



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**"PREDICTORES DE RECAÍDA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CROHN"**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A

DR. DANIEL RUIZ ROMERO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JESÚS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO



México D.F.

AGOSTO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DR. MIGUEL ÁNGEL VALDOVINOS DÍAZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DR. JESÚS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO
ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA
JEFE DE LA CLÍNICA DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECTOR DE TESIS

**AUTORIZACIÓN DE DIFUSIÓN DEL PRESENTE TRABAJO COMO
TESIS DE POSGRADO EN GASTROENTEROLOGÍA DEL DR. DANIEL
RUIZ ROMERO.**

DEDICATORIA

A mis padres Jorge Ruiz Ponce y María Antonieta Norma Romero Alquicira por su apoyo, enseñanzas y consejos durante toda mi vida.

A mi novia, Sofía Villar, colega de profesión y compañera de vida, gracias a ti y a todo tu apoyo y tu cariño esto es posible.

A mi Alma Mater, la Universidad Nacional Autónoma de México, por regalarme todos estos años de intenso crecimiento académico, personal y profesional.

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, mi casa durante 9 años y a sus grandes maestros actuales y presentes, así como científicos forjados en ella que con su vida y sus enseñanzas nos estimulan a ser mejores profesionales y personas cada día.

Y, finalmente, a todos aquellos profesionales de la salud encargados de la atención de los pacientes, así como de sus padecimientos y enfermedades.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por las bendiciones y la paciencia que me ha otorgado para poder llegar hasta aquí y seguir más lejos.

Nuevamente a mis padres, Jorge Ruiz Ponce y María Antonieta Norma Romero Alquicira que son ejemplo en mi vida personal y profesional; sin ellos no sería nada.

A mis hermanos Jorge Israel y Ana Elizabeth; así como a mi tía Lourdes Romero quien nos ha querido y apoyado durante toda la vida.

Nuevamente a Sofía Villar, mi novia y compañera, por todo su apoyo y cariño.

Al Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez, por su apoyo y confianza para permitirme ser parte de este Instituto.

Al Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, asesor y pionero de esta tesis, además de excelente maestro.

A la Dra. Maely González Ortiz y al Dr. Rafael Barreto Zúñiga, sin su apoyo y cooperación esta tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila, quien ha confiado en mi trabajo y me ha brindado un apoyo fundamental durante mi residencia en Gastroenterología.

Al Dr. Gabriel Cárdenas Vázquez, jefe de servicio de MI en el Hospital General La Piedad Michoacán, por su apoyo durante mi Servicio Social de Medicina Interna en dicho lugar.

A mis amigos Miguel Ángel Serrano, Iñaki, Iker, Erika, Berenice, Ximena, Claudia Denise y María Luisa.

A mis compañeros residentes: Rafael Bernal, José Castro, Carlos Moctezuma, Jonathan Aguirre, Alejandro Rojas, Luis Valdovinos y Eduardo Negrete; Octavio Aguilar, Camilo Guerrero, Adriana Torres, Laura Mendoza y Valente Jaramillo. Gracias por todo.

CONTENIDO

Portada/Título	I
Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Introducción	1
Resumen	2
Marco teórico	3-18
Planteamiento del problema	19
Objetivo	19
Hipótesis	20
Justificación	20
Alcance	21
Metodología	22-24
Análisis estadístico	25

Resultados	26-27
Discusión	28-29
Conclusiones	30
Recomendaciones y sugerencias	30
Anexos	31-37
Bibliografía	38-39

I. INTRODUCCIÓN

Esta tesis busca caracterizar, en nuestro país, si del conjunto de características demográficas, clínicas, bioquímicas así como de la evolución clínica, existen factores que nos ayuden a predecir cuáles son aquellos que en población mexicana se asocian a una mayor probabilidad de recaídas de la Enfermedad de Crohn.

La Enfermedad de Crohn es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal que cursa con periodos de exacerbación y remisión. Los tratamientos actualmente disponibles buscan, en la medida de la posible, asegurar que el paciente pueda estar la mayor parte del tiempo en remisión clínica, bioquímica e histológica. Sin embargo, esto no siempre es posible.

Es por ello que ante la evidencia mostrada por algunos estudios a nivel internacional y, considerando las características propias de nuestra población, buscamos a través del análisis de los expedientes de 93 pacientes con enfermedad de Crohn, confirmados histológicamente, cuáles fueron los factores asociados a recaída en este grupo de pacientes y comparar si son similares a lo ya descrito en la literatura internacional.

Es interesante resaltar que algunos de nuestros resultados coincidieron con las ya descritos internacionalmente, mientras que otros son novedosos.

La idea de este trabajo es finalmente enfatizar que la evaluación de este tipo de pacientes tanto para el diagnóstico como para el manejo y seguimiento posterior y, que ante la presencia de los factores de riesgo de recaída, habrá que tomar medidas terapéuticas más agresivas que eviten exacerbaciones de la enfermedad y, por ende, el desarrollo de complicaciones que vuelvan tórpida o difícil la evolución de estos pacientes.

II. RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Crohn (EC) es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de carácter crónico e incurable, de etiología desconocida y caracterizada por inflamación transmural que puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. La EC presenta un curso clínico variable, con periodos de exacerbaciones y remisiones. Se desconoce en nuestro país los factores asociados a recaída en pacientes con EC.

Objetivo: Investigar los factores asociados a recaída en pacientes mexicanos con EC.

Materiales y métodos: Estudio analítico, transversal y retrospectivo en donde se evaluaron 93 pacientes con diagnóstico de EC que acuden a consulta de manera continua en la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Se revisaron los expedientes clínicos para determinar las características demográficas, clínicas, radiológicas, endoscópicas e histopatológicas de todos los enfermos. Las variables que se consideraron en el análisis fueron edad al diagnóstico, sexo, tabaquismo, manifestaciones extraintestinales, extensión de la enfermedad, proteína C reactiva, hemoglobina, hierro, velocidad de sedimentación globular, albúmina, terapéutica empleada así como hallazgos endoscópicos y radiológicos. La actividad clínica se evaluó mediante el índice de actividad para EC (CAI) y el índice de Harvey-Bradshaw. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS v21. Se realizó análisis univariado para determinar los factores asociados a recaída en los pacientes con EC.

Resultados: Se estudiaron un total de 93 pacientes con EC, 52.7% fueron hombres (n=49) y en 67.7% (n=63) el diagnóstico se hizo menos de 3 años después de la aparición de los síntomas. El 84% de los pacientes presentaron recaída de la enfermedad y los factores asociados a ello fueron los patrones intermitente y continuo de exacerbaciones (RM= 1.5, p=0.000), la variedad inflamatoria (RM=0.16, p=0.04) y las manifestaciones extraintestinales (RM=5.29, p=0.019), así como al momento del diagnóstico la presencia de anemia (RM=3.04, p=0.036) y un IMC \leq 27 (RM= 0.22, p=0.03). La edad menor de 40 años al diagnóstico sólo mostró una tendencia a mayor riesgo de recaída, pero no mostró significancia estadística (p=0.06). Los pacientes con recaída tenían un régimen terapéutico que comprendía tiopurinas (p=0.039).

Conclusiones: Los factores asociados a recaída en pacientes mexicanos con EC fueron curso clínico con exacerbaciones frecuentes, variedad inflamatoria, manifestaciones extraintestinales, así como la presencia de anemia y un IMC \leq 27 al momento del diagnóstico.

III. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La Enfermedad de Crohn (EC) es una condición inflamatoria idiopática crónica, con afección del tracto gastrointestinal, que en ocasiones se presenta como una enfermedad incapacitante, debido a la sintomatología crónica en relación a la inflamación y/o recaídas clínicas frecuentes y/o a las consecuencias clínicas de las lesiones irreversibles intestinales ¹.

El curso de la enfermedad es variable, desde una presentación indolente, con periodos de remisión prolongados, hasta una presentación mucho más agresiva de la enfermedad, definida por la alta tasa de recaídas, comportamiento penetrante de la enfermedad, necesidad de múltiples cirugías gastrointestinales o admisiones hospitalarias en varias ocasiones, por activación de la enfermedad ².

Predecir la gravedad de la enfermedad es importante por varias razones. No sólo una predicción precisa ayudará al clínico a preparar al paciente y a su familia ante el curso clínico de la enfermedad, sino también es muy útil para el médico en términos de gestión de la individualización, como la heterogeneidad de la presentación clínica y el curso de la enfermedad lo cual requerirá un enfoque personalizado¹.

En la última década hemos visto grandes avances en la terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con varios agentes y estrategias farmacológicas emergentes. Ya sabemos que el producir mejores resultados. Sin embargo, también sabemos que las terapias más agresivas pueden conducir a un mayor riesgo de toxicidad y mayores efectos adversos, tales como infecciones y malignidad. Los médicos pueden predecir mejor los subgrupos de pacientes con mayores probabilidades de tener los peores resultados y, por lo tanto, el mayor beneficio de la terapia que se pudiera adaptar mejor a cada paciente y seleccionar la estrategia de vigilancia ideal para cada uno de ellos. Este enfoque permitiría minimizar la toxicidad y dar lugar a un uso más eficiente de los recursos, ya que la falta de respuesta a los tratamientos disponibles en la actualidad puede afectar la calidad de vida y aumentar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes³.

Por lo tanto la identificación de los predictores de recaída tanto clínicos, genéticos o serológicos, permitirán una mejor estadificación de la enfermedad, con el fin de identificar la terapia más apropiada, reducir la morbimortalidad y así modificar la historia natural de la enfermedad⁴.

Epidemiología

Las variaciones geográficas, incidencia, prevalencia, hábito tabáquico, género, mortalidad y medicamentos han sido investigadas, observándose un incremento en la incidencia y prevalencia en las tres últimas décadas en la EC. En relación a las variantes geográficas, se ha visto un predominio de la EC en países de Norteamérica y en el norte de Europa, con un incremento en países de Asia y África. En relación al tabaco se ha relacionado como un factor de riesgo para el desarrollo de EC.

La edad menor de 40 años al diagnóstico, complicaciones ante el comportamiento penetrante o estenosante, la necesidad de esteroides sistémicos y la localización en íleon terminal, son factores mayormente asociado con recaídas de la enfermedad. Asimismo se ha observado una predominancia del género femenino en cuanto a diagnóstico de EC en estudios de poblacionales. En la mayoría de los estudios la mortalidad ha sido comparable con la población general⁵.

En el 90% de los pacientes con EC, la historia natural de la enfermedad se ha caracterizado por exacerbaciones y remisiones; después de la inducción a la remisión con la terapia médica alrededor del 50% de los pacientes sin terapia inmunosupresora recaerán en el siguiente año, por lo tanto es imperativo predecir las recaídas en EC a corto y largo plazo, conociendo los factores de las mismas y, así, modificar la calidad de vida de estos pacientes⁶.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Comprensión de la Historia natural de la enfermedad

Una mejor comprensión de la historia natural de este trastorno crónico incapacitante ofrece mayores oportunidades:

- (1) Mediante una mejor definición de los factores etiológicos y la patología, que pueden permitir la puesta en marcha de nuevas estrategias de prevención de la enfermedad.
- (2) Mediante la identificación de los subgrupos clínicos relevantes en los que el pronóstico de la enfermedad puede ser estratificado mediante el comportamiento clínico, serológico o características genéticas, siendo útil para la elección del tratamiento más apropiado de estos pacientes.
- (3) Mediante la comprensión de la evolución temporal de la enfermedad, ayudando a definir los mejores criterios de valoración para los ensayos clínicos diseñados para utilizar aquellos medicamentos que modifiquen la historia natural de la misma ⁴ (**Figura 1**)

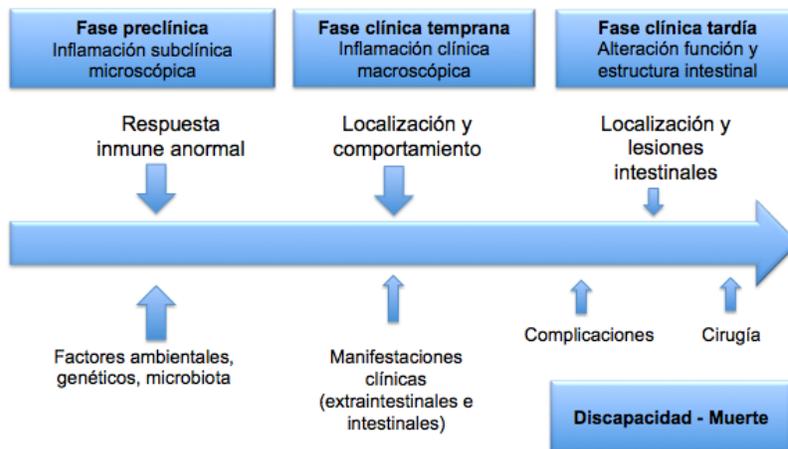


Figura 1. Curso longitudinal de EC

Intervención terapéutica en la Historia natural de la enfermedad

Los pasos cruciales en la historia natural de la EC incluyen la aparición de lesiones, sus manifestaciones clínicas y la gravedad de los síntomas, la aparición de complicaciones, la necesidad de cirugía, la incapacidad y la mortalidad. Con el fin de lograr una modificación favorable en el curso de la enfermedad, una intervención efectiva debe llevarse a cabo en el momento adecuado y con un punto final terapéutico específico.

Los principales resultados considerados incluyen la actividad de la enfermedad y recaídas, el tratamiento con corticoesteroides, hospitalizaciones, complicaciones, la cirugía, la recurrencia postoperatoria y la mortalidad. Más recientemente, la curación de la mucosa se ha considerado primordial. **(Figura 2)**

El tratamiento temprano es recomendable, sobre todo antes de que se presente daño intestinal grave y alteración de su función. Probablemente hay una diferencia entre la enfermedad temprana y la enfermedad de larga duración; el control del proceso de la enfermedad será más difícil e inestable en esta última situación. El estado inmunológico de los pacientes puede cambiar en el curso de la enfermedad. Alcanzar la remisión, será usualmente más difícil en la enfermedad de larga duración y la enfermedad será más dependiente del tratamiento⁴.

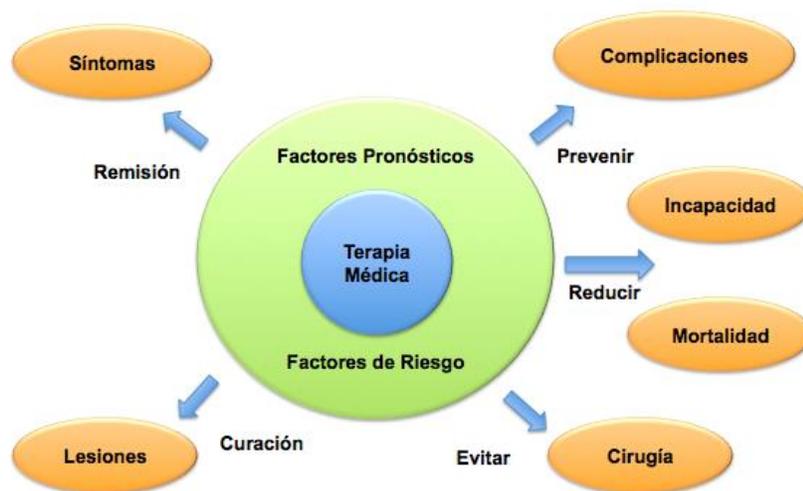


Figura 2. Efectos potenciales de la terapia médica en la historia natural de la enfermedad en EC.

PREDICTORES DE RECAÍDA

Factores de riesgo de recaída en enfermedad severa

El curso natural de la enfermedad puede variar de un curso indolente, con períodos prolongados de remisión, hasta enfermedad severa e incapacitante. Predecir que pacientes son más susceptibles a desarrollar enfermedad grave es importante, especialmente por la elección de agentes terapéuticos y las estrategias de tratamiento³.

Las variables que se han relacionado con enfermedad severa, la cual es definida por enfermedad penetrante, hospitalizaciones frecuentes por activación de la enfermedad o complicaciones, como

cirugía o manifestaciones extraintestinales, comprometiendo más de dos sistemas, se resumen en la **tabla 1**.

- Edad joven (< 40 años).
- Enfermedad perianal.
- Enfermedad estenosante.
- Afección gastrointestinal proximal.
- Uso de esteroides en la primera recaída.
- Ausencia de curación de la mucosa posterior a la remisión clínica.
- Tabaquismo.
- Presencia por biopsia de granulomas epitelioides.
- Títulos altos de ASCA, Anti-OmpC, anti-CBir1.
- Mutaciones en los genes NOD2/CARD, ATG16L1, MDR

Tabla 1. Variables al diagnóstico asociado con recaídas en EC severa.

ASCA= anticuerpo anti-*Sacharomyces cerevisiae*.
Anti-CBir1= anticuerpo contra flagelina expresado por *Clostridial phylum*.
Anti-OmpC= anticuerpo de membrana externa de porina de *Escherichia coli*.

Factores clínicos

Edad

Estudios clínicos poblacionales han demostrado que los pacientes que presentan la enfermedad a edades jóvenes (particularmente <40 años) tendrán mayor extensión de la enfermedad y presentación severa y mayor riesgo de desarrollar enfermedad fistulizante y mayor dependencia a corticoesteroides. Esto es posible ya que a edades menores (presentación < 20 años) se presentarán con una enfermedad más agresiva³.

También se ha asociado como predictor desfavorable en el curso de 5 o 10 años del curso clínico de la enfermedad la edad al diagnóstico menor de 40 años, así como otros factores clínicos, en dos centros de referencia como marcadores de enfermedad incapacitante, definida como uno o más de los siguientes criterios: más de 2 cursos de esteroides, dependencia de esteroides, hospitalización por exacerbación de la enfermedad o complicación, síntomas crónicos incapacitantes, necesidad de tratamiento inmunosupresor, la resección intestinal o procedimientos quirúrgicos.

Además de la edad inferior a 40 años se observó que la presencia de enfermedad perianal al momento del diagnóstico fueron identificados en la mayoría de los estudios como factores predictivos de una evolución desfavorable. La necesidad de esteroides para el tratamiento de la primera recaída y la presencia de lesiones gastrointestinales proximales (GI) se asociaron con un mal pronóstico en dos estudios. Por último, en dos estudios simples, la localización ileocolónica y las lesiones en íleon terminal fueron predictivos de la primera cirugía y de enfermedad incapacitante, respectivamente⁷.
(**Tabla 2**)

<i>Estudio</i>	<i>Tipo cohorte</i>	<i>No. pacientes</i>	<i>Curso desfavorable</i>	<i>Predictores de curso desfavorable presentes al diagnóstico</i>
5 años después del diagnóstico				
Beaugerie <i>et al.</i> , 2006	Centro de referencia	1188	Enfermedad incapacitante	<u>Edad < 40 años</u> Enfermedad perianal Esteroides primera recaída
Henriksen <i>et al.</i> , 2007	Poblacional	200	Resección intestinal	Lesión GI proximal
Loly <i>et al.</i> , 2008	Centro de referencia	361	Enfermedad incapacitante	Enfermedad perianal Esteroides primera recaída Lesión ileocolónica
10 años después del diagnóstico				
Wolters <i>et al.</i> , 2006	Poblacional	358	Primera recaída	Lesión GI proximal <u>Edad < 40 años</u>
Solberg <i>et al.</i> , 2007	Poblacional	197	Cirugía	<u>Edad < 40 años</u> Enfermedad estenosante y penetrante Íleon terminal.

Tabla 2. Predictores clínicos de curso clínico desfavorable en EC.

Género

Al comparar hombres y mujeres no se han encontrado diferencias en el desarrollo de enfermedad incapacitante o la respuesta a agentes biológicos, pero las mujeres pueden tener un mayor riesgo de resección intestinal.

Las manifestaciones extraintestinales parecen ser más frecuentes en mujeres. Bernstein y cols encontraron varias diferencias en cuanto al género, como iritis / uveítis y artritis periférica, las cuales fueron observadas con mayor frecuencia en las mujeres. Por el contrario, la colangitis esclerosante primaria y la espondilitis anquilosante son más comunes en hombres³.

Raza y grupo Étnico

Un gran estudio de cohorte encontró que tanto los blancos hispanos y no hispanos tenían menos probabilidades que los pacientes afroamericanos de tener mayores eventos de resección intestinal, pero los blancos tuvieron una tasa más alta de enfermedad perianal³.

Se sabe que el gen NOD2 en el cromosoma 16 es un marcador para la susceptibilidad de ED. Un estudio reciente mostró que el 4.4% de los hispanos y el 9.1% de la población blanca tienen NOD2. Esto indica que hay diferencias reales en la incidencia y prevalencia entre el Norte y Sur de América; al igual que en el norte de Europa en donde se observó mayor incidencia de la enfermedad hasta en un 80% comparado con el Sur de Europa⁵.

Nguyen y cols también analizaron la prevalencia de las manifestaciones extraintestinales; en comparación con la población blanca, los pacientes hispanos tenían más eritema nodoso, mientras que los pacientes de afroamericanos presentaban más episodios de uveítis y sacroiliitis. Sin embargo otros estudios no han mostrado diferencias en la severidad de la enfermedad entre razas. No está claro si los diferentes resultados se deben a diferencias genotípicas subyacentes o disparidades en el acceso a la asistencia sanitaria; quizá los futuros estudios de asociación del genoma pueden abordar mejor esta cuestión³.

Historia familiar

Al comparar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) familiar (definida como tener un familiar de primer grado con la enfermedad) versus la EII esporádica no se han reportado diferencias en el comportamiento de la enfermedad, a pesar de que los casos familiares suelen ser diagnosticados en una edad más joven. Sin embargo, los pacientes con EII que tienen antecedentes familiares positivos tienen una mayor probabilidad de tener manifestaciones extraintestinales³.

A pesar de tener un familiar de primer grado con EII aumenta el riesgo para EC, la gravedad de EC no se ve afectada por la historia familiar. Una historia familiar de EC aumenta el riesgo posterior de recurrencia de EC después de IPAA⁷.

Localización de la enfermedad

Beaugerie y cols encontraron que los pacientes con EC que presentan enfermedad perianal al momento del diagnóstico tienen un riesgo significativo de tener una enfermedad de curso complicado durante los siguientes 5 años. Un estudio realizado en Bélgica validó estos resultados y añadió la pérdida de peso (> 5 kg), fiebre (> 38°C) y la enfermedad estenótica como marcadores de mal pronóstico.

La presencia de estenosis al diagnóstico ha sido descrita como un predictor de desarrollo posterior de enfermedad perianal penetrante y refractaria a esteroides. Otro análisis en una población asiática mostró que la afección del tracto gastrointestinal proximal fue un predictor independiente de la enfermedad más complicada, incluyendo hospitalizaciones. Este hallazgo coincide con los resultados de otros estudios en pacientes blancos. Los pacientes con enfermedad perianal también tienen un mayor riesgo de requerir un estoma permanente.

La enfermedad fistulizante tiene un curso más grave, y los estudios también han mostrado que los pacientes con enfermedad fistulosa tienen una mala respuesta a antimetabolitos y un requerimiento mayor de corticosteroides. El uso de corticosteroides en realidad puede empeorar el curso de la enfermedad en la variedad fistulizante al inhibir la cicatrización de heridas. Los pacientes que requieren tratamiento con corticoides durante su primera recaída también son más propensos a desarrollar enfermedad incapacitante, y el subgrupo de pacientes con EC con afectación del tracto proximal es más probable que se conviertan en cortico dependientes.

En comparación con los pacientes con afección ileal o ileocolónica, los pacientes con EC que se limitan a colon tienen una menor tasa de cirugía. Curiosamente, los casos de EC que fueron diagnosticados inicialmente como colitis ulcerativa crónica (CUCI) tienen un mayor riesgo de necesitar un procedimiento quirúrgico³.

Cosnes y cols, encontraron que la relación entre la ubicación de EC y el comportamiento de la enfermedad es el resultado de la propensión específica de un segmento digestivo a estenosearse o perforarse. Por ejemplo, los pacientes con afectación gástrica aislada pueden tener un curso más prolongado de la enfermedad y sin complicaciones, mientras que los pacientes con enfermedad yeyunal pueden llegar rápidamente a la estenosis y luego a la perforación. La ubicación anoperineal es un fuerte predictor de enfermedad penetrante⁸.

Conforme el tiempo, el comportamiento de la enfermedad durante 10 años puede cambiar, predominantemente del tipo no estenosante o no penetrante a estenosante o enfermedad penetrante; la edad al diagnóstico no muestra influencia en relación a la localización, siendo la localización en íleon mayormente estenosante y la afección colónica o ileocolónica penetrante. Esto determina que los pacientes con EC pueden presentar un cambio dramático en el curso de la enfermedad⁹.

En el estudio de la ciudad de Estocolmo, se demostró que el género femenino, afección a íleon o ileocecal y la presencia de fístulas perianales fueron asociadas con mayor riesgo de recurrencia posoperatoria¹⁰. **(Figura 3)**

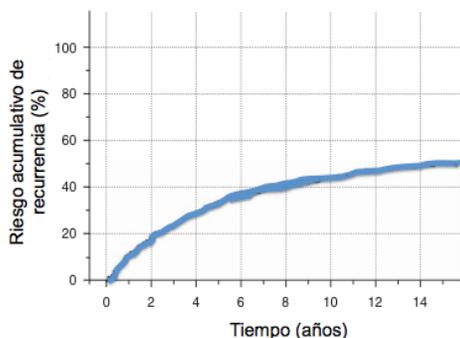


Figura 3. Riesgo acumulativo absoluto de recurrencia posterior a la primera resección intestinal en pacientes diagnosticados con EC.

En conclusión la enfermedad perianal es un predictor independiente de resultados desfavorables. En un estudio de referencia Portugués las lesiones penetrantes (incluyendo fístulas perianal y abscesos) y la localización ileocolónica fue asociada con un mal pronóstico. En un centro de referencia de Boston en 345 pacientes, la cirugía temprana (dentro de los 3 años del diagnóstico) fue asociada mayormente a la localización ileal, necesidad temprana de esteroides y al tabaquismo⁷.

Hallazgos endoscópicos

En un estudio francés se encontró que, después de una media de seguimiento de 52 meses, los pacientes con EC activa del colon o ileocolónica que presentaban ulceraciones profundas y extensas durante la colonoscopia tenían un mayor riesgo de desarrollar enfermedad penetrante y requerir intervención quirúrgica.

La falta de cicatrización de la mucosa después de la terapia de inducción también se ha postulado que es un marcador de enfermedad agresiva. Un gran estudio de cohortes realizado en Noruega, que incluyó a pacientes con CUCI y EC, encontró que los pacientes que no lograron la curación de la mucosa después de su primer año de la enfermedad presentaron posteriormente una mayor actividad de la enfermedad y una mayor necesidad de tratamiento médico, incluyendo tratamiento con corticoesteroides³.

En 141 pacientes Noruegos con EC se reevaluaron endoscópicamente dentro de 6 meses y 2 años después del diagnóstico y en 50 pacientes se reevaluaron endoscópicamente 5 años después. Tras la exclusión de 11 pacientes que habían sido sometidos a resección del intestino antes de un año de seguimiento, la curación de la mucosa se asoció con menos actividad de la enfermedad endoscópica a los 5 años y la disminución de la necesidad de un tratamiento posterior con esteroides. Sin embargo, la curación de la mucosa dentro de los 6 meses del diagnóstico de EC, no predijo un curso clínico menos grave, el desarrollo de complicaciones o cirugía¹⁰.

Schnitzler y cols encontraron que, entre los pacientes con EC que mostraron una respuesta sintomática a infliximab, los que no alcanzaron la curación de la mucosa tenían una mayor probabilidad de necesitar una cirugía abdominal mayor³.

Factores ambientales

1) Tabaquismo

No sólo es el tabaquismo considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de EC, también se ha encontrado que tienen un efecto perjudicial sobre el curso clínico de pacientes con EC. Múltiples estudios han demostrado que los fumadores con EC tienen un mayor riesgo de necesitar cirugía, así como mayor número de complicaciones quirúrgicas, desarrollo de fístulas, peor sintomatología y mayor número de recidivas. Estos efectos parecen ser reversibles al abandonar el tabaco³.

Cosnes y cols, demostraron que el hábito de fumar no tuvo un efecto independiente sobre la aparición de complicaciones penetrantes. Este resultado puede ser debido a la alta prevalencia de complicaciones anoperineales penetrantes, ya que se ha demostrado anteriormente que la enfermedad anoperineal, en contra de la enfermedad intestinal, no se ve agravada por fumar⁹. Además encontraron que en aquellos pacientes, con un índice tabáquico alto, se incrementó significativamente el número de recaídas⁴.

El fumar y un nivel socioeconómico bajo se asoció a un curso de la enfermedad más severa¹¹.

2) Apendicectomía

La apendicectomía como factor de riesgo para el desarrollo de la EC ha sido un tema polémico; mientras que algunos estudios muestran que la apendicectomía puede aumentar el riesgo de EC, otros estudios cuestionan estos hallazgos. La apendicectomía se ha demostrado que aumenta el riesgo para la resección quirúrgica en EC, pero otros estudios no han encontrado un aumento en la severidad de la enfermedad².

Kaplan y cols, encontraron que el riesgo relativo (RR) de presentar EC diagnosticada después de una apendicectomía fue significativamente elevado. En el primer año después de la cirugía, el RR fue 6.69 (IC del 95%: 5.42-8.25). Un aumento en el riesgo de desarrollar EC también se encontró 1 a 4 años después de la apendicectomía, pero a partir de entonces no se incrementó el riesgo. Otro estudio confirmó estos resultados, pero no aumenta el riesgo de desarrollar EC en los pacientes sometidos a apendicectomía antes de la edad de diez años⁴.

3) Anticonceptivos orales

El uso de anticonceptivos orales (ACO's) también ha sido considerado como un factor de potencial de EC más agresiva. Un estudio prospectivo encontró que las mujeres expuestas a ACO's, estaban en mayor riesgo de recaída de EC. Sin embargo, estos hallazgos podrían ser confundidos por el hecho de que las mujeres más jóvenes (<40 años) utilizan más los ACO's, y, como se mencionó antes, la edad más joven es un factor de riesgo independiente de peor pronóstico.

Curiosamente, la influencia potencial de ACO's en el curso natural de la EC puede ser dependiente de la dosis y del uso concomitante de cigarrillos. En general, una fuerte evidencia para apoyar la restricción de los ACO's en estos pacientes es deficiente².

4) Histopatología

Los granulomas epitelioides son uno de los hallazgos más característicos en biopsias de pacientes con EC, aunque sólo los presentan el 15-25% de los pacientes aproximadamente. Su presencia se ha relacionado con una enfermedad más complicada (estenosante o penetrante, necesidad de cirugía y hospitalizaciones por recaídas) tanto en adultos como en niños.

Bataille y cols encontraron que un exceso de linfocitos y eosinófilos en la lámina propia, atrofia de las criptas y la ausencia de linfocitos en el epitelio son predictivos de enfermedad no complicada³.

Biomarcadores

1) Marcadores serológicos

La presencia y el nivel de los anticuerpos antimicrobianos (ASCA, Anti-CBir1, Anti-OmpC), se correlacionan con complicaciones de la enfermedad, necesidad de cirugía y la respuesta al tratamiento.

Múltiples estudios han relacionado la presencia de estos anticuerpos a una enfermedad más complicada, incluyendo la presentación fibroestenosante, enfermedad penetrante y el aumento de necesidad de intervenciones quirúrgicas con afección del intestino delgado. Los ASCA se han asociado con la enfermedad penetrante y necesidad de cirugía temprana.

Dubinsky y cols examinaron cómo el grado de respuesta inmune a ASCA, anti-OmpC y anti-CBir1 correlacionaba con la enfermedad penetrante y estenosante; y la necesidad de cirugía en una gran cohorte de EC pediátrica. Este estudio encontró que tanto el número y el nivel de la respuesta inmune a los anticuerpos estudiados fueron predictivos de la enfermedad fenotípicamente agresiva³.

La frecuencia en el número de complicaciones incrementa con la positividad en el incremento de los antígenos (ASCA, Anti-CBir1, Anti-OmpC).

La positividad en los ASCA, se ha asociado con pouchitis después de la anastomosis de reservorio íleo anal anastomosis (IPAA)⁷.

2) Marcadores inflamatorios

Los marcadores indirectos más utilizados de la inflamación sistémica son la proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG). Estos marcadores están disponibles pero no han demostrado ser buenos predictores de comportamiento de la enfermedad, a pesar de que los pacientes con mayores niveles de estos marcadores son más propensos a recaídas y requieren mayor tratamiento con corticoesteroides. Algunos estudios han tratado de utilizar estos marcadores inflamatorios como predictores de colectomía; aunque existe cierta correlación con el riesgo de colectomía, el valor predictivo de estos marcadores es bajo³.

Henriksen y cols no encontraron ninguna asociación entre los niveles de PCR y el riesgo de cirugía, pero si una asociación lineal significativa entre los niveles de PCR y el riesgo de cirugía con localización de la enfermedad en íleon terminal⁷.

Se observó en 101 pacientes con EC en remisión, seguidos prospectivamente durante 1 año, o menos, si recayeron, medición de interleucinas (IL), ASCAS, PCR, VSG y la permeabilidad intestinal cada 3 meses. Así como la medición de un modelo psicosocial, que avaluó sufrimiento psicológico, el estrés, y las estrategias de afrontamiento, estos se midieron mensualmente. El estudio concluyó que una PCR alta (>10 mg/l), el comportamiento de la enfermedad fistulizante y enfermedad confinada al colon fueron predictores independientes de recaída. Por otra parte, los pacientes bajo

condiciones de baja tensión y con una puntuación baja de afrontamiento evitativo (es decir, no participaron en la desviación social o de distracción) fueron menos propensos a las recaídas¹⁵.

Una asociación significativa entre los niveles de PCR al diagnóstico y el riesgo de cirugía en un periodo de 5 años se observó solo en pacientes con afección de íleon, incrementándose el riesgo de cirugía en aquellos pacientes con niveles de PCR > 53 mg/l¹⁰.

Otros marcadores como las interleucinas IL-1B, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) se han encontrado en mayores concentraciones en pacientes con EC, en correlación con el riesgo de recaída; sin embargo, su papel en el pronóstico de la enfermedad y su aplicación clínica son limitadas³.

3) Marcadores fecales

La calprotectina es una proteína ligada al calcio que se encuentra en los neutrófilos. Los altos niveles de calprotectina fecal se correlacionan con mayores tasas de recaída de EC. La lactoferrina es una glicoproteína de unión al hierro que se encuentra en los gránulos secretores de neutrófilos y, también, se ha utilizado para predecir la recaída en EII.

La piruvato Quinasa M2 (M2-PK) y la S100A12 son otros 2 marcadores inflamatorios fecales que se han propuesto para uso clínico en la EII. M2-PK es una enzima que participa en la producción de trifosfato de adenosina y se puede encontrar en niveles elevados en pacientes con EII. S100A12 es una proteína expresada por los granulocitos activados que están implicados en la respuesta inmune innata; no demostró tener ninguna utilidad predictiva³.

4) Marcadores Genéticos

El gen más estudiado en la EII es *NOD2/CARD15*. Se han encontrado varias mutaciones en este gen para predecir el desarrollo de la estenosis del intestino delgado y la necesidad de cirugía temprana en EC. Entre los polimorfismos más analizados, 3020insC y G908R, se han asociado con la enfermedad estenosante en EC, y el polimorfismo 3020insC también se ha relacionado con la necesidad de cirugía. Los estudios no han logrado encontrar una clara relación entre los polimorfismos *NOD2/CARD15* y la probabilidad de respuesta a los agentes anti-TNF.

El gen ATG16L1 codifica para una proteína que participa en la autofagia. Las mutaciones en este gen se han asociado no sólo con la enfermedad estenosante, sino también con afectación perianal en EC³.

El gen de resistencia multidroga 1 (MDR1) codifica una glicoproteína expresada en el epitelio del intestino y linfocitos que transporta sustratos (incluyendo fármacos) a través de la membrana celular. Las mutaciones en el gen MDR1 se han asociado no sólo con EII más severa sino también con resistencia al tratamiento, sobre todo refractariedad a corticoesteroides.

A pesar de su atractivo, los marcadores genéticos, probablemente nunca podrán predecir totalmente el comportamiento de la EII y sus complicaciones, debido a la gran influencia de los factores ambientales en la patogénesis de la enfermedad⁷.

PREDICTOR DE RECAIDA VALIDADO

Predictor clínico de recaída de Saint-Antoine validado

En la cohorte de Saint-Antoine, se consideró que los pacientes con un curso clínico desfavorable de la enfermedad en el transcurso de 5 años eran aquellos que compartían al menos de los siguientes criterios:

1. Más de 2 cursos de uso de esteroides.
2. Cortico dependientes.
3. Hospitalizaciones por recaída o complicaciones.
4. Síntomas crónicos incapacitantes.
5. Uso de terapia inmunosupresora.
6. Resección intestinal
7. Cirugía por afección perianal.

Entre los 1123 pacientes estudiados, el 85% de los pacientes mostró un curso desfavorable de la enfermedad. Mediante un análisis multivariado, el uso de esteroides al inicio de la enfermedad, edad menor de 40 años y enfermedad perianal fueron predictores independientes de subsecuentes recaídas en el lapso de 5 años. El valor predictivo positivo (VPP) en el curso de enfermedad complicada con dos o tres predictores fue de 0.91 y 0.93, respectivamente.

El Predictor clínico de Saint-Antoine, es el único utilizado en diversas muestras poblacionales (**Tabla 3**). En un grupo subsecuente de 302 pacientes del centro de Saint-Antoine, el VPP para un curso clínico desfavorable de la enfermedad con dos o tres predictores clínicos fue de 0.84 y 0.91 respectivamente. En la población de Liege el VPP fue de 0.67 para 2 o 3 valores, en la población de Olmstedt de 0.7.

Estudio	Tipo cohorte	No. pacientes	Prevalencia curso desfavorable ² (%)	VPP 2 o 3 predictores curso de 5 años ¹
Estudios de referencia				
Beaugerie <i>et al</i> , 2006	Centro de referencia San-Antoine	1123	85.2	2 predictores: 91 3 predictores: 93
Poblaciones validadas				
Beaugerie <i>et al</i> , 2006	Muestras subsecuentes población San-Antoine	302	85.2	2 predictores: 84 3 predictores: 91
Loly <i>et al</i> , 2008	Población referencia	361	57.9	2 o 3 predictores: 67
Beaugerie <i>et al</i> , 2009	Población Olmstedt	423	74.2	2 o 3 predictores: 74

¹ Edad < 40 años, lesiones perianales, esteroide primera recaída.

² EC con curso clínico desfavorable en el curso de 5 años del diagnóstico (uno o más de los siguientes criterios: > 2 cursos de esteroide, cortico dependiente, hospitalización por recaída o complicaciones, sintoma incapacitantes, inmunosupresores, cirugía)

Tabla 3. VPP de los predictores clínicos de Saint-Antoine.

En conclusión usando el Predictor clínico de Saint-Antoine al diagnóstico, en los 5 años subsecuentes al diagnóstico aquellos pacientes con la presencia de dos o tres predictores clínicos⁷ presentarán un curso clínico desfavorable.

Puntaje Biológico predictivo como predictor de recaída a corto plazo

El puntaje Biológico predictivo fue desarrollado por Consigny y cols, como predictor de recaídas a corto plazo (6 semanas), en aquellos pacientes en remisión de EC, como ayuda al clínico en el seguimiento de pacientes en remisión clínica. Se estudiaron a 71 pacientes, 38 ya con una recaída previa. Mediante análisis multivariado se seleccionaron dos marcadores predictores de recaída: PCR > 20 mg/dl y VSG > 15 mm. El puntaje se calificó en positivo ante los daos valores altos y negativo a valores bajos de estos marcadores. El RR de recaída en los pacientes a corto plazo positivos contra negativos fue de 8 (IC 95%, 2.8-22.9). La sensibilidad fue de 89% y especificidad de 43%, VPP 97% y VPN 15%⁶. (**Tabla 4**).

<i>Variables del Modelo</i>	<i>Riesgo Relativo (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Modelo completo		
PCR > 20 mg/L	10.5 (2.3 - 68.1)	< 0.001
VSG > 15 mm	6.1 (1.9 - 18.9)	
PCR > 20 mg/L y VSG > 15 mm	9.9 (3.3 - 29.7)	
Puntaje biológico predictivo		
PCR > 20 mg/L y/o VSG > 15 mm	8 (2.8 – 22.9)	302

Tabla 4. Puntaje Biológico predictivo de recaída utilizando modelo de Cox multivariado.

PREDICTORES TERAPÉUTICOS

Indicaciones de terapia inmunosupresora temprana

En la práctica clínica, los pacientes que se presentan al momento del diagnóstico, con enfermedad penetrante o lesiones estenosante, que requieren (o no) su cirugía inmediata, pueden ser considerado como EC complicada y requerir tratamiento precoz agresivo (**Figura 4**).

En el segundo consenso de Organización Europea de Crohn y CUCI (ECCO) se estableció que los pacientes con lesiones del tracto gastrointestinal proximal extensas (> 100 cm) tenían una enfermedad grave lo que justifica el uso inmediato de la terapia inmunosupresora. En el resto de pacientes, la necesidad de tratar los síntomas moderados a brotes graves con esteroides sistémicos se considera cada vez más como una indicación para la iniciación de la terapia concomitante inmunosupresor, teniendo en cuenta, por ejemplo, la alta tasa de recurrencia dentro de un año después de suspender esteroides.

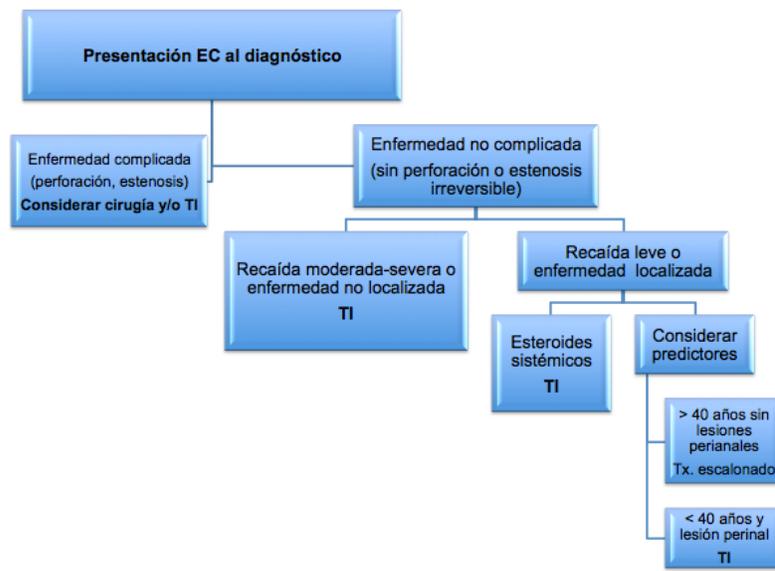


Figura 4. Terapia inmunosupresora (IT)

Entre los pacientes tratados con esteroides sistémicos a partir del diagnóstico, se debe tener en cuenta que aquellos que son menores de 40 años y / o tienen lesiones perianales al momento del diagnóstico tienen, dos predictores de enfermedad desfavorable, lo que justifica el inicio temprano de inmunomoduladores o anti-TNF. Prefontaine y cols concluyeron que tanto la azatioprina y 6-mercaptopurina tuvieron un efecto positivo en el mantenimiento de la remisión⁶.

En cuanto a la respuesta clínica con corticoesteroides, se observó que en la ciudad de Olmsted, entre 171 pacientes con enfermedad de Crohn, 43% de los pacientes que recibió tratamiento con corticoesteroides, el 58% alcanzó la remisión clínica completa, el 26% tuvieron una respuesta parcial y el 16% no tenía respuesta después de 30 días. Aproximadamente 1 año después del inicio de la terapia de corticoesteroides, el 32% de los pacientes tuvieron una respuesta sostenida, 28% eran dependientes de corticoesteroides, y el 38% fueron sometidos a resección quirúrgica (**Figura 5**). Debido a la alta recurrencia y desenlace de cirugía, es importante considerar los predictores de mal pronóstico para iniciar terapia inmunosupresora temprana⁹.

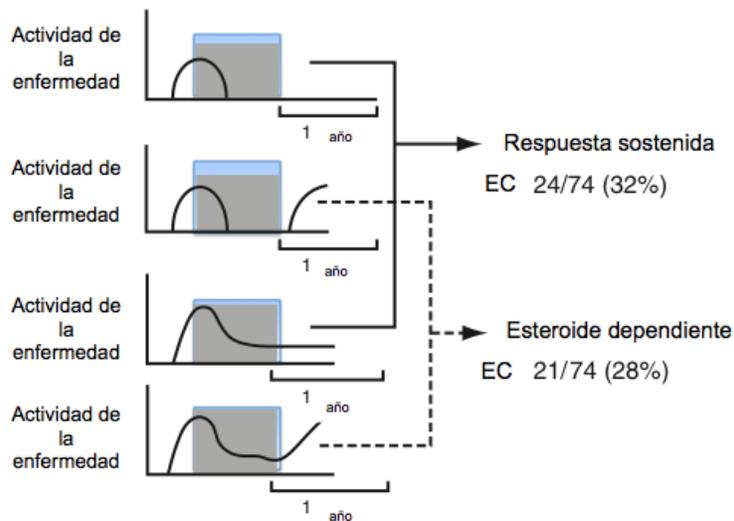


Figura 5. Resultados a 1 año del primer curso de terapia con corticoesteroides.

Los predictores Saint-Antoine pueden ser útiles para la toma de decisiones, en particular, los pacientes jóvenes, con lesiones perianales podrían ser considerados para el tratamiento inmunosupresor inicial, dado el alto riesgo de evolución

desfavorable. Sin embargo, si la terapia inmunosupresora temprana no se decide y si los pacientes se encuentran en remisión clínica, se recomienda control con PCR, resonancia magnética y calprotectina fecal, lo que limita el riesgo de progresión subclínica de lesiones intestinales, hacia un daño irreversible y sin cambio adecuado en el tratamiento de mantenimiento⁷.

Vermeire y cols resumieron que las terapias actuales han demostrado modificar la historia natural de la EC. Tanto en la curación de la mucosa, la necesidad de hospitalización o cirugía, junto con una disminución de la recurrencia después de la cirugía, y por lo tanto son marcadores indirectos de los cambios en el curso natural de la enfermedad. Los agentes anti-TNF han demostrado la capacidad de inducir curación de la mucosa y reducir la necesidad de cirugía. No se sabe, sin embargo, si pueden reducir el riesgo de recurrencia después de la cirugía⁵.

Aquellos pacientes con enfermedad avanzada requerirán cirugía, y desarrollarán dependencia a esteroides, por lo que añadir tiopurinas es una necesidad en estos pacientes durante los primeros 5 años de establecido el diagnóstico¹².

PREDICTORES DE RECURRENCIA POSQUIRÚRGICOS

La EC es una enfermedad que con frecuencia requiere resección intestinal quirúrgica debido a la actividad refractaria, a pesar del tratamiento médico o complicaciones, como estenosis o fístulas. Aproximadamente, el 80% de los pacientes necesitan una resección intestinal durante su vida. Sin embargo, la cirugía de resección no es definitivamente curativa y la enfermedad reaparece con frecuencia en el sitio de la anastomosis y / o proximalmente. El término recurrencia define la presencia de nuevas lesiones intestinales objetivas de EC después de una resección radical o curativa.

La identificación de los factores de riesgo postquirúrgicos (RP) es muy importante con el fin de seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse más de las medidas preventivas. (**Tabla 5**).

- Edad joven (<40 años).
- Género.
- Historia familiar de EC.
- Tabaquismo.
- Duración de la enfermedad previa a la cirugía.
- Localización.
- Factores genéticos.
- Involucro de la enfermedad en los márgenes quirúrgicos.
- Indicación de cirugía.
- Extensión de resección quirúrgica.
- Técnica anastomótica.
- Hallazgos histológicos

Tabla 5. Parámetros clínicos en el desarrollo de recurrencia postquirúrgica.

El riesgo de la cirugía, así como el riesgo de nuevas resecciones durante curso de la enfermedad se incrementa entre los fumadores en la mayoría de los estudios. El primer estudio que analizó el efecto del tabaquismo sobre RP, en una cohorte histórica de 174 pacientes con EC que habían sido operados, se encontró que la tasa de reoperación después de 5 y 10 años fue significativamente diferente para los fumadores (36% y 70%, respectivamente) que para los no fumadores (20% y 41%, respectivamente). Cuando los pacientes fueron estratificados por género, este aumento del riesgo fue más evidente en las mujeres.

Variantes del gen NOD2/CARD15 juegan un papel importante en la susceptibilidad a EC. Los estudios sobre la relación genotipo-fenotipo sugieren que estas variantes están asociados con la ubicación del íleon y el desarrollo de estenosis. En un estudio de Álvarez-Lobos y cols, que evaluó la influencia de NOD2/CARD15 en 170 pacientes encontraron que aquellos pacientes portadores de dicha variantes genéticas tenían un mayor riesgo de RP.

La enfermedad perforante parece estar asociada con un comportamiento más rápido o agresivo de RP. En un meta-análisis, se encontró una tendencia de reintervención precoz en los pacientes que fueron intervenidos por enfermedad perforante en comparación con los pacientes intervenidos de indicaciones no perforantes. Sin embargo, hubo una significativa heterogeneidad entre los estudios incluidos, lo que limita el valor de los resultados.

Datos recientes sugieren que la presencia de plexitis mientérica en los márgenes de resección puede ser un predictor relevante de RP. Ferrante y sus cols, estudiaron la pieza quirúrgica y la evolución clínica y endoscópica de 59 pacientes que fueron operados, observando que en aquellos pacientes con plexitis mientérica en la pieza quirúrgica, tuvieron tasas significativamente mayores de RP endoscópica tanto a los 3 y 12 meses postquirúrgicos.

Un meta-análisis evaluó la incidencia de la recurrencia y la indicación de reintervención entre los pacientes sometidos a anastomosis termino-terminal y pacientes con otra configuración de la anastomosis después de la resección intestinal. Ocho estudios (sólo dos eran prospectivo y aleatorizados) informaron los datos de 661 pacientes que se sometieron a 712 anastomosis. Casi la mitad de los pacientes tenían anastomosis termino-terminal y la tasa de recurrencia se redujo significativamente en los pacientes que tenían otras configuraciones anastomóticas.

Yamamoto y cols, observaron que la nutrición enteral nocturna por nasogástrica resultó en una reducción significativa de las tasas a 12 meses de RP, tanto clínica como endoscópica.

Sorrentino y cols, reportaron los resultados de un estudio prospectivo, paralelo, no aleatorizado en el que, 7 pacientes fueron tratados con una dosis convencional de infliximab más metotrexato a dosis bajas por vía oral y se compararon con 16 pacientes tratados con 2.4 g/d de mesalazina, para evitar RP. Ninguno de los pacientes tratados con infliximab tenían evidencia de recurrencia de la enfermedad por medio de endoscopia, resonancia magnética y la enteroclasia del intestino delgado 2 años después de la cirugía, mientras que el 75% de los pacientes en el grupo de mesalazina tuvo recurrencia endoscópica, el 25% de ellos con recurrencia clínica concomitante.

Rutgeerts y cols, encontró que la interrupción de inmunomoduladores en el momento de la cirugía, fue el único parámetro clínico, predictor la recurrencia clínica. Papay y cols encontraron que el tratamiento con tiopurinas y pacientes no fumadores fueron los únicos factores que se asociaron con un menor riesgo de recurrencia quirúrgica en una gran cohorte de pacientes con EC.

Para evaluar los cambios de la EC con el uso de inmunomoduladores, se analizó retrospectivamente en una cohorte de base poblacional de la ciudad de Cardiff de 1986-2003, a 341 pacientes lo cuales fueron divididos en tres grupos, (Grupo A=1986 a 1991, Grupo B = 1992 a 1997 y Grupo C= 1998 a 2003), el análisis mostró aumento del uso de inmunosupresores con el tiempo a los 5 años después del diagnóstico en un 11% en el grupo A, 28% en el grupo B, y el 45% en el grupo C ($p= 0.001$) y la mediana del tiempo hasta el inicio de tiopurinas fue de 77, 21 y 11 meses en el grupo A, B y C, respectivamente. Hubo una reducción significativa en el uso de esteroides a largo plazo a los 5 años después del diagnóstico: 45 pacientes (44%), 31 (31%) y 24 (19%) pacientes en el Grupo A, B y C respectivamente, el análisis de Kaplan Meier mostró una reducción significativa en la probabilidad acumulada de cirugía intestinal: A los 5 años fue de era 59% (Grupo A), 37% (Grupo B) y 25% (Grupo C) ($p=0.001$). En conclusión, el uso temprano de tiopurinas (dentro del primer año del diagnóstico), la localización colónica y el diagnóstico más temprano reducen las tasas de cirugía gastrointestinal¹³.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica con un curso de recaídas frecuentes y la mayoría de los pacientes desarrollarán complicaciones penetrantes o estenosantes dentro de los primeros 5 a 10 años a partir del diagnóstico. Esto ha llevado a la idea de que el tratamiento de mantenimiento se debe iniciar acertadamente desde el diagnóstico de la EC, y ya se ha demostrado que la introducción temprana de tiopurinas es beneficioso. Desde este punto de vista, no tiene sentido dejar sin tratamiento a los pacientes que ya tenían una complicación de la enfermedad o con predictores clínicos de mal pronóstico¹⁴.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país desconocemos que características demográficas, clínicas, bioquímicas, endoscópicas así como de la evolución clínica ayudan a predecir cuáles son aquellos que en la población mexicana se asocian a una mayor probabilidad de recaídas en la Enfermedad de Crohn.

La Enfermedad de Crohn es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal que cursa con periodos de exacerbación y remisión. Los tratamientos actualmente disponibles buscan, en la medida de la posible, asegurar que el paciente pueda estar la mayor parte del tiempo en remisión clínica, bioquímica e histológica. Sin embargo, esto no siempre es posible.

Por ello, queremos determinar en la población de sujetos con Enfermedad de Crohn del INCMNSZ cuales son estos factores y si coinciden con los ya descritos en otras poblaciones o hay alguno diferente en México ya que no existe ningún trabajo publicado hasta la fecha en nuestro medio que nos oriente acerca de este problema particular.

V. OBJETIVO

Investigar los factores clínicos, bioquímicos, endoscópicos y del curso clínico asociados a recaída en pacientes mexicanos con Enfermedad de Crohn.

VI. HIPÓTESIS

En una población mexicana de pacientes con Enfermedad de Crohn los factores de riesgo como edad de inicio de la enfermedad antes de los 40 años, retraso en el diagnóstico respecto al inicio de los síntomas, exacerbaciones frecuentes de la enfermedad, títulos elevados de ASCA's, marcadores de inflamación (VSG y proteína C reactiva) elevados, manifestaciones extraintestinales y un tratamiento inadecuado para la severidad de esta patología son factores de riesgo para presentar recaídas y, por ende, una evolución más tórpida y con mayores complicaciones.

VII. JUSTIFICACIÓN

En la literatura internacional se han descrito diversas características clínicas, bioquímicas y endoscópicas como factores predictores de riesgo para recaída o actividad clínica frecuente en pacientes con Enfermedad de Crohn. Muchos de estos factores muchas veces no son abordados con la importancia que ameritan y, en general, estos pacientes tienen una evolución muy tórpida y con varias complicaciones.

Por ello, queremos determinar en la población de sujetos con Enfermedad de Crohn del INCMNSZ cuál es la frecuencia de estos factores ya descritos en otras poblaciones pues, hasta donde sabemos, estos no se han buscado en población mexicana con esta patología y, si además de los factores "clásicos", existe algún otro en nuestro país. Con esta información esperamos enfatizar que el manejo de estos pacientes, y más con alguno de estos factores de riesgo, debe realizarse de forma agresiva desde un principio para intentar prevenir una evolución desfavorable y varias complicaciones.

VIII. ALCANCE

Este estudio pretende contribuir a esclarecer cuales son los factores en nuestro medio de los pacientes con Enfermedad de Crohn que nos ayuden a comprender el comportamiento clínico y escenarios de riesgo para recaídas de esta condición), así enfatizar el manejo terapéutico agresivo desde un principio en aquellos pacientes que presentan estas características.

Compararemos nuestros resultados con los pocos trabajos publicados en otros lugares del mundo y trataremos de proponer, si es posible, algún otro factor de riesgo.

Demostraremos la presencia de factores de riesgo asociados a la población mexicana y enfatizaremos la necesidad de identificarlos de forma temprana y tratarlos adecuadamente.

IX. METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico, transversal y retrospectivo donde se analizaron las características clínicas, bioquímicas, endoscópicas y de curso clínico de los pacientes con Enfermedad de Crohn, para buscar los factores de riesgo asociados a recaída.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Pacientes consecutivos con diagnóstico de EC que acuden a consulta de manera consecutiva a la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterio de Inclusión.

Todo paciente con Enfermedad de Crohn, confirmado por histopatología.

Criterios de Exclusión.

No cumplir con los criterios de inclusión.

Tener CUCI, colitis indeterminada, tuberculosis u otra patología distinta a Enfermedad de Crohn.

No tener diagnóstico confirmado por biopsia o pieza quirúrgica de esta enfermedad.

Criterios de Eliminación.

Falta de información completa así como del expediente clínico o datos clínicos y antecedentes personales patológicos en la solicitud de pacientes sin registro en el Instituto.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios para participar en el estudio y que no tuvieron criterios de exclusión.

Esperamos que, acorde a lo descrita en otras poblaciones, hallemos una frecuencia similar de factores de riesgo de recaída en nuestra población.

VARIABLES

1) Variables principales:

- Diagnóstico de Enfermedad de Crohn confirmado por histopatología.
- **RECAÍDA de la enfermedad.**
- Edad de inicio de síntomas.
- Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.
- Extensión de la enfermedad.
- Variedad de la enfermedad.
- Curso clínico (patrón frecuente o continuo de exacerbaciones, inicialmente activo y posteriormente inactivo).

2) Otras variables registradas:

- Género.
- Tabaquismo.
- Manifestaciones extra-intestinales.
- Proteína C reactiva.
- Hemoglobina.
- Hierro sérico.
- Velocidad de sedimentación globular
- Albúmina.
- Terapéutica empleada previa y actual.

- Índice de masa corporal.

Las variables fueron obtenidas de las siguientes fuentes: expedientes clínicos de cartón, reportes impresos de histopatología y revisión de los mismos. La mayor parte de las variables se recabaron por revisión de la información impresa o visible en sistemas de cómputo de archivo clínico y del sistema de endoscopia y, en caso necesario, se interrogaron personalmente o por teléfono a los pacientes o a su(s) acompañante(s) o médicos tratantes para obtener los datos no encontrados en otras fuentes, aunque esto fue posible realizar en muy pocos pacientes.

FORMA DE TRABAJO

Se revisaron todos los expedientes clínicos para determinar las características demográficas, clínicas, radiológicas, endoscópicas e histopatológicas de todos los pacientes con Enfermedad de Crohn confirmado por histopatología.

Las variables que se consideraron en el análisis fueron edad al diagnóstico, sexo, tabaquismo, manifestaciones extra-intestinales, extensión de la enfermedad, proteína C reactiva, hemoglobina, hierro, velocidad de sedimentación globular, albúmina, terapéutica empleada así como hallazgos endoscópicos y radiológicos.

La actividad clínica se evaluó mediante el índice de actividad para EC (CDAI) y el índice de Harvey-Bradshaw.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS v21. Se realizó análisis univariado para determinar los factores asociados a recaída en los pacientes con EC.

Los resultados se expresaron en medias y desviación estándar.

Se realizó Prueba de χ^2 incluyendo como variable dependiente la presencia de recaída y como variables independientes la edad al diagnóstico, género, curso clínico, IMC, evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, variedad, localización, tabaquismo, manifestaciones extra-intestinales, proteína C reactiva, hemoglobina, hierro, velocidad de sedimentación globular, albúmina y terapéutica empleada previa y actual.

Posteriormente en análisis univariado se incluyeron las mismas variables en forma independiente. En todos los análisis se tomó como significativa una $p < 0.05$.

Se utilizaron los siguientes paquetes estadísticos: SPSS v21 y MINITAB 13.1.

XI. RESULTADOS

Se evaluaron 93 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn (**EC**) que acuden a consulta de manera continua en la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”; todos estos pacientes contaban con el expediente clínico completo y con el diagnóstico confirmado por histopatología.

En cuanto a las características basales el 52.7% fueron hombres (n=49) (**Gráfica 1**) y en 45.2% (n=42) el diagnóstico se realizó antes de los 40 años de edad. En 67.7% (n=63) el diagnóstico se hizo menos de 3 años después de la aparición de los síntomas mientras que en 21.5% (n=20) este diagnóstico se estableció entre 4 y 7 años después de haber presentado los primeros síntomas (**Gráfica 2**).

La localización más frecuente fue la ileocolónica en 52.7 (n=49) de los pacientes, seguida de la ileal en 23.7% (n=22), únicamente colónica en 11.8% (n=11), proximal en un solo paciente (1.18%) y la afección combinada ileocolónica mas perianal en 10.8% (n=10) de los sujetos (**Gráfica 3**).

El 51.6% (n=48) tuvieron la variedad estenosante de esta enfermedad, contra 26.9% (n=25) de los que presentaron la variedad inflamatoria y 21.5% (n=20) que tuvieron la variedad fistulizante (**Gráfica 4**).

El 84% (n=78) de los pacientes presentaron al menos un episodio de recaída de la enfermedad. Un 39.8% (n=37) de los pacientes tuvieron manifestaciones extraintestinales, principalmente eritema nodoso (**Gráfica 5**) y en cuanto al curso clínico el 81.7% (n=76) presentaron actividad intermitente definida como 1 o 2 recaídas por año, contra sólo 2.2% (n=2) que presentaron actividad continua de la enfermedad definida como 3 o más recaídas al año; mientras un 16.1% (n=15) presentaron un cuadro clínico inicialmente activo pero después no han presentado datos de actividad hasta la fecha de su última consulta en el Instituto (**Gráfica 6**).

En algún momento de su evolución el 66.7% (n=62) requirieron algún tipo de intervención quirúrgica y así el 52.7% (n=49) requirió resección y reconexión intestinal, 12.9% (n=12) resección intestinal con ileostomía y sólo 1.1% (n=1) requirió fistulectomía (**Gráfica 7**). Las dos principales indicaciones para la cirugía fueron estenosis/oclusión en 46.8% (n=29) y perforación en 33.9% (n=21) de todos los casos (**Gráfica 8**); por otro lado las complicaciones posquirúrgicas más frecuentes fueron re-estenosis en 12.9% (n=12) y abscesos intraabdominales en 9.7% (n=6) mientras que el 51.6% (n=32) cursaron favorablemente el pos quirúrgico (**Gráfica 9**).

En cuanto a las variables estudiadas como factores de riesgo para recaída en esta población de pacientes con Enfermedad de Crohn encontramos como dichos factores asociados un curso clínico de patrones intermitente (1 o 2 recaídas por año) y continuo (3 o más recaídas al año) de exacerbaciones (RM= 1.5, p<0.001), la variedad inflamatoria (RM=0.16, p=0.04) y las manifestaciones extraintestinales (RM=5.29, p=0.019), así como al momento del diagnóstico la presencia de anemia (RM=3.04, p=0.036) y un IMC \leq 27 (RM= 0.22, p=0.03). La edad menor de 40 años al diagnóstico sólo mostró una tendencia a mayor riesgo de recaída, pero no mostró significancia estadística (p=0.06). Los pacientes con recaída tenían un régimen terapéutico que comprendía tiopurinas (p=0.039); el porcentaje de pacientes con distintos regímenes terapéuticos se muestra en la (**Gráfica 10**). Al momento de realizar el análisis univariado encontramos que el curso clínico con exacerbaciones frecuentes, variedad inflamatoria, manifestaciones extraintestinales, así como la presencia de anemia y un IMC \leq 27 al momento del diagnóstico persisten como factores de recaída en esta población de pacientes con Enfermedad de Crohn (Tablas 1 y 2).

XII. DISCUSIÓN

En nuestra población de pacientes con Enfermedad de Crohn del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” encontramos que existen algunos predictores clínicos, bioquímicos y endoscópicos que, de forma similar a lo ya descrito en la literatura a nivel internacional, tienen una asociación con la presencia de recaídas a lo largo de la historia natural de su enfermedad.

El curso clínico con exacerbaciones frecuentes se asoció a una RM= 1.5 ($p < 0.001$) de presentar recaída. El presentar actividad intermitente o, peor aún, continua pone de manifiesto la constante actividad inflamatoria en este tipo de pacientes; esto posiblemente se explique por retraso en el diagnóstico de la enfermedad (aunque en nuestro estudio no mostró significancia estadística) y por el tipo de tratamiento utilizado en estos pacientes, que posiblemente no hay sido el adecuado desde un principio. Así, con el fin de lograr una modificación favorable en el curso de la enfermedad, una intervención efectiva debe llevarse a cabo en el momento adecuado y buscando un desenlace terapéutico específico; por otro lado, el tratamiento temprano es recomendable, sobre todo antes de que se presente daño intestinal grave y alteración de su función. Como mencionamos en el marco teórico es probable que haya una diferencia entre la enfermedad temprana y la enfermedad de larga duración; el control del proceso de la enfermedad será más difícil e inestable en esta última situación y, además, el estado inmunológico de los pacientes puede cambiar en el curso de la enfermedad. Por ende, alcanzar la remisión será usualmente más difícil en la enfermedad de larga duración y la enfermedad será más dependiente del tratamiento. En este estudio los pacientes con recaída tenían un régimen terapéutico que comprendía tiopurinas ($p=0.039$), lo que traduce que probablemente estaban más graves al momento de la recaída y por ello el uso de Tiopurinas resultó ser más frecuente en los que ya habían tenido al menos una recaída de la enfermedad.

La variedad inflamatoria (RM=0.16, $p=0.04$) resultó tener significancia estadística para recaídas, lo que va en contra de lo ya previamente establecido. La explicación que tenemos para esto es probablemente por el tamaño de muestra, sobre todo de los casos que inicialmente se

diagnosticaron ya con las variedades estenosante o fistulizante y, segundo, porque algunos de los pacientes con variedad inflamatoria, sobre todo aquellos que no llevaron un tratamiento adecuado posterior al diagnóstico cambiaron en su evolución natural a una variedad estenosante y, por tanto, tenían mayor riesgo de recaída. Es importante recordar que en nuestro medio además el factor económico es muy importante ya que a veces esto impide que los pacientes puedan llevar su tratamiento de manera regular y continua.

Las manifestaciones extraintestinales (RM=5.29, p=0.019) y la presencia de anemia al momento del diagnóstico (RM=3.04, p=0.036) no se han descrito como factores predictivos de recaída en este tipo de pacientes; sin embargo, creemos que estos factores tal vez se hayan asociado a un mayor grado de inflamación y actividad clínica de esta enfermedad al momento que los pacientes fueron diagnosticados y, por ello, estos pacientes tenían más riesgo de recaída como tal. El IMC \leq 27 (RM= 0.22, p=0.03) podría tener una explicación similar, es decir, aquellos pacientes con mayor actividad de la enfermedad suelen cursar con IMC normal o bajo y ser reflejo del grado de inflamación, más que tener un efecto de asociación.

XIII. CONCLUSIONES

En la población de pacientes con Enfermedad de Crohn del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” los factores asociados a recaída fueron un curso clínico con exacerbaciones frecuentes, las manifestaciones extraintestinales, así como la presencia de anemia y un IMC ≤ 27 al momento del diagnóstico.

Por otro lado muchos pacientes que inicialmente presentaron la variedad inflamatoria evolucionaron a una variedad estenosante, sobre todo por no llevar un tratamiento óptimo, y creemos que por ello esto nos dio significancia estadística. Muchos de los pacientes que tuvieron recaída requirieron la adición de alguna tiopurina para evitar nuevas recaídas y mayores complicaciones de la enfermedad.

XIV. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

Este es un estudio retrospectivo, con las limitantes que esto conlleva, por lo cual creemos que una buena alternativa sería realizar un estudio multicéntrico en nuestro país que al permitirnos analizar una mayor población de pacientes con Enfermedad de Crohn nos permita saber si los hallazgos encontrados en este estudio mantienen su significado clínico y estadístico, y conocer mejor la evolución e historia natural de este tipo de pacientes.

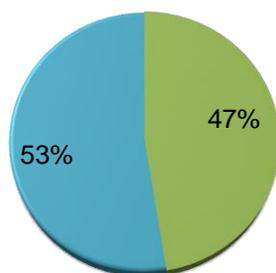
Sabiendo cuales son los factores de riesgo de recaída en pacientes con Enfermedad de Crohn y detectándolos a tiempo, nos permitirá ser más agresivos y dirigir mejor el tratamiento para incidir de forma positiva en reducir la actividad de la enfermedad, evitar complicaciones, necesidad de cirugía y otro tipo de complicaciones.

XV. ANEXOS

Gráfica 1

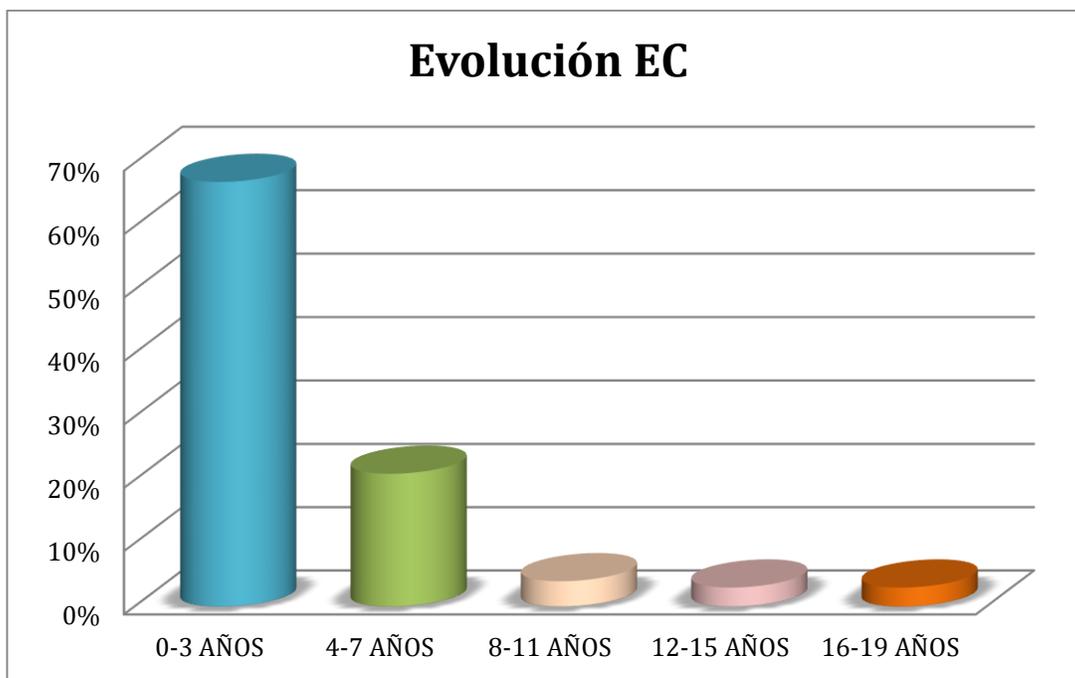
Género

■ FEMENINO ■ MASCULINO



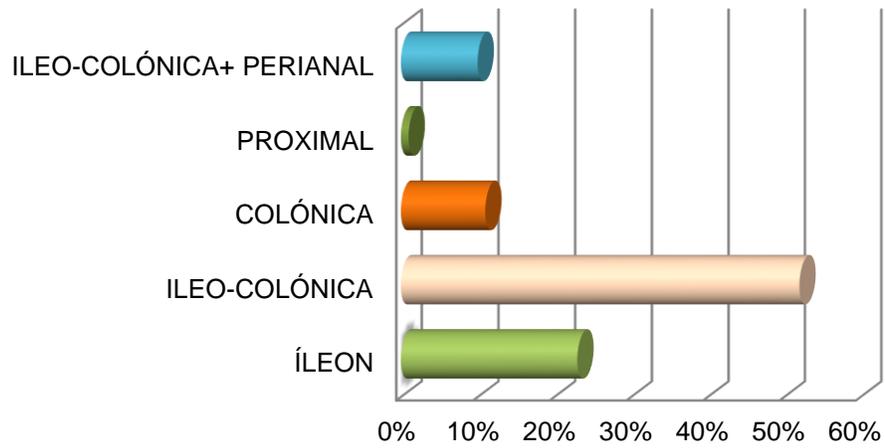
Gráfica 2

Evolución EC



Gráfica 3

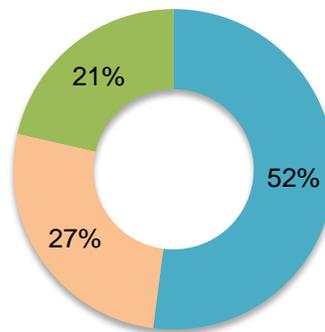
Localización



Gráfica 4

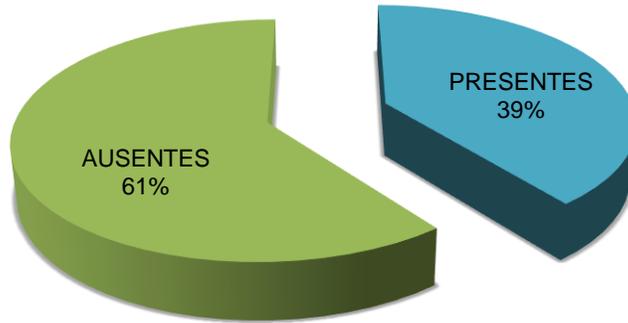
Variedad

■ ESTENOSANTE ■ INFLAMATORIA ■ FISTULIZANTE

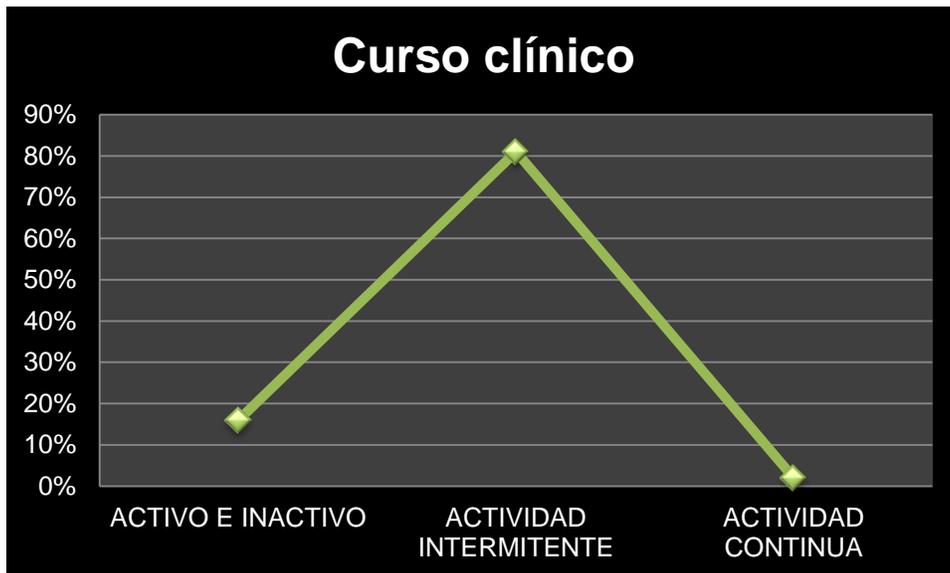


Gráfica 5

Manifestaciones Extraintestinales

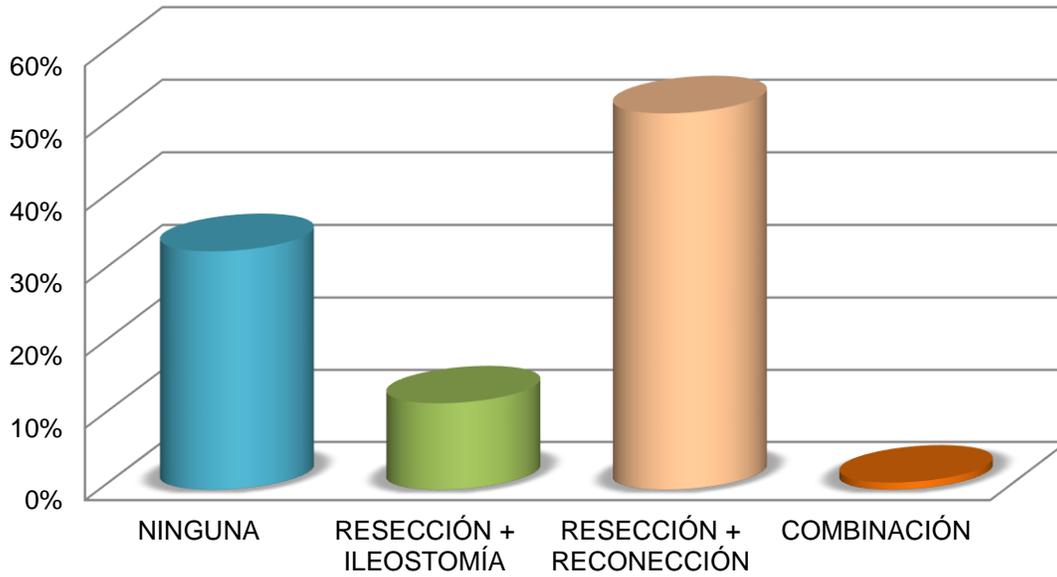


Gráfica 6



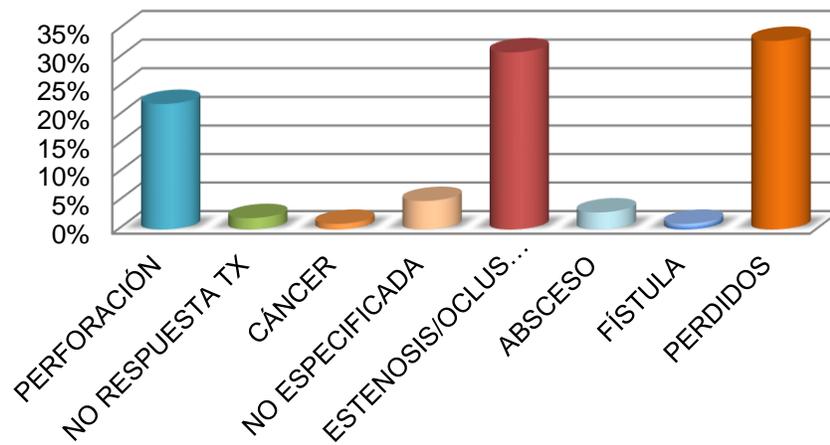
Gráfica 7

Cirugía



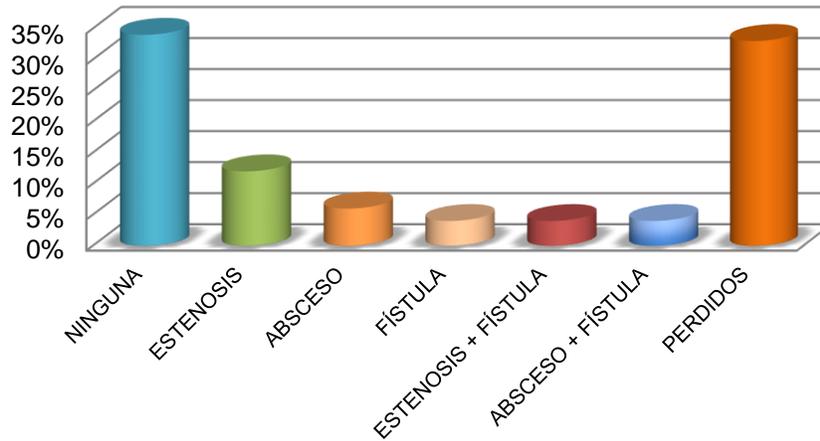
Gráfica 8

Indicación cirugía



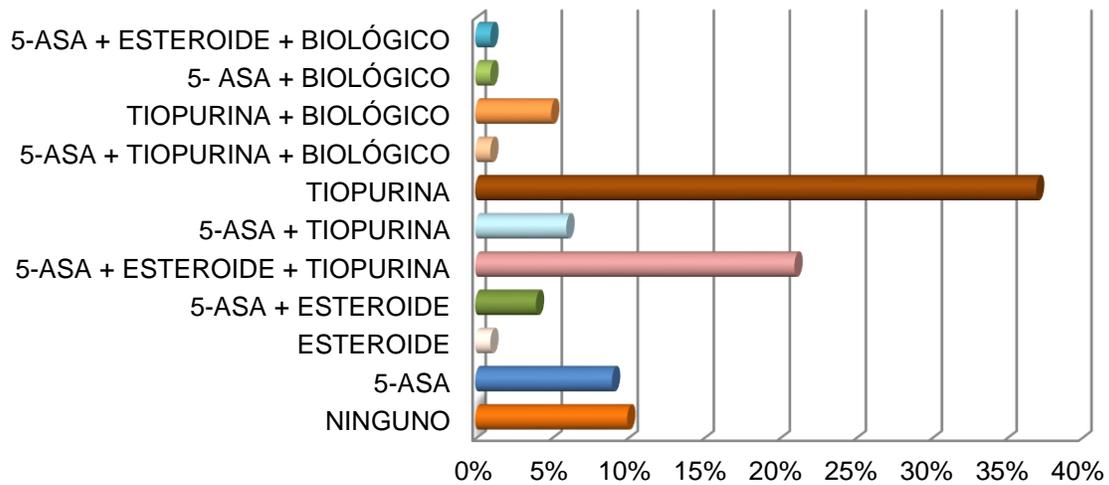
Gráfica 9

Complicaciones



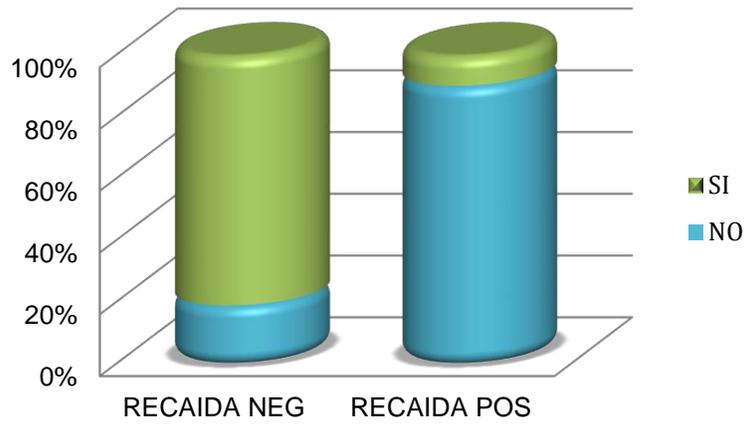
Gráfica 10

Tratamiento actual



Gráfica 11

Anemia



Gráfica 12

IMC

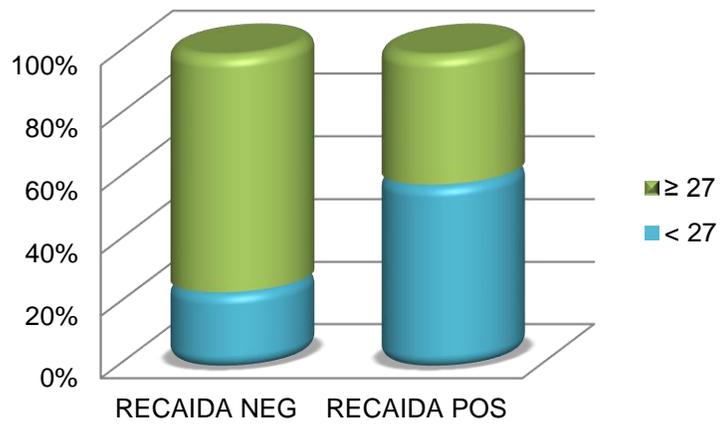


Tabla 1

Curso Clínico	Recaídas (n=)	p
Curso inicialmente activo y luego inactivo	0	
Actividad intermitente 1-2 recaídas al año	76	< 0.001
Actividad continua 3 o más recaídas al año	2	

Tabla 2

Manifestaciones extraintestinales	Recaídas		p
	SI	NO	
Número de pacientes SI	35	2	0.019
Número de pacientes NO	43	13	
	RM= 5.29 (1.11-25.03)		

Tabla 3

Tratamiento actual	Recaídas (n=)		p
	ESTABLE	SI	
Ninguno	5	5	
5-ASA	1	8	< 0.039
Esteroide	0	1	
5-ASA + Esteroide	0	4	
5-ASA + Esteroide + Tiopurinas	0	20	
5-ASA + Tiopurinas	1	5	
Tiopurinas	6	29	
5-ASA + Tiopurinas + Biológico	0	1	
Tiopurinas + Biológico	1	4	
5-ASA + Biológico	0	1	
5-ASA + Biológico + Esteroide	1	0	

XVI. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Beaugerie L, Seksik P, Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650– 656.
- ² Silverstein M, Loftus E, Sandborn W, Tremeaine W, Feagan B, Nietert P, et al. Clinical Course and Costs of Care for Crohn's Disease: Markov Model Analysis of a Population-Based Cohort. *Gastroenterology* 1999; 117: 49–57.
- ³ Yarur A, Strobel S, Deshpande A, Abreu M. Predictors of Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2011; 7: 652-659.
- ⁴ Latella G, Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012 August 7; 18(29): 3790-3799.
- ⁵ Hovde O, Moum B. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol* 2012 April 21; 18(15): 1723-1731.
- ⁶ Consigny Y, Modigliani R, Colombel J, Dupas J, Lemann L, Yves M. A Simple Biological Score for Predicting Low Risk of Short-Term Relapse in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 551-557.
- ⁷ Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol* 2012 August 7; 18(29): 3806-3813.
- ⁸ Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-Term Evolution of Disease Behavior of Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2002; 8(4): 244–250.

⁹ Louis E, Collard A, Oger A, Degroote E, Aboul F, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777–782.

¹⁰ Biroulet L, Loftus E, Colombel J, Sandborn W. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289–297.

¹¹ Cosnes A, Bourrier A, Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012; 61: 1140e-1145e.

¹² Solberg I, Cvancarova M, Vatn M, Moum B. Risk Matrix for Prediction of Advanced Disease in a Population-based Study of Patients with Crohn's Disease (the IBSEN Study). *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 60–68.

¹³ Ramadas A, Gunesh S, Thomas A, Williams G, Hawthorne A. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010; 59: 1200-1206.

¹⁴ Gisbert J, Gomollón F, et al. Postoperative Crohn's disease recurrence: A practical Approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14(36): 5540-5548.

¹⁵ Bitton A, Dobkin P, Edwardes D, Sewitch J, Meddings J, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008; 57: 1386–1392.