

A stylized letter 'G' composed of white dots of varying sizes, arranged in a circular pattern with a tail extending downwards.

# NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

**Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts.**

## Autores

Penny HA, Raju SA, Michelle S Lau, Lauren JS Marks, Baggus EMR, Bai JC, Bassotti G, Bontkes HJ, Carroccio A, Danciu M, Derakhshan MH, Ensari A, Ganji A, Green PHR, Johnson MW, Ishaq S, Lebwohl B, Levene A, Maxim R, Shalmani HM, Rostami-Nejad M, Rowlands D, Spiridon IA, Srivastava A, Volta U, Villanacci V, Wild G, Cross SS, Rostami K, Sanders DS.

## Referencia

Gut 2021; 70: 876-833.



## Artículo

La enfermedad celíaca (EC) es una patología autoinmune caracterizada por unas respuestas serológica e histológica específicas desencadenadas por la ingesta de alimentos con gluten en personas genéticamente predispuestas (1). La EC es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, con una prevalencia en la población general del 0,5-1%, si se exceptúan aquellas áreas con una baja frecuencia de los genes predisponentes de esta enfermedad y un bajo consumo de gluten (p.e. el África subsahariana y Japón) (2-4). Se estima que la prevalencia se ha incrementado 4-5 veces en las últimas 3-4 décadas (5). Es más frecuente en mujeres que en varones (ratio: 1,3-3:1). Aunque se conoce menos su incidencia, en el estudio del Condado de Olmsted en Minnesota (EE. UU.) se ha observado un claro incremento en los últimos 30 años en ambos sexos (6).

La respuesta inmunológica inapropiada con la ingesta de gluten provoca un daño inmunomediado en la mucosa del intestino delgado que conduce a una malabsorción de nutrientes. La edad promedio en la que se diagnostica la EC suele ser en la quinta década de la vida (7). Aunque puede afectarse cualquier sistema del organismo, las alteraciones más frecuentes se producen a nivel digestivo, dermatológico, hematológico, neurológico, músculo-esquelético, endocrino y reproductivo (8). Si bien la mayoría de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento con dieta estricta sin gluten, los casos de enfermedad no diagnosticada (no infrecuentes) (9) o no tratada se asocian con un aumento en la mortalidad (5,10) y un riesgo elevado de linfoma intestinal (11).

El diagnóstico de la EC se basa en la sospecha clínica de la enfermedad ante la presencia de sintomatología compatible, la positividad de una serología específica de EC [anticuerpos IgA antitransglutaminasa (ActG) y anticuerpos IgA antiendomiso; en ausencia de inmunodeficiencia tipo IgA], la biopsia de intestino delgado mostrando cambios anatomopatológicos característicos de la enfermedad (atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas y linfocitosis intraepitelial) y la respuesta al tratamiento con dieta sin gluten (12,13).

Los marcadores serológicos de la EC no son 100% específicos para detectar lesiones intestinales compatibles con EC. Por ello, se recomienda la confirmación de la enfermedad mediante la toma de muestras del duodeno por endoscopia. Sin embargo, la realización de una endoscopia es un procedimiento caro, con gastos directos derivados del propio procedimiento e indirectos como consecuencia del estudio anatomopatológico de las muestras obtenidas. Además, la endoscopia es un procedimiento invasivo, no exento de riesgos para el paciente. Por otro lado, existe variabilidad en la identificación de los principales cambios histológicos de la EC, pudiéndose “escapar” diagnósticos de EC a pesar del estudio histológico de muestras de duodeno (14,15). Por todo ello, es importante poder disponer de un método diagnóstico no invasivo de la EC.

En 2012 la guía para el diagnóstico de la EC de la European Society for the Study of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) cuestionó la necesidad de realizar biopsias duodenales en la población pediátrica para el diagnóstico de la enfermedad; sugiriendo que títulos ActG de tipo IgA diez veces superiores al límite normal superior (LNS), junto con anticuerpos IgA antiendomiso positivos y un genotipo HLA compatible de EC, se consideraban suficientes para realizar el diagnóstico de EC en pacientes sintomáticos (16). Esta determinación eliminaba la necesidad de realizar una endoscopia con toma de biopsias en la población pediátrica. Además, la última actualización de esta guía elimina los requerimientos de realizar el estudio genético HLA de EC y de que exista una clínica compatible con la enfermedad (17). Estas recomendaciones hacen hincapié en el valor de la serología como método diagnóstico no invasivo para el diagnóstico de la EC en población pediátrica.

Se han realizado estudios para evaluar si esta estrategia es aplicable para el diagnóstico de la EC en población adulta. Los resultados sugieren que títulos de ActG  $\geq 10 \times \text{LNS}$  pueden ser predictivos de EC en adultos (18-21). Sin embargo, esta estrategia diagnóstica no es ampliamente adoptada en la práctica clínica ni está incluida en la mayoría de las guías clínicas de la EC aduciendo la necesidad de realizar estudios amplios multicéntricos, incluyendo poblaciones con baja prevalencia de EC.

Penny y Cols. han efectuado un estudio de cohortes para determinar la capacidad predictiva y diagnóstica de unos niveles de ActG-IgA diez veces superiores al LNS para detectar alteraciones histológicas compatibles con EC en pacientes adultos.

Para ello, han estudiado tres cohortes de pacientes. La cohorte-1 formada por 740 pacientes valorados en una clínica especialista en EC de un centro del Reino Unido; la cohorte-2 formada por 532 pacientes con baja sospecha de EC remitidos para realizar una endoscopia a un centro de Reino Unido; y la cohorte-3 formada por 145 pacientes con títulos elevados de ActG-IgA de múltiples centros sanitarios a nivel internacional. Como diagnóstico estándar de referencia de EC se utilizó los cambios duodenales histológicos Marsh 3 frente a los títulos de ActG-IgA  $\geq 10 \times \text{LNS}$  en estudio.

Los resultados obtenidos en la cohorte-1 fueron que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los títulos de ActG-IgA  $\geq 10 \times \text{LNS}$  para identificar pacientes con Marsh 3 fueron: 54%, 90%, 98,7% y 12,5%, respectivamente. En la cohorte-2 los resultados de las mismas variables de los títulos de ActG-IgA  $\geq 10 \times \text{LNS}$  para identificar pacientes con Marsh 3 fueron: 50%, 100%, 100% y 98,3%, respectivamente. En la cohorte-3 los resultados de las mismas variables de los títulos de ActG-IgA  $\geq 10 \times \text{LNS}$  para identificar pacientes con Marsh 3 fueron: 30%, 83%, 95,2% y 9,5%, respectivamente.

Los autores concluyen que los resultados de su estudio muestran que títulos de ActG-IgA  $\geq 10 \times \text{LNS}$  tienen un potente valor predictivo para identificar pacientes adultos con cambios histológicos intestinales de EC. Sugieren que estos resultados apoyan la utilización de un abordaje no invasivo mediante serología para el diagnóstico de EC en pacientes adultos. Recomiendan que se realice una validación local de la serología para que el resultado sea más fidedigno.



## Bibliografía

- 1.- Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419–26.
- 2.- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
- 3.- Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1538–44.
- 4.- Singh P, Arora S, Singh A, et al. Prevalence of celiac disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 3: 1095–101.
- 5.- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88–93.
- 6.- Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, et al. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 818–824.
- 7.- Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest*. 2007; 117: 41–9.
- 8.- Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. *Ann Intern Med* 2020; 172: ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC202001070. PMID: 31905394; PMCID: PMC7707153.
- 9.- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 823–36.
- 10.- Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302: 1171–8.
- 11.- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: S79–86.
- 12.- Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 2556–2571. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.019. PMID: 31806106.
- 13.- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–54.
- 14.- Arguelles-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, et al. Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice settings: impact on the diagnosis of coeliac disease. *J Clin Pathol* 2012; 65: 242–7.
- 15.- Mubarak A, Nikkels P, Houwen R, et al. Reproducibility of the histological diagnosis of celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1065–73.
- 16.- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–60.
- 17.- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 141–56.
- 18.- Holmes GKT, Forsyth JM, Knowles S, et al. Coeliac disease: further evidence that biopsy is not always necessary for diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 640–5.
- 19.- Efthymakis K, Serio M, Milano A, et al. Application of the Biopsy-Sparing ESPGHAN guidelines for celiac disease diagnosis in adults: a real-life study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 2433–9.
- 20.- Previtali G, Licini L, D'Antiga L, et al. Celiac disease diagnosis without biopsy: is a 10× ULN antitransglutaminase result suitable for a chemiluminescence method? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 645–50.
- 21.- Ganji A, Esmailzadeh A, Bahari A, et al. Correlation between cut-off level of tissue transglutaminase antibody and marsh classification. *Middle East J Dig Dis* 2016; 8: 318–22.



# NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

**Novel fecal biomarkers that precede clinical diagnosis of ulcerative colitis.**

## Autores

Galipeau HJ, Caminero A, Turpin W, Bermudez-Brito M, Santiago A, Libertucci J, Constante M, Raygoza Garay JA, Rueda G, Armstrong S, Clarizio A, Smith MI, Surette MG, Bercik P, The CCC Genetics, Environmental, Microbial Project Research Consortium, Kenneth Croitoru, and Verdu EF.

## Referencia

Gastroenterology 2021; 160: 1532-1545.



## Artículo

La colitis ulcerosa (CU) es una patología crónica inflamatoria e inmunomediada que afecta al colon. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la inflamación en la CU afecta solo a las capas mucosa y submucosa del intestino, lo hace de forma continua desde el recto al resto del colon (dependiendo de su extensión), sin afectar a otros tramos del tracto gastrointestinal (1,2). La incidencia anual de la CU está aumentando en todo el mundo; situándose en 8,8-23,1 casos por 100.000 personas-año en los EEUU., en 0,6-24,3 casos por 100.000 personas-año en Europa y en 7,3-17,4 casos por 100.000 personas-año en Oceanía (3,4). La incidencia se ha estabilizado en los países desarrollados desde finales del siglo XX; sin embargo, está aumentando en muchos nuevos países industrializados de Sud-América, Asia, África y Oriente medio. Aunque la prevalencia se mantiene baja en esos países, se espera un incremento importante en los próximos años como consecuencia del aumento de nuevos casos diagnosticados (5,6).

Si bien la CU puede aparecer a cualquier edad de la vida, el pico de incidencia ocurre entre la segunda y cuarta décadas de la vida, con una incidencia similar en hombres y en mujeres (3,7). Algunos estudios describen una distribución bimodal, con un segundo pico de incidencia más bajo entre la sexta y séptima décadas de la vida, con hasta un 10-15% de los nuevos casos de la enfermedad diagnosticados después de la edad de los 60 años (3,7-9).

El curso de la CU es habitualmente con episodios de recidiva-mejoría de la enfermedad; sin bien hasta un 15% de los pacientes requieren una colectomía como consecuencia de la refractariedad de la enfermedad a los distintos tratamientos y/o el desarrollo de complicaciones, como la displasia del colon o el cáncer de colon, la hemorragia intestinal grave o la perforación del colon (10,11). La CU se clasifica generalmente en base a su gravedad y extensión de la inflamación (12). En función de la extensión se clasifica en distal (cuando afecta solo al recto y/o al sigma), izquierda (cuando la afectación es desde el recto hasta el ángulo esplénico) y extensa o pancolitis (cuando afecta a toda la extensión del colon desde el recto hasta el ciego) (12). De acuerdo con la gravedad se clasifica en leve, moderada o grave, dependiendo del número de deposiciones a día, la cantidad del sangrado digestivo y, en algunos casos, de las lesiones endoscópicas (12,13).

La fisiopatología exacta de la CU es desconocida, pero se sabe que intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales, incluyendo una alteración de microbiota intestinal (14-16). En relación a la microbiota, se han descrito cambios microbiológicos tanto funcionales como en su composición (17-19). Con relación a la composición y en comparación con personas sanas, los pacientes con una enfermedad intestinal inflamatoria pueden tener una reducción en la diversidad bacteriana intestinal y un cambio en su composición con un descenso en la abundancia del filum Firmicutes frente al de Proteobacteria (14,20). Con respecto a los cambios funcionales, se ha descrito un descenso en las heces de la concentración del ácido graso de cadena corta butirato (21,22). Sin embargo, no se conocen muchos datos de los cambios que ocurren en composición de la microbiota intestinal y su función antes del comienzo de la enfermedad.

Galipeau y Cols., para tratar de conocer la causalidad y los mecanismos en los cambios de la composición de la microbiota intestinal y su función antes del comienzo de la CU, han estudiado una cohorte de personas asintomáticas con riesgo de padecer una enfermedad inflamatoria intestinal (pre-CU) que fueron seguidos de forma prospectiva hasta que desarrollaron una CU (post-CU). Se utilizó como grupo control sano las personas en riesgo de padecer la CU de la cohorte estudiada que, finalmente, no desarrollaron la enfermedad. En todos ellos se estudiaron sus muestras fecales. Para definir la composición y la función microbiana de las muestras fecales de las personas estudiadas se realizó una secuenciación del gen 16S RNA-ribosomal, una secuenciación metagenómica, ensayos funcionales in vitro y colonizaciones gnotobióticas en ratones de investigación.

Los resultados obtenidos muestran que la composición de la microbiota de las muestras fecales de las personas post-CU fue diferente de la del grupo control y a la de los pre-CU. Los análisis de funcionalidad mostraron un aumento de la actividad proteolítica y elastasa antes del comienzo de la CU. El análisis de metagenómica identificó más de 22.000 familias de genes bacterianos -que fueron significativamente diferentes en las muestras del grupo control y las de los pre-CU y entre las pre-CU y los post-CU. De entre ellos, 237 estaban relacionados con las proteasas y peptidasas, sugiriendo la presencia de una alteración bacteriana y funcional de la microbiota que precede el diagnóstico de CU. La actividad elastasa se correlacionó de forma inversa con la abundancia relativa de la familia Adlercreutzia y se correlacionó de forma directa con familias con conocida actividad proteolíticas como Bacteroides vulgatus. Se confirmó la existencia de una actividad elastasa elevada en asilamientos de Bacteroides de cultivos fecales. La contribución bacteriana y la significación funcional de la firma proteolítica fue investigada en ratones adultos libres de gérmenes y en ratones colonizados con la microbiota de las muestras de las personas controles, pre-CU y post-CU. Los ratones colonizados con esas muestras o nacidos de ratones colonizados con muestras de pre-CU desarrollaron una mayor actividad proteolítica e inflamatoria que los ratones colonizados con muestras de las personas control.

Los autores concluyen que en este estudio se ha identificado un aumento de la actividad proteolítica fecal que precede al diagnóstico clínico de la CU y que se asocia con cambios en la microbiota intestinal. Esta "firma" proteolítica podría servir como un biomarcador no invasivo de inflamación para monitorizar a la población en riesgo de padecer una CU. Ello podría permitir actuar en la población con una elevada actividad proteolítica, de forma selectiva, con tratamientos específicos anti-proteasas.



## Bibliografía

- 1.- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756–1770.
- 2.- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713–1725.
- 3.- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785–94.
- 4.- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population- based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769–78.
- 5.- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720–7.
- 6.- Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 313–321 e2.
- 7.- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastro- enterology* 2012; 142: 46–54.
- 8.- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504–17.
- 9.- Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014; 63: 423–32.
- 10.- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649–670.
- 11.- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769–784.
- 12.- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–753.
- 13.- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5- aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625–1629.
- 14.- Turpin W, Goethel A, Bedrani L, et al. Determinants of IBD heritability: genes, bugs, and more. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1133–1148.
- 15.- Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 39–49.
- 16.- Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 573–584.
- 17.- Vich Vila A, Imhann F, Collij V, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med* 2018; 10: eaap8914.
- 18.- Yilmaz B, Juillerat P, Øyås O, et al. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease. *Nat Med* 2019; 25: 323–336.
- 19.- Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multiomics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 2019; 569: 655–662.
- 20.- Goethel A, Croitoru K, Philpott DJ. The interplay between microbes and the immune response in inflammatory bowel disease. *J Physiol* 2018; 596: 3869–3882.
- 21.- Marchesi JR, Holmes E, Khan F, et al. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res* 2007; 6: 546–551.
- 22.- Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, et al. The impact of the level of the intestinal short chain fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J* 2010; 4: 53–58.

A stylized letter 'G' composed of white dots of varying sizes, arranged in a circular pattern that forms the shape of the letter. The background is a blue pattern of repeating geometric shapes.

# NEWSLETTER EN GASTROENTEROLOGÍA

## **Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis.**

### **Autores**

Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens MWMD, Hoentjen F, Elias SG, and Oldenburg B, on behalf of the Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC).

### **Referencia**

Gastroenterology 2021; 160: 1584-1598.



## Artículo

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) fue acuñado en los años 1970 para unificar el conocimiento de un grupo de enfermedades que afectan al tracto gastrointestinal. La EII describe una inflamación crónica del tracto gastrointestinal e incluye dos estados clínicos diferenciados: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La primera descripción de la CU se remonta al año 1859, en que Samuel Wilks utiliza por primera vez el término "colitis ulcerosa" (1,2). El término EC proviene del año 1932 cuando Burrill B. Crohn, Leon Ginzburg y Gordon D. Oppenheimer lo utilizaron por primera vez (2).

Inicialmente la EII se ha relacionado con los países con un alto nivel de desarrollo socioeconómico; sin embargo, en las últimas décadas se está observando un incremento de los casos de esta enfermedad en todo el mundo. Se estima que hay más de cinco millones de personas afectadas en el mundo, 2,2 millones en Europa (3) y tres millones en EE. UU. (4). La incidencia de esta enfermedad está aumentando en Asia y en África (5-7). La CU y la EC tienen una distribución muy similar por edad y sexo, con una tendencia a la aparición de la enfermedad en la segunda o cuarta décadas de la vida y sin una particular predilección por sexo (8). La EC tiende a afectar a pacientes en edades ligeramente más tempranas, entre los 15 a los 25 años; mientras que la CU suele hacerlo entre los 25 y los 35 años (9).

Desde el punto de vista clínico, aunque la CU y la EC comparten alguna sintomatología, cada una tiene particularidades muy diferenciadas. El diagnóstico diferencial de cada una de las enfermedades es de suma importancia para la aplicación del tratamiento más correcto. La EC puede afectar a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, desde la boca al ano; tiene la particularidad de afectar de forma discontinua al intestino, existiendo áreas indemnes a la inflamación, si bien afecta a todo el grosor de la pared intestinal. Según el fenotipo de la enfermedad se puede hacer una clasificación de la EC en función de la edad, localización y comportamiento de la enfermedad (10). Por el contrario, la CU produce una afectación con una inflamación difusa en el tracto gastrointestinal afectado. Sólo afecta al intestino grueso y los cambios inflamatorios se confinan a la mucosa y submucosa. Su clasificación se realiza en función de su extensión y de su gravedad (10-12).

Los pacientes con EII y con afectación del colon tienen 1,7 veces de mayor riesgo de padecer un cáncer de colon (CC) (13). Por ello, las distintas guías de práctica clínica internacionales recomiendan que los pacientes con EC y CU se integren en programas de cribado para detectar y extirpar lesiones displásicas antes de que progresen hacia una displasia de alto grado (DAG), un CC establecido o un CC avanzado (14-17). La evidencia científica indirecta indica que el seguimiento endoscópico de estos pacientes es efectivo en la reducción de la incidencia y en la mortalidad asociada del CC (18). Las guías americanas recomiendan la realización de un seguimiento con colonoscopia cada 1-3 años, sin realizar una estratificación individual específica del seguimiento, con la excepción de la de los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) concomitante (16,17). Por el contrario, las guías europeas estratifican a los pacientes en tres categorías de riesgo (bajo, medio o alto) en base a la presencia de un número de factores de riesgo clínicos e histológicos (14,15), incluyendo la presencia de CEP (19), historia de displasia de bajo grado (DBG) (20) y extensión de la enfermedad (21). Sin embargo, muchas de las recomendaciones que aparecen en las guías actuales se basan en estudios de distinta calidad científica.

Wijnands y Cols. han efectuado una revisión sistemática y metaanálisis para identificar todos los factores pronósticos de CC (DAG, CC, CC avanzado) en pacientes con EII.

Para ello, han efectuado una búsqueda sistemática en la literatura médica científica de acuerdo con las guías de Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE). Se efectuó un análisis de regresión logística con análisis univariante y multivariante. La evidencia de los factores pronósticos se categorizó como débil, moderada o fuerte, en base a estimaciones del tamaño del efecto y el riesgo de sesgos.

Se incluyeron un total de 164 estudios, permitiendo un análisis combinado de un total de 31 factores pronósticos potenciales. En el análisis univariable, la evidencia para la variable extensión de la enfermedad se clasificó como fuerte, mientras que las evidencias para las variables DBG, estenosis, CEP, pólipos post-inflamatorios, historia familiar de CC y CU vs. EC fueron consideradas como moderadas. La evidencia para cualquier grado de displasia, resección segmentaria de colon, aneuploidía, sexo varón y edad fueron clasificados como débiles. La inflamación histológica fue identificada como un factor de riesgo en el análisis multivariante (evidencia débil). La evidencia del efecto protector del seguimiento endoscópico, el ácido 5-aminosalicílico, las tiopurinas, y el tabaco, fueron moderados en el análisis univariante. El análisis multivariante otorgó una evidencia débil al de estatinas.

Los autores del estudio concluyen que se identifican 13 factores de riesgo y 5 factores protectores para el CC en pacientes con EII, basados en un análisis univariante y multivariante. Estos hallazgos podrían sentar las bases para una mejor vigilancia basada en la estratificación del riesgo de CC en la EII.

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentra la considerable heterogeneidad entre los estudios incluidos para los factores pronósticos estudiados, posiblemente relacionada con las diferencias regionales y los cambios en el tiempo con respecto a las estrategias de cribado y tratamiento de la EII. Por otro lado, muchos de los estudios tienen un diseño retrospectivo, lo que introduce sesgos de selección, pérdida de datos y una falta de objetivos predefinidos. Además, ello ha impedido que se puedan realizar correcciones en función del intervalo entre los seguimientos endoscópicos dado que esa información raramente estaba disponible.





## Bibliografía

- 1.- Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, et al. A Tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 341–348.
- 2.- Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 175–184.
- 3.- European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations. Available online: <http://www.efcca.org> (acceso 30 abril 2021).
- 4.- Centers of Disease Control and Prevention. Available online: <https://www.cdc.gov/ibd/data-statistics.htm> (acceso 30 abril 2021).
- 5.- Ng SC. Emerging leadership lecture: inflammatory bowel disease in Asia: Emergence of a “Western” Disease *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 440–445.
- 6.- Hodges P, Kelly P. Inflammatory bowel disease in Africa: what is the current state of knowledge? *Int Health* 2020; 12: 222-230. doi: 10.1093/inthealth/ihaa005. PMID: 32133502; PMCID: PMC7320423.
- 7.- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390: 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256): e56. PMID: 29050646.
- 8.- 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.
- 9.- Vatn MH, Sandvik AK. Inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 748–62.
- 10.- 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: 5–36.
- 11.- Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. *Inflamm. Bowel Dis* 2011; 17: 1314–1321.
- 12.- Ordás I, Eckmann L, Talamini, et al. Ulcerative Colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606–1619.
- 13.- 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.
- 14.- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high-risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666–689.
- 15.- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extraintestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649–670.
- 16.- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 384–413.
- 17.- Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 738–745.
- 18.- Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, et al. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD000279.
- 19.- Shah SC, Ten Hove JR, Castaneda D, et al. High risk of advanced colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1106-1113.e3.
- 20.- de Jong ME, van Tilburg SB, Nissen LHC, et al. Long-term risk of advanced neoplasia after colonic low-grade dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 1485–1491.
- 21.- Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 166–175.e8.