaro, R., C. N. Bernstein, R. Gearry, A. Hviid, K. L. Kolho, M. P. Kronman, S. Shaw, H. Van Kruiningen, J. F. Colombel and A. Atreya (2014). "Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis." *Am J Gastroenterol* **109**(11): 1728-1738.
- Ungaro, R., S. Mehandru, P. B. Allen, L. Peyrin-Biroulet and J. F. Colombel (2017). "Ulcerative colitis." *Lancet* **389**(10080): 1756-1770.

- Utsunomiya, T., T. Katsumata and T. Nakayama (1993). Prevalence rate of ulcerative colitis in Japan from 1973 to 1991. *T. M. o. H. a. W. o. Japan. Annual report of the research committee of inflammatory bowel disease*: 274-278.
- Vaarala, O., J. Ilonen, T. Ruohtula, J. Pesola, S. M. Virtanen, T. Harkonen, M. Koski, H. Kallioinen, O. Tossavainen, T. Poussa, A. L. Jarvenpaa, J. Komulainen, R. Lounamaa, H. K. Akerblom and M. Knip (2012). "Removal of Bovine Insulin From Cow's Milk Formula and Early Initiation of Beta-Cell Autoimmunity in the FINDIA Pilot Study." *Arch Pediatr Adolesc Med* **166**(7): 608-614.
- van de Sande, M. G., M. J. de Hair, C. van der Leij, P. L. Klarenbeek, W. H. Bos, M. D. Smith, M. Maas, N. de Vries, D. van Schaardenburg, B. A. Dijkmans, D. M. Gerlag and P. P. Tak (2011). "Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase." *Ann Rheum Dis* **70**(5): 772-777.
- van Dongen, H., J. van Aken, L. R. Lard, K. Visser, H. K. Ronday, H. M. Hulsmans, I. Speyer, M. L. Westedt, A. J. Peeters, C. F. Allaart, R. E. Toes, F. C. Breedveld and T. W. Huizinga (2007). "Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." *Arthritis Rheum* **56**(5): 1424-1432.
- van Schaik, F. D., B. Oldenburg, A. R. Hart, P. D. Siersema, S. Lindgren, O. Grip, B. Teucher, R. Kaaks, M. M. Bergmann, H. Boeing, F. Carbonnel, P. Jantchou, M. C. Boutron-Ruault, A. Tjonneland, A. Olsen, F. L. Crowe, P. H. Peeters, M. G. van Oijen and H. B. Bueno-de-Mesquita (2013). "Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis." *Gut* **62**(5): 683-688.
- Vavricka, S. R., S. M. Spigaglia, G. Rogler, V. Pittet, P. Michetti, C. Felley, C. Mottet, C. P. Braegger, D. Rogler, A. Straumann, P. Bauerfeind, M. Fried, A. M. Schoepfer and I. B. D. C. S. G. Swiss (2012). "Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease." *Inflamm Bowel Dis* **18**(3): 496-505.
- Vegh, Z., J. Burisch, N. Pedersen, I. Kaimakliotis, D. Duricova, M. Bortlik, S. Avnstrom, K. K. Vinding, J. Olsen, K. R. Nielsen, K. H. Katsanos, E. V. Tsianos, L. Lakatos, D. Schwartz, S. Odes, G. Lupinacci, A. De Padova, L. Jonaitis, L. Kupcinkas, S. Turcan, O. Tighineanu, I. Mihu, L. F. Barros, F. Magro, D. Lazar, A. Goldis, A. Fernandez, V. Hernandez, O. Niewiadomski, S. Bell, E. Langholz, P. Munkholm, P. L. Lakatos and g. EpiCom (2014). "Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort." *J Crohns Colitis* **8**(11): 1506-1515.
- Veny, M., M. Esteller, E. Ricart, J. M. Pique, J. Panes and A. Salas (2010). "Late Crohn's disease patients present an increase in peripheral Th17 cells and cytokine

- production compared with early patients." *Aliment Pharmacol Ther* **31**(5): 561-572.
- Verstappen, S. M., M. J. McCoy, C. Roberts, N. E. Dale, A. B. Hassell, D. P. Symmons and S. investigators (2010). "Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial." *Ann Rheum Dis* **69**(3): 503-509.
- Verstockt, S., G. De Hertogh, J. Van der Goten, B. Verstockt, M. Vancamelbeke, K. Machiels, L. Van Lommel, F. Schuit, G. Van Assche, P. Rutgeerts, M. Ferrante, S. Vermeire, I. Arijis and I. Cleynen (2019). "Gene and Mirna Regulatory Networks During Different Stages of Crohn's Disease." *J Crohns Colitis* **13**(7): 916-930.
- Vogl, T., C. Propper, M. Hartmann, A. Strey, K. Strupat, C. van den Bos, C. Sorg and J. Roth (1999). "S100A12 is expressed exclusively by granulocytes and acts independently from MRP8 and MRP14." *J Biol Chem* **274**(36): 25291-25296.
- Vuitton, L., L. Peyrin-Biroulet, J. F. Colombel, B. Pariente, G. Pineton de Chambrun, A. J. Walsh, J. Panes, S. P. Travis, J. Y. Mary and P. Marteau (2017). "Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus." *Aliment Pharmacol Ther* **45**(6): 801-813.
- Walker, G. J., L. Moore, N. Heerasing, P. Hendy, M. H. Perry, T. J. McDonald, T. Debenham, R. Bethune, C. Bewshea, C. Hyde, G. A. Heap, A. Singh, C. Calvert, N. A. Kennedy, J. R. Goodhand and T. Ahmad (2018). "Faecal calprotectin effectively excludes inflammatory bowel disease in 789 symptomatic young adults with/without alarm symptoms: a prospective UK primary care cohort study." *Aliment Pharmacol Ther* **47**(8): 1103-1116.
- Wilks, S. and W. Moxon (1875). *Lectures on pathological anatomy*. London, J & A Churchill.
- Wilson, J. M. and Y. G. Jungner (1968). "[Principles and practice of mass screening for disease]." *Bol Oficina Sanit Panam* **65**(4): 281-393.
- Zabana, Y., L. Rodriguez, T. Lobaton, J. Gordillo, A. Montserrat, R. Mena, B. Beltran, M. Dotti, O. Benitez, J. Guardiola, E. Domenech, E. Garcia-Planella, X. Calvet, M. Piqueras, M. Aceituno, F. Fernandez-Banares and M. Esteve (2019). "Relevant infections in inflammatory bowel disease, their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on disease mortality." *J Crohns Colitis*.
- Zanillo, G., D. Kevans, A. Goethel, M. Silverberg, A. Tyler and K. Croitoru (2014). "Genetics and innate and adaptive immunity in IBD." *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* **79**: 41-55.

## Referencias

- Zippi, M., P. Fracasso, R. Pica, A. Cocco, G. Traversa, I. De Felici, I. Febbraro and G. Occhigrossi (2018). Incidence and natural history of inflammatory bowel disease diagnosed in colorectal cancer screening. UEG Week 2018. Wien.
- Zohar, A., A. D. Cohen, H. Bitterman, I. Feldhamer, S. Greenberg-Dotan, I. Lavi, D. Comanesther, E. Batat and D. Zisman (2016). "Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis." *Clin Rheumatol* **35**(11): 2679-2684.







Rodríguez-Lago I, et al. Characteristics and Progression of Preclinical Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2018, 16(9): 1459-1466  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.006>

Rodríguez-Lago I, Barreiro-de Acosta M. Short Disease Duration Does Not Always Indicate Early Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 17(8), 1646. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.01.017>