



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### Avances en epidemiología, clínica y diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Miquel Sans

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic i Provincial/ IDIBAPS, CIBER EHD, Barcelona, España

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Enfermedad de Crohn;  
Colitis ulcerosa;  
Epidemiología;  
Genética;  
Clínica

#### Resumen

Un año más, la DDW ha sido el foro en el que se han presentado numerosos estudios relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Entre ellos destacan numerosos estudios que contribuirán a conocer mejor los factores epidemiológicos que participan en el desarrollo de la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), a caracterizar las infecciones que algunos pacientes presentan, debido al uso de fármacos que alteran la función del sistema inmune, y a mejorar el diagnóstico y la evaluación de la extensión y grado de actividad de la EII mediante técnicas endoscópicas y de imagen. Como en anteriores ediciones, es difícil destacar un único estudio por encima de los demás. De hecho, la relevancia de esta reunión internacional, la más importante en el campo de la gastroenterología, se debe al gran número de contribuciones que suponen un pequeño avance, modesto, pero mejora al fin y al cabo, en el manejo de nuestros pacientes con EC y CU.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Crohn's disease;  
Ulcerative colitis;  
Epidemiology;  
Genetics;  
Clinical

#### Advances in the epidemiology, diagnosis and management of irritable bowel disease

#### Abstract

One year more, Digestive Disease Week has served as a forum for the presentation of numerous studies on inflammatory bowel disease (IBD). Notable among these studies were several that contributed to a better knowledge of the epidemiological factors that play a role in the development of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Studies were also presented that characterized infections in some patients due to the use of drugs that alter immune system function, while others aimed to improve the diagnosis and assessment of IBD extension and activity through endoscopic and imaging techniques.

As in previous years, it is difficult to single out any one particular study. Indeed, the importance of this international meeting, the most important in the field of gastroenterology, lies in the large number of contributions representing a small advance, which although modest, improve the management of patients with CD and UC.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: msans@clinic.ub.es

## Factores genéticos y ambientales y desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal

Como es bien sabido, nuestra concepción actual de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se basa en que tanto la enfermedad de Crohn (EC) como la colitis ulcerosa (CU) se desarrollan en individuos genéticamente susceptibles, a partir de la acción de una serie de factores ambientales. De dicha interacción resulta el reconocimiento anómalo de componentes de la microbiota intestinal por parte de elementos del sistema inmune innato, como los receptores tipo "NOD" o "toll-like". Todo ello resulta en una activación exagerada y sin control de la cascada inflamatoria que, por último, acaba causando las lesiones intestinales.

Por lo que a los factores genéticos se refiere, es bien sabido que tanto la CU como la EC son enfermedades poligénicas con un gran número de factores genéticos implicados, tanto en su aparición como en su curso clínico y probabilidad de respuesta a fármacos<sup>1,2</sup>. En este campo, se presentó un trabajo de gran relevancia, realizado por el Consorcio Internacional de Genética de la EII. Este estudio, que incluyó más de 20.000 casos de EC y controles sanos, ha permitido identificar 71 factores genéticos o "SNP" asociados a un mayor riesgo para desarrollar una EC. En los próximos años se llevarán a cabo estudios para comprender mejor la repercusión funcional de cada uno de esos genes y, lo que es más importante, este estudio permitirá seleccionar nuevas dianas terapéuticas, que deberían resultar en el futuro en nuevas estrategias de tratamiento para la EC<sup>3</sup>.

Por otra parte, la DDW 2010 destinó una sesión completa de comunicaciones orales a los trabajos realizados sobre factores ambientales y EII. En ella se presentaron los resultados de un estudio caso-control, poblacional, canadiense, que demostró que la toma de antibióticos durante el primer año de vida incrementa 5 veces el riesgo de desarrollar una EII<sup>4</sup>. Otro interesante estudio epidemiológico, que incluyó de forma prospectiva y durante 5 años a más de 130.000 sujetos en Alemania, Dinamarca y Suecia, halló una asociación positiva entre el consumo regular de aspirina y el riesgo de desarrollar EC, de forma que ésta era 7 veces mayor en los consumidores de aspirina. Debe señalarse, no obstante, que dicha asociación únicamente se observó en los sujetos fumadores. Esta interacción entre aspirina y tabaco plantea la duda de si la aspirina es realmente un factor de riesgo para desarrollar EC (un efecto que podría estar mediado por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, etc.) o no. Podría darse el caso de que la asociación entre aspirina y EC se debiera únicamente a que el tabaco es un factor de riesgo común a EC y patología cardiovascular que, como es bien sabido, precisa a menudo del tratamiento con aspirina<sup>5</sup>.

Seguindo con los factores ambientales, se presentó un estudio americano que demuestra que hay una relación positiva entre el grado de contaminación ambiental y la necesidad de ingreso hospitalario en los pacientes con EC y CU. De entre los contaminantes ambientales, este estudio apunta al dióxido de sulfuro y al óxido de nitrógeno como los más probablemente relacionados. Si bien la asociación fue estadísticamente significativa en el caso de las 2 enfermedades, su magnitud fue mayor en la EC que en la CU<sup>6</sup>.

Por último, se ha sugerido recientemente que sufrir una gastroenteritis infecciosa es un factor de riesgo que incrementa el riesgo de desarrollar una EII<sup>7,8</sup>. El hecho de que también se haya descrito su relación con el síndrome de intestino irritable y la dispepsia funcional<sup>9,10</sup> sugiere que la persistencia de un cierto grado de inflamación intestinal, una vez resuelta la gastroenteritis aguda, o bien determinados cambios morfológicos relacionados con dicha infección, pueden resultar en un amplio espectro de patologías crónicas del aparato digestivo, tanto "funcionales" como mediadas inmunológicamente.

En esta edición de la DDW se presentó un interesante trabajo para investigar la relación que hay entre gastroenteritis aguda y EII. Para ello se seleccionó a la población expuesta a un brote de gastroenteritis aguda, por *Escherichia coli* 0157:H7 y *Campylobacter*, que tuvo lugar en Walkerton (Ontario, Canadá) en el año 2000, debido a la contaminación del suministro de agua potable. Este estudio encontró una elevada frecuencia de casos incidentes de EC, si bien las diferencias con las tasas reportadas en esta área geográfica no alcanzaron la significación estadística<sup>11</sup>. En cualquier caso, esta tendencia parece apoyar las evidencias previas ya mencionadas.

## Influencia de la dieta en el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal

A diferencia de la microbiota intestinal, que en la actualidad es reconocida como un elemento fundamental en la fisiopatología de la EII, actualmente no disponemos de evidencias convincentes que demuestren la participación de la dieta o de determinados componentes de ésta en el desarrollo de EC o CU. Diversos estudios abordaron esta cuestión en la DDW 2010. El primero de ellos incluyó a una cohorte de mujeres francesas de entre 40 y 65 años de edad, sin otras enfermedades relevantes, y estudió la composición de su dieta, así como la posible relación entre los componentes de la dieta y el desarrollo de EII durante el seguimiento. Este estudio encontró un mayor riesgo de desarrollar una EII en las mujeres que tenían un elevado consumo de proteínas de origen animal. En cambio, no hallaron ninguna influencia de los lípidos o los carbohidratos en dicho riesgo<sup>12</sup>.

A la misma conclusión llegó el estudio europeo EPIC. Éste incluyó a más de 300.000 sujetos, varones y mujeres de entre 20 y 80 años de Reino Unido, Suecia, Dinamarca, Alemania, Francia e Italia. En esta amplia cohorte, seguida de forma prospectiva, no se halló ningún tipo de relación entre el consumo de azúcares y el riesgo de desarrollar una EC<sup>13</sup>. Las conclusiones de los 2 mencionados estudios sugieren que las observaciones previas, a menudo como resultado de estudios retrospectivos, que sugerían una asociación entre consumo de azúcares y EC, fueron el resultado de un sesgo de recuerdo en los pacientes que habían desarrollado una EC. Por último, otro estudio basado en un subgrupo de sujetos incluidos en el mencionado estudio EPIC, concluyó que el consumo de ácido oleico tiene un efecto protector para el desarrollo de CU<sup>14</sup>. Es de destacar que los resultados de este estudio fueron corregidos por el consumo de otros componentes de la dieta, como otro tipo de ácidos grasos,

así como también por el consumo de tabaco, dado su conocido efecto protector para el desarrollo de CU. Estos resultados, de confirmarse en otros estudios, sugerirían que la suplementación de la dieta con ácido oleico puede ser útil en el manejo de los pacientes con CU.

### Infecciones como complicación asociada al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Es un hecho bien conocido que los pacientes afectados de una EI y, en especial, los sometidos a tratamiento inmunosupresor durante un prolongado período poseen un mayor riesgo de presentar sobreinfección del colon por citomegalovirus (CMV). Esta complicación es especialmente relevante en la práctica clínica, por cuanto los síntomas de la infección por CMV pueden ser confundidos con los causados por la EI, de forma que se interprete esta infección como una falsa refractariedad al tratamiento establecido para la EI. En esta edición de la DDW se presentaron los resultados de un estudio que evaluó la relación existente entre la intensidad de la infección colónica por CMV (se consideró infección más importante cuando, además de la positividad de la inmunohistoquímica, había cuerpos de inclusión, visibles en la tinción con hematoxilina-eosina) y la necesidad de requerir colectomía en pacientes con CU. Este estudio demostró que los casos con "infección importante" requieren más a menudo colectomía. De forma interesante, no se halló ningún tipo de relación entre colectomía y presencia o los valores de antígeno de CMV en sangre periférica ni tampoco con los valores de ADN del CMV en sangre periférica, medidos mediante PCR<sup>15</sup>.

Otra infección muy frecuente hallada en los pacientes afectados de EI es debida a *Clostridium difficile*. Dos estudios sobre este tema fueron presentados como comunicación oral en la misma sesión. En el primero, realizado en hospitales terciarios americanos, se demostró que la tasa de infección por *C. difficile* en los pacientes con EI hospitalizados se ha duplicado en los últimos 10 años. La relevancia de esta asociación se demuestra por el hecho de que tanto la tasa de colectomía como la mortalidad se han incrementado, en relación con los pacientes con EI ingresados que no presentan infección por *C. difficile*<sup>16</sup>. Los autores apuntan al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro como la causa más probable de los cambios observados. En otro estudio, dirigido a evaluar la relación existente entre tipo de tratamiento y riesgo de infección por *C. difficile*, se demostró que el subgrupo de pacientes con EI tratados con inmunosupresores es el que posee una mayor tasa de sobreinfección por *C. difficile*, mientras que la tasa más baja corresponde a los pacientes tratados únicamente con 5ASA<sup>17</sup>.

### Mejora en el estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante endoscopia y técnicas de imagen

Una de las áreas que más ha evolucionado en los últimos años, con relación al manejo de los pacientes con EI, es la

aplicación de nuevas técnicas endoscópicas y de imagen para realizar el diagnóstico de EC y CU, definir su extensión, cuantificar el grado de actividad inflamatoria y, por último, detectar precozmente complicaciones como la displasia o cáncer colorrectal. Estos avances, facilitados por la rápida evolución tecnológica, han resultado en una serie de comunicaciones en la DDW 2010 sumamente interesantes. En uno de estos estudios, en el que se utilizó endomicroscopia confocal, se demostró que los pacientes con CU o EC colónica en remisión clínica y endoscópica poseen cambios estructurales, persistencia de microinflamación, neovascularización anómala y una permeabilidad vascular aumentada. Los autores sugieren que la persistencia de estos cambios puede explicar la tendencia a cursar a brotes de la enfermedad<sup>18</sup>. Además, la aplicación de esta tecnología sofisticada podría permitirnos "ir más allá" de la simple cicatrización mucosa, evaluada mediante endoscopia convencional, ahora tan en boga. Este trabajo demuestra, además, que las alteraciones en la regeneración glandular y la persistencia de la microinflamación se relacionan con una expresión anómala de la molécula survivin, y que los cambios de angiogénesis e incremento de la permeabilidad vascular se deben a un incremento de VEGF<sup>18</sup>.

Por lo que se refiere a la aplicación de técnicas de imagen en el manejo de los pacientes con EI, en los últimos 2-3 años ha quedado claro que la resonancia magnética (RM) debe ser, a menudo, la técnica de elección, debido a su elevada resolución y calidad de imagen, junto a la ausencia de irradiación. En ese sentido, un estudio clave para la consolidación de la RM fue la publicación, por parte del grupo del Hospital Clínic de Barcelona, de un estudio que demostraba la elevada precisión diagnóstica de esta técnica, al comparar los hallazgos de la RM con los de la colonoscopia, utilizada como patrón oro, y proponía un nuevo índice para cuantificar la actividad inflamatoria en los pacientes con EC colónica, basado en los hallazgos de la RM (índice MaRIA)<sup>19</sup>. Este mismo grupo presentó en la DDW 2010 un segundo estudio, cuyo objetivo era validar la utilidad del índice propuesto en una cohorte independiente de pacientes. Los resultados de este estudio han demostrado que el índice MaRIA posee una muy elevada precisión no sólo para identificar a los pacientes activos, sino también para diferenciar a los que presentan un brote grave de los que únicamente presentan actividad leve de su EC<sup>20</sup>.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Henckaerts L, Figueroa C, Vermeire S, Sans M. The role of genetics in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets*. 2008; 9:361-8.
2. Sans M, Castells A. Ulcerative colitis and Crohn's disease genetics: more similar than we thought? *Gastroenterology*. 2008; 135:1796-8.
3. Parkes M, McGovern DP, Franke A, Vermeire S, Louis E, Ahmad T, et al. 18 New Crohn's disease susceptibility genes and loci

- identified by the international IBD Genetics Consortium. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
4. Shaw SY, Blanchard J, Bernstein CN. Antibiotic prescriptions in the first year of life increases the risk of pediatric inflammatory bowel disease: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  5. Chan SS. Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis - results from a European prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  6. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Air pollution and hospitalizations for inflammatory bowel disease: an ecologic analysis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  7. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:1588-94.
  8. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Panés J. Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:465-9.
  9. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibáñez A, Corderch J, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:98-104.
  10. Mearin F, Perelló A, Balboa A, Perona M, Sans M, Salas A, et al. Pathogenic mechanisms of postinfectious functional gastrointestinal disorders: results 3 years after gastroenteritis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:1173-85.
  11. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Mbayyedi P, Collins SM. Incidence of inflammatory bowel disease following the walkerton outbreak of waterborne bacterial gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  12. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  13. Hart A. Total dietary sugar intake and the aetiology of Crohn's disease - data from a European prospective cohort study (EPIC). *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  14. De Silva PS, Luben R, Shrestha SS, Welch A, Khaw KT, Hart A. Dietary oleic acid protects against the development of ulcerative colitis — a UK prospective cohort study using data from food diaries. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  15. Nguyen N, Bradford K, Zhang X, Simpson P, Targan SR, Vasiliauskas EA, et al. Severity of cytomegalovirus infection on pathology specimens is associated with colectomy rates and response to antiviral therapy in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  16. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: has the disease changed in severity from 1998 to 2007? *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  17. Stone CD, Accortt NA, Magowan SH. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease is significantly related with treatment modality. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  18. Tarnawski AS, Coron E, Sandor Z, Mosnier JF, Ahluwalia A, Le Rhun M, et al. Confocal endomicroscopy and molecular imaging demonstrates in colonic mucosa of patients with IBD in remission impaired crypt regeneration, persistent inflammation and pathological angiogenesis. Underlying mechanisms include dysregulation of survivin and aberrant activation of VEGF gene. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.
  19. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1113-20.
  20. Ordás I, García-Bosch O, Rodríguez S, Aceituno M, Pellise M, Fícart E, et al. Validation of a magnetic resonance index of activity for ileocolonic Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1.