



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Factores asociados al rendimiento diagnóstico de  
la cápsula endoscópica de intestino delgado en  
pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn

**D. Juan Egea Valenzuela**

2016





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

D. Luis Fernando Carballo Álvarez, Profesor Titular de Universidad del Área de Medicina Interna en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Factores asociados al rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica de intestino delgado en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn", realizada por D. Juan Egea Valenzuela, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 6 de mayo de 2016



**Mod:T-20**





UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

Da. ROSA MARÍA PAGÁN MARÍN, Profesora adjunta de la Universidad Europea del Área de Ciencias Biomédicas en el Departamento de Ciencias Biomédicas Básicas, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Factores asociados al rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica de intestino delgado en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn", realizada por D. JUAN EGEA VALENZUELA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 2 de Mayo de 2016

Mod:T-20



## AGRADECIMIENTOS

Conste que ya había sido advertido acerca de la sensación de triunfo y suficiencia que lo embarga a uno durante el instante posterior a haber escrito la última línea y haber puesto el punto y final al texto de su Tesis. Miras atrás y contemplas las interminables horas de trabajo, de aislamiento y de privaciones, y esta especie de psicosis que te ha terminado por invadir en las últimas semanas y, al margen del resultado final, sientes una mezcla de alivio y orgullo que te alejan bastante de la persona de talante humilde que siempre presumiste ser. Conste que también me advirtieron que esta sensación no dura mucho. Uno pronto cae en la cuenta de que una ímproba labor como ésta no es tarea de un solo hombre, ni siquiera de uno de contrastada rudeza, nacido en Cieza, hijo de un camionero y una administrativa, versado en las más antiguas artes juglarescas y fingidamente perverso.

Sería una necedad no reconocer la inestimable ayuda de tantas personas que, de un modo u otro, a veces simplemente por “estar ahí”, han contribuido al desarrollo de este trabajo. Para todos ellos vaya mi gratitud:

Al Dr. Fernando Carballo y la Dra. Rosa María Pagán. Además de los directores de esta Tesis, ambos son personas de gran importancia para mí. El uno ha sido mi Jefe de Servicio desde que pisé por primera vez un hospital, y la persona que me dio mis primeras y más valiosas oportunidades profesionales. La otra es ni más ni menos que mi AMIGA, y hemos compartido todo lo bueno y todo lo malo que la vida le ofrece al ser humano desde hace más de cuatro lustros.

A mis compañeros, que me sirven de impagable inspiración, de los que tantas cosas he aprendido y aprendo, y que soportan con noble estoicismo mis excentricidades. Dos de ellos han participado de forma directa en diferentes fases de este trabajo: Fernando Alberca y Ana Pereñíguez, gracias por vuestra colaboración.

A Ana y M<sup>a</sup> Dolores, y también a la pequeña Isabel. Las tres mujeres de mi sangre, que siempre están cuando lo preciso y que sobrellevan sin queja mis ausencias. Este trabajo va dedicado a ellas, y a la memoria de mi padre y de mis abuelos.

Y por último, y precisamente por ello más importante, a ALBA.



## LISTADO DE ABREVIATURAS

AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ASGE	Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva ( <i>American Society of Gastrointestinal Endoscopy</i> )
AUC	Área bajo la curva
CCR	Cáncer colorrectal
CE	Cápsula Endoscópica
CDAI	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn ( <i>Crohn's disease activity index</i> )
CI	Colitis Indeterminada / Colitis Inclasificable
CM	Curación mucosa
CPF	Calprotectina Fecal
CU	Colitis Ulcerosa
DT	Desviación típica
EC	Enfermedad de Crohn
ECCO	Organización Europea para la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa ( <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> )
EDA	Endoscopia Digestiva Alta / Esofago-gastro-duodenoscopia
EDB	Endoscopia Digestiva Baja / Recto-colonoscopia
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EL	Escala de Lewis
ESGE	Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva ( <i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i> )
ESP	Especificidad
Hb	Hemoglobina
HBI	Índice de Harvey-Branshaw ( <i>Harvey-Branshaw index</i> )
HDOO	Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro
IC	Intervalo de confianza
ICCE	Conferencia Internacional sobre Cápsula Endoscópica ( <i>International Conference on Capsule Endoscopy</i> )
ID	Intestino Delgado
ORa	Odds Ratio
p-ANCA	Anticuerpos Citoplasmáticos Perinucleares Antineutrófilo
PCR	Proteína C Reactiva
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SEN	Sensibilidad
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
TC	Tomografía Computarizada
μL	Microlitro



# ÍNDICE



<b>1 <u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b>15</b>
1.1 <u>ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL</u> .....	17
1.1.1 DEFINICIÓN .....	17
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA .....	18
1.1.3 FACTORES DE RIESGO .....	18
1.1.4 ETIOPATOGENIA .....	23
1.1.5 CLÍNICA .....	24
1.1.5.1 Manifestaciones clínicas de la colitis ulcerosa .....	24
1.1.5.2 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn .....	27
1.1.6 DIAGNÓSTICO .....	32
1.1.6.1 Proceso diagnóstico.....	32
1.1.6.2 Diagnóstico diferencial.....	36
1.1.7 TRATAMIENTO .....	41
1.1.7.1 Curación mucosa.....	41
1.1.7.2 Fármacos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal..	42
1.1.8 PRONÓSTICO .....	44
1.1.8.1 Pronóstico en la colitis ulcerosa.....	45
1.1.8.2 Pronóstico en la enfermedad de Crohn.....	46
1.2 <u>CÁPSULA ENDOSCÓPICA</u> .....	48
1.2.1 <u>INTRODUCCIÓN: ENDOSCOPIA DIGESTIVA</u> .....	48
1.2.2 DEFINICIÓN .....	49
1.2.3 HISTORIA .....	50
1.2.4 <u>CÁPSULA DE INTESTINO DELGADO</u> .....	51
1.2.4.1 Tecnología .....	51
1.2.4.2 Indicaciones.....	51
1.2.4.3 Contraindicaciones y complicaciones.....	53
1.2.4.4 Preparación del paciente .....	54
1.2.5 <u>CÁPSULA DE COLON</u> .....	54
1.2.5.1 Tecnología .....	54
1.2.5.2 Indicaciones.....	55
1.2.5.3 Contraindicaciones y complicaciones.....	55
1.2.5.4 Preparación del paciente .....	56

<b>2 <u>JUSTIFICACIÓN</u></b> .....	57
<b>3 <u>OBJETIVOS</u></b> .....	61
3.1 <u>OBJETIVOS GENERALES</u> .....	63
3.2 <u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u> .....	63
<b>4 <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	65
4.1 <u>DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES</u> .....	67
4.2 <u>PROCEDIMIENTO DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA</u> .....	69
4.2.1 <u>MATERIALES</u> .....	69
4.2.2 <u>PREPARACIÓN DEL PACIENTE</u> .....	71
4.3 <u>CLASIFICACIÓN DE LOS HALLAZGOS</u> .....	75
4.4 <u>DATOS CLÍNICOS Y MARCADORES ANALÍTICOS</u> .....	77
4.5 <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u> .....	79
<b>5 <u>RESULTADOS</u></b> .....	81
5.1 <u>ANÁLISIS DESCRIPTIVO</u> .....	83
5.2 <u>ANÁLISIS UNIVARIANTE</u> .....	85
5.3 <u>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</u> .....	87
5.4 <u>CAPACIDAD DIAGNÓSTICA</u> .....	88
5.5 <u>DISEÑO DE UNA ESCALA</u> .....	93
<b>6 <u>DISCUSIÓN</u></b> .....	99
<b>7 <u>CONCLUSIONES</u></b> .....	109
<b>8 <u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	113

# 1) INTRODUCCIÓN



## **1.1) ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

### **1.1.1) DEFINICIÓN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica del tracto digestivo que comprende dos cuadros distintos: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambos presentan características clínicas y patológicas diferentes pero en ambos casos los mecanismos patogénicos más íntimos son poco conocidos (1).

La CU es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por brotes episódicos que alternan con épocas de remisión. Afecta de forma exclusiva al colon (con diferentes grados de extensión que se inician siempre en recto y de forma ascendente) y la inflamación característicamente se limita a la capa mucosa del mismo. En la práctica totalidad de los casos hay daño rectal y la inflamación suele extenderse de forma continua hacia tramos proximales del colon (2,3). En casos graves y con afectación de todo el marco cólico puede observarse inflamación también en los últimos centímetros de íleon terminal en la denominada “ileitis por reflujo”.

En la EC es típica la afectación inflamatoria transmural, las lesiones son discontinuas y pueden afectar a cualquier segmento del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, aunque la zona más comúnmente afectada es la ileocólica (íleon terminal y colon ascendente) (1-4). Esta inflamación de la pared digestiva puede inducir fibrosis de la misma y producir estenosis. También son típicos de la EC, pero no de la CU, las microperforaciones y fístulas (3,4).

Existe una tercera forma de EII, denominada colitis indeterminada o inclasificable (CI). Se puede dar hasta en un 10% de los casos con afectación colónica y se trata de pacientes en los que las características clínicas,

radiológicas, endoscópicas y anatomopatológicas no hacen posible el diagnóstico diferencial entre CU y EC (2,3).

Los pacientes con EII característicamente presentan épocas de brote agudo, en las que sufren un empeoramiento clínico o exacerbación de sus síntomas, y otras de remisión, en las que la sintomatología mejora o cede hasta desaparecer (1,2).

### **1.1.2) EPIDEMIOLOGÍA:**

La prevalencia de la enfermedad inflamatoria es variable en las diferentes áreas geográficas (5). En los países occidentales la tasa de CU va de 2,2 a 19,2 casos por cada 100000 individuos y año, y en la EC de 3,1 a 20,2 casos por cada 100000 individuos y año. En los países asiáticos la incidencia parece ser menor (6,7).

También es interesante destacar las diferencias en cuanto a prevalencia entre países occidentales. En Europa la incidencia de la enfermedad es sensiblemente superior en los países nórdicos, y diferencias similares han sido observadas entre diferentes latitudes dentro de Estados Unidos (8,9). Además, la relación entre casos de CU y EC ha ido modificándose con el paso del tiempo. Mientras que durante las primeras décadas del siglo XX la CU era más frecuente que la EC, en la actualidad la prevalencia de ambas se ha igualado (10).

### **1.1.3) FACTORES DE RIESGO**

Los mecanismos etiopatogénicos más íntimos de la EII siguen siendo desconocidos, pero se han descrito una serie de factores de riesgo asociados

al desarrollo de la enfermedad, entendiendo un factor de riesgo como aquel rasgo, característica o exposición que puede aumentar la probabilidad de sufrir la enfermedad. No obstante, en muchos casos no es posible explicar los mecanismos por los que esto sucede:

- Edad y sexo: tradicionalmente se ha considerado que la adolescencia era el momento más frecuente de inicio de los síntomas de la EII, pero ciertos estudios sugieren una distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 15-40 años y otro entre los 50-80 años (11). Aunque no hay demasiada evidencia al respecto, algunos autores han sugerido ciertas diferencias en la EII en relación al género. Así, se ha descrito una incidencia discretamente mayor de EC entre mujeres jóvenes, y de CU en el sexo masculino (12,13).
- Raza: algunos trabajos apuntan a una posible variabilidad interracial en cuanto a la prevalencia de la EII. Algunos autores apuntan que es más frecuente entre caucasianos que entre individuos de raza negra (14). No obstante, otros defienden que estas diferencias, además de a diferencias genéticas, pueden estar en relación con factores ambientales y de estilo de vida (15), lo cual podría justificar también la menor incidencia de la enfermedad en los países asiáticos que hemos referido con anterioridad (6,7) .
- Historia familiar: entre un 10-25% de los pacientes con EII tienen al menos un familiar de primer grado que también sufre EC o CU. Ciertos estudios han demostrado que existe además cierta concordancia para el mismo tipo de cuadro entre familiares, especialmente en el caso de la EC (16,17).
- Tabaco: el hábito tabáquico tiene diferentes efectos sobre la EC y la CU, si bien sigue sin aclarar el mecanismo por el cual se producen estas diferencias (18). El tabaquismo se asocia a un riesgo

aumentado de sufrir EC, así como a una peor evolución, peor respuesta a los tratamientos y mayor riesgo de recidivas (18,19).

Por el contrario, ciertos estudios sugieren que fumar puede tener efecto protector en la CU, tanto en su desarrollo, como en la evolución de la enfermedad (18,20).

- Factores dietéticos: existe la teoría según la cual ciertos antígenos alimentarios podrían tener influencia en el desarrollo de una EII. No obstante, no se ha podido demostrar de forma definitiva qué alimentos o qué antígenos concretos serían los responsables (21,22). En general se ha propuesto que la ingesta de dietas ricas en azúcares refinados y grasas de origen animal pueden aumentar el riesgo de EII, y que aquellas ricas en fibra alimentaria (en especial la procedente de la fruta) pueden tener efecto protector, sobre todo en el caso de la EC (23).
- Actividad física: la realización de ejercicio físico de forma regular se ha asociado en diferentes estudios a un menor riesgo de padecer EC y a una reducción en la actividad inflamatoria de la EII ya establecida (24,25).
- Obesidad: aunque no hay evidencia de que la obesidad se asocie a un mayor riesgo de desarrollar EII, sí hay estudios que indican que, en pacientes con enfermedad establecida, un mayor índice de masa corporal se asocia a un peor pronóstico y a un mayor índice de complicaciones (26,27).
- Agentes infecciosos: la disbiosis (alteraciones en la microflora intestinal) puede contribuir al desarrollo de la EII. Aunque no se ha podido probar el papel concreto de ningún germen, sí se ha comprobado que entre los individuos que han presentado un cuadro

infeccioso gastrointestinal previo hay un mayor riesgo de desarrollar una EII (28-30).

- Enfermedades perinatales y alimentación infantil: la incidencia de ciertos cuadros, en especial diarreas infecciosas, durante la infancia se ha asociado con el posterior desarrollo de EII (31).

También se ha propuesto en algunos trabajos que la alimentación con leche materna podría tener cierto efecto protector en el posterior desarrollo de la EII por el efecto beneficioso de la misma en la maduración de la mucosa gastrointestinal y del sistema inmune (32).

- Toma de antibióticos: se ha propuesto que los antibióticos, por su capacidad para alterar el equilibrio de la microflora intestinal, podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de la EII. Así, ciertos estudios observacionales han puesto de manifiesto un mayor riesgo de sufrir EII, en especial EC, entre aquellos individuos expuestos a ciertos antibióticos como el metronidazol o las fluorquinolonas (33).
- Isotretinoína: es un fármaco comúnmente utilizado en el tratamiento del acné juvenil. Aunque algunas series de casos sugieren una asociación entre la toma de este medicamento y la EII, en otras los resultados son contradictorios (34).
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la capacidad de los fármacos de este grupo para producir lesiones en la mucosa intestinal, así como su efecto sobre los moduladores de la respuesta inflamatoria, puede afectar la interacción entre la microflora y las células inmunes presentes en el tejido intestinal. Esta situación puede predisponer a los pacientes que siguen tratamientos crónicos con AINEs a desarrollar una EII, y a los que ya la padecen a tener una peor evolución, aunque los resultados de diferentes estudios indican que

este riesgo es globalmente bajo y probablemente poco significativo en términos de práctica clínica (35,36).

- Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva: la toma de estos fármacos se ha asociado a un mayor riesgo de presentar EC y CU en varios estudios que incluyen decenas de miles de pacientes. El mecanismo fisiopatológico parece estar relacionado con los efectos de la terapia hormonal sobre la microvasculatura intestinal. En cualquier caso, al igual que con los AINEs, aunque la asociación entre estos tratamientos y el riesgo de sufrir EII es claro, al mismo tiempo el impacto en la práctica clínica parece poco significativo (37).
- Apendicectomía: aunque no se ha podido definir la fisiopatología del proceso, ciertos estudios sostienen que la extirpación del apéndice puede tener efecto protector en el desarrollo de una CU, pero podría incrementar el riesgo de presentar una EC (38,39).
- Factores psicosociales: los estudios que tratan de demostrar una relación entre la patología psicológica y el riesgo de EII no han aportado una evidencia suficientemente consistente. No obstante, sus resultados sí apuntan a un posible papel del estrés como factor desencadenante de los síntomas en pacientes previamente diagnosticados, probablemente por la activación del sistema nervioso autónomo y la segregación de citoquinas proinflamatorias (40).
- Patología del sueño: varios estudios han relacionado diferentes enfermedades del sueño (en especial la privación de sueño) con una mayor incidencia de CU, aunque no de EC (41).

#### 1.1.4) ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la EII no se ha llegado a describir en su totalidad, pero se considera un cuadro de origen multifactorial en el que toman parte factores genéticos, inmunológicos y la confluencia de diversos factores de riesgo. Estos últimos ya han sido en buena medida tratados en el apartado anterior, por lo que se centrará el contenido de éste en los factores genéticos e inmunológicos.

- Factores genéticos: diferentes estudios han puesto de manifiesto la concordancia entre gemelos homocigotos (de hasta el 50% en algunas series), y entre familiares de primer grado (42,16).

Se ha podido confirmar la presencia de polimorfismos en varios genes que participan en la respuesta inmune innata en los pacientes con EII. Entre ellos, probablemente el más importante es el que corresponde a una variante alélica del receptor NOD2/CARD15, el cual pertenece a una superfamilia de genes que se localiza en el cromosoma 16 (43). Muchas de estas mutaciones se manifiestan en los macrófagos, en células endoteliales y en las células epiteliales del intestino, y tienen como consecuencia, hablando de modo general, una pérdida en el balance homeostático y una respuesta inmunológica alterada ante ciertos antígenos (44,45).

- Inmunología de la EII: el intestino posee una extensa superficie mucosa que contacta e interactúa con los alimentos y con la multitud de bacterias comensales que se alojan en nuestro tracto digestivo. El sistema inmune, de importante presencia en el tejido intestinal, debe diferenciar entre gérmenes comensales y patógenos, generando en cada caso respuestas adecuadas de tolerancia o inflamación (46). Una teoría patogénica sostiene que una alteración en la regulación

inmunológica podría favorecer la colonización intestinal por parte de bacterias patógenas y un desbalance de la secreción de citoquinas, provocando con ello la activación constante e inadecuada del sistema inmune (47).

En conjunto la evidencia existente permite apoyar la hipótesis de que la base patogénica de la EII es una respuesta inflamatoria anormal frente a la microflora debida a una pérdida de la normal regulación inmunológica en individuos genéticamente predispuestos y expuestos a diferentes factores ambientales.

### **1.1.5) CLÍNICA**

Las manifestaciones clínicas de la EII son múltiples y variadas, incluyendo síntomas y signos derivados de la afectación del tracto digestivo y manifestaciones extraintestinales de diferente índole. Aunque síntomas como el dolor abdominal o la diarrea son comunes a la CU y la EC, hay diferencias importantes en la forma de manifestarse de ambos cuadros.

#### **1.1.5.1) MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COLITIS ULCEROSA**

La CU se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación limitada a la capa mucosa del colon. Por lo general afecta al recto y esta afectación se puede extender en sentido proximal y de forma continua hasta otros segmentos del colon.

Los pacientes con CU habitualmente presentan un cuadro caracterizado por diarrea crónica que puede asociarse, en buena parte de los casos, a presencia

de sangre en las heces. Otros síntomas frecuentes son el dolor abdominal de tipo cólico, tenesmo y urgencia defecatoria. El desarrollo de este cuadro suele ser gradual y progresivo, a lo largo de varias semanas o meses (48,49).

Por otra parte, los pacientes pueden presentar también diferentes síntomas generales, entre los que se incluyen fiebre, fatiga, pérdida de peso, síndrome anémico... dependiendo la presencia o no de estos síntomas y su severidad de la propia severidad del cuadro inflamatorio intestinal (49).

Se han definido diferentes grados de actividad y gravedad de la enfermedad, importantes desde el punto de vista del manejo y pronóstico de los pacientes. Así, se puede distinguir:

- CU leve: pacientes con escasa actividad inflamatoria, que presentan no más de 5 deposiciones al día (con o sin presencia de sangre) y sin signos de toxicidad sistémica. En general los síntomas (dolor, fiebre, tenesmo...) son de poca importancia y tienen poca repercusión en la situación del paciente.
- CU moderada: presentan 5 o más deposiciones diarias, sin respeto del descanso nocturno y con presencia de sangre en todas ellas. Es frecuente que el dolor abdominal y la fiebre estén presentes y de forma significativa. Estos pacientes suelen presentar cierto grado de anemia, aunque es excepcional que requieran transfusión de hemoderivados.
- CU grave: el número de deposiciones con sangre puede superar la decena, siendo el resto de síntomas de mayor intensidad. Estos pacientes presentan una importante afectación de su estado general, con fiebre alta, taquicardia, cansancio, anemia severa...

Los pacientes con CU pueden presentar varios tipos de complicación cuando sufren un brote agudo de su enfermedad:

- Hemorragia: hasta un 10% de los pacientes pueden sufrir un cuadro de hemorragia grave, siendo ésta masiva hasta en un 3%.
- Colitis fulminante y megacolon tóxico: se trata de una complicación muy grave caracterizada por una dilatación excesiva de las paredes del colon durante la cual los pacientes presentan diarrea y sangrado continuos, dolor abdominal y distensión. La evolución del cuadro conduce a inflamación de todas las capas de la pared del colon y una situación de toxicidad sistémica que pone en riesgo la vida del enfermo (50).
- Perforación: la perforación de la pared del colon suele producirse, aunque no es exclusivo, en el contexto de un megacolon tóxico. La mortalidad de esta complicación puede alcanzar el 50% por el desarrollo de una peritonitis secundaria (50).

Aunque la CU es una enfermedad primaria del tracto digestivo, se asocia a ciertas manifestaciones en otros órganos o sistemas. Hasta un 25% de los pacientes con CU pueden desarrollar alguna de estas manifestaciones extraintestinales en algún momento a lo largo de su evolución (51):

- Articulares: la artritis no deformante de grandes articulaciones periféricas es la afectación más característica (52).
- Oculares: la uveítis y la epiescleritis. Clínicamente se manifiestan con picor, quemazón, enrojecimiento... (51)
- Dermatológicas: las lesiones cutáneas más frecuentemente observadas en pacientes con EII son el eritema nodoso y el pioderma

gangrenoso, las cuales pueden darse tanto en pacientes con CU como con EC, si bien es más frecuente en los segundos (52).

- Hepatobiliares: la colangitis esclerosante primaria se asocia de forma típica a la CU. Suele tratarse de pacientes con CU, asintomáticos desde el punto de vista hepatobiliar, en los que se diagnostica esta enfermedad tras observar alteraciones de los parámetros analíticos de función hepática. La CU también se asocia a esteatosis hepática y a diferentes tipos de cuadros autoinmunes con afectación del hígado (51).
- Hematológicas: los pacientes con EII presentan estados de hipercoagulabilidad y tienen un riesgo aumentado de presentar trombosis venosas y arteriales (53). Por otra parte, ciertos tipos de anemia hemolítica de origen autoinmune se han asociado también a la EII (51).

#### 1.1.5.2) MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La EC se caracteriza por la inflamación transmural del tubo digestivo, pudiendo verse afectado cualquier segmento del mismo, desde la boca hasta el área perianal.

La forma de presentación de la EC es menos predecible que en el caso de la CU. En muchas ocasiones los pacientes presentan síntomas más o menos evidentes durante varios años antes de que se establezca la sospecha clínica y se alcance un diagnóstico (54).

Los síntomas más habituales son (55,56):

- Dolor abdominal: independientemente de la localización de la enfermedad el dolor abdominal es un síntoma presente en la mayoría de pacientes.
- Diarrea: es, al igual que el dolor abdominal, un síntoma muy frecuente y presente en buena parte de los enfermos. Se trata de una diarrea con características de organicidad (para diferenciarla de la que se puede observar en los cuadros digestivos funcionales), como el no respeto del sueño o su asociación con incontinencia. Su curso puede ser crónico o fluctuante/recurrente y puede estar en relación con diferentes circunstancias:
  - o La inflamación de las paredes intestinales produce una secreción de fluidos excesiva y un trastorno de malabsorción.
  - o La afectación del íleon terminal condiciona una malabsorción de sales biliares.
  - o A causa de los dos mecanismos anteriores también se produce cierto grado de estatorrea.
- Hemorragia: el sangrado manifiesto es menos frecuente que en la CU, y depende en buena medida de los segmentos del tubo digestivo que se vean afectados. No obstante, cierto grado de sangrado oculto (sangre oculta en heces) se produce en buena parte de los enfermos.
- Pérdida de peso: en estos enfermos se puede dar una pérdida de peso progresiva y de origen multifactorial, relacionada con la diarrea, el cuadro malabsortivo o la aversión a la ingesta de alimento por el dolor que puede desencadenar la misma.

Hay varias escalas que se utilizan en la práctica clínica para determinar la gravedad de la enfermedad, entre las que cabe destacar el índice de actividad

en la EC (Crohn's Disease Activity Index – CDAI) y el índice de Harvey-Branshaw (Harvey-Branshaw Index – HBI). El segundo es una formulación simplificada del primero pero, aunque se correlacionan bastante bien, el más utilizado es el CDAI. Éste combina datos clínicos como el número y las características de las deposiciones, los episodios de dolor abdominal, presencia de síntomas extraintestinales, necesidad de toma de antidiarreicos, porcentaje de peso corporal perdido o la sensación de estado general del paciente, con datos analíticos como los niveles de hematocrito (57,58). Así, la clasificación según el CDAI será:

- Remisión (CDAI < 150 puntos): pacientes asintomáticos, bien de forma espontánea o tras recibir tratamiento médico o quirúrgico.
- EC leve-moderada (CDAI: 150 – 220 puntos): pacientes con una actividad inflamatoria tal que no precisan ingreso hospitalario, con una correcta tolerancia a la alimentación por vía oral y sin datos clínicos de gravedad.
- EC moderada-severa (CDAI: 220 – 450 puntos): en este grupo se incluyen aquellos enfermos con síntomas tales como fiebre persistente, pérdida de peso mayor del 10%, dolor abdominal que no se controla con medicación oral, vómitos, etc. Analíticamente es frecuente que presenten anemia de diferente grado. Estos pacientes suelen precisar ingreso hospitalario para control de los síntomas y tratamiento con medicación intravenosa.
- EC fulminante (CDAI > 450 puntos): se trata de pacientes con síntomas de gravedad que no remiten tras recibir tratamiento con esteroides o agentes biológicos, o bien pacientes con síntomas sistémicos como fiebre de alto grado, obstrucción intestinal, signos de irritación peritoneal, caquexia, etc.

La EC también se asocia a un determinado número de complicaciones, si bien, a diferencia de la CU, muchos pacientes pueden presentarlas incluso en ausencia de brotes inflamatorios intestinales severos:

- Fístulas: la inflamación transmural que se produce en la EC puede tener como consecuencia el desarrollo de tractos fistulosos. Estas fístulas pueden conectar dos asas intestinales (fístula entero-entérica), o el tubo digestivo con otros órganos, de entre los que los más frecuentemente afectados son la vejiga urinaria (fístula entero-vesical), la vagina (fístula entero-vaginal) y la piel (fístula entero-cutánea). Es especialmente frecuente la patología fistulosa perianal, relacionada con peor pronóstico de estos pacientes (59).
- Abscesos: la afectación transmural de las paredes intestinales también puede desembocar en la formación de colecciones o abscesos. La clínica de éstos puede ir desde la detección en la exploración física de una masa palpable intraabdominal, hasta cuadros de peritonitis difusa cuando estas colecciones infectadas se rompen a la cavidad peritoneal.
- Estenosis: los pacientes afectos de EC pueden desarrollar con el paso del tiempo diferentes complicaciones obstructivas. En ocasiones las estenosis son de tipo inflamatorio, produciéndose un colapso de la luz intestinal por el edema y la congestión de las propias paredes enterales. Con el paso del tiempo estas estenosis se convierten en fibrosas, por el proceso reparativo y cicatricial producido en los segmentos crónicamente inflamados.
- Patología neoplásica: la cronicidad del proceso inflamatorio característico de la EC se ha relacionado con el desarrollo de diferentes tipos de neoplasia, entre las que las más importantes son el linfoma intestinal y el carcinoma colorrectal. También se ha

propuesto un papel en la génesis de estos tumores a la utilización de fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores (60-62).

Al igual que la CU, la EC puede asociarse a un determinado número de complicaciones extraintestinales (hasta en un 25-40% de los casos en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad), entre las que las más importantes son (63):

- Articulares: es la manifestación extraintestinal más frecuente en la EC y se suele tratar de una artritis que interesa grandes articulaciones y de tipo no destructivo. También son frecuentes la sacroileitis y la espondilitis anquilosante (52).
- Oculares: cuadros como uveítis, iritis y epiescleritis pueden darse tanto en la CU como en la EC. Clínicamente se manifiestan con picor, quemazón, enrojecimiento...
- Dermatológicas: las lesiones cutáneas más frecuentemente relacionadas con la EC son el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso, aunque ésta también se asocia con cuadros psoriasiformes, la estomatitis aftosa y el síndrome de Sweet (52,64).
- Hepatobiliares: entre éstas se incluyen la colangitis esclerosante primaria, la colelitiasis y la toxicidad hepática relacionada con ciertos tratamientos farmacológicos de la EC.
- Hematológicas: pueden darse cuadros de tromboembolismo venoso y arterial en el seno de los estados de hipercoagulabilidad que pueden darse en estos enfermos merced al cuadro inflamatorio crónico (53).
- Otros: aunque son menos frecuentes pueden observarse fiebre, nefrolitiasis, amiloidosis secundaria, enfermedad pulmonar intersticial... (63).

## 1.1.6) DIAGNÓSTICO

### 1.1.6.1) PROCESO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EII requiere una historia clínica detallada, una exploración física del paciente y la realización de diferentes pruebas diagnósticas entre las que se incluyen estudios de laboratorio (marcadores serológicos y fecales), endoscopia digestiva, toma de muestras, estudio anatomopatológico y exploraciones radiológicas (65):

- Historia clínica: debe incluir un interrogatorio sobre los síntomas del paciente (dolor abdominal, diarrea crónica...), así como sobre la presencia de eventuales síntomas extraintestinales (artritis, uveítis, eritema nodoso...). Es especialmente importante valorar la presencia de enfermedad perianal, lo cual orientaría a una posible EC y no tanto a una CU. También debemos investigar la historia familiar del paciente, el consumo de fármacos o el hábito tabáquico.
- Exploración física: de modo general examinaremos la situación del paciente en cuanto a coloración de piel y mucosas, situación nutricional (delgadez extrema), constantes vitales, temperatura, etc. De forma más dirigida realizaremos posteriormente una exploración abdominal en busca de masas, puntos dolorosos, hepatomegalia, ruidos intestinales alterados, etc. Igualmente, es conveniente realizar una inspección de la región perianal en busca de patología a ese nivel. Finalmente, se realizará también una exploración básica del sistema articular, la piel y los ojos, todo ello para descartar cualquiera de las patologías a estos niveles que se pueden asociar a la EII.
- Pruebas de laboratorio: el estudio analítico debe incluir tanto pruebas sanguíneas como de heces:

- o Sangre: en el estudio inicial de un paciente en el que se sospeche una EII debemos incluir un hemograma completo, un análisis bioquímico que incluya perfiles hepático y ferrocínético, y reactantes inflamatorios como la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR). Dependiendo de los síntomas del paciente también interesará incluir en la batería analítica determinaciones de anticuerpos antitransglutaminasa para descartar una celiaquía, anticuerpos citoplasmáticos perinucleares antineutrófilo (p-ANCA), serologías de virus hepatotropos (VHB, VHC) o del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- o Heces: en el estudio básico inicial de un paciente con sospecha de EII debemos incluir de forma rutinaria los cultivos de heces para descartar la presencia de una infección que pudiera presentarse con los mismos síntomas. Ciertos marcadores inflamatorios fecales como la calprotectina (CPF) son de gran utilidad en la valoración inicial (66).
- Exploraciones endoscópicas: la endoscopia digestiva es de especial utilidad en el diagnóstico de la EII por su capacidad para visualizar la mucosa del tracto digestivo y para tomar muestras histológicas de la misma.
  - o Endoscopia digestiva baja (EDB / rectocolonoscopy): es la primera exploración endoscópica a realizar ante un paciente con síntomas o datos analíticos que hagan sospechar una EII. Mediante esta técnica podremos valorar la mucosa del colon en su totalidad, así como la de los últimos centímetros de íleon terminal en la mayoría de ocasiones. Durante la exploración buscaremos áreas inflamadas de la mucosa

colónica, úlceras, estenosis... En caso de observar cualquiera de estas lesiones se podrá realizar una toma de biopsias dirigida de las mismas para posterior estudio anatomopatológico. La incorporación de herramientas de endoscopia avanzada, como la magnificación de imágenes o la cromoendoscopia, han permitido una mejor valoración de estos pacientes, así como una detección precoz de complicaciones como la displasia (67).

- o Endoscopia digestiva alta (EDA / esofagogastroscofia): puede ser de utilidad en pacientes que asocien síntomas como dolor epigástrico, náuseas, vómitos... Se suele realizar de rutina en la EII pediátrica ya que en esta población es más frecuente la afectación de tramos altos del tubo digestivo (68,69).
  - o Cápsula endoscópica (CE): los estudios de cápsula endoscópica de intestino delgado (ID) permiten la valoración de la mucosa del mismo, siendo de utilidad en los casos de EC y habiendo sido recomendado su uso en las guías de práctica clínica de algunas sociedades científicas (70).
  - o Enteroscopia: el papel de la enteroscopia asistida en sus diferentes modalidades (de un balón, de doble balón o enteroscopia espiral) es limitado ya que disponemos de técnicas diagnósticas menos invasivas y altamente eficaces. No obstante, su capacidad para realizar toma de biopsias en tramos medios del ID puede ser de importancia en algunos casos (71).
- Exploraciones radiológicas: aunque no suelen ser exploraciones de primera indicación en los casos de sospecha de enfermedad

inflamatoria intestinal, la radiología también puede resultar de utilidad en diferentes escenarios:

- o Radiología simple de abdomen: resulta de escasa utilidad en el estudio inicial de los pacientes pero es una técnica de fácil acceso y que puede aportar valiosa información cuando sospechamos complicaciones como una perforación o un megacolon tóxico.
- o Radiología con contraste baritado: tanto la exploración colónica con enema de bario como los tránsitos de ID han perdido importancia en el diagnóstico de la EII en favor de las exploraciones endoscópicas como la CE, y de técnicas radiológicas más avanzadas, a pesar de lo cual pueden ser de utilidad en casos seleccionados y en centros con acceso limitado a ciertas técnicas diagnósticas (72).
- o Ecografía abdominal: se trata de una técnica poco invasiva y disponible en la mayoría de centros. Resulta útil para comprobar el engrosamiento de las paredes del tubo digestivo, así como la presencia de nódulos linfáticos, colecciones, etc.
- o Tomografía computarizada (TC): su principal indicación es el estudio de las complicaciones de la EII, como la presencia de colecciones intraabdominales. También ha demostrado ser de utilidad para la evaluación del ID (enterografía por TC) (73).
- o Resonancia Magnética Nuclear (RMN): al igual que la TC es útil en la detección de complicaciones y en el estudio de las paredes intestinales. La enterografía por RMN es similar a la TC, pero presenta mayor precisión en la detección de estenosis y presenta la ventaja de no someter al paciente a radiaciones ionizantes (73,74).

### 1.1.6.2) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A pesar de sus diferencias en cuanto a la presentación clínica y posibles localizaciones, es frecuente encontrar dificultades a la hora de establecer el diagnóstico diferencial entre CU y EC cuando se ven afectados el recto y la zona distal del colon. Hasta en un 10% de los pacientes con EII que presentan afectación colónica resulta imposible establecer un diagnóstico de EC o CU. Diferenciar entre una EC rectocolónica y una CU es de gran importancia ya que tanto el manejo como el pronóstico de ambos cuadros es diferente (75).

No existe un *gold standard* para realizar el diagnóstico diferencial entre CU y EC pero disponemos de múltiples datos clínicos, endoscópicos, radiológicos, analíticos e histológicos que pueden ser de utilidad:

- Síntomas y signos: los síntomas de la EII dependen de varios factores entre los que la localización y la extensión de la enfermedad juegan un papel importante. El síntoma principal de la CU es la presencia de sangre en las heces, lo cual se da en la práctica totalidad de los pacientes con enfermedad activa. También son muy habituales la urgencia defecatoria y el tenesmo en relación con la inflamación de la mucosa rectal. A pesar de que la colitis de la EC puede, en ocasiones, presentar un fenotipo clínico similar al de la CU, con presencia de sangre o exudado mucopurulento en las heces, en este caso es mucho menos frecuente y la rectorragia se da tan solo en la mitad de pacientes. Por el contrario, síntomas como la fiebre mantenida o la pérdida de peso son más habituales en la EC y sólo se dan en la CU en casos muy extensos y graves (76). Finalmente, la presencia de patología perianal como abscesos o fístulas, es casi exclusiva de la

EC, aunque en la CU pueden darse fisuras anales o patología hemorroidal complicada en el contexto de la diarrea crónica (77).

- Manifestaciones extraintestinales: los pacientes con EII pueden desarrollar diferentes manifestaciones extraintestinales de la enfermedad. En el caso concreto de los pacientes con EC la incidencia de estas manifestaciones es mayor en los casos con afectación del colon que aquellos con afectación exclusiva del ID. Aunque la frecuencia con la que se dan en la CU y la EC es en general similar, presentan ciertas diferencias que pueden ser orientativas en el diagnóstico diferencial. Así, la afectación articular, probablemente la más frecuente de este grupo de manifestaciones, es discretamente más frecuente entre los pacientes con EC con afectación colónica. Por el contrario, la colangitis esclerosante primaria es más frecuente entre los pacientes con CU. Entre las restantes manifestaciones extraintestinales (dermatológicas, oftalmológicas y hematológicas) no se ha observado diferencias significativas en lo referente a su prevalencia en uno u otro tipo de EII (63,78).
- Antecedentes familiares: tal como se indicó en el apartado 1.1.3 los individuos con antecedentes familiares de EII presentan un riesgo aumentado de sufrir también la enfermedad. Además, se ha podido comprobar que los patrones, tanto en cuanto al tipo de EII como en la localización, se repiten entre miembros de la misma familia, en especial en casos de EC (16,17,79).
- Marcadores analíticos: disponemos de un amplio arsenal diagnóstico de pruebas de laboratorio, las cuales son útiles en el diagnóstico inicial de la EII, en su diagnóstico diferencial y en el seguimiento de la enfermedad:

- o Proteína C reactiva (PCR): es un marcador de inflamación aguda y se eleva típicamente en los casos de EII activa. Sus niveles se correlacionan de forma lineal con la severidad de los cuadros inflamatorios, tanto en la EC como en la CU, si bien en esta última, en casos de una afectación limitada al recto o región recto-sigmoidea, la alteración de este parámetro no es tan evidente incluso en casos de actividad severa (80).
- o Marcadores fecales: también disponemos de diferentes marcadores de inflamación enteral que son medibles en las heces. Entre ellos destacan la lactoferrina, la proteína S100A12 y, sobre todo, la CPF. Estos marcadores pueden resultar muy útiles para seleccionar aquellos pacientes sintomáticos en los que es más probable encontrar lesiones inflamatorias durante un estudio endoscópico si bien se trata de parámetros por lo general bastante inespecíficos (81). Algunos estudios indican que los niveles de CPF se correlacionan mejor con la actividad inflamatoria de pacientes con CU. No obstante, estos análisis se encuentran limitados por el número de individuos incluidos, la evidencia es escasa y no se puede realizar una recomendación general sobre la utilidad de los marcadores inflamatorios en el diagnóstico diferencial de la EII (82).
- o Anticuerpos: diferentes marcadores inmunológicos han sido utilizados en el diagnóstico diferencial de la EII habida cuenta de su relación homogénea con los diferentes fenotipos de ésta. Así, se ha relacionado la presencia de los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* con la EC con una especificidad entre el 85-100%, y la de p-ANCA con la CU, aunque con menor precisión diagnóstica en este caso (75).

- Radiología: técnicas como la ecografía abdominal, la TC, la RMN o la radiología baritada pueden ser de utilidad para el estudio de diferentes tramos del tubo digestivo. Su principal aplicación es el estudio de las paredes tanto del ID como del colon y la detección de complicaciones intraabdominales, siendo especialmente útiles en casos de EC (83).
- Técnicas endoscópicas: la endoscopia digestiva comprende una serie de técnicas de primera línea en el diagnóstico de la EII.
  - o EDB: la colonoscopia con visualización de los últimos centímetros de ileon terminal (ileocolonoscopia) es la primera técnica indicada en pacientes con sospecha de EII. Durante la exploración se puede valorar la presencia de lesiones en diferentes tramos del colon y con ello, habida cuenta de las características típicas de la CU y la EC en cuanto a localización y patrón inflamatorio, realizar un diagnóstico diferencial endoscópico que suele resultar bastante fiable. La afectación del recto puede darse en ambos cuadros, pero la presencia de lesiones parcheadas en diferentes segmentos colónicos quedando el recto preservado es habitual en la EC y excepcional en la CU. En ésta la afectación se inicia típicamente en el recto y asciende de forma continua a tramos proximales sin que queden áreas sanas entre la extensión afectada. Finalmente, la afectación del íleon terminal será suficiente para establecer el diagnóstico de EC en la inmensa mayoría de los casos. Además de todo ello, durante la realización de una EDB se puede realizar toma de biopsias de las áreas inflamadas para realizar posteriormente un estudio anatomopatológico de confirmación(2,84).

- o EDA: el papel de esta técnica en el diagnóstico de la EII es muy limitado. Aunque se suele realizar de rutina en el estudio de niños con sospecha de EII, y también puede ser útil en pacientes adultos con síntomas referidos en tramos proximales del tracto gastrointestinal, no se recomienda su uso rutinario en el diagnóstico inicial, el diagnóstico diferencial o el seguimiento de adultos (68,69,85).
  - o CE de ID: en caso de duda entre ambos tipos de EII el hallazgo de lesiones en ID orientará el diagnóstico hacia la EC. En los casos de sospecha de EC de ID la CE es considerada la técnica de primera elección (70,86).
- Histología: los hallazgos anatomopatológicos de cada subtipo de EII son característicos y pueden ser suficientes en un alto porcentaje de casos para realizar un diagnóstico diferencial (87,88):
- o EC: el hallazgo de cambios inflamatorios discontinuos, con criptitis focal o parcheada (o presencia de abscesos de las criptas) e inflamación crónica de la lámina propia, con preservación, siquiera parcial, de la capacidad mucinosa del tejido van en favor de una EC.
  - o CU: la metaplasia de células de Paneth, la depleción severa de la secreción mucinosa, la extensa infiltración celular y las criptas atróficas o distorsionadas asociadas a erosiones superficiales son típicas de la CU.
  - o Granulomas: los granulomas epiteloideos no caseificantes son considerados la mejor lesión para establecer el diagnóstico diferencial entre EC y CU. Aunque aparecen en menos de la mitad de las muestras histológicas obtenidas en pacientes con EC, su presencia es diagnóstica de este cuadro, pudiéndose

descartar con ello la CU. No obstante, es preciso realizar un examen histológico preciso por su similitud con otros tipos de granuloma (tuberculosis, enterocolitis por *Yersinia*, sarcoidosis, enfermedad diverticular complicada...).

### **1.1.7) TRATAMIENTO**

Tanto en la CU como en la EC el tratamiento tiene dos objetivos fundamentales: por un lado conseguir la remisión del cuadro inflamatorio en los pacientes con un brote; y, posteriormente, prevenir la incidencia de nuevos brotes mediante un tratamiento de mantenimiento. El manejo de un paciente con EII puede ser tanto médico, incluyendo terapia farmacológica y soporte nutricional, como quirúrgico, aunque en muchos casos será preciso un abordaje conjunto dependiendo de la evolución de la enfermedad.

El tratamiento médico tiene dos metas: en primer lugar conseguir la remisión de los síntomas del paciente, tanto en el brote agudo como aquellos que puedan aparecer en épocas de remisión o de baja actividad inflamatoria; en segundo lugar que se produzca la curación mucosa (CM).

#### **1.1.7.1) CURACIÓN MUCOSA**

La CM se utiliza como un indicador de la actividad inflamatoria en la CU y en la EC. Ciertos estudios relacionan la CM con una mejor evolución en los pacientes y menores necesidades de tratamientos esteroideos y quirúrgicos, así como un menor número de ingresos hospitalarios (89), por lo que se la considera un objetivo primario en el manejo de la EII.

Aunque es un término de uso creciente y su significado parece evidente, no existe una definición de la CM universalmente aceptada. Se ha propuesto que la CM debe hacer referencia a la ausencia de friabilidad, lesiones sangrantes, erosiones o úlceras en los segmentos del tracto gastrointestinal visualizados durante procedimientos endoscópicos (90,91). Precisamente la necesidad de realizar estudios endoscópicos de forma regular es una de las limitaciones de la valoración de la CM ya que se asocia a mayores costes, rechazo por parte de algunos pacientes e incidencia de complicaciones. Por ello, y aunque la evidencia al respecto es escasa, se ha propuesto el uso de marcadores subrogados de inflamación (parámetros analíticos cuyos valores se correlacionan con la afectación inflamatoria del tubo digestivo) para estimar la CM en pacientes con EII, entre los que se encuentran los niveles de PCR o la CPF (92).

#### **1.1.7.2) FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Los fármacos utilizados para el manejo de los pacientes con EII pueden dividirse en varios niveles según su potencia de acción, la cual suele estar también relacionada con la toxicidad o la probabilidad de aparición de efectos adversos. La estrategia clásica, conocida como *step-up*, consiste en iniciar el tratamiento con los fármacos de primer nivel en aquellos pacientes con cuadros leves o moderados, e ir ascendiendo a otros de nivel superior en caso de no encontrarse una respuesta suficiente o adecuada. No obstante, algunos expertos apuestan por una estrategia diferente, iniciando el tratamiento con los medicamentos de mayor nivel, e ir desescalando según la respuesta del paciente (*top-down*) (93).

- Nivel 1: AMINOSALICILATOS: se trata de moléculas derivadas del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y dentro de este grupo hay varios fármacos disponibles, entre los que los más utilizados son la sulfasalazina y la mesalazina. Disponemos de presentaciones para toma por vía oral y también formulaciones para tratamiento por vía rectal (en enema, espuma y supositorios). Son útiles en el tratamiento de los brotes de EII y en el mantenimiento. No existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre los diferentes miembros de esta familia de fármacos, pero son más eficaces en pacientes con CU que en EC (94).
- Nivel 1a: ANTIBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS: ciertos antibióticos como el metronidazol o el ciprofloxacino son utilizados en pacientes con EII. Su utilidad es más limitada en la CU, y además se asocian en este caso a mayor incidencia de efectos adversos como la colitis pseudomembranosa. En la EC sus indicaciones incluyen el tratamiento de la enfermedad perianal, las fístulas y las masas inflamatorias intraabdominales (95). Ciertas combinaciones de probióticos han demostrado ser útiles para reducir la actividad inflamatoria en pacientes con CU cuando se administran conjuntamente con aminosalicilatos, si bien los estudios sobre su uso en EC no han comunicado efectos positivos (96).
- Nivel 2: CORTICOESTEROIDES: por su rápida acción antiinflamatoria son fármacos muy útiles en el tratamiento de los brotes de EII, si bien deben suspenderse de forma progresiva tan pronto se alcanza la remisión y no se recomienda su utilización en el mantenimiento por la incidencia de efectos adversos (alteraciones electrolíticas, osteoporosis, glaucoma, disfunciones endocrinas, infecciones, psicosis esteroidea...) cuando se administran de forma

crónica. Dependiendo de la localización y la severidad de la enfermedad los esteroides pueden administrarse por varias vías: intravenosa (metilprednisolona e hidrocortisona), oral (prednisona, prednisolona, budesonida y dexametasona) o tópica (supositorios, espumas y enemas de diferentes tipos de esteroide) (97).

- Nivel 3: INMUNOMODULADORES: el inicio de acción de estos fármacos suele ser más lento, alcanzándose los efectos de los mismos en ocasiones tras semanas o meses de haber comenzado su administración. Por este motivo se suelen utilizar para el tratamiento de mantenimiento y en menor medida en el manejo de los brotes. En este grupo incluimos a los derivados de las tiopurinas (6-mercaptopurina y azatioprina), los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus), el metotrexato y los anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, natalizumab o vedolizumab) (98).

### **1.1.8) PRONÓSTICO**

La EII es una patología crónica, que cursa con brotes agudos de diferente gravedad y épocas de remisión. Además, se asocia a gran cantidad de cuadros extraintestinales que pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de los pacientes. Estos precisan un tratamiento de por vida que no está exento de efectos adversos.

La historia natural de la CU y la EC es diferente y tiene ciertas particularidades en cada caso.

### 1.1.8.1) PRONÓSTICO EN LA COLITIS ULCEROSA

Los pacientes con CU suelen presentar cuadros agudos de diarrea sanguinolenta que sin tratamiento pueden durar de semanas a meses. En los pacientes tratados, la historia natural de la enfermedad consiste en exacerbaciones intermitentes que se alternan con periodos más o menos largos de remisión en los que se encuentran asintomáticos. Existe un pequeño porcentaje de pacientes en los que no se alcanza una remisión completa y presentan síntomas de diferente intensidad de forma continuada. Se considera que los pacientes que presentan una afectación limitada al recto en el brote de debut de la enfermedad tendrán un curso más benigno de la misma, con mejor respuesta a tratamientos tópicos y menor incidencia de complicaciones (99).

Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes diagnosticados de CU presentan un segundo brote de la enfermedad en los primeros diez años tras el diagnóstico. También se ha observado que hasta un 20% de los enfermos pueden ver incrementada la extensión de la afectación inflamatoria con el paso de los años, aunque menos de un 10% acaban presentando afectación de la totalidad del colon (pancolitis ulcerosa). Estos pacientes con CU extensa son los que presentan mayores tasas de necesidad de cirugía a lo largo de los años (99,100).

Entre las complicaciones a largo plazo de la CU se encuentran (101):

- Estenosis: aunque ésta es una complicación típica de la EC, hasta en un 10% de pacientes con CU de larga evolución pueden observarse estenosis benignas debido a los episodios repetidos de inflamación. La localización más frecuente es la región recto-sigmoidea.
- Cáncer colorrectal (CCR): los enfermos de CU presentan un riesgo superior a la población general para presentar un CCR. Este riesgo es

mayor en los pacientes con afectaciones más extensas y con mayor severidad del proceso inflamatorio. La inflamación crónica puede inducir cambios celulares (displasia) y estos conducir al desarrollo de una neoplasia colónica. No obstante, merced a la mejora en los métodos diagnósticos, al seguimiento más estrecho y a los mejores tratamientos médicos la incidencia de esta neoplasia en esta población parece estar disminuyendo (102).

- Mortalidad: se ha descrito un discreto aumento de la mortalidad, en torno al 5%, en los pacientes con CU comparados con la población general. Esto está en relación fundamentalmente con procesos infecciosos, secundarios al tratamiento inmunosupresor, con las complicaciones quirúrgicas y con la mayor incidencia de CCR (103).

#### 1.1.8.2) PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Al igual que en la CU, e independientemente de la afectación colónica o de ID, el curso típico de los pacientes con EC consiste en exacerbaciones intermitentes del cuadro inflamatorio que se alternan con épocas de remisión.

Se ha observado que ciertos pacientes sufren un número muy limitado de brotes, mientras que hasta un 20% pueden presentar brotes con una frecuencia anual durante largos periodos de tiempo, sin que se haya llegado a describir la causa. Menos de un 10% de pacientes presentan un curso de la enfermedad libre de brotes, y aproximadamente un 5% sufre un curso continuo de actividad inflamatoria sin episodios de remisión (58).

Entre las complicaciones a largo plazo de la EC se encuentran:

- Fístulas: la afectación transmural de la EC se asocia al desarrollo de fístulas que pueden conectar la pared intestinal con otros órganos. Los síntomas dependerán de los órganos afectados y en muchas ocasiones requieren tratamiento quirúrgico (59).
- Estenosis: los procesos repetidos de inflamación y reparación llevan a la formación de estenosis fibrosas que pueden afectar a cualquier tramo del tracto digestivo. En ocasiones son accesibles a tratamiento endoscópico, pero en muchas otras requieren cirugía (58,104).
- Cáncer: se han descrito tasas de incidencia superiores de ciertos cánceres, como el carcinoma de ano, neoplasias duodenales o cáncer testicular, entre enfermos de EC respecto a la población general, pero la fuerza de esta asociación está en entredicho. Sí está bien establecido un mayor riesgo de sufrir procesos linfoproliferativos y CRC en los pacientes con EC el cual estaría relacionado con los tratamientos inmunosupresores (61,62,105).
- Mortalidad: aunque parece que los pacientes con EC presentan una esperanza de vida algo disminuida respecto a la población general, los diferentes estudios a este respecto son heterogéneos, con diferente metodología y resultados dispares, y no se ha podido establecer un riesgo concreto (106).

## 1.2) CÁPSULA ENDOSCÓPICA

### 1.2.1) INTRODUCCIÓN: ENDOSCOPIA DIGESTIVA

La endoscopia digestiva comprende un conjunto de técnicas que, por medio de tubos flexibles (endoscopios) conectados a sistemas de vídeo o de modo inalámbrico, permiten la visualización directa de la mucosa del tracto gastrointestinal. Aunque, por lo general, son técnicas con fines diagnósticos, durante la realización de la mayoría de ellas se puede llevar a cabo la toma de muestras tisulares y diferentes modalidades terapéuticas (polipectomías, tratamiento de lesiones sangrantes, dilataciones, colocación de endoprótesis...).

- EDA: consiste en la introducción de un endoscopio por vía oral para explorar la orofaringe, el esófago, estómago y duodeno, con visualización en tiempo real para interpretación de los hallazgos.
- EDB: mediante la introducción de un endoscopio por vía anal permite realizar una exploración de la totalidad del colon, desde el recto hasta el fondo cecal. También se puede franquear la válvula ileocecal para observar los últimos centímetros de íleon terminal.
- Enteroscopia asistida: apoyados en el uso de diferentes sistemas como balones, sobretubos o espirales externas, podemos realizar exploraciones con endoscopios de la totalidad del ID. Mediante el doble acceso, por boca y ano, también es posible con estas técnicas llevar a cabo una endoscopia total, de todo el tubo digestivo.
- Ultrasonografía endoscópica: esta técnica asocia dos procedimientos, la endoscopia y la ecografía, en un mismo dispositivo. Para ello utilizamos endoscopios que tienen un transductor de ultrasonidos incorporado en su extremo distal. Es una técnica con un papel

importante en la oncología del aparato digestivo y con un creciente número de indicaciones en cuanto a intervencionismo por su capacidad para acceder a órganos, como el páncreas, difíciles de evaluar mediante otras técnicas.

- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: es una técnica endoscópica que permite el acceso a la vía biliar o los conductos pancreáticos desde el duodeno, produciendo una imagen radiológica al inyectar un contraste radiopaco en el interior de los mismos, por lo que precisa también del apoyo de un equipo de fluoroscopia.

### **1.2.2) DEFINICIÓN**

La endoscopia mediante videocápsula o CE es una técnica no invasiva que consiste en la ingestión por parte del paciente de un dispositivo equipado con un sistema óptico, una batería y una cámara que es capaz de capturar imágenes del tubo digestivo mientras transita por el mismo impulsado por los movimientos peristálticos.

En la actualidad hay diferentes tipos de CE disponibles en el mercado, aunque se pueden resumir en dos tipos fundamentales, la cápsula de ID y la de colon, cada una con características técnicas diferentes y con indicaciones diagnósticas particulares. En este trabajo nos referiremos a los modelos diseñados y producidos por Given Imaging LTD (actualmente MEDTRONIC) habida cuenta de que han sido estos los utilizados para realizar los estudios de nuestros pacientes.

### **1.2.3) HISTORIA**

Gavriel Iddan (107) describía por primera vez en el año 2000, el diseño y el desarrollo de un dispositivo ingerible que podía capturar imágenes de la mucosa de forma inalámbrica mientras transitaba por el tubo digestivo, y comunicaba sus primeras experiencias con esta tecnología en humanos. No tardaron mucho tiempo en aparecer los primeros trabajos evaluando la seguridad y eficacia del procedimiento, y también comparándola con otras técnicas, endoscópicas y radiológicas, para el diagnóstico en primer lugar de la patología del ID (108).

Desde un principio la indicación más importante y por la que más frecuentemente se realizaban estudios de CE fue la hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO), publicándose las primeras series entre los años 2002 y 2004 (109,110). Aunque de forma marginal, e incluyendo un número de procedimientos mucho menor, se establecieron otras indicaciones para la CE, como la EII, la patología neoplásica o la celiaquía (111-113).

Hacia 2006 se produjo un hito en el desarrollo tecnológico de la endoscopia con videocápsula, la introducción de la cápsula de colon. El grupo de Rami Eliakim publicaba una serie de 91 pacientes comunicando la utilidad de la misma para la detección de patología colónica y su seguridad (114). Aunque en un primer momento se propuso la utilización de esta tecnología en pacientes con colonoscopia previa incompleta o con contraindicaciones o dificultades para someterse a un estudio endoscópico convencional (115), posteriormente se ha extendido el número de sus posibles indicaciones, existiendo estudios sobre su utilidad en el cribado de CCR, el seguimiento de pacientes con EII e incluso en la edad pediátrica (116-118).

En la actualidad, una de las últimas fronteras de los estudios de videocápsula es la posibilidad de realizar exploraciones de todo el tubo digestivo, o al menos panentéricas, con un único dispositivo y en un solo acto (119).

#### **1.2.4) CÁPSULA DE INTESTINO DELGADO**

##### **1.2.4.1) TECNOLOGÍA**

Existen en la actualidad diferentes modelos de CE de ID desarrollados por diversos fabricantes. En su mayoría se trata de dispositivos con tamaños entre los 25-30 x 10-12 mm, provistos de una fuente de luz y una cámara en uno de sus polos con diferentes autonomías. Las imágenes capturadas por la cápsula son enviadas por mecanismos de radiofrecuencia a un registrador (DataRecorder), desde el cual se volcarán posteriormente a un sistema informático, el cual generará un vídeo y permitirá la lectura del mismo.

##### **1.2.4.2) INDICACIONES**

Las dos indicaciones más importantes de la CE de ID son la HDOO y la EII. La HDOO es aquel cuadro de anemia atribuible a pérdidas hemáticas por el tubo digestivo en el que en una EDA y en una EDB no se ha observado una lesión que justifique el cuadro. En este caso suele asumirse un origen del sangrado a nivel de ID, por lo que actualmente se tiende a asimilar los conceptos de HDOO y hemorragia digestiva intermedia o media.

En la actualización más reciente de la guía de práctica clínica sobre CE de ID y enteroscopia de la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (ESGE – European Society of Gastrointestinal Endoscopy) se recomienda la realización de estudios de CE como técnica de primera línea en casos de

HDOO y después de una EDB normal en aquellos pacientes con sospecha de EII (120).

La CE ha demostrado una gran capacidad diagnóstica en los casos de HDOO (110), en especial en aquellos pacientes con una hemorragia manifiesta (melenas, rectorragia o hematoquecia) (121). Son muchos los autores que han definido los factores que se asocian a una mayor posibilidad de encontrar lesiones mediante una CE en pacientes con cuadros de HDOO. Entre estos factores se incluyen sexo masculino, edad superior a 60 años, alto número de estudios endoscópicos convencionales antes de la CE, requerimientos transfusionales, pacientes con enfermedad renal o del tejido conectivo, toma de antiagregantes plaquetarios o de AINEs, etc. (121,122). No obstante, y por el contrario, aunque la CE es una herramienta aceptada y muy extendida en el estudio de la EC de ID (123), no disponemos de datos definitivos sobre los factores que se asocian a un mejor rendimiento diagnóstico de la técnica en esta indicación. En la bibliografía consultada, apenas encontramos unos pocos estudios en los que se analiza la asociación entre algún síntoma o algún parámetro analítico alterado y los hallazgos en los estudios de CE en pacientes con sospecha de EC de ID (124-126). Generalmente, estos estudios tienen en cuenta un único síntoma o un único test analítico y, por tanto, no se puede hacer recomendaciones sobre qué pacientes se pueden beneficiar más de la técnica en esta indicación.

Existe otra serie de indicaciones de menor importancia para la CE, como son la celiaquía de dudoso diagnóstico o la sospecha de celiaquía complicada, aunque no se acepta su utilización en el diagnóstico de esta enfermedad de forma rutinaria (120), y los síndromes polipósicos de ID o la sospecha de tumores intestinales (127).

### 1.2.4.3) CONTRAINDICACIONES Y COMPLICACIONES

La CE ha demostrado ser una técnica segura en la edad pediátrica, así como en mujeres embarazadas. La única contraindicación absoluta para la realización de un estudio de CE es la presencia de una estenosis, conocida e infranqueable, en algún punto del tubo digestivo. Podrían considerarse contraindicaciones relativas pacientes con demencia o problemas para la deglución, presencia de divertículos esofágicos, cirugía previa del tubo digestivo o gastroparesia, en los que habría que extremar las precauciones (128). Aunque existe desde el punto de vista teórico posibilidad de que se produzca una interacción entre la CE y dispositivos cardíacos implantables como marcapasos o DAIs (desfibrilador automático implantable), diferentes estudios han puesto de manifiesto la seguridad de la CE cuando se administra a pacientes portadores de estos dispositivos (129).

La principal, y prácticamente única, complicación de la CE es la retención de la misma en una estenosis no conocida. Estas retenciones suelen ser asintomáticas ya que es excepcional que produzcan cuadros obstructivos en los que la cápsula se impactara directamente contra el área estenótica. En estos casos es frecuente el paso de la cápsula bien de forma espontánea o bien tras tratamiento médico, siendo excepcional la necesidad de cirugía para extracción del dispositivo (130,131). En aquellos casos en los que se sospeche que el paciente puede presentar una estenosis en algún segmento del ID, está indicado realizar un test de permeabilidad intestinal, mediante exploración radiológica o mediante cápsulas degradables, procedimiento preferido este último en la actualidad por presentar mejores tasas de falsos positivos y negativos (132).

#### 1.2.4.4) PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Aunque se está de acuerdo universalmente que los pacientes deben permanecer en ayunas desde la noche previa al estudio, sigue existiendo controversia sobre si es necesario el uso de soluciones evacuanes intestinales (asociadas o no a otros tipos de laxantes o antiflatulentos) o basta con que el paciente siga una dieta libre de fibra y residuos los días previos. Hay diferentes estudios al respecto sin que ninguna estrategia haya demostrado hasta la fecha ser superior a las demás (70,133,134).

#### 1.2.5) CÁPSULA DE COLON

##### 1.2.5.1) TECNOLOGÍA

La PillCam Colon es un dispositivo de tamaño algo mayor que las de ID (31,5 x 11,6 mm), provisto de dos cámaras con 172° de ángulo de visión en cada uno de sus polos, y capacidad para capturar de 4 a 36 imágenes por segundo según la velocidad de desplazamiento de la cápsula. Las baterías de la PillCam Colon tienen también una autonomía mayor que las de ID, que puede alcanzar las 14 horas. Tanto el cinturón de antenas, como el DataRecorder y el software informático son similares a los de la CE de ID. En la actualidad se comercializa la segunda generación de estas cápsulas (CCE2).



*Figura 1: cápsula endoscópica de colon (CCE2).*

### **1.2.5.2) INDICACIONES**

De acuerdo a las recomendaciones de la guía de la ESGE de 2012 (135) sobre cápsula endoscópica de colon, ésta puede ser útil y es segura para la detección de lesiones colónicas en individuos de una población de riesgo intermedio de CCR. En este grupo de pacientes se acepta que la CCE2 puede ser una buena alternativa a la EDB convencional en aquellos individuos en los que no se pueda completar la exploración, que la rechacen o que presenten impedimentos para la misma. Aunque se han publicado cierto número de estudios en los que ha demostrado la utilidad de la CCE2 para detectar lesiones comparada con la EDB, no existen hasta la fecha recomendaciones más concretas que las expuestas (136,137).

Aunque no están establecidas como indicaciones formales de la CCE2 en las guías de práctica clínica de ninguna sociedad científica, también se ha ensayado la utilidad de ésta en el diagnóstico y seguimiento de la EII, tanto colónica como panentérica, y en la edad pediátrica (138,139).

### **1.2.5.3) CONTRAINDICACIONES Y COMPLICACIONES**

Las contraindicaciones son similares a las descritas para la CE de ID, incluyendo las estenosis del tubo digestivo, problemas de deglución, cirugía previa, etc. También, al igual que en la CE de ID, la principal complicación de los estudios de CCE2 es la retención del dispositivo, aunque, como ha quedado dicho previamente, suele tratarse de una situación asintomática que puede manejarse en la mayoría de las ocasiones de forma conservadora o con tratamiento médico.

#### 1.2.5.4) PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Para llevar a cabo los estudios de CE de colon precisamos de una intensa limpieza intestinal, así como de la presencia de una cierta cantidad de líquido transparente en la luz colónica.

Los pacientes deben seguir una dieta líquida durante el día previo a la exploración y, aunque no se ha aclarado por completo la utilidad de esta estrategia, también se les suele recomendar una dieta baja en fibra. Los pacientes también deben tomar una solución evacuante durante las horas previas a la prueba, la cual suele consistir en un producto a base de polietilenglicol diluido en diferentes dosificaciones y a diferentes horarios. Tras la ingestión de la cápsula se administra al paciente uno o varios *boosters* para conseguir la rápida progresión de la misma a través del ID y su llegada al colon en el menor tiempo posible. Con la base de esta preparación estándar (135) se han propuesto una serie de modificaciones para tratar de reducir el volumen de líquidos que el paciente debe ingerir, mejorar la tolerancia y aumentar al tiempo la capacidad de la CCE2 para visualizar correctamente la mucosa colónica, sin que hasta la fecha se haya consensuado un tipo de preparación universalmente aceptado (140).

## **2) JUSTIFICACIÓN**



La CE ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad en el estudio de la patología del ID. De sus dos principales indicaciones, la HDOO y la EII, es en la primera en la que más datos hay disponibles en términos de rentabilidad diagnóstica y optimización en la selección de pacientes, siendo más escasos en la segunda.

En los casos de HDOO están sobradamente descritos en la literatura los factores demográficos, clínicos y analíticos que más se asocian a la presencia de lesiones en los estudios de CE, y por tanto se ha podido definir el perfil de paciente que más se puede beneficiar de esta técnica (122). Esto es de especial importancia si tenemos en cuenta los costes relacionados con los estudios de CE, tanto en lo referente a materiales, como en lo que concierne al consumo de tiempo de los profesionales implicados (141).

En el estudio de la EII se recomienda la realización de estudios de CE en pacientes con sospecha de EC de ID (120). Esta sospecha suele fundamentarse en la presencia de síntomas como el dolor abdominal o la diarrea crónica, de condiciones asociadas, así como en la alteración de ciertos parámetros analíticos, pero hasta la fecha no se ha determinado cuáles de ellos se asocian con más frecuencia o de forma más significativa a la presencia de lesiones inflamatorias en los estudios de CE de ID. En algunas revisiones, a lo sumo, se indica de forma general que cuantos más síntomas o marcadores bioquímicos alterados presente el paciente mayor será la probabilidad de que sufra una EC de ID (142), pero no se ha definido cuáles, o qué combinación de ellos, resultan un mejor predictor de patología inflamatoria enteral. Como resultado, la rentabilidad diagnóstica de la CE en esta indicación resulta menor que en los casos de HDOO. En el análisis histórico de la experiencia de nuestro centro en CE hemos podido comprobar que la presencia de lesiones en los estudios de pacientes con HDOO es cercana al 80%, similar a lo publicado en la literatura. Por el

contrario, en los casos de sospecha de EC se observan lesiones inflamatorias en los estudios de menos del 50% de los pacientes (143). En series publicadas por otros grupos este porcentaje oscila entre el 26% – 52,4% (144-146).

Por todo ello, el propósito de este trabajo ha sido dar respuesta a estas cuestiones que siguen sin ser completamente resueltas, describir qué factores se asocian con más frecuencia y de forma más significativa al hallazgo de lesiones en los estudios de CE en casos de sospecha de EC, para con ello poder definir mejor qué pacientes se pueden beneficiar más de esta técnica, y así disponer de herramientas de decisión que permitan optimizar las indicaciones en este grupo de pacientes.

### **3) OBJETIVOS**



### **3.1) OBJETIVOS GENERALES**

El siguiente trabajo tiene como objetivos generales:

- a) Describir qué datos demográficos, clínicos o analíticos se asocian a una mayor probabilidad de que un paciente presente lesiones inflamatorias compatibles con una EC de ID en un estudio de CE.
- b) Definir el perfil del paciente con sospecha de EC de ID que más se puede beneficiar de un estudio de CE por tener mayor probabilidad de presentar lesiones inflamatorias en el mismo.

### **3.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

El siguiente trabajo tiene como objetivos específicos:

- a) Comprobar si existen diferencias en cuanto al riesgo de presentar lesiones en los estudios de CE de ID entre ambos sexos.
- b) Comprobar si existen diferencias en cuanto al riesgo de presentar lesiones en los estudios de CE de ID según el síntoma predominante en cada paciente.
- c) Comprobar si existen diferencias en cuanto al riesgo de presentar lesiones en los estudios de CE de ID entre los parámetros bioquímicos más frecuentemente utilizados en el manejo de la EC:
  - c.1 Niveles de hemoglobina.
  - c.2 Recuento de leucocitos.
  - c.3 Recuento de plaquetas.
  - c.4 Niveles de velocidad de sedimentación globular.

c.5 Niveles de proteína C reactiva.

c.6 Niveles de calprotectina fecal.

c.7 Diferentes asociaciones de los parámetros analíticos.

d) Diseñar una escala (*score*) para calcular el riesgo que puede tener un paciente de presentar lesiones inflamatorias en el estudio de CE según qué parámetros analíticos alterados presente.

## **4) MATERIAL Y MÉTODOS**



## **4.1) DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES**

El presente es un estudio retrospectivo en el que se han incluido datos clínicos y analíticos de pacientes que han sido sometidos a estudios de CE de ID en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca entre marzo de 2012 y junio de 2015.

En marzo de 2012 se inició un registro en el que se incluye de forma consecutiva a todos los pacientes que se someten en nuestra Unidad a estudios de CE. De cada paciente se incluyen multitud de datos en este registro: edad, sexo, procedencia, indicación, fecha de realización del estudio, ámbito del paciente (hospitalizado o ambulatorio), datos analíticos, hallazgos en los estudios endoscópicos convencionales o radiológicos previos, tiempos de tránsito de la CE, hallazgos en ID en el estudio de CE, complicaciones, etc. La introducción de todos estos datos en el registro es consecutiva y prospectiva. Por ello, aunque el presente estudio es retrospectivo, la calidad de los datos incluidos es alta y aproximada al que tendría un ensayo prospectivo.

Se han seleccionado de nuestra base de datos de pacientes aquellos en los que la indicación para la CE era la sospecha de EC de ID. Esta sospecha se fundamentaba en la presencia de dolor abdominal y/o diarrea crónica como síntomas fundamentales, así como en diferentes parámetros analíticos alterados: anemia, leucocitosis, trombocitosis y valores elevados de PCR, VSG o CPF. Tal como recomienda la guía de la ESGE (120), todos estos pacientes habían sido sometidos previamente a una EDB en la que no se habían observado lesiones. Tras ello, y manteniéndose la sospecha de una EII, se indicó la realización de un estudio de CE de ID.

La toma de AINEs en las semanas previas a la realización del estudio de CE ha sido considerado un criterio de exclusión. No se ha incluido en el análisis a aquellos pacientes en los que había constancia de toma de AINEs ya que las lesiones que pueden inducir estos fármacos en la mucosa del ID pueden ser indistinguibles de las relacionadas con la EC (147).

En total 151 pacientes de la base de datos presentaban la indicación referida sin que constara toma de AINEs, los cuales se sometieron a los estudios de CE entre marzo de 2012 y junio de 2015. De estos, 27 han sido excluidos por falta de datos o información confusa, tratando en todo caso de obtener una cohorte homogénea y completa, quedando 124 individuos en el análisis final.

## 4.2) PROCEDIMIENTO DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA

### 4.2.1) MATERIALES

Todos los estudios de CE han sido llevados a cabo utilizando los modelos de cápsula PillCam SB2® (desde marzo de 2012 hasta noviembre de 2012) y PillCam SB3®. Para la lectura de los mismos se ha utilizado el software RAPID®, proporcionado por la empresa fabricante de los dispositivos, Given Imaging Ltd., actualmente Medtronic.

La PillCam SB3® es un dispositivo de 26 x 11 mm, provisto de una cámara en uno de sus polos con un ángulo de visión de 156° (en la SB2® éste era algo menor). También dispone de una fuente de luz y una batería integrada con una vida de entre 10 y 14 horas. El sistema de captura de imágenes se adapta a la velocidad de tránsito de la CE, pudiendo variar de 2 a 6 fotogramas por segundo. Las imágenes capturadas por la cápsula son transmitidas mediante radiofrecuencia a un cinturón equipado con un sistema de antenas que el paciente porta durante el tiempo que dura el procedimiento. Este cinturón se conecta a un sistema de registro (habitualmente conocido como *DataRecorder*), que almacenará las imágenes y desde el cual se volcarán posteriormente a un ordenador una vez finalizado el estudio. Para la creación y la lectura del vídeo de la exploración se utiliza un software específico, en este caso el Rapid® versión 8.0, aportado por el mismo fabricante.

A continuación se muestran imágenes (Figuras 2-6) de los diferentes componentes del sistema, incluyendo la PillCam SB3®, el *DataRecorder*, el cinturón de antenas y la estación de trabajo.



Figura 2: cápsula endoscópica de intestino delgado (PillCam SB3).



Figura 3: interior de la cápsula endoscópica.



Figura 4: DataRecorder.



Figura 5: cinturón de antenas.

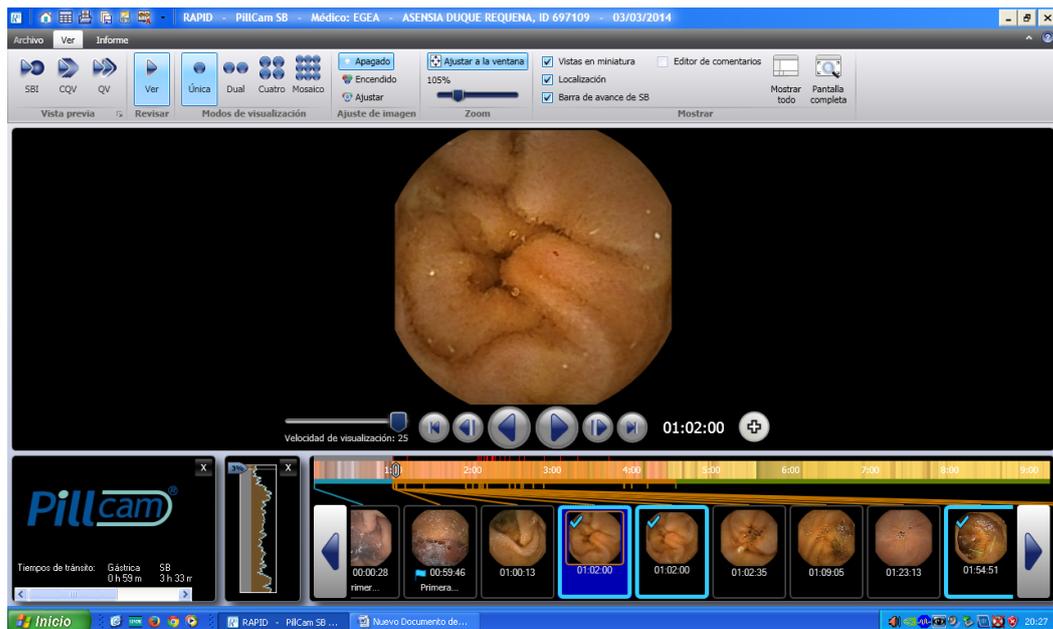


Figura 6: captura de pantalla del software utilizado (Rapid® 8.0)

#### 4.2.2) PREPARACIÓN DEL PACIENTE

En cuanto a la preparación intestinal hemos seguido los protocolos habituales de nuestra Unidad, según los cuales se solicita a los pacientes que sigan estas pautas antes de acudir a someterse a los estudios de CE:

- No tomar suplementos de hierro oral los 7 días previos.
- 2 días antes del estudio iniciará desde la comida (a medio día) una dieta sin fibra (el paciente no podrá tomar frutas, verduras, legumbres ni productos integrales; sí podrá tomar pan blanco, bollería, pescado o carne a la plancha, derivados lácteos descremados, café y té). El día antes del estudio podrá hacer una comida ligera (igualmente sin fibra) y durante la tarde sólo podrá tomar líquidos claros, tantos como le apetezca (caldos sin grasa, infusiones, zumos colados, té o café solo). Deberá permanecer en ayunas unas 10 horas antes de ingerir la cápsula.

- La mañana de la exploración podrá tomar su medicación crónica importante (fármacos para la tensión arterial o frecuencia cardiaca, antiepilépticos, etc...) con una mínima cantidad de agua y dos horas antes de la ingestión de la cápsula. Tras ello deberá permanecer dos horas en ayunas, tras lo cual podrá comenzar a tomar líquidos claros. A las 4 horas podrá tomar algún alimento ligero, y tras 6 horas podrá comer con normalidad.

En casos excepcionales, como son pacientes hospitalizados o encamados, o enfermos en los que previamente no se ha conseguido una buena preparación intestinal con nuestra estrategia estándar, se administra una pequeña cantidad de solución evacuante, por lo general la mitad de dosis de una preparación a base de polietilenglicol.

En las Figuras 7 y 8 mostramos los documentos que se entregan a los pacientes que han de someterse a estudios de CE de ID en nuestra unidad, con toda la información y las recomendaciones referentes a la preparación intestinal y la realización de la exploración.

## UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE DIGESTIVO (ÁREA DE ENDOSCOPIAS)

### PROTOCOLO DE PREPARACIÓN DE PACIENTES AMBULATORIOS PARA LA REALIZACIÓN DE VIDEOCÁPSULA ENDOSCÓPICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA.

#### INSTRUCCIONES GENERALES:

- \* Se trata de una exploración mínimamente invasiva, que consiste en ingerir un dispositivo con forma de cápsula y equipado con un sistema de luz y una lente que captura imágenes mientras transita por el aparato digestivo. Esas imágenes son enviadas a un registrador que el paciente porta durante la prueba, siendo una exploración indolora. No genera electricidad ni riesgo eléctrico de ningún tipo.
- \* Es una técnica muy útil para diagnosticar diferentes patologías. No sustituye los estudios radiológicos y endoscópicos habituales (gastroscopia y colonoscopia), pero sí los complementa ya que aporta información sobre zonas del tubo digestivo que no son fácilmente accesibles para estos.
- \* Usted puede sorprenderse por el tamaño de la cápsula (mide 11x26 mm aproximadamente y pesa unos 4 gr), pero está especialmente diseñada para ser tragada sin ninguna dificultad con una pequeña cantidad de agua. Sus materiales soportan la acción de los ácidos y demás fluidos del aparato digestivo y no es absorbible ni digerible; se moverá por su tubo digestivo y será excretada merced a los movimientos de éste. Una vez suceda esto, no daña las tuberías ni cañerías, y tampoco es perjudicial para el medio ambiente.

#### PREPARACIÓN DURANTE LOS DÍAS PREVIOS A LA PRUEBA:

- \* No tomar suplementos de hierro los 7 días previos.
- \* No fumar las 24 horas previas.
- \* Habrá de indicar a su especialista la medicación crónica que toma, si es portador de un marcapasos o cualquier otro dispositivo automático, si ha sido sometido previamente a cualquier tipo de cirugía en el aparato digestivo o si ha presentado problemas para tragar.
- \* Dos días antes del estudio, a medio día, iniciará una dieta sin fibra (**NO PODRÁ TOMAR FRUTAS, VERDURAS, LEGUMBRES NI PRODUCTOS INTEGRALES; sí podrá tomar pan blanco, bollería, pescado o carne a la plancha, flan, yogourt, café, té y leche descremada**). El día antes del estudio podrá hacer una comida ligera (igualmente sin fibra) y durante la tarde sólo podrá tomar líquidos claros, tantos como le apetezca (**caldos sin grasa, infusiones, zumos colados, té o café solo**). Deberá permanecer en ayunas (sin tomar líquidos ni sólidos) unas 10 horas antes de ingerir la cápsula.

#### PREPARACIÓN EL DÍA DE LA PRUEBA:

- \* Tome aquella medicación crónica importante (fármacos para la tensión arterial, para la frecuencia cardíaca, antiepilépticos...) como mínimo dos horas antes de acudir a tomar la cápsula. Hágalo con la mínima cantidad de agua necesaria. Si tiene alguna duda sobre si debe tomar o no alguna medicación o si debe modificar las dosis de algún fármaco (por ejemplo, los medicamentos para el tratamiento de la diabetes), no dude en consultarlo con su médico.
- \* Lleve ropa cómoda, a poder ser de dos piezas. Habrá que colocarle un cinturón alrededor del abdomen en el que van incluidos los sensores que recogen las imágenes de la cápsula. Éste puede colocarse sobre una prenda ligera y fina (no es necesario que esté en contacto directo con la piel). Le recomendamos que el día de la prueba vista una camisa o camiseta no muy gruesa sobre la que se pueda colocar el sistema.
- \* Mientras lleve el dispositivo con usted debe evitar que éste se moje o sufra golpes. Igualmente es recomendable evitar estar cerca de fuentes electromagnéticas como aparatos de telemetría, resonancia magnética, controles de acceso de algunos comercios y organismos oficiales...
- \* Durante el día del estudio evite el ejercicio físico intenso o extenuante. Puede caminar tanto como guste, y descansar sentado. No es recomendable que permanezca tumbado, al menos no durante largos periodos de tiempo.
- \* 2 horas después de ingerir la cápsula, podrá comenzar a tomar líquidos claros. 4 horas después, podrá tomar algún alimento ligero.
- \* Se le indicará la hora a la que debe regresar a la Unidad de Endoscopias para devolver el dispositivo y los sensores (entre 9 y 10 horas después de haber ingerido la cápsula) y se le facilitará un número de teléfono por si tuviera alguna incidencia. **NO INTENTE RETIRARLO USTED MISMO.**

Figura 7: preparación estándar para pacientes ambulatorios ante exploraciones con CE de ID

**UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE DIGESTIVO (ÁREA DE ENDOSCOPIAS)**

PROTOCOLO DE PREPARACIÓN DE PACIENTES **HOSPITALIZADOS, ENCAMADOS, CON TRÁNSITO LENTO** O EN LOS QUE HA FRACASADO PREVIAMENTE LA PREPARACIÓN HABITUAL PARA LA REALIZACIÓN DE VIDEOCÁPSULA ENDOSCÓPICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA.

**INSTRUCCIONES GENERALES:**

- \* Se trata de una exploración mínimamente invasiva, que consiste en ingerir un dispositivo con forma de cápsula y equipado con un sistema de luz y una lente que captura imágenes mientras transita por el aparato digestivo. Esas imágenes son enviadas a un registrador que el paciente porta durante la prueba, siendo una exploración indolora. No genera electricidad ni riesgo eléctrico de ningún tipo.
- \* Es una técnica muy útil para diagnosticar diferentes patologías. No sustituye los estudios radiológicos y endoscópicos habituales (gastroscopia y colonoscopia), pero sí los complementa ya que aporta información sobre zonas del tubo digestivo que no son fácilmente accesibles para estos.
- \* Usted puede sorprenderse por el tamaño de la cápsula (mide 11x26 mm aproximadamente y pesa unos 4 gr), pero está especialmente diseñada para ser tragada sin ninguna dificultad con una pequeña cantidad de agua. Sus materiales soportan la acción de los ácidos y demás fluidos del aparato digestivo y no es absorbible ni digerible; se moverá por su tubo digestivo y será excretada merced a los movimientos de éste. Una vez suceda esto, no daña las tuberías ni cañerías, y tampoco es perjudicial para el medio ambiente.

**PREPARACIÓN DURANTE LOS DÍAS PREVIOS A LA PRUEBA:**

- \* No tomar suplementos de hierro los 7 días previos.
- \* No fumar las 24 horas previas.
- \* Habrá de indicar a su especialista la medicación crónica que toma, si es portador de un **marcapasos** o cualquier otro dispositivo automático, si ha sido sometido previamente a cualquier tipo de **cirugía en el aparato digestivo** o si ha presentado **problemas para tragar**.
- \* El día antes de la prueba habrá de seguir una dieta sin fibra y tomar la solución evacuante:
  - DESAYUNO: puede tomar pan blanco (tostado o no), bollería, café, té, leche desnatada; no puede tomar galletas integrales, fruta o verduras.
  - COMIDA: puede tomar pollo, pescado o carne a la plancha. En el postre puede tomar flan o yogourt. No puede tomar legumbres, frutas ni verduras.
  - CENA: debe cenar temprano, sobre las 20:00 h, igualmente sin fibra. Puede tomar algo de pescado o pollo a la plancha, pan blanco o bollería. Debe evitar las legumbres, frutas y verduras.
  - A las 22:00 h debe tomar la solución evacuante. Para ello diluir **dos sobres** de **CASENGLICOL®** en 1,5 litros de agua. Debe beberse la solución despacio, a pequeños sorbos, durante una hora u hora y media. Posteriormente no podrá tomar más líquidos.

**PREPARACIÓN EL DÍA DE LA PRUEBA:**

- \* El paciente puede tomar su medicación crónica importante (antihipertensivos, antiepilépticos, antiarrítmicos...) como mínimo dos horas antes de ingerir la cápsula, y con la cantidad mínima de agua necesaria. En caso de duda sobre si debe tomar o no alguna medicación, se consultará con el facultativo responsable del paciente.
- \* Cuando ingiera la cápsula, se conectarán los sensores y llevará un cinturón con un dispositivo encargado de recoger las imágenes durante buena parte del día. El cinturón puede llevarse por encima del pijama, pero hay que asegurarse de que no se desplace de la posición en que se ha colocado originalmente. Mientras el paciente lo lleve debe evitarse que éste se moje o sufra golpes. Igualmente es recomendable evitar estar cerca de fuentes electromagnéticas como aparatos de telemetría, resonancia magnética...
- \* De ser posible, es recomendable que el paciente deambule y que no permanezca tumbado, al menos no durante largos periodos de tiempo.
- \* 2 horas después de ingerir la cápsula, podrá comenzar a tomar líquidos claros. 4 horas después, podrá tomar algún alimento ligero.
- \* El personal de la Unidad de Endoscopias acudirá a retirar el registrador, los sensores y el cinturón transcurrido el tiempo oportuno. **NO DEBE RETIRARSE POR PARTE DE PERSONAL NO ENTRENADO.**

Figura 8: preparación especial a base de polietilenglicol para pacientes hospitalizados o con tránsito lento conocido ante exploraciones con CE de ID.

### 4.3) CLASIFICACIÓN DE LOS HALLAZGOS

Todos los estudios de CE han sido visualizados e informados por endoscopistas con experiencia en la técnica. Estos tenían acceso en el momento de la lectura de los vídeos a la información clínica de los pacientes, así como a los datos de laboratorio.

Tal y como ha sido descrito en la literatura (148), el diagnóstico de EC de ID se ha basado en el hallazgo de lesiones sugestivas de la enfermedad como son: edema y eritema vellositario, denudación de la mucosa y la presencia de lesiones inflamatorias como aftas, úlceras y estenosis, tal como se muestra en las Figuras 9-11.



*Fig 9-11: mucosa edematizada y eritematosa con presencia de ulceraciones y estenosis, hallazgos todos ellos compatibles con una EC de ID.*

Cuando cualquiera de estas lesiones era observada en los estudios de CE, el grado de afectación inflamatoria ha sido calculado utilizando la Escala de Lewis (EL) (149,150):

- EL < 135: mucosa normal o lesiones insignificantes.
- EL: 135 – 790: afectación inflamatoria moderada.
- EL > 790: afectación inflamatoria grave.

Según los hallazgos los estudios de CE se han clasificado en tres grupos:

- Estudios normales, sin presencia de lesiones.
- Estudios con lesiones no significativas, entre las que se incluyen lesiones no inflamatorias (angioectasias, pólipos, linfangiectasia...), que han sido considerados hallazgos casuales en la mayoría de los casos, y lesiones inflamatorias mínimas tal como aftas aisladas, pequeñas erosiones mucosas o áreas denudadas de la mucosa, zonas limitadas con un discreto edema y/o eritema, etc., en definitiva hallazgos o bien no relacionados con la EC, o bien lesiones inflamatorias consideradas insuficientes para establecer un diagnóstico de EC ( $EL < 135$ ).
- Estudios con lesiones inflamatorias que presentan alta probabilidad de estar relacionadas con una EC ( $EL > 135$ ).

En el análisis estadístico los estudios con lesiones compatibles con una EC han sido considerados **CE POSITIVA**, y los estudios normales y no significativos han sido incluidos juntos como **CE NEGATIVA**.

#### 4.4) DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

Se ha recogido información de las historias clínicas de los pacientes, incluyendo datos demográficos, síntomas y parámetros analíticos:

- Datos demográficos: se ha registrado el sexo y la edad de los pacientes.
- Síntomas: se ha buscado en la historia clínica de los pacientes el síntoma principal recogido en la misma, y se ha incluido en la base de datos como **diarrea, dolor abdominal o ambos**, cuando ninguno de los dos era predominante.
- Niveles de hemoglobina (Hb): se ha considerado que un paciente presentaba **anemia** cuando los niveles de Hb eran menores de 12 g/dl en mujeres y de 13,5 g/dl en varones.
- Recuento de leucocitos: se ha considerado que un paciente presentaba **leucocitosis** cuando el recuento de leucocitos era mayor de 11000/ $\mu$ L.
- Recuento de plaquetas: se ha considerado que un paciente presentaba **trombocitosis** cuando el recuento de plaquetas era mayor de 350000/ $\mu$ L.
- PCR: de acuerdo a los niveles de referencia del laboratorio de nuestro centro se ha considerado que los niveles de PCR eran patológicos por encima de 0,5 mg/dl.
- VSG: de acuerdo a los niveles de referencia del laboratorio de nuestro centro se ha considerado que los niveles de VSG eran patológicos por encima de 20 mm/h.
- CPF: en el laboratorio de nuestro centro este marcador se mide de forma automatizada mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis (sensibilidad estimada del 95%) y sus niveles de referencia son 50  $\mu$ g/g. No obstante, algunos autores han indicado que el rendimiento

diagnóstico de la CPF en casos de EC de ID es mayor cuando este nivel de corte es superior (151), y ésta fue también la conclusión de un trabajo previo de nuestro grupo (125), por lo que, como en aquel, se ha considerado un punto de corte de CPF  $> 100 \mu\text{g/g}$  en el presente trabajo.

## **4.5) ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todos los análisis estadísticos han sido realizados con el software SPSSv19.0 (SPSS, IBM Company®) y STATAv10 (STATA®, College Station, Texas).

En primer lugar se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de las variables. Se ha calculado la frecuencia de las variables cualitativas, y los datos continuos se han referido como medias con su correspondiente desviación típica (DT). Los parámetros de laboratorio se han expresado como variables continuas o dicotómicas (normal / patológico) según fuera preciso. Se ha comprobado la distribución normal de las variables utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov.

En el análisis univariante se han empleado los test de Chi-cuadrado y exacto de Fisher para comparar variables categóricas. Cuando se han observado diferencias significativas en los parámetros de laboratorio (valor normal / valor patológico) se ha realizado posteriormente una comparación de las medias utilizando el test de “t” de Student. El test ANOVA se ha empleado para analizar la diferencia media de la edad entre las diferentes variables con más de 2 categorías.

Se ha hecho un análisis multivariante de regresión logística incluyendo todas las variables y se ha calculado la Odds Ratio (ORa) de las mismas.

Se han calculado la sensibilidad (SEN), especificidad (ESP), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) y área bajo la curva (AUC) de todas las variables.

En todos los casos se ha tenido en cuenta un intervalo de confianza (IC) del 95%, y se ha considerado una  $P < 0,05$  como significativa.

Finalmente, se ha diseñado un *score* con los datos obtenidos en el análisis estadístico. Con ello se pretende determinar el riesgo que podrá tener individualmente un paciente con sospecha de EC de ID de presentar lesiones en los estudios de CE en base a los resultados de sus pruebas analíticas. Para ello se ha asignado a cada variable una puntuación (en números enteros) aproximada al valor de su ORa en el análisis multivariante. Posteriormente se han elaborado tres modelos distintos, con puntos de corte diferentes en cuanto a la puntuación que puede obtener un paciente, y se han aplicado a los pacientes de nuestra serie.

## **5) RESULTADOS**



## 5.1) ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Un total de 124 pacientes han sido incluidos en análisis final, incluyendo 85 mujeres (68,5%) y 39 varones (31,5%). La edad media de los pacientes fue 38,21 +/- 17,11 años (39,01 años en el caso de las mujeres y 36,46 en el de los hombres).

Se han observado lesiones sugestivas de EC de ID en los estudios de CE en 43 casos (34,1%), siendo por lo tanto los restantes 81 (65,9%) considerados estudios negativos.

No se han detectado diferencias significativas en cuanto a la edad media de los pacientes con CE positiva o negativa ( $P=0,536$ ), ni en la tasa de estudios positivos entre hombres y mujeres (36% y 34% respectivamente).

Todas las variables mostraron una distribución normal.

Los datos demográficos, así como las frecuencias de las diferentes variables están resumidos en las Tablas 1 y 2.

*Tabla 1: distribución de la edad media de los pacientes por género.*

		<b>MEDIA EN AÑOS</b>	<b>DESVIACIÓN TÍPICA</b>
<b>EDAD</b>	<b>Total</b>	38,21 (4 – 83)	17,11
	<b>Hombres</b>	36,46 (4 – 83)	17,85
	<b>Mujeres</b>	39,01 (8 – 83)	16,59

Tabla 2: tabla de frecuencias incluyendo todas las variables excepto la edad.

VARIABLE	N	Porcentaje	CE negativa	CE positiva
Sexo masculino	39	31,5 %	25 (64%)	14 (36%)
Sexo femenino	85	68,5 %	56 (66%)	29 (34%)
Diarrea	45	36,3 %	32 (71%)	13 (29%)
Dolor abdominal	50	40,3 %	29 (58%)	21 (42%)
Diarrea + Dolor abdominal	29	23,4 %	20 (69%)	9 (31%)
Nivel normal de Hb	102	82,3 %	70 (69%)	32 (31%)
Anemia	22	17,7 %	11 (50%)	11 (50%)
Recuento de leucocitos normal	110	88,7 %	75 (68%)	35 (32%)
Leucocitosis	14	11,3 %	6 (43%)	8 (57%)
Recuento de plaquetas normal	104	83,9 %	72 (69%)	32 (31%)
Trombocitosis	20	16,1 %	9 (45%)	11 (55%)
Nivel de VSG normal	86	69,4 %	56 (65%)	30 (35%)
Nivel elevado de VSG	38	30,6 %	17 (45%)	21 (55%)
Nivel de PCR normal	87	70,2 %	65 (75%)	22 (25%)
Nivel elevado de PCR	35	29,8 %	14 (40%)	21 (60%)
Nivel de CPF normal	72	58,1 %	48 (67%)	24 (33%)
Nivel elevado de CPF	52	41,9 %	20 (38%)	32 (62%)
<b>TOTAL</b>	<b>124</b>	<b>100 %</b>	<b>81 (65,9%)</b>	<b>43 (34,1%)</b>

N: número de pacientes de entre el total de 124 pacientes

Porcentaje: tanto por ciento de entre el total de 124 pacientes

Nivel normal de Hb > 12 g/dl en mujeres y > 13 g/dl en hombres

Recuento de leucocitos normal < 11000/ $\mu$ L

Recuento de plaquetas normal < 350000/ $\mu$ L

Nivel normal de VSG < 20 mm/h

Nivel normal de PCR < 0,5 mg/dl

Nivel normal de CPF < 100  $\mu$ g/g

## 5.2) ANÁLISIS UNIVARIANTE

Al analizar la posible asociación de cada una de las variables de forma individual con los hallazgos en los estudios de CE no se han encontrado diferencias significativas entre ambos sexos ( $P=0,574$ ), ni entre los diferentes síntomas ( $P=0,298$ ). Tampoco hemos observado diferencias en cuanto a la media de edad de los pacientes con CE positiva o negativa ( $36,79 \pm 15,70$  Vs  $38,81 \pm 17,91$ ;  $P=0,536$ ).

En lo referente a los diferentes parámetros analíticos se han obtenido los siguientes resultados:

- *Niveles de Hb*: no se han observado diferencias significativas entre los pacientes con niveles normales de Hb y los pacientes que presentaban anemia ( $P=0,206$ ) en cuanto al hallazgo de lesiones en los estudios de CE.
- *Recuento de leucocitos*: tampoco hemos encontrado diferencias entre los pacientes con leucocitosis y aquellos con un recuento normal de leucocitos, pero esta variable estaba muy próxima a la significación estadística ( $P=0,073$ ). Considerando el recuento de leucocitos una variable continua y aplicando el test “t” de Student, hemos observado diferencias significativas en el valor medio de leucocitos que presentaban los pacientes con CE positiva y negativa ( $8808,10 \pm 3262,56$  Vs  $7444,57 \pm 1776,32$ ;  $P=0,015$ ). No obstante, aunque hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medias, este resultado probablemente no tendrá impacto en la práctica clínica ya que estas medias están por debajo de 11000 leucocitos/ $\mu\text{L}$ , el punto de corte que hemos establecido como normal para esta variable.

- *Recuento de plaquetas*: los pacientes con trombocitosis presentaron una incidencia de lesiones en ID significativamente mayor que aquellos con un recuento de plaquetas normal ( $P=0,041$ ). También hubo diferencias significativas al comparar el valor medio del recuento plaquetario de pacientes con CE positiva y negativa ( $310523,81 \pm 108556,66$  Vs  $272024,69 \pm 63001,98$   $P=0,038$ ), aunque también en este caso la significación clínica es cuestionable ya que ambas medias están dentro del rango de normalidad establecido para esta variable (plaquetas  $< 350000/\mu\text{L}$ ).
- *VSG*: no se han visto diferencias significativas entre pacientes con VSG normal o alterada ( $P=0,373$ ).
- *PCR*: se ha encontrado una presencia de lesiones significativamente superior en pacientes con niveles elevados de PCR respecto a los pacientes con niveles normales de este parámetro ( $P<0,001$ ).
- *CPF*: también hemos encontrado diferencias estadísticamente muy significativas entre los pacientes con niveles de CPF por encima o por debajo de  $100 \mu\text{g/g}$  ( $P<0,001$ ).

### 5.3) ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se ha observado que los pacientes con niveles de PCR > 0,5 mg/dl tienen mayor riesgo de presentar lesiones en los estudios de CE de ID que aquellos con PCR normal [P=0,02; ORa: 6 (1,41 - 25,53); IC: 95%].

Los pacientes con CPF > 100  $\mu\text{g/g}$  también presentan un riesgo aumentado de presentar lesiones que aquellos con CPF normal [P<0,001; ORa: 10,30 (3,54 - 32,33); IC: 95%].

No se ha encontrado significación estadística para ninguna del resto de variables. Los resultados de este análisis multivariante están recogidos en la Tabla 3.

*Tabla 3: análisis multivariante de regresión logística de la asociación entre los datos demográficos, clínicos y de laboratorio y los estudios de CE con hallazgos positivos. IC: 95%*

	Valor de P	Odds Ratio
Sexo: masculino	0,70	1,24 (0,42 - 3,70)
Edad	0,73	0,99 (0,96 - 1,03)
Síntoma: dolor abdominal	-	1
Síntoma: diarrea	0,37	0,58 (0,17 - 1,92)
Síntoma: ambos	0,41	0,58 (0,16 - 2,11)
Anemia	0,29	2,39 (0,48 - 11,86)
Leucocitosis	0,52	1,85 (0,28 - 12,28)
Trombocitosis	0,14	2,97 (0,71 - 12,38)
VSG > 20 mm/h	0,16	0,34 (0,08 - 1,51)
PCR > 0,5 mg/dl	0,02	6,00 (1,41 - 25,53)
CPF > 100 $\mu\text{g/g}$	P<0,001	10,30 (3,54 - 32,33)

## **5.4) CAPACIDAD DIAGNÓSTICA**

Se han calculado la SEN, ESP, VPP, VPN y AUC para todos los parámetros analíticos incluidos en el estudio, de forma individual y asociados a la PRC y CPF.

Todos los datos de laboratorio demostraron tener una ESP muy alta, entre 79 – 92,6%, excepto la CPF cuya ESP era menor (70,6%). En cambio fue precisamente la CPF el parámetro que demostró una mejor SEN (77,5%) y VPN (84,2%), mientras que el resto de variables eran bastante peores en este aspecto.

La ESP de la CPF mejoró de forma muy llamativa cuando se asociaba a cualquiera de las demás variables, y algo similar sucedió con su VPP, aunque en este caso su asociación con la VSG no supuso una mejora suficiente.

La ESP de la PCR también mejoró de forma importante al asociarla con el resto de variables, aunque sus SEN, VPN Y VPP no se modificaron de forma relevante.

Aunque con una SEN baja, la mejor asociación de variables fue la combinación de PCR + CPF, mostrando ésta SEN: 44,2%; ESP: 95,1%; VPN: 76,2%; VPP: 82,6%.

También en el cálculo de la AUC la PCR (0,693), la CPF (0,766) y la asociación de ambas (0,697) mostraron los mejores resultados, encontrándose el resto de variables y de asociaciones de variables en valores más bajos, comprendidos entre AUC: 0,546 – 0,593.

Los resultados más destacables de este análisis se incluyen en las Tablas 4 – 7, incluyendo SEN, ESP, VPN, VPP y AUC de todas las variables

individualmente y de la asociación de CPF y PCR, así como la ESP, VPP y AUC de la asociación de CPF y PCR con cada uno de los demás parámetros analíticos. En la Tabla 8 se incluyen la ESP, y VPP de la asociación de CPF+PCR con los demás parámetros bioquímicos.

El número de pacientes que presentaba cualquier otra asociación de parámetros analíticos alterados resultó muy bajo. Por ello no se ha calculado SEN, ESP ni VPN y VPP para estas asociaciones. En su lugar se han incluido en la Tabla 9, indicando el número de individuos que las presentó y el porcentaje de estudios de CE que resultaron positivos en cada caso.

Tabla 4: sensibilidad y especificidad de las diferentes variables analíticas de forma individual y de la asociación entre CPF Y PCR.

VARIABLE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Anemia	25,6% (14,9 - 40,2%)	86,4% (77,3 - 92,2%)
Leucocitosis	18,6% (9,7 - 32,6%)	92,6% (84,8 - 96,5%)
Trombocitosis	25,6% (14,9 - 40,2%)	88,9% (80,2 - 94%)
VSG > 20 mm/h	30,2% (18,6 - 45,1%)	79% (68,9 - 86,5%)
PCR > 0,5 mg/dl	58,5% (43,4 - 72,2%)	83,1% (73,7 - 89,7%)
CPF > 100 µg/g	77,5% (61,5 - 89,2%)	70,6% (58,3 - 81%)
CPF > 100 µg/g + PCR > 0,5 mg/dl	44,2% (30,4 - 58,9%)	95,1% (88 - 98,1%)

Tabla 5: valores predictivos de las diferentes variables y de la asociación entre CPF Y PCR.

VARIABLE	VP NEGATIVO	VP POSITIVO
Anemia	68,6% (59,1 - 76,8%)	50% (30,7 - 69,3%)
Leucocitosis	68,2% (59 - 76,1%)	57,1% (32,6 - 78,6%)
Trombocitosis	69,2% (59,8 - 77,3%)	55% (34,2 - 74,2%)
VSG > 20 mm/h	68,1% (58,1 - 76,6%)	43,3% (27,4 - 60,8%)
PCR > 0,5 mg/dl	80,2% (70,6 - 87,3%)	63,2% (47,3 - 76,6%)
CPF > 100 µg/g	84,2% (72,1 - 92,5%)	60,8% (46,1 - 74,2%)
CPF > 100 µg/g + PCR > 0,5 mg/dl	76,2% (67,1 - 83,5%)	82,6% (62,9 - 93%)

Tabla 6: área bajo de la curva de las diferentes variables y de la asociación entre CPF y PCR.

VARIABLE	AUC
Anemia	0,560 (0,489 – 0,631)
Leucocitosis	0,556 (0,485 – 0,627)
Trombocitosis	0,573 (0,501 – 0,644)
VSG > 20 mm/h	0,546 (0,474 – 0,618)
PCR > 0,5 mg/dl	0,693 (0,627 – 0,758)
CPF > 100 µg/g	0,766 (0,706 – 0,826)
CPF > 100 µg/g + PCR > 0,5 mg/dl	0,697 (0,631 – 0,762)

Tabla 7: especificidad y VPP de la asociación de CPF y PCR con cada una de las demás variables.

	ESPECIFICIDAD	VP POSITIVO
CPF > 100 µg/g + Anemia	97,5% (91,4 - 99,3%)	77,8% (45,3 - 93,7%)
CPF > 100 µg/g + Leucocitosis	98,8% (93 - 99,8%)	87,5% (52,9 - 97,8%)
CPF > 100 µg/g + Trombocitosis	100% (95,5 - 100%)	100% (67,6 - 100%)
CPF > 100 µg/g + VSG > 20 mm/h	92,6% (84,8 - 96,5%)	62,5% (38,6 - 81,5%)
PCR > 0,5 mg/dl + Anemia	97,5% (91,4 - 99,3%)	77,8% (45,3 - 93,7%)
PCR > 0,5 mg/dl + Leucocitosis	95,1% (88 - 98,1%)	63,6% (35,4 - 84,8%)
PCR > 0,5 mg/dl + Trombocitosis	96,3% (89,7 - 98,7%)	70% (39,7 - 89,2%)
PCR > 0,5 mg/dl + VSG > 20 mm/h	87,7% (78,7 - 93,2%)	52,4% (32,4 - 71,7%)

Tabla 8: especificidad y VPP de la asociación de CPF+PCR con el resto de variables.

	ESPECIFICIDAD	VP POSITIVO
CPF > 100 µg/g + PCR > 0,5 mg/dl + Anemia	98,8% (93,3 – 99,8%)	83,3% (43,6 – 97%)
CPF > 100 µg/g + PCR > 0,5 mg/dl + Leucocitosis	100% (95,5 - 100%)	100% (61,0 - 100%)
CPF > 100 µg/g + PCR > 0,5 mg/dl + Trombocitosis	100% (95,5 - 100%)	100% (56,6 - 100%)
CPF > 100 µg/g + PCR > 0,5 mg/dl + VSG > 20 mm/h	96,3% (89,7 – 98,7%)	72,7% (43,4 – 90,3%)

Tabla 9: asociaciones menos frecuentemente observadas de parámetros analíticos.

VARIABLES	Num. de pacientes	CE positivas
Anemia + Trombocitosis	5	5 (100%)
Anemia + Leucocitosis	5	5 (100%)
Anemia + VSG > 20 mm/h	8	6 (75%)
Trombocitosis + Leucocitosis	6	3 (50%)
Trombocitosis + VSG > 20 mm/h	9	6 (66%)
Leucocitosis + VSG > 20 mm/h	6	4 (66%)
Anemia + Trombocitosis + Leucocitosis	2	2 (100%)
Anemia + Trombocitosis + VSG > 20 mm/h	3	3 (100%)
Trombocitosis + Leucocitosis + VSG > 20 mm/h	4	2 (50%)

## 5.5) DISEÑO DE UNA ESCALA

Se ha diseñado un *score* tal que nos permita estimar el riesgo de cada paciente con sospecha de EC de ID de presentar lesiones en un estudio de CE basándonos en los datos analíticos que éste presente.

Para ello se ha asignado a cada variable una puntuación (en números enteros) aproximada al valor de su ORa en el análisis multivariante:

- CPF > 100  $\mu\text{g/g}$  .....10 puntos
- PCR > 0,5 mg/dl ..... 6 puntos
- Trombocitosis ..... 3 puntos
- Leucocitosis ..... 2 puntos
- Anemia ..... 2 puntos
- VSG > 20 mm/h ..... 1 punto

Posteriormente se han elaborado tres modelos distintos, con puntos de corte diferentes en cuanto a la puntuación que puede obtener un paciente. El primer modelo se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: modelo número 1 del score

A	0-5 puntos	Riesgo bajo de tener lesiones
B	6-9 puntos	Riesgo medio de tener lesiones
C	10 ó más puntos	Riesgo alto de tener lesiones

En este primer modelo el grupo de menor riesgo (A) es aquel con una puntuación que no alcanza los 6 puntos, que es el valor que hemos otorgado a la determinación patológica de PCR. Se ha hecho de este modo ya que cualquier paciente que no presente unas cifras elevadas de PCR o de CPF

tiene un riesgo bajo de presentar lesiones en el estudio de CE según nuestros resultados.

El grupo de riesgo medio (B) incluye pacientes con puntuaciones entre 6 y 9 puntos. Quedarían incluidos aquí pacientes, o bien con una asociación de los cuatro parámetros que resultaron no significativos en el análisis multivariante (trombocitosis, leucocitosis, anemia y VSG elevada), o bien que presenten una PCR patológica asociada o no a alguna de estas variables no significativas. Estas asociaciones mostraron valores moderados de VPP en nuestro análisis.

En el grupo de riesgo alto (C) entrarían aquellos pacientes con asociación de PCR patológica y al menos otras dos variables del grupo de las no significativas incluyendo la trombocitosis, o bien una determinación alterada de CPF asociada o no a otras variables.

El segundo modelo de *score* se muestra en la Tabla 11:

*Tabla 11: modelo número 2 del score*

A	0-5 puntos	Riesgo bajo de tener lesiones
B	6-9 puntos	Riesgo medio de tener lesiones
C	10-15 puntos	Riesgo alto de tener lesiones
D	16 ó más puntos	Riesgo muy alto de tener lesiones

En este segundo modelo los grupos A y B son idénticos al modelo número 1, y el grupo de riesgo alto se ha dividido a su vez en dos. El grupo C corresponde en este modelo a pacientes con puntuación entre 10 y 15, entre los que incluiríamos a individuos con una PCR alta que asocien además alteración de la mayoría o todos los parámetros no significativos en análisis multivariante, o bien pacientes con CPF alta asociada a alguna de estas

variables no significativas pero con PCR normal. El grupo de mayor riesgo en este caso (D) incluye pacientes con más de 16 puntos, lo cual supone asociación de la CPF elevada con la mayoría o todas las variables no significativas, o bien de la CPF con la PCR y además alguno de estos parámetros de menor valor en la escala.

El tercer modelo del *score* se muestra en la Tabla 12:

*Tabla 12: modelo número 3 del score*

A	0-5 puntos	Riesgo bajo de tener lesiones
B	6-15 puntos	Riesgo medio de tener lesiones
C	16 ó más puntos	Riesgo alto de tener lesiones

En este tercer modelo los grupos A y C son equivalentes a los grupos A y D del modelo número 2. En este caso se han fusionado los grupos B y C de este segundo modelo, creando un grupo de riesgo medio más amplio en el que quedarían incluidos un mayor número de pacientes entre los que habría individuos con valores patológicos de PCR o CPF asociados a algún otro parámetro alterado, o una combinación de marcadores entre los que no se encontrarían la PCR o la CPF.

Hemos aplicado las tres escalas a los pacientes de nuestra serie obteniendo los resultados que se muestran en las Tablas 13-19.

Tabla 13: número de pacientes en cada grupo de riesgo del modelo de score 1 y tasa de pacientes con estudios positivos y negativos en cada uno de ellos.

Modelo 1	Num de pacientes	Positivos	Negativos
A (0-5 puntos)	60	6 (10%)	54 (90%)
B (6-9 puntos)	13	5 (38%)	8 (62%)
C (10 ó más puntos)	51	32 (63%)	19 (27%)

Tabla 14: número de pacientes en cada grupo de riesgo del modelo de score 2 y tasa de pacientes con estudios positivos y negativos en cada uno de ellos.

Modelo 2	Num de pacientes	Positivos	Negativos
A (0-5 puntos)	60	6 (10%)	54 (90%)
B (6-9 puntos)	13	5 (38%)	8 (62%)
C (10-15 puntos)	30	15 (50%)	15 (50%)
D (16 ó más puntos)	21	17 (81%)	4 (19%)

Tabla 15: número de pacientes en cada grupo de riesgo del modelo de score 3 y tasa de pacientes con estudios positivos y negativos en cada uno de ellos.

Modelo 3	Num de pacientes	Positivos	Negativos
A (0-5 puntos)	60	6 (10%)	54 (90%)
B (6-15 puntos)	43	20 (47%)	23 (53%)
C (16 ó más puntos)	21	17 (81%)	4 (19%)

Tabla 16: sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada uno de los grupos de riesgo del modelo 1 del score

M.1	Sensibilidad	Especificidad	VP Negativo	VP Positivo
A	14% (6,6-27,3%)	33,3% (24-44,1%)	42,2% (30,9-54,4%)	10% (4,7-20,1%)
B	11,6% (5,1-24,5%)	<b>90,1%</b> (81,7-94,9%)	65,8% (56,5%-73,9%)	38,5% (17,7-64,5%)
C	<b>74,4%</b> (59,8-85,1%)	<b>76,5%</b> (66,2-84,4%)	<b>84,9%</b> (75-91,4%)	62,7% (49-74,7%)

Tabla 17: sensibilidad, especificidad y valores predictivos (VP) para cada uno de los grupos de riesgo del modelo 2 del score.

M.2	Sensibilidad	Especificidad	VP Negativo	VP Positivo
A	14% (6,6-27,3%)	33,3% (24-44,1%)	42,2% (30,9-54,4%)	10% (4,7-20,1%)
B	11,6% (5,1-24,5%)	<b>90,1%</b> (81,7-94,9%)	65,8% (56,5%-73,9%)	38,5% (17,7-64,5%)
C	34,9% (22,4-49,8%)	<b>81,5%</b> (71,7%-88,4%)	70,2% (60,3-78,5%)	50% (33,2-66,8%)
D	39,5% (26,4-54,4%)	<b>95,1%</b> (88-98,1%)	74,8% (65,6-82,2%)	<b>81%</b> (60-92,3%)

Tabla 18: sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada uno de los grupos de riesgo del modelo 3 del score.

M.3	Sensibilidad	Especificidad	VP Negativo	VP Positivo
A	14% (6,6-27,3%)	33,3% (24-44,1%)	42,2% (30,9-54,4%)	10% (4,7-20,1%)
B	46,5% (32,5-61,1%)	71,6% (61-80,3%)	71,6% (61%-80,3%)	46,5% (32,5-61,1%)
C	39,5% (26,4-54,4%)	<b>95,1%</b> (88-98,1%)	74,8% (65,6-82,2%)	<b>81%</b> (60-92,3%)

Tabla 19: Áreas bajo la curva de los diferentes modelos del score.

		M.1			
		A	B	C	
AUC		0,237 (0,177 – 0,296)	0,509 (0,437 – 0,580)	0,755 (0,694 – 0,815)	
		M.2			
		A	B	C	D
AUC		0,237 (0,177 – 0,296)	0,509 (0,437 – 0,580)	0,605 (0,534 – 0,675)	0,673 (0,606 – 0,740)
		M.3			
		A	B	C	
AUC		0,237 (0,177 – 0,296)	0,591 (0,520 – 0,661)	0,673 (0,606 – 0,740)	



## **6) DISCUSIÓN**



La EC es un subtipo de EII que puede afectar a cualquier segmento del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. La forma más común de EC es la que afecta a la región ileocolónica, pero se ha descrito que hasta la mitad de pacientes con EC ileocolónica pueden presentar también afectación de otros tramos del ID (152). Por otra parte la EC con afectación exclusiva de ID puede darse hasta en un tercio de los pacientes, y en estos casos los síntomas pueden ser más inespecíficos, la forma de inicio más insidiosa y el diagnóstico, en definitiva, más complejo (86). Además, la afectación de tramos proximales y medios del ID en pacientes con EC se ha relacionado con diagnóstico en edades más tempranas, mayor tendencia a desarrollar patrones estenosantes y una tasa mayor de pacientes que requieren cirugía en algún momento de su evolución (153). Por todo ello, cobra especial importancia realizar un diagnóstico adecuado y lo más precoz posible en estos casos.

La introducción de la CE supuso un hito en el estudio de la patología del ID, mostrándose superior a los estudios radiológicos tradicionales por su capacidad para observar lesiones mucosas en ID que pasaban desapercibidas para éstos (72,154,155). En la actualidad el uso de técnicas como la TC o la RMN abdominal puede ser de utilidad en el diagnóstico de las complicaciones de la EII y en aquellos pacientes con síntomas obstructivos en los que se desaconseje la realización de estudios de CE (74). Basándose en la evidencia disponible las guías y documentos de consenso de la ESGE, la ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) y la ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy) han recomendado, en sus diferentes actualizaciones a lo largo de la última década, la utilización de la CE de ID para el estudio de pacientes con sospecha de EII en los que una EDB previa hubiera resultado normal. En el caso de pacientes con síntomas obstructivos o una sospecha fundamentada de estenosis a nivel de ID las

guías recomiendan la realización de estudios radiológicos (70,120,156-158). Tal es la estrategia que seguimos en la práctica clínica habitual en nuestra Unidad: se realizan estudios de CE en pacientes con sospecha de EII y con EDB previa normal; en caso de síntomas obstructivos se realizan estudios de permeabilidad con cápsulas degradables (Patency®), y en aquellos pacientes en que se contraindica la CE por alta sospecha de estenosis de ID se realizan estudios radiológicos.

La CE es un procedimiento que consume muchos recursos, tanto en el aspecto económico como en el humano en concepto de tiempo de trabajo dedicado a la lectura de los estudios. Por ello es primordial optimizar el coste-beneficio de esta técnica, describiendo los pacientes en los que se puede obtener un mayor beneficio de la misma, para poder priorizar el acceso a la prueba de estos o rechazar su realización en aquellos casos en que el beneficio sea menor y que puedan verse más favorecidos con otras modalidades diagnósticas (141). En lo referente a la HDOO, aunque se trata en ocasiones de estudios heterogéneos y dispares, existen múltiples referencias en la literatura de trabajos en los que se han definido diferentes factores (demográficos, clínicos y analíticos como sexo masculino y edad superior a 65 años, enfermedades hepáticas, renales o del tejido conectivo, sangrado digestivo manifiesto, requerimientos transfusionales múltiples, etc.) que pueden predecir la presencia de lesiones significativas en los estudios de CE de ID (110,122,159-162). No sucede lo mismo en el caso de pacientes que se someten a estudios de CE por sospecha de EC de ID. En esta situación la CE ha demostrado un alto VPN (163), tratándose por tanto de una buena herramienta a la hora de descartar la presencia de la enfermedad, pero la tasa de estudios con hallazgos positivos en esta indicación que encontramos en la literatura oscila entre el 26-52,4% (144-146) aspecto éste a mejorar, en especial si se compara con lo que se ha

descrito en los casos de HDOO en los que esta tasa se sitúa entre 47-84%(164-166). En el análisis del registro histórico de CE de la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” (años 2004-2015), que comunicamos en el Congreso Europeo de Gastroenterología (United European Gastroenterology Week) celebrado en Barcelona en 2015 (143), pudimos comprobar que entre nuestros pacientes con HDOO había un 80% de estudios de CE con estudios positivos, mientras que este porcentaje era algo menor del 50% en los casos de sospecha de EII de ID (incluyendo pacientes con sospecha de EC de ID en su gran mayoría, y en menor medida estudios de extensión). En la serie empleada en el presente trabajo la tasa de estudios de CE con hallazgos positivos fue del 34,1%, siendo por tanto congruente con lo publicado en la literatura.

Se ha establecido en un documento de consenso (ICCE – International Conference on Capsule Endoscopy, 2005) que la sospecha diagnóstica ha de basarse en general en la presencia de una serie de datos clínicos y analíticos, como son (167):

- *Datos clínicos:* dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso o presencia de alguna condición extraintestinal asociada (fiebre, artritis, pioderma, enfermedad perianal...).
- *Datos analíticos:* anemia, leucocitosis, trombocitosis, elevación de algún reactante de fase aguda (PCR o VSG), niveles patológicos de marcadores fecales, etc.

Se han publicado algunas series en las que los autores han tratado de establecer la asociación entre la presencia de los diferentes síntomas (124,168) o de parámetros analíticos alterados y el hallazgo de lesiones compatibles con EC en los estudios de CE. En cuanto a los datos de

laboratorio, en la mayoría de los casos se ha analizado la asociación entre un único parámetro y los hallazgos en ID. Así, aunque en general se acepta su utilidad, se han publicado resultados contradictorios sobre la CPF y otros marcadores fecales, habiéndose encontrado en algunos trabajos una buena asociación entre sus niveles y la probabilidad de observar lesiones inflamatorias en ID (125,126,151), mientras que en otros se concluye que resultan de poca utilidad en esta indicación (169).

Existen pocos trabajos, y son en su mayoría series cortas de casos, que analicen de forma conjunta y completa la asociación entre síntomas y diferentes parámetros bioquímicos y los hallazgos en ID. En esta línea, en una serie de 38 casos (170) los autores observaron que es más probable encontrar lesiones inflamatorias en los estudios de CE de ID si los pacientes presentaban síntomas asociados a alteraciones analíticas que si sólo presentaban algún síntoma de la enfermedad. En otra serie, incluyendo esta vez 23 pacientes, se analizó la asociación entre diferentes parámetros analíticos alterados y el diagnóstico de EC de ID en individuos con síntomas compatibles con la enfermedad, en los que se había llevado a cabo previamente un estudio endoscópico convencional y radiológico que habían resultado normales (144). Los autores de este trabajo concluyen que los pacientes con anemia asociada a trombocitosis son los mejores candidatos a someterse a estudios de CE por ser aquellos en los que se observó una mayor rentabilidad diagnóstica de la técnica. En nuestra serie hemos incluido datos demográficos, clínicos y analíticos, si bien al no haber encontrado diferencias significativas en los dos primeros hemos centrado el análisis en los parámetros de laboratorio. Aunque, en términos generales la metodología de nuestro trabajo puede ser comparable a los dos referidos (144,170), hemos incluido un número sensiblemente mayor de pacientes y hemos realizado un análisis estadístico más profundo y detallado. En

nuestro caso hemos registrado tan sólo 5 pacientes que presentaran al tiempo anemia y trombocitosis. Aunque todos ellos presentaron estudios de CE positivos, dado el bajo número de individuos, se desestimó realizar cálculos de capacidad diagnóstica para esta asociación de parámetros. Por otra parte, en nuestra serie hemos observado en el análisis univariante una asociación estadísticamente significativa entre la trombocitosis y los hallazgos positivos en la CE, aunque posteriormente esta asociación no se repitió en el análisis multivariante, probablemente por el bajo número de pacientes con trombocitosis en nuestra serie y el hecho de que entre ellos, aquellos con CE positiva presentaban en un alto porcentaje de casos al mismo tiempo alguna otra variable alterada.

Profundizando en esta cuestión merece destacarse un trabajo publicado en 2012 en el que, si bien el número de casos incluido no es muy alto (56 pacientes), sí es importante mencionar algunos de sus resultados (171). En este estudio los autores dividieron a los pacientes en tres grupos, según presentaran o no criterios de sospecha (datos clínicos o analíticos) de la ICCE: grupo 1, indicaciones fuera de las recomendaciones de la ICCE (sin ningún criterio de sospecha); grupo 2, con dos criterios; grupo 3, con tres o más criterios de sospecha. Al analizar la tasa de diagnósticos de EC de ID aplicando la EL que tenían en cada grupo, encontraron que en el grupo 1 había tan sólo un 21,4% con EC; en el grupo 2, un 52,6%; y en el grupo 3 el porcentaje alcanzaba el 77,8%. Basándose en estos resultados en algunas revisiones se ha indicado que la sospecha de EC de ID habrá de ser tanto mayor cuanto mayor número de criterios de sospecha (síntomas o parámetros analíticos alterados) presente el paciente, ya que se ha observado que entre los casos con más datos de sospecha el número de diagnósticos positivos es mayor (142,172). A la luz de nuestros resultados esta recomendación puede ser válida pero resulta imprecisa e incompleta ya

que, como hemos podido comprobar, no sólo es mayor la probabilidad de presentar lesiones cuando hay más criterios de sospecha, sino que ésta es distinta según cuáles de estos parámetros estén alterados. Como en este último estudio mencionado (171), en nuestra serie hemos observado que la combinación de dos o más parámetros analíticos alterados en un paciente con síntomas compatibles (lo cual sumaría ya tres o más criterios de sospecha según la ICCE) supone una alta probabilidad de encontrar lesiones compatibles con una EC en los estudios de CE de ID. Además, si entre esos datos de laboratorio alterados se encuentran niveles patológicos de PCR y CPF esta probabilidad es mucho mayor que con cualquier otra asociación de criterios de sospecha. Estos dos marcadores bioquímicos son los únicos en nuestra serie que se asocian de forma independiente al hallazgo de lesiones compatibles con EC en los estudios de CE, y la combinación de ambos es la que mejores resultados proporciona en las pruebas de capacidad diagnóstica.

En otra serie que incluía 30 pacientes (126) se analizó la relación entre los niveles de PCR y CPF y el hallazgo de lesiones en estudios de CE de ID, tanto en pacientes con sospecha de la enfermedad, como en el seguimiento de los ya previamente diagnosticados. Los autores observaron que en el momento del diagnóstico inicial de los pacientes ambos parámetros se asociaban de forma significativa al hallazgo de lesiones inflamatorias en la CE, siendo esta conclusión congruente con los resultados que hemos observado en nuestro análisis. No obstante, en el seguimiento de la enfermedad, si bien la CPF seguía presentando una buena correlación con los hallazgos endoscópicos, no sucedía de tal modo con la PCR. En una serie retrospectiva que incluía a 187 pacientes de varios centros de referencia de Canadá, Suecia y Reino Unido se estudió la utilidad y seguridad de la CE de ID en el seguimiento de pacientes con EC (173). La CE resultó ser segura y

tener un alto impacto en el manejo de los pacientes, pero los autores observaron que la correlación de la PCR y la CPF con los hallazgos en la CE no era buena, presentando ambos parámetros un VPP bajo en el seguimiento de los enfermos. Tal como ha sido indicado, y en consonancia con nuestros resultados, los diferentes parámetros bioquímicos pueden ser de utilidad a la hora de indicar el riesgo que puede tener un paciente de presentar lesiones inflamatorias en el momento del diagnóstico de una EC de ID. No obstante, la utilidad de los mismos en el seguimiento de la enfermedad establecida sigue siendo controvertido y habrá de ser objeto de mayor estudio en el futuro.

Tras definir los parámetros analíticos (y las asociaciones de los mismos) que más se asocian a la observación de lesiones compatibles con EC en los estudios de CE de ID, hemos diseñado tres modelos de una escala de riesgo. En las mismas, cada paciente quedaría encuadrado en un grupo distinto según qué parámetros analíticos tenga alterados, y no sólo por el hecho de presentar uno o varios de ellos. El primero de los modelos incluye sólo tres grupos y, aunque resulta más sencillo de interpretar es más impreciso a la hora de catalogar a los pacientes con puntuaciones más altas (y por tanto con mayor probabilidad de sufrir una EC de ID). El segundo modelo clasifica mejor a los pacientes de mayor riesgo, aunque el hecho de que tenga una subdivisión mayor puede suponer una dificultad a la hora de aplicarlo en los pacientes con riesgos medio o bajo. En el tercer modelo se unifican los dos grupos de riesgo intermedio del segundo, resultando más simple y probablemente de mejor aplicabilidad.

No existe una forma estandarizada ni universalmente aceptada para elaborar un *score*. En este caso, tratándose de una escala que pretende medir la probabilidad que tiene un paciente de presentar una CE positiva basándonos en los resultados de diferentes pruebas bioquímicas, se ha

optado por asignar a cada uno de estos parámetros analíticos un valor numérico aproximado al de su ORa en el análisis multivariante. Posteriormente, para decidir qué puntuaciones corresponderían a cada grupo de riesgo se ha tenido en cuenta los VPP de cada variable y de las diferentes asociaciones posibles entre variables. Una vez diseñados los tres modelos de escala se han aplicado los mismos a los propios pacientes de nuestra serie. En este sentido destacamos los resultados obtenidos con el tercer modelo, en el que los VPP son del 10%, 46,5% y 81% para los grupos de riesgo bajo, medio y alto respectivamente, valores estos más adecuados que los de los otros dos modelos para el propósito de una escala como la que proponemos.

Estos *scores* son diseños preliminares y tendrán que ser validados mediante su aplicación a series de pacientes distintas de la presente, preferiblemente durante ensayos prospectivos y multicéntricos. No obstante, los resultados obtenidos en nuestro análisis son prometedores y creemos que pueden ser una herramienta útil para la toma de decisiones en la práctica clínica.

En definitiva nuestros resultados apoyan que, entre los pacientes que presentan síntomas de la EC, aquellos que asocien al menos dos parámetros analíticos alterados entre los que se encuentren la PCR y la CPF son los mejores candidatos a someterse a estudios de CE de ID. La asociación de marcadores bioquímicos más rentable es precisamente la de PCR+CPF. La probabilidad de encontrar lesiones en ID si sólo hay un marcador alterado, o si hay una asociación de marcadores que excluya la PCR o la CPF, es significativamente más baja.

## **7) CONCLUSIONES**



Entrando en detalle en cada uno de los parámetros que hemos analizado podemos concluir que:

- a) No hay diferencias en cuanto al género en lo que respecta al riesgo de presentar lesiones en los estudios de CE.
- b) Ninguno de los síntomas analizados (dolor abdominal y diarrea crónica) ni la asociación de ambos supone un riesgo aumentado de presentar lesiones inflamatorias en ID. En la práctica la presencia de síntomas típicos de la EC puede establecer una sospecha clínica, pero la mayor o menor probabilidad de que un paciente presente la enfermedad se deberá basar en la presencia de datos analíticos alterados.
- c) En lo referente a los diferentes parámetros analíticos:
  1. Los pacientes con síntomas compatibles con una EC que presentan anemia, leucocitosis o VSG elevada tienen un bajo riesgo de presentar lesiones inflamatorias en ID.
  2. Los individuos con trombocitosis también presentan un riesgo bajo, aunque algo mayor que los que tienen anemia, leucocitosis o VSG elevada, en especial si el recuento patológico de plaquetas se asocia a algún otro parámetro alterado.
  3. Los pacientes con niveles elevados de PCR y de CPF presentan un riesgo aumentado de presentar lesiones compatibles con EC en los estudios de CE de ID, siendo este último parámetro el que más se asocia, y de forma independiente, a éstas.

4. La probabilidad de presentar lesiones inflamatorias en la CE en un paciente sintomático es tanto mayor cuanto mayor sea el número de parámetros analíticos alterados que presente. No obstante, esta probabilidad varía según cuáles de estos parámetros estén alterados, siendo máxima en los individuos que presenten niveles patológicos de PCR y CPF asociados a algún otro marcador bioquímico.
- d) Se han diseñado tres modelos de una escala para medir el riesgo de cada paciente de presentar lesiones inflamatorias en ID. De entre ellos el tercero es el que mejores resultados obtiene cuando lo aplicamos a nuestra serie. Aunque habrá de ser validado, este *score* puede ser una herramienta muy útil en la práctica clínica para la toma de decisiones ya que nos indicará el riesgo de cada paciente de forma individual.

De esta manera el perfil del paciente que más se podría beneficiar de un estudio de CE en caso de sospecha de EC de ID sería el siguiente: **aquel individuo que, independientemente de su sexo y edad, presentando algún síntoma típico de la EC tenga en su estudio analítico al menos dos parámetros alterados entre los que se encuentren la PCR y la CPF.**

## **8) BIBLIOGRAFÍA**



- 1) Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*, 2002;347:417-429.
- 2) Mowat C, Cole A, Windsor A, et al; on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571- 607.
- 3) Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A.
- 4) Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
- 5) Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Indicence, prevalence and enviromental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517
- 6) Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1424-1429
- 7) Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013;145:158-165
- 8) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;31:892-899
- 9) Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012;61:1686-1692
- 10) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54
- 11) Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350-358
- 12) Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:609-614.
- 13) Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940- 1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46:336-343.
- 14) Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100:143-149.
- 15) Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, et al. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:913-920.
- 16) Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-88.
- 17) Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences.

- Gastroenterology 1996;111:573-574.
- 18) Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-1471.
  - 19) Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, et al. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:31-33.
  - 20) Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, et al. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1147-1452.
  - 21) Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:154-163.
  - 22) Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004;53:1479-1484.
  - 23) Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013;145:970-977.
  - 24) Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ* 2013;347:f6633.
  - 25) Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, et al. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1063-1071.
  - 26) Chan SS, Luben R, Olsen A, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol* 2013;108:575-582.
  - 27) Blain A, Cattan S, Beaugerie L, et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002;21:51-57.
  - 28) Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, et al. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:781-786.
  - 29) García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:1588-1594.
  - 30) Guarner F. Role of intestinal flora y health and disease. *Nutr Hosp* 2007;22:14-19.
  - 31) Ekblom A, Adami HO, Helmick CG, et al. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case- control study. *Am J Epidemiol* 1990;132:1111-1119.
  - 32) Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989;298:1617-1618.
  - 33) Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2133-2142.
  - 34) Etminan M, Bird ST, Delaney JA, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol* 2013;149:216-220.
  - 35) Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:196-202.
  - 36) Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:350-359.

- 37) Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394-2400.
- 38) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-814.
- 39) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40-46.
- 40) Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:122-131.
- 41) Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2440-2443.
- 42) Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, et al. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: A long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124:1767-1773
- 43) Grimm MC, Pavli P. NOD2 mutations and Crohn's disease: are Paneth cells and their antimicrobial peptides the link? *Gut* 2004;53:1558-1560
- 44) Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003;3:521-533
- 45) Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-434
- 46) Coombes JL, Robinson NJ, Maloy KJ, et al. Regulatory T cells and intestinal homeostasis. *Immunol Rev* 2005;204:184-194
- 47) Sepulveda SE, Beltran CJ, Peralta A, et al. Inflammatory bowel disease: An immunological approach. *Rev Med Chile* 2008;136:367-375
- 48) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet* 2007;369:1641-1657
- 49) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-753
- 50) Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:73-82
- 51) Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:711-716
- 52) Schorr-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:216-223
- 53) Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:713-718
- 54) Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis – how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:614-620
- 55) Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, et al. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-906
- 56) Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:112-124

- 57) Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, et al. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Branshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:357-363
- 58) Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice parameters committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-483
- 59) Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-880
- 60) Jones JL, Loftus EV. Lymphoma risk in inflammatory bowel disease: is it the disease or the treatment? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1299-1307
- 61) Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-1104
- 62) Egea Valenzuela J, Belchí Segura E, Essouri N, et al. Adenocarcinoma of the rectum and anus in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:501-504
- 63) Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:235-241
- 64) Tavarela-Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 4):50-53
- 65) Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1670-1689
- 66) Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407-1415
- 67) Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:291-302
- 68) Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618-1623
- 69) Hummel TZ, ten Kate FJ, Reitsma JB, et al. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2012;54:753-757
- 70) Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy* 2010;42:220-227
- 71) Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy* 2009;41:618-637
- 72) Eliakim R, Fischer D, Suissa A, et al. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:363-367
- 73) Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:113-121
- 74) Florino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, et al. Prospective comparison of

- computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1073-1080
- 75) Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015;21:21-46
  - 76) Sands BE. From symptoms to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518-1532
  - 77) Bouguen G, Siproudhis L, Bretagne JF, et al. Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1431-1442
  - 78) Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2300-2307
  - 79) Russel RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:525-539
  - 80) Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57:1518-1523
  - 81) García-Sánchez MV, González R, Iglesias-Flores E, et al. Precisión diagnóstica de la calprotectina fecal para predecir una colonoscopia patológica. *Med Clin (Barc)* 2006;127:41-46
  - 82) D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218-2224
  - 83) Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7:556-585
  - 84) Schusselé-Fillietaz S, Juillerat P, Burnand B, et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Chronic diarrhea and known inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2009;41:218-226
  - 85) Paerregaard A. What does the IBD patient hide in the upper gastrointestinal tract? *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1101-1104
  - 86) Flamant M, Trang C, Maillard O, et al. The prevalence and outcome of jejunal lesions visualized by small bowel capsule endoscopy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1390-1396
  - 87) Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:827-851
  - 88) Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013;66:1005-1026
  - 89) Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:15-29
  - 90) D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786
  - 91) Dave M, Loftus EV. Mucosal healing in inflammatory bowel disease – a true

- paradigm of succes? *Gastroenterol Hepatol* 2012;8:29-38
- 92) Jones F, Loftus EV Jr, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218-1224
  - 93) Devlin SM, Panaccione R. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Med Clin North Am* 2010; 94:1-18
  - 94) Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:160-170
  - 95) Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661-673
  - 96) Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2218-2227
  - 97) Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:590-599
  - 98) Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;27:1803-1813
  - 99) Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-440
  - 100) Ayres RC, Guillen CD, Walmsley RS, Allan RN. Progression of ulcerative proctosigmoiditis: incidence and factors influencing progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:555-558
  - 101) De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J* 1966;1:1442-1447
  - 102) Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799
  - 103) Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2001-2010
  - 104) Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013;62:1072-1084
  - 105) Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol* 2009;20:574-580
  - 106) Selinger CP, Andrews J, Dent OF, et al. Cause-specific mortality and 30-year relative survival of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1880-1888
  - 107) Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417
  - 108) Fireman Z, Glukhovsky A, Jacob H, et al. Wireless capsule endoscopy. *Isr Med Assoc J* 2002;4:717-719
  - 109) Scapa E, Jacob H, Lewkowicz S, et al. Initial experience of wireless-capsule

- endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2776-2779
- 110) Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-653
  - 111) Herrerías JM, Caunedo A, Rodríguez-Téllez M, et al. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy* 2003;35:564-568
  - 112) Mata A, Llach J, Castells A, et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2005;61:721-725
  - 113) Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP, et al. Given capsule endoscopy in celiac disease: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Am J Gastroenterol* 2005;100:685-694
  - 114) Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006;38:963-970
  - 115) Spada C, Riccioni ME, Petruzzello L, et al. The new PillCam Colon capsule: difficult colonoscopy? No longer a problem? *Gastrointest Endosc* 2008;68:807-808
  - 116) González-Suárez B, Llach J. Nueva generación de cápsula endoscópica colónica: ¿una opción no invasiva en el cribado del cáncer colorrectal? *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:346-351
  - 117) Mitselos IV, Christodoulou DK, Katsanos KH, Tsianos EV. Role of wireless capsule endoscopy in the follow-up of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:643-651
  - 118) Oliva S, di Nardo G, Hassan C, et al. Second-generation colon capsule endoscopy vs colonoscopy in pediatric ulcerative colitis: a pilot study. *Endoscopy* 2014;46:485-492
  - 119) Hale M, McAlindon ME. Capsule endoscopy as a panenteric diagnostic tool. *BJS* 2014;101:148-149
  - 120) Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015;47:352-376
  - 121) Shahidi NC, Ou G, Svarta S, et al. Factors associated with positive findings from capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1381-1385
  - 122) Ribeiro I, Pinho R, Rodrigues A, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: Which factors are associated with positive capsule endoscopy findings? *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:334-339
  - 123) Kopylov U, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:1155-1164
  - 124) Fidler HH, Nadler M, Lahat A, et al. The utility of capsule endoscopy in the diagnosis of Crohn's disease based on patient's symptoms. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:384-387
  - 125) Egea-Valenzuela J, Alberca-de-las-Parras F, Carballo-Alvarez F. Fecal calprotectin as a biomarker of inflammatory lesions of the small bowel seen by videocapsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:211-215

- 126) Höög CM, Bark LA, Broström O, et al. Capsule endoscopy findings correlate with fecal calprotectin a C-reactive protein in patients with suspected small bowel Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49:1084-1090
- 127) Baltes P, Kurniawan N, Keuchel M. Capsule endoscopy in the evaluation of small bowel tumors and polyps. *Tech in Gastrointest Endosc* 2015;17:24-30
- 128) Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57:125-136
- 129) Leighton JA, Srivathsan K, Carey EJ, et al. Safety of wireless capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1728-1731
- 130) Cave D, Legnani P, de Franchis R, Lewis BS. ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy* 2005;37:1065-1067
- 131) Barkin J, Friedman S. Wireless capsule endoscopy requiring surgical intervention: the world's experience. *Am J Gastroenterol* 2002;97:A907
- 132) Herrerías JM, Leighton JA, Costamagna G, et al. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67:902-909
- 133) Pons Beltrán V, González Suárez B, González Asanza C, et al. Evaluation of different bowel preparations for small bowel capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Dig Dis Sci* 2011;56:2900-2905
- 134) Chen HB, Huang Y, Chen SY, et al. Small bowel preparations for capsule endoscopy with mannitol and simethicone: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:337-341
- 135) Spada C, Hassan C, Galmiche JP, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2012;44:527-536
- 136) Triantafyllou K, Beintaris I, Dimitriadis GD. Is there a role for colon capsule endoscopy beyond colorectal cancer screening? A literature review. *World J Gastroenterol* 2014;20:13006-13014
- 137) Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 2015;148:948-957
- 138) Negreanu L, Smarandache G, Mateescu RB. Role of capsule endoscopy Pillcam COLON 2 in patients with known or suspected Crohn's disease who refused colonoscopy or underwent incomplete colonoscopic exam: a case series. *Tech Coloproctol* 2014;18:277-283
- 139) Oliva S, Di Nardo G, Hassan C, et al. Second-generation colon capsule endoscopy vs. Colonoscopy in pediatric ulcerative colitis: a pilot study. *Endoscopy* 2014;46:485-492
- 140) Singhal S, Nigar S, Paleti V, et al. Bowel preparation regimens for colon capsule endoscopy: a review. *Ther Adv Gastroenterol* 2014;7:115-122
- 141) Carretero C, Prieto-Frías C, Muñoz-Navas M. Leer cápsulas consume tiempo y recursos. ¿Cómo podemos rentabilizarlo? *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:331-333
- 142) Luján-Sanchís M, Sanchís-Artero L, Suárez-Callol P, Medina-Chulia E. Indications of capsule endoscopy in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:37-45
- 143) Egea-Valenzuela J, Tomas-Pujante P, Iglesias-Jorquera E, et al. Historical analysis of small bowel capsule endoscopy performance in a Spanish tertiary

- hospital. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(5s):A395-A396
- 144) Valle J, Alcántara M, Pérez-Gruoso MJ, et al. Clinical features of patients with negative results from traditional diagnostic work-up and Crohn's disease findings from capsule endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:692-696
- 145) Girelli CM, Porta P, Malacrida V, et al. Clinical outcome of patients examined by capsule endoscopy for suspected small bowel Crohn's disease. *Dig and Liver Dis* 2007;39:148-154
- 146) Fireman Z, Eliakim R, Adler S, Scapa E. Capsule endoscopy in real life: a four-centre experience of 160 consecutive patients in Israel. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:927-931
- 147) Maiden L. Capsule endoscopy diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:64-71
- 148) Fireman Z, Mahajna E, Broide E, et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003;52:390-392
- 149) Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:146-154
- 150) Cotter J, Dias de Castro F, Magalhaes J, et al. Validation of the Lewis score for the evaluation of small-bowel Crohn's disease activity. *Endoscopy* 2015;47:330-335
- 151) Koulaouzidis A, Douglas S, Rogers MA, et al. Fecal calprotectin: A selection tool for small bowel capsule endoscopy in suspected IBD with prior negative bi-directional endoscopy. *Scan J Gastroenterol* 2012;47:778-784
- 152) Petruzzello C, Onali S, Calabrese E, et al. Wireless capsule endoscopy and proximal small bowel lesions in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:3299-3304
- 153) Lazarev M, Huang Ch, Bitton A, et al. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: A cross-sectional study of the IBD genetics consortium. *Am J Gastroenterol* 2013;108:106-112
- 154) Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954-964
- 155) Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:124-129
- 156) Rey JF, Ladas S, Alhassani A, Kuznetsov K. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) video capsule endoscopy: update to guidelines. *Endoscopy* 2006;38:1047-1053
- 157) Mishkin DS, Chuttani R, Croffie J, et al. ASGE Technology status evaluation report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;63:539-545
- 158) Annesse V, Daperno M, Rutter MD, et al (on behalf of ECCO). European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018
- 159) Selby W. Can clinical features predict the likelihood of finding abnormalities when using capsule endoscopy in patients with GI bleeding of obscure origin? *Gastrointest Endosc* 2004;59:782-787
- 160) Sidhu R, Sanders DS, Kapur K, et al. Factors predicting the diagnostic yield and intervention in obscure gastrointestinal bleeding investigated using capsule

- endoscopy. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:273-278
- 161) Lepilleur L, Dray X, Antonietti M, et al. Factors associated with diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding by video capsule endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1376-1380
  - 162) Shahidi NC, Ou G, Svarta S, et al. Factors associated with positive findings from capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1381-1385
  - 163) Hall B, Holleran G, Costigan D, McNamara D. Capsule endoscopy: high negative predictive value in the long term despite a low diagnostic yield in patients with suspected Crohn's disease. *United Eur Gastroenterol J* 2013;1:461-466
  - 164) Matas JL, Asteinza M, Loscos JM, et al. Diagnostic yield and safety of capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:666-673
  - 165) van Turenhout ST, Jacobs MAJM, van Weyenber SJ, et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy in a tertiary hospital in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:141-145
  - 166) Koulaouzidis A, Rondonotti E, Giannakou A, Plevris JN. Diagnostic yield of small-bowel capsule endoscopy in patients with iron-deficiency anemia: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2012;76:983-992
  - 167) Kornbluth A, Colombel JF, Leighton JA, Loftus E. ICCE consensus for inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2005;37:1051-1054
  - 168) Shim KN, Kim YS, Kim JK, et al. Abdominal pain accompanied by weight loss may increase the diagnostic yield of capsule endoscopy: A Korean multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:938-939
  - 169) Sipponen T, Haapamaki J, Savilahti E, et al. Fecal calprotectin and S100A12 have low utility in prediction of small bowel Crohn's disease detected by wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:778-784
  - 170) De Bona M, Bellumat A, Cian E, et al. Capsule endoscopy findings in patients with suspected Crohn's disease and biochemical markers of inflammation. *Dig Liver Dis* 2006;38:331-335
  - 171) Rosa B, Moreira MJ, Rebelo A, Cotter J. Lewis Score: a useful clinical tool for patients with suspected Crohn's disease submitted to capsule endoscopy. *J Crohns Colitis* 2012;6:692-697
  - 172) Argüelles-Arias F, Rodríguez-Oballe J, Duarte-Chang C, et al. Capsule endoscopy in the small bowel Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:529136
  - 173) Kopylov U, Nemeth A, Koulaouzidis A, et al. Small bowel capsule endoscopy in the management of established Crohn's disease: clinical impact, safety and correlation with inflammatory biomarkers. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:93-100