



universidad  
de león

**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE DIVERSOS MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS Y PRE-NEOPLÁSICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL A QUIENES SE REALIZA UNA COLONOSCOPIA DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL**

**Autor:** Oscar Luis González Bernardo.

**PROGRAMA DE DOCTORADO DE BIOMEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**Tutora:** María Mar Almar Galiana

**Directores:** Sabino Riestra Menéndez y Santiago Vivas Alegre.

**León, 2022**




**D. Sabino Riestra Menéndez y D. Santiago Vivas Alegre.**

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo **“ESTUDIO COMPARATIVO DE DIVERSOS MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS Y PRE-NEOPLÁSICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL A QUIENES SE REALIZA UNA COLONOSCOPIA DE CRIBADO DE CÁNCER COLO-RECTAL”** ha sido realizado por D. Oscar Luis González Bernardo bajo nuestra dirección, está finalizado y reúne las condiciones para ser presentado como memoria para optar al grado de Doctor.



Fdo: Dr. Sabino Riestra Menéndez



Fdo: Dr. Santiago Vivas Alegre



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, los Dres. Sabino Riestra y Santi Vivas, por su inestimable ayuda, tanto en la planificación como en la ejecución de este proyecto, por sus sabios consejos y las largas horas que han sacrificado en revisar y corregir este manuscrito.

No puedo dejar de recordar en este momento al Dr. Rodrigo Sáez, mi primer jefe de servicio, y la primera persona que me animó a escribir la Tesis Doctoral, allá en mis primeros años como Médico Residente, sin su insistencia, seguramente este trabajo nunca hubiera visto la luz.

También quiero agradecer al Dr. Adolfo Suárez, mi actual jefe de servicio, pues, sin su apoyo logístico habría sido imposible realizar la parte experimental de este proyecto.

A mis compañeros y amigos, Isabel Pérez, Ruth de Francisco, Andrés Castaño y Víctor Jiménez-Beltrán por su papel fundamental en el reclutamiento de los pacientes incluidos en este estudio.

A Valeria Rollé, del Departamento de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), por todas las horas empleadas en llevar a cabo, y hacerme entender, el análisis estadístico de este proyecto de investigación.

Y finalmente, a mi esposa, Inma, que me animó a no desfallecer en los momentos complicados que se han ido presentando durante los años de gestación de esta Tesis Doctoral.



## RESUMEN

**Introducción:** El riesgo de cáncer de colon es superior en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que en la población general. La cromoendoscopia con colorante (Dye-chromoendoscopy) (DCE) es el método actualmente recomendado para la detección de displasia en las colonoscopias de cribado en pacientes con EII, mientras que el papel de la cromoendoscopia virtual (Virtual chromoendoscopy) (VCE) todavía no está bien definido.

**Objetivo:** comparar la DCE frente a la VCE con el sistema iSCAN 1 en la detección de lesiones neoplásicas en pacientes con EII y comparar esta tasa de detección de lesiones con la encontrada en una cohorte histórica en la que el método de cribado utilizado fue la toma de biopsias aleatorias.

**Diseño:** estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo, en pacientes con EII a quienes se realizó una colonoscopia de cribado de cáncer de colon. En la fase prospectiva se incluyeron 129 pacientes entre marzo de 2018 y junio de 2019, aleatorizados para realizar una DCE (n=67) o una VCE (n=62); se compararon las tasas de detección de lesiones neoplásicas por las dos técnicas endoscópicas. En la fase retrospectiva se incluyeron 260 pacientes a quienes se había realizado una colonoscopia de cribado de cáncer de colon entre junio de 2007 y diciembre de 2011 y se analizó las lesiones neoplásicas detectadas mediante biopsias aleatorias.

**Resultados:** en la cohorte prospectiva se detectaron 19 (14,7%) lesiones neoplásicas (9 adenomas y 10 displasias de bajo grado (DBG)) en 129 pacientes, 12 lesiones en el grupo DCE (17,9%) y 7 lesiones en el de VCE (11,3%) ( $p=0,2$ ); no hubo tampoco diferencias en la tasa global de detección de lesiones (neoplásicas o no neoplásicas) ( $p=1$ ). La mediana del tiempo total de exploración y del tiempo de retirada del endoscopio (minutos) fue significativamente menor en el grupo de VCE que en el de DCE (15 vs 20 y 10 vs 14, respectivamente,  $p<0,001$ ). En la cohorte retrospectiva se detectaron 19 lesiones neoplásicas (11 adenomas y 8 DBG) en 260 pacientes, lo que

supone una menor tasa de detección que en la cohorte prospectiva (7,3% vs 14,7%;  $p=0,02$ ).

**Conclusiones:** no hay diferencias en la tasa de detección de lesiones neoplásicas entre la DCE y la VCE con iSCAN 1. El tiempo empleado en la técnica con VCE es significativamente menor que con la DCE. La cromoendoscopia (tanto la DCE como la VCE) detectan más lesiones neoplásicas que las biopsias aleatorias en las colonoscopias de cribado en pacientes con EII.



## ABSTRACT

**Introduction:** The risk of colon cancer is greater in patients with inflammatory bowel disease (IBD) than in the general population. Chromoendoscopy with dye (DCE) is the currently recommended method for detecting dysplasia in screening colonoscopies in IBD patients; however, the role of virtual chromoendoscopy (VCE) is not yet well defined.

**Objective:** The object of this study was to compare DCE and VCE with the iSCAN 1 system in the detection of neoplastic lesions in patients with IBD and to compare this lesions detection rate with the detection rate of an historical cohort using random biopsies as a screening method.

**Design:** We conducted a prospective, single-center, randomized study in patients with IBD who underwent a colonoscopy for colon cancer screening. A total of 129 patients were included in the prospective period between March 2018 and June 2019, and were randomized to undergo a DCE (n = 67) or a VCE (n = 62). The rates of detection of neoplastic lesions by the 2 endoscopic techniques were compared. In the retrospective period 260 patients were included, who underwent a colonoscopy for colon cancer screening between June 2007 and December 2011, and neoplastic lesions detected using random biopsies were analyzed.

**Results:** In prospective period, a total of 19 (14,7%) neoplastic lesions (9 adenomas and 10 low-grade dysplasias (LGD)) was detected in 129 patients, 12 lesions in the DCE group (17.9%), and 7 lesions in the VCE group (11,3%;  $p=0.2$ ); no differences were found in the overall rate of detection of lesions (neoplastic or nonneoplastic;  $p=1$ ). The median of the total examination time and endoscope withdrawal time (minutes) was significantly lower in the VCE group than in the DCE group (15 vs 20 and 10 vs 14, respectively;  $p<0.001$ ). In retrospective period, a total of 19 neoplastic lesions (11 adenomas and 8 LGD) in 260 patients, which is a lower detection rate than in prospective period (7,3% vs 14,7%;  $p=0,02$ ).

**Conclusions:** No differences occurred in the rate of detection of neoplastic lesions between DCE and VCE with iSCAN 1. The time spent on the technique with VCE is significantly less than that with DCE. The chromoendoscopy (both, DCE and VCE) detect more neoplastic lesions than random biopsies in screening colonoscopies in patients with IBD.

## Índice general

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	7
ABREVIATURAS Y SIGLAS	9
TEXTO	
1. Introducción	11
2. Hipótesis de trabajo y objetivos	67
3. Material y métodos	71
4. Resultados	85
5. Discusión	105
6. Conclusiones	117
ANEXOS	121
BIBLIOGRAFÍA	135



## Índice detallado

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	7
ABREVIATURAS Y SIGLAS	9
TEXTO	
1.- INTRODUCCION	11
1.1.- Epidemiología de la EII	14
1.2.- Etiopatogenia de la EII	15
1.2.1.- Genética	15
1.2.2.- Factores ambientales	17
1.2.3.- Microbiota	20
1.2.4.- Sistema inmune	38
1.2.5.- Visión global / interactoma / biología de sistemas	42
1.3.- Manifestaciones clínicas de la EII	44
1.3.1.- Manifestaciones clínicas de la EC	45
1.3.2.- Manifestaciones clínicas de la CU	50
1.4.- Diagnóstico de la EII	52
1.5.- Tratamiento de la EII	53
1.6.- Cáncer en la EII	55
1.7.- Cáncer colorrectal (CCR) en la EII	56
1.7.1.- Riesgo de CCR	56
1.7.2.- Fisiopatología del CCR	59
1.7.3.- Recomendaciones de cribado de CCR en la EII	61
1.7.4.- Métodos de cribado de CCR en la EII	62
1.7.4.1.- Biopsias aleatorias mucosa de colon	62
1.7.4.2.- Cromoendoscopia con colorantes	62
1.7.4.3.- Cromoendoscopia virtual	64
2.- HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	67
2.1.- Justificación/hipótesis de trabajo	69
2.2.- Objetivos principales	69
2.3.- Objetivos secundarios	69
3.- MATERIAL Y METODOS	71
3.1.- Estudio prospectivo comparativo de DCE con VCE	73
3.1.1.- Diseño	73
3.1.2.- Criterios de inclusión	73
3.1.3.- Criterios de exclusión	75
3.1.4.- Variables analizadas	77

3.1.5.- Evaluación endoscópica	78
3.1.6.- Análisis histológico	80
3.2.- Cohorte histórica de cribado de CCR mediante biopsias aleatorias	82
3.2.1.- Criterios de inclusión	82
3.2.2.- Criterios de exclusión	82
3.2.3.- Variables analizadas	82
3.2.4.- Evaluación endoscópica	83
3.3.- Análisis estadístico	83
3.4.- Aspectos éticos	84
4.- RESULTADOS	85
4.1.- Comparación de DCE con VCE en la detección de lesiones durante colonoscopias de cribado de CCR en pacientes con EII	87
4.1.1.- Características de los pacientes	87
4.1.2.- Tasa de detección de lesiones con DCE y con VCE	91
4.1.3.- Características de las lesiones detectadas	92
4.1.4.- Tiempo de exploración con DCE y con VCE	93
4.1.5.- Análisis de variables clínicas y demográficas asociadas a la detección de lesiones neoplásicas	94
4.2.- Detección de lesiones durante la colonoscopia de cribado de CCR en pacientes con EII usando biopsias aleatorias	95
4.2.1.- Características de los pacientes	95
4.2.2.- Tasa de detección de lesiones con biopsias aleatorias de la mucosa del colon.	99
4.2.3.- Características de las lesiones	100
4.2.4.- Análisis de variables clínicas y demográficas asociadas a la detección de lesiones neoplásicas en la cohorte histórica	100
4.2.5.- Desarrollo de CCR tras la colonoscopia de cribado	101
4.3.- Análisis de variables clínicas y demográficas asociadas a la detección de lesiones neoplásicas en el total de la serie	102
5. – DISCUSIÓN	105
5.1. -DCE comparada con VCE	107

5.2. -Factores asociados con el riesgo de detección de lesiones neoplásicas en la colonoscopia	109
5.3. -Comparación de CE con colonoscopia con biopsias aleatorias en el cribado de CCR en pacientes con EII	113
5.4. -Detección de lesiones neoplásicas en colonoscopias de cribado de CCR en pacientes con EII utilizando luz blanca	114
5.5. -Limitaciones y fortalezas del estudio	114
6. – CONCLUSIONES	117
7. – ANEXOS	121
8. – BIBLIOGRAFÍA	135





# LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

## TABLAS

Tabla 1. Factores ambientales que influyen en el desarrollo y evolución de la EII.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas diferenciales en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Tabla 3. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.

Tabla 4. Actividad de la colitis ulcerosa según el índice de Mayo.

Tabla 5. Actividad de la enfermedad de Crohn según el índice de Harvey-Bradshaw.

Tabla 6. Cuantificación de la preparación intestinal mediante la escala de Boston.

Tabla 7. Índice de actividad SES-CD en la enfermedad de Crohn.

Tabla 8. Extensión de la colitis ulcerosa según la clasificación de Montreal.

Tabla 9. Índice de actividad histológica simplificado de Geboes.

Tabla 10. Características demográficas y clínicas en el momento de la colonoscopia de cribado de los dos grupos de pacientes en el estudio prospectivo.

Tabla 11. Lesiones detectadas durante la colonoscopia según la técnica de cribado realizada.

Tabla 12. Modelo de regresión para la variable presencia de lesiones neoplásicas en colon en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal a quienes se realizó una colonoscopia de cribado de CCR.

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la serie prospectiva (cromoendoscopia) y de la cohorte histórica (biopsias aleatorias).

Tabla 14. Lesiones detectadas durante la colonoscopia según la técnica de cribado realizada.

Tabla 15. Modelo de regresión para la variable presencia de lesiones neoplásicas en colon en la serie histórica.

Tabla 16. Modelo de regresión para la variable presencia de lesiones neoplásicas en colon en el total de la serie estudiada (prospectiva e histórica).

## FIGURAS

Figura 1. Disbiosis o desequilibrio entre bacterias antiinflamatorias y proinflamatorias.

Figura 2. Modificaciones en la microbiota intestinal tras el cese del hábito tabáquico.

Figura 3. Parámetros endoscópicos e histológicos tras ingerir simbiótico comparado con placebo.

Figura 4. Muestra histológica de mucosa rectal en un paciente con CU pre-simbiótico (A) y post-simbiótico (C) y pre-placebo (B) y post-placebo (D).

Figura 5. Proporción de pacientes con EII en remisión clínica tras trasplante fecal.

Figura 6. Esquema de la fisiopatología de la EII en la barrera epitelial.

Figura 7. Etapas secuenciales para el desarrollo de un fármaco que específicamente permita el control de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 8. Evolución de la incidencia de CCR en la CU.

Figura 9. Patogénesis molecular del CCR esporádico y el asociado a la colitis.

Figura 10. Clasificación de París de las lesiones mucosas endoscópicas.

Figura 11. Clasificación modificada de Viena de las lesiones mucosas.

Figura 12. Diagrama de flujo del estudio prospectivo aleatorizado de DCE con índigo carmín frente a VCE con iSCAN1.

Figura 13. Displasia de bajo grado vista con VCE (iSCAN 1).

Figura 14. Diagrama de box-plot del tiempo de retirada en los pacientes a quienes se realizó cribado de CCR mediante cromoendoscopia con colorante o mediante cromoendoscopia virtual.

Figura 15. Diagrama de flujo del estudio de cribado en la cohorte histórica.

## ABREVIATURAS Y SIGLAS

AEG: Asociación española de gastroenterología

AGA: Asociación americana de gastroenterología

5-ASA: 5-aminosalicilatos

CCR: Cáncer colorrectal

CEImPA: Comité de ética e investigación médica del Principado de Asturias

CEP: Colangitis esclerosante primaria

CE: Cromoendoscopia

CI: Colitis indeterminada

CSC: Colitis sin clasificar

CU: Colitis ulcerosa

DAG: Displasia de alto grado

DBG: Displasia de bajo grado

DCE: Dye-chromoendoscopy, cromoendoscopia con colorante

DE: Desviación estándar

ECCO: European Crohn`s and Colitis Organisation

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ESGE: Sociedad europea de endoscopia gastrointestinal

FICE: Fujinon Intelligence Color Enhancement

GWAS: Genome-wide association studies

HD: Alta definición

IC: Intervalo de confianza

IMS: Inmunosupresores

IQR: Rango intercuartílico

JAK: Janus-kinasas

MEI: Manifestaciones extraintestinales

NBI: Narrow band imaging

OR: Odds ratio

PRRs: Pattern recognition receptors

SD: Visión estándar

SNPs: Single nucleotide polymorphisms

TLR: Toll like receptors

VCE: Virtual chromoendoscopy, cromoendoscopia virtual

# **1. INTRODUCCIÓN**



La enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII) agrupa una serie de trastornos de causas no totalmente conocidas, que se asocian a una respuesta inmune desmesurada que produce lesiones de diversa extensión y profundidad en el intestino<sup>1,2</sup>.

Actualmente se acepta que la interacción entre ambiente, genética, sistema inmune y microbiota intestinal son la base en torno a la que gira la fisiopatología de la EII<sup>3</sup>.

Son enfermedades de curso crónico, no tienen tendencia a la curación espontánea y su evolución es difícil de predecir, alternan períodos de remisión o quiescencia con fases de actividad o brotes, no tienen un tratamiento específico y el pronóstico está condicionado por la cronicidad.

La enfermedad inflamatoria intestinal crónica comprende tres entidades, la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis sin clasificar (CSC)/ indeterminada (CI).

La CU se caracteriza por inflamación continua de la mucosa del recto y que se puede extender al resto del colon con variabilidad en la extensión, presenta un curso intermitente (recidivante-remitente)<sup>2</sup>.

La EC puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano<sup>1</sup>, se caracteriza por ser una inflamación transmural, es decir, afecta a todas las capas del tubo digestivo, lo que implica la posibilidad de desarrollar complicaciones como abscesos, fístulas y estenosis. Las lesiones suelen ser parcheadas con zonas de mucosa sana entre tramos afectados.

La CSC se refiere a aquellos casos en los que no es posible establecer un diagnóstico definitivo de EC o CU u otra causa de colitis. Se habla de CI cuando no se puede establecer un diagnóstico definitivo en la pieza de colectomía, entre estas dos entidades se pueden corresponder hasta el 10% de los casos de EII<sup>4</sup>.

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EII

Hemos asistido a un aumento progresivo de la incidencia de la EII en los países industrializados desde 1950 coincidiendo con la gran aceleración del crecimiento poblacional a nivel mundial y que se siguió de un gran desarrollo económico e industrial. En la última década las cifras de incidencia de los países desarrollados se han mantenido estables, mientras que se ha producido un incremento de la incidencia en países menos desarrollados donde los registros eran prácticamente inexistentes. Actualmente se estima que hay unos 2,4 millones de personas afectadas en Europa y 1,3 millones en Estados Unidos<sup>5</sup>. Esta incidencia estable en países desarrollados seguida del posterior aumento en países en vías de desarrollo traduce claramente un papel fundamental de diferentes factores ambientales en la patogénesis de estas enfermedades, que interaccionan sobre un genoma que proporciona predisposición a padecerlas, y genera una respuesta inmune alterada en la que también está implicada una disbiosis de la microbiota intestinal.

Con los datos epidemiológicos actualmente disponibles, observamos un aumento en las últimas décadas de la incidencia de enfermedades de base alérgica e inmunológica en los países desarrollados, a la vez que un descenso de muchas enfermedades infecciosas debido a las vacunaciones, los antibióticos, mejora de la higiene y en general de las condiciones socioeconómicas. La EII no es una excepción a esta tendencia y presenta un aumento de incidencia y prevalencia situándose en cifras de 1 de cada 200 o 300 habitantes en países desarrollados<sup>6,7</sup>.

La incidencia estabilizada en los últimos años en países desarrollados, además de un más tardío aumento en países en vías de desarrollo, sugiere un papel fundamental de factores ambientales en la patogénesis de estas enfermedades, que interaccionan en



sujetos con una predisposición genética, para generar una respuesta inmune anormal, en la que también está implicada una disbiosis de la microbiota intestinal<sup>8</sup>.

## 1.2. ETIOPATOGENIA DE LA EII

### 1.2.1. Genética

Existen algunos factores genéticos que predisponen a padecer una EII<sup>9</sup>. Así estudios de cohortes poblacionales han mostrado que el riesgo de padecer EII aumenta hasta 10 veces en familiares de pacientes con EC o CU. Además, estudios en gemelos y familiares de pacientes con EII han mostrado indican que cuando un individuo padece CU el riesgo de un hermano de desarrollarla aumenta 9 veces, mientras que para la EC este riesgo aumenta 26 veces. En general, los estudios epidemiológicos demostraron una elevada agregación familiar en la EC y una mayor concordancia entre gemelos monocigotos<sup>8,10,11</sup>.

El primer gen descrito que confería susceptibilidad a padecer EII fue el NOD2<sup>12,13</sup>; posteriormente se han publicado muchos estudios de análisis de diversas regiones de susceptibilidad en varios cromosomas<sup>14</sup>.

Los denominados genome-wide association studies (GWAS) o estudios genéticos de asociación del genoma completo han permitido identificar polimorfismos de nucleótido único (SNPs) asociados a la EII<sup>15</sup>, demostrándose vías genéticas y moleculares implicadas en la EII; todo ello, ha permitido detectar variantes genéticas de susceptibilidad a padecer estas enfermedades, así como también genes que se relacionan con el pronóstico, el fenotipo o la respuesta a fármacos, así como genes que pueden señalar nuevas dianas para el desarrollo de fármacos. Actualmente se han descrito más de 230 alteraciones genéticas asociadas con la EII<sup>16</sup>. El concepto más importante a este respecto es la heterogeneidad, las alteraciones genéticas descritas

son muy diversas y pueden contribuir a explicar la gran variabilidad clínica de la EII, así, se han descrito desde enfermedades monogénicas que siguen un patrón mendeliano, propias de la EII de comienzo precoz, hasta patrones poligénicos que afectan a alteraciones de baja frecuencia en la población.

Los modelos experimentales de EII sugieren, que el reconocimiento y la respuesta frente a las bacterias, así como la regulación de la inflamación, su resolución y el sistema inmune, tienen un papel muy relevante en la patogénesis de la EII, por lo que no es sorprendente que muchas de las alteraciones genéticas descritas en la EII, tengan que ver con genes implicados en esos mecanismos<sup>17</sup>. El fenotipo final en un paciente es el resultado de una interacción compleja y dinámica entre factores genéticos y ambientales. Algunos genes pueden asociarse con la susceptibilidad a la enfermedad, otros con la susceptibilidad a agentes externos que pueden modular la enfermedad, como puede ser el hábito tabáquico, y otros al fenotipo<sup>18,19,20</sup>, la gravedad<sup>21,22</sup>, la asociación con manifestaciones extraintestinales o la respuesta específica a diversos tratamientos. Las interacciones con la microbiota resultan especialmente importantes<sup>23</sup>. La complejidad de todos estos mecanismos puede hacer muy difícil encontrar todas estas asociaciones, sólo estudios multicéntricos que incluyan un gran número de pacientes permitirán avanzar en este campo.

Otro campo que ha adquirido importancia en el conocimiento de la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias crónicas y el cáncer es el de la epigenética. La epigenética trata de los factores que modulan la expresión funcional de los genes, sin alterar la secuencia de ADN; estos cambios epigenéticos pueden mantenerse durante toda la vida de la célula y transmitirse a futuras generaciones<sup>24</sup>. Estos factores no genéticos como la dieta, la microbiota y otros muchos, hacen que los genes se comporten y se expresen de forma diferente<sup>25,26,27</sup>. Los microRNA, el splicing alternativo, la modificación de

histonas y la metilación del ADN son los mecanismos epigenéticos más importantes y mejor estudiados<sup>28</sup>.

### **1.2.2. Factores ambientales**

El aumento en la incidencia de la EII en las últimas décadas, que discurre en paralelo a los importantes cambios socio-demográficos que se producen por el avance económico, nos hace pensar que los factores ambientales tienen un papel fundamental en la etiopatogenia de la EII.

El efecto de los factores ambientales sobre la microbiota intestinal tienen un papel más relevante que la propia genética del individuo, lo que podría explicar en parte la gran influencia que juega el medio ambiente en la incidencia de la EII.

El gran desarrollo económico de los países occidentales en los últimos años conlleva múltiples cambios en las condiciones de vida de la población, por lo que muchos son los factores implicados en este aumento de incidencia de EII del primer mundo.

La mejoría de las condiciones socio-económicas conlleva una serie de cambios en la alimentación<sup>29,30,31</sup>, en las viviendas, en el transporte, en la contaminación, se produce un importante trasvase de población del entorno rural al urbano<sup>32</sup>, desaparecen o disminuyen significativamente algunas enfermedades infecciosas, se desarrollan nuevos métodos de conservación de los alimentos (refrigeración, aditivos conservantes, etc)<sup>33</sup>, mejora la higiene personal y entramos en contacto con nuevas sustancias como las contenidas en algunas pastas dentífricas<sup>34</sup>, utilizamos muchos fármacos que pueden tener efecto sobre las bacterias intestinales<sup>35</sup>, también parece bastante probable que el estrés puede tener algún tipo de efecto desencadenante en la EII<sup>36</sup>.

Además, todos estos factores antes mencionados, no actúan de forma aislada y se desconoce cuáles puede ser las interacciones o sinergias entre ellos y el grado de implicación que pueden tener juntos o por separado en el desarrollo y evolución de la EII en cada individuo concreto.

Mención especial merece el consumo de tabaco ya que se asocia con un aumento de incidencia en la EC y además parece que puede condicionar la evolución hacia formas más agresivas, y por el contrario retrasa la aparición de los síntomas en la CU y parece contribuir a una mejor evolución de la enfermedad, quizá esta sea la prueba más evidente de la relación de determinados factores ambientales con la EII.

Otro factor que merece atención es la llamada “teoría de la higiene”, con la mejora de las condiciones socioeconómicas disminuye el contacto humano con parásitos intestinales, también nuestro intestino está expuesto a poblaciones distintas y menos diversas de bacterias, y han disminuido las enfermedades infecciosas en nuestro medio, tanto por medio de la prevención con vacunas y mejora de las condiciones higiénicas, como por el tratamiento con antibióticos cada vez más desarrollados y eficaces, que además también son utilizados a menudo en las explotaciones ganaderas, todos estos factores pueden producir modificaciones sustanciales en el microbioma intestinal<sup>37</sup>. El uso de antibióticos en el período perinatal puede resultar en una disbiosis duradera y este período resulta de vital importancia para determinar la composición de la microbiota a largo plazo<sup>38,39</sup>, alteraciones de la microbiota en esta fase pueden llevar a que nuestro sistema inmune reciba un entrenamiento diferente y podría favorecer una disfunción que nos conduzca a una mayor probabilidad de desarrollar una EII.

Otro factor que puede tener una especial relevancia en como el ambiente influye en el desarrollo de la EII es la lactancia materna, que parece ser un factor protector frente al desarrollo de EII por el aporte de inmunoglobulinas de la madre al niño y favorecer la

diversidad de la microbiota, lo que conduce a efectos beneficiosos tanto en el desarrollo como en la evolución de la EII, como comentaremos más ampliamente en el siguiente apartado<sup>40</sup>.

Practicar ejercicio físico moderado de forma regular tiene propiedades antiinflamatorias y por tanto puede actuar como factor protector frente a la EII, no así la actividad física muy intensa que puede generar un efecto inflamatorio sistémico. Por el contrario, la vida sedentaria induce la activación de citocinas proinflamatorias que podrían favorecer el desarrollo y empeorar la evolución de la EII<sup>40</sup>.

La vitamina D podría ser también un factor ambiental protector frente a la EII por su papel en la mejora de la respuesta inmune innata en la mucosa, disminuyendo la transcripción de citocinas proinflamatorias<sup>40</sup>.

La apendicectomía parece estar relacionada con un mayor riesgo de padecer EC, especialmente, en el primer año después de la cirugía, sin embargo, la apendicectomía antes de los 20 años de edad, parece ser un factor protector para la CU<sup>40</sup>.

Por el contrario, una mala calidad del sueño, ambientes con alto nivel de polución, la obesidad, podrían ser factores perjudiciales para el desarrollo de EII por el papel que pueden tener en la disregulación del sistema inmune<sup>40</sup>.

Tabla 1. Factores ambientales que influyen en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Factores perjudiciales	Factores protectores	Factores paradójicos
Mala calidad del sueño Polución Obesidad Estrés Antibióticos Ejercicio físico intenso	Lactancia materna Vitamina D Ejercicio físico moderado	Tabaco Apendicectomía

### 1.2.3. Microbiota

Clásicamente se tenía la visión de los microorganismos como potenciales enemigos; sin embargo, se ha demostrado que la mayoría de las veces la convivencia con los seres vivos es beneficiosa para ambos. En el ser humano habitan trillones de parásitos, bacterias, virus y otros seres vivos, siendo la luz intestinal el lugar de nuestro organismo donde podemos encontrar mayor complejidad y número de microorganismos.

La relación entre la microbiota intestinal y la fisiopatología de la EII es evidente<sup>41</sup>, ya que, la gran mayoría de los modelos experimentales requieren la presencia de microbiota para que se produzca inflamación; por otra parte, la relación entre el sistema inmune intestinal y la microbiota es clave en el desarrollo de la respuesta inflamatoria, los antibióticos son capaces de modular la respuesta inmune en modelos experimentales de EII, se han observado alteraciones en la microbiota de pacientes. Las

alteraciones pueden ser diferentes según el fenotipo de la enfermedad, y además, se han descrito cambios en algunas bacterias específicas que pueden tener relación con diferente evolución de la EII. Se considera la EII como el modelo ideal para el estudio del microbioma y su relación con el huésped humano<sup>42</sup>.

La dieta puede tener un efecto importante en la composición de la microbiota, pudiendo llegar a ser el principal modulador de la misma, como demostró un estudio que comparó la microbiota de niños africanos (dieta rica en fibra) con la de niños europeos observando un predominio de *Bacteroidetes* y una reducción de *Enterobacteriaceas* en la microbiota de los niños africanos<sup>43</sup>. El uso de antibióticos incrementa el riesgo de desarrollar EII, especialmente EC y fundamentalmente en niños, sobre todo si se han empleado varios antibióticos diferentes<sup>44</sup>. También el nacimiento por cesárea, lo que supone un menor contacto con gérmenes del canal del parto, incrementa el riesgo de desarrollar EC<sup>45</sup>. El estilo de vida occidental, que se desarrolla más en un entorno urbano que rural, puede provocar alteraciones en la microbiota intestinal<sup>46</sup>. Así, el incremento del uso de antibióticos, vacunas, mejora de los sistemas de conservación de los alimentos, menor exposición a microbios del suelo, disminución de las infecciones por parásitos, menor hacinamiento y en general, la mejora de las condiciones económicas e higiénico-sanitarias influyen en la modificación de la microbiota intestinal.

La colonización microbiana de la mucosa intestinal en los primeros meses de vida tiene una importancia crucial en el desarrollo y regulación del sistema inmune. Un equilibrio anormal entre la microbiota intestinal y el sistema inmune de la mucosa puede influir en el desarrollo de inflamación intestinal crónica, y por tanto en la etiopatogenia de la EII. El desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación génica y de instrumentos de análisis informático ha favorecido los avances en el estudio de la microbiota, y en el conocimiento de su interacción con el huésped, tanto en individuos sanos como afectados por EII. Este estudio fundamentalmente se realiza por análisis del gen bacteriano, ya

que la mayoría de las bacterias no son cultivables, mediante la identificación por PCR de fragmentos del ADN bacteriano o con el estudio íntegro del mismo.

Se ha podido demostrar la existencia de disbiosis en los pacientes con EII, es decir, cambios cuantitativos y cualitativos en la microbiota intestinal, con una alteración del equilibrio entre las bacterias protectoras (simbiontes) y nocivas (patobiontes). (Figura 1)<sup>47</sup>.

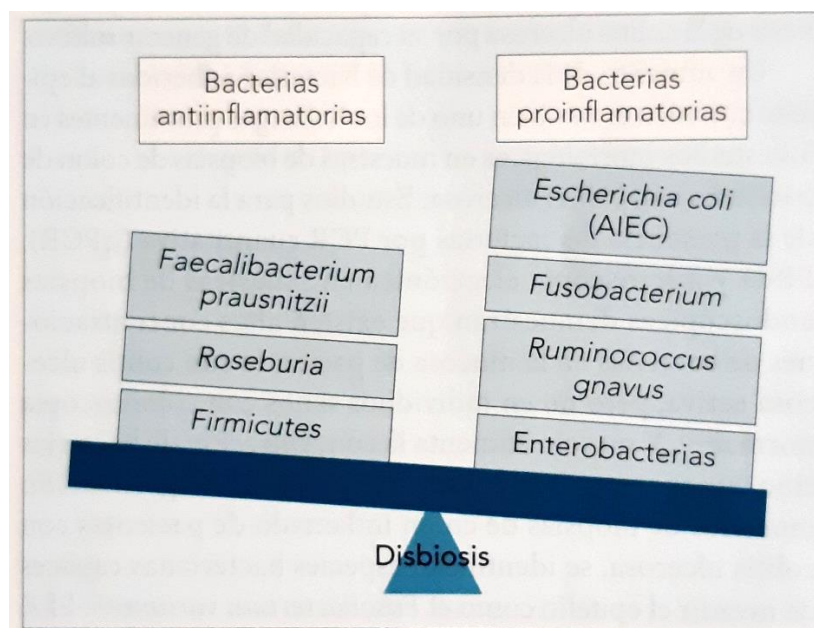


Figura 1. Disbiosis o desequilibrio entre bacterias antiinflamatorias y proinflamatorias.

(Tomado de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4ª edición. Ergon 2019).



En la CU, las principales alteraciones observadas a nivel de la microbiota son: disminución de la diversidad bacteriana, una menor estabilidad temporal de las especies dominantes y la mayor o menor expresión de algunas especies.

La reducción en la diversidad está originada por una pérdida de especies bacterianas anaerobias como *Bacteroides*, *Eubacterias* o *Lactobacillus*, y de especies comensales como los *phyla Firmicutes* y *Bacteriodetes*. Hallazgos muy similares se han observado en pacientes pediátricos con CU ingresados por un brote grave<sup>48</sup>.

En un estudio realizado en gemelos, en que uno de los hermanos presentaba CU y el otro estaba sano, analizando muestras de biopsia de mucosa de colon izquierdo, se encontró menor diversidad bacteriana en los pacientes con CU que en los sujetos sanos, con menos *Bacteriodetes* y más *Actinobacterias* y *Proteobacterias* en los gemelos enfermos<sup>49</sup>. Esta disminución de *Bacteriodetes* en los pacientes afectados de CU se debe fundamentalmente a la reducción de bacterias de la familia *Prevotellaceae*. Este mismo estudio mostró también que los gemelos sanos mostraban menor diversidad en su microbiota con respecto a individuos sanos sin un gemelo afecto de CU, lo que apoya la idea de que existe cierto grado de componente hereditario en la etiopatogenia de la EII. Sin embargo, otro estudio similar en cuarenta parejas de gemelos, uno de ellos afecto de CU, analizando muestras fecales, no encontró diferencias entre los gemelos afectados de CU en remisión y los individuos sanos en cuanto a la diversidad bacteriana de su microbiota<sup>50</sup>.

Además, los pacientes con CU presentan una inestabilidad temporal de las cepas bacterianas dominantes en su microbiota. Así, en un estudio donde se recogieron secuencialmente, durante un año, muestras fecales de pacientes que estaban en remisión de su EII, se observó que sólo un tercio de las especies dominantes se detectaban de manera persistente, con un bajo índice de similitud entre el inicio y final

del seguimiento en muestras del mismo individuo, mientras que los controles sanos mostraban una alta estabilidad<sup>51</sup>.

Además, también se han descrito en pacientes con CU modificaciones específicas de la composición en la microbiota intestinal, en concreto se ha visto un aumento de la presencia de especies bacterianas agresivas, como subespecies de *Desulfovibrio* que son bacterias anaerobias gram-negativas reductoras de sulfato y que podrían estar implicadas en la patogenia de la CU por su capacidad de generar sulfuro<sup>52</sup>. También se ha visto un aumento de la densidad de bacterias adheridas al epitelio colónico en pacientes con CU comparado con individuos sanos con colonoscopia normal y estas bacterias presentan características agresivas, como el *Fusobacterium varium* que ha sido identificado con capacidad para invadir el epitelio en biopsias de colon de pacientes con CU con actividad<sup>53</sup>, invade el citoplasma y estimula en la célula la producción de citoquinas pro-inflamatorias como la IL 6, IL-8, y TNF  $\alpha$ <sup>54</sup>. En otro estudio en que se recogieron biopsias de pacientes con colitis isquémica, EC activa y CU activa se observó un aumento de *Fusobacterium varium* en las biopsias de colon de pacientes con CU comparado con los otros dos grupos<sup>53</sup>. También se ha visto, en estudios experimentales en ratones, que la infusión de *Fusobacterium varium* en enemas provoca la aparición de erosiones en la mucosa y un infiltrado inflamatorio muy similar al observado en la CU<sup>55</sup>. Existen algunos estudios donde se ha visto que pautas antibióticas frente a *Fusobacterium varium* pueden inducir cierta mejoría clínica, al menos a corto plazo, en pacientes con CU refractaria<sup>56,57,58,59</sup>.

Otras bacterias, como algunas cepas de *Fusobacterium nucleatum* también presentan características invasivas cuando se aíslan en biopsias de mucosa inflamada de pacientes con CU<sup>60</sup>.

*Escherichia coli* también se ha visto aumentado en muestras fecales de pacientes con CU, aunque esta proporción es mayor en pacientes con EC, algunas de estas cepas muestran características agresivas y capacidad invasiva, lo que apoya el hecho de que

podieran estar involucradas en la alteración de la barrera mucosa que muestran los pacientes con EII<sup>61</sup>.

Finalmente, algunas bacterias presentan una disminución clara en pacientes con CU, tanto en fase de actividad como remisión, como es el *Faecalibacterium prausnitzii*, que es una de las más representativas del grupo *Clostridium leptum* y tiene propiedades antiinflamatorias<sup>62</sup>. Y además este factor podría tener implicaciones pronósticas, ya que se ha visto que en pacientes con CU en remisión la presencia de menor número de copias de *Faecalibacterium prausnitzii* se asociaba con menor tiempo en remisión y mayor número de recaídas, y además las cifras se iban recuperando después de haber pasado un brote y aquellos pacientes que se encontraban en remisión prolongada tenían niveles más altos que los pacientes que sufrían recaídas<sup>63</sup>. Otro estudio de casos y controles en 127 pacientes observa, además de esta reducción de los niveles de *Faecalibacterium prausnitzii*, una disminución de *Roseburia hominis*, ambas bacterias son productoras de butirato, molécula que presenta propiedades antiinflamatorias<sup>64</sup>. En otro estudio, se encontró en pacientes con CU activa una disminución de *Akkermansia muciniphila*, bacteria que se encuentra adherida al moco, degrada la mucina para obtener nutrientes y tiene propiedades antiinflamatorias<sup>62</sup>.

Otros factores también pueden ser responsables de cambios en la microbiota intestinal en los pacientes con CU. Así, en un estudio, que incluye pocos pacientes, se observó que las personas con CU tratadas con tiopurinas presentan una menor diversidad en la microbiota fecal<sup>65</sup>.

Otros factores relacionados con el estilo de vida, como el hábito tabáquico, también puede producir importantes modificaciones en la microbiota intestinal, así se ha visto que los sujetos que fuman, tanto si tienen EII como si no, tienen mayor cantidad de *Prevotella* y *Bacteroides* en su microbiota, y que cuando cesa el hábito de fumar, los

principales cambios que se producen en la microbiota son descenso de *Bacteroidetes* y *Proteobacterias* y aumento de *Firmicutes* y *Actinobacterias*<sup>66</sup>. (Figura 2).

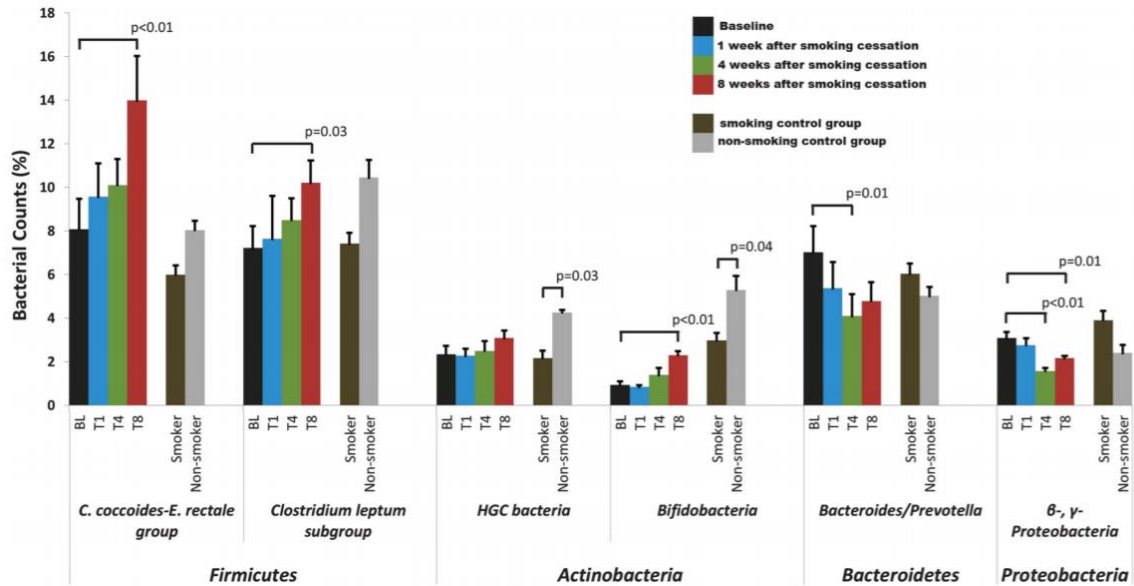


Figura 2. Modificaciones en la microbiota intestinal tras el cese del hábito tabáquico.

(Tomado de Biedermann et al. Inflammatory Bowel Diseases 2014;20:1496-1501).

La EC es mucho más heterogénea que la CU, dado que puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal y originar expresiones fenotípicas muy diferentes según su localización y comportamiento. No se ha podido identificar un agente patógeno específico responsable de la EC, a pesar de múltiples investigaciones. Se propuso el *Mycobacterium avium paratuberculosis* como posible agente causal de la EC en 1984

cuando se aisló de tejido intestinal inflamado de tres pacientes con EC y su inoculación provocaba ileítis granulomatosa en animales de experimentación<sup>67</sup>. Sin embargo, el tratamiento con claritromicina, rifabutina y clofazimina contra el *Mycobacterium* no resultó beneficioso a largo plazo comparado con placebo en un grupo de 213 pacientes con EC, y, aunque a corto plazo el grupo de tratamiento presentaba mejoría clínica, la probabilidad de recidiva a un año era igual que la del grupo placebo<sup>68</sup>, lo que pone muy en duda la implicación de *Mycobacterium avium paratuberculosis* como factor etiológico de la EC<sup>69</sup>. Sin embargo, sí existe un amplio consenso sobre el papel clave que juega la microbiota en la patogénesis de la EC.

Al igual que ocurre en la CU, los pacientes con EC presentan una menor diversidad de especies en su microbiota intestinal. Así, un estudio que analizó la microbiota intestinal en heces de pacientes con EC observó una disminución de *Eubacterium rectale*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Ruminococcus albus*, *Ruminococcus callidus*, *Ruminococcus bromii* y *Faecalibacterium prausnitzii* y un aumento de *Enterococcus sp*, *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* y *Listeria sp*<sup>70</sup>. Otro estudio posterior, determinó que esta menor diversidad se debe en su mayor parte a especies aún desconocidas<sup>71</sup>. De forma similar a lo observado en la CU, esta menor diversidad de especies bacterianas en la microbiota intestinal de los pacientes con CU, se acompaña de una menor estabilidad temporal de las especies dominantes comparado con individuos sin enfermedad<sup>72</sup>. Uno de los estudios con mayor tamaño muestral, realizado en población pediátrica en el momento del diagnóstico de la EC, es decir, antes de que se hubiera instaurado ningún tratamiento específico, que pudiera interferir con la composición de la microbiota, observó que varios microorganismos específicos estaban asociados con la EC; así, encontró un aumento de *Enterobacterias*, *Pasteurellaceas*, *Veillonellaceas* y *Fusobacterias* y una disminución de *Erysipelotrichales*, *Bacteriodales* y *Clostridiales*; y además observó que los pacientes

que fueron sometidos a tratamiento con antibióticos justo antes del debut de la enfermedad la disbiosis era mucho mayor<sup>73</sup>.

La caracterización precisa de la microbiota intestinal en la EC está dificultada tanto por la variabilidad intraindividual, como por muchos otros factores, como, el fenotipo de la enfermedad, su actividad, y factores genéticos, lo que hace que sea difícil correlacionar firmas microbianas específicas con la EC.

Al igual que en la CU, también se han encontrado microorganismos sobre o infra-representados. *Faecalibacterium prausnitzii*, se encuentra disminuida en muestras fecales de pacientes con EC activa, habiéndose demostrado que esta bacteria tiene propiedades antiinflamatorias en modelos animales de experimentación<sup>74</sup>. Un metaanálisis posterior confirmó esta disminución, especialmente en pacientes con EC ileal, y además presentaba un valor pronóstico, ya que si se encontraba una disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* en muestras de mucosa ileal de pacientes con EC a quienes se realizaba una resección ileal, esto se asociaba con un mayor riesgo de recurrencia post-quirúrgica a medio plazo<sup>75</sup>.

También se ha observado un aumento de Enterobacterias en pacientes con EC, fundamentalmente un aumento de especies de *Escherichia coli*, siendo este aumento más evidente si se analizan muestras de mucosa ileal frente a muestras de heces. La causa de este aumento es desconocida, aunque se postula que podría deberse a un aumento en la producción de especies reactivas de nitrógeno que confiere una ventaja metabólica a *Escherichia coli* frente a otras especies. Además del aumento de *E. coli*, se ha visto que esta bacteria adquiere propiedades invasivas pudiendo observarse dentro de la mucosa inflamada de pacientes con EC; este grupo de bacterias con potencial patógeno se ha denominado *E. coli* adherente-invasiva y ha sido aislada de pacientes con EC<sup>76</sup>. Estas cepas de *E. coli* adherentes-invasivas son capaces de

adherirse a las células epiteliales, replicarse dentro de los macrófagos e inducir una respuesta inflamatoria con secreción de citoquinas como TNF- $\alpha$  y originar la formación de granulomas *in vitro*<sup>77</sup>. En modelos animales, estas cepas de *E. coli* adherentes-invasivas son capaces de estimular respuestas inmunes mediadas por linfocitos T helper 1 y 17 provocando inflamación y fibrosis como se observa en la EC; aunque también pueden encontrarse en individuos sanos, este hallazgo es menos prevalente y además no tienen la capacidad de adherirse a los enterocitos, lo que sugiere que estas cepas de *E. coli* se asocian específicamente con la EC de localización ileal<sup>78</sup>. Lo que, por el momento, no está bien definido es si estas cepas de *E. coli* adherentes-invasivas son las causantes de la inflamación intestinal y, por tanto, de la enfermedad, o si colonizan la mucosa ya inflamada previamente, favorecidas por el aumento de permeabilidad existente por la inflamación, y en realidad sólo son un factor que contribuye al agravamiento de la enfermedad<sup>79</sup>. Por el momento, la hipótesis más aceptada es considerarlas un pato-bionte, es decir, que serían capaces de promover la enfermedad sólo en un escenario de predisposición genética o ambiental, como puede ocurrir en la EC.

Uno de los escenarios que permite estudiar la microbiota en la EC es en los pacientes que alcanzan la remisión tras ser sometidos a una resección ileal, ya que ofrece la oportunidad de detectar cambios en la progresión de la enfermedad. Así, un estudio realizado en pacientes con EC que se sometieron a una cirugía de resección ileal y controles sanos, observó que la biodiversidad de la microbiota es menor en los pacientes con EC antes de la cirugía que en los individuos sanos, y que tras la cirugía, los pacientes que mantenían una remisión a los seis meses, presentaban una microbiota más diversa, estable y más parecida a la de los controles que la microbiota de los pacientes que presentaban una recurrencia más precoz<sup>80</sup>.

De la misma manera que se producen modificaciones en la microbiota de los pacientes con EC tras la resección ileal, también se ha visto que aquellos pacientes que alcanzan la remisión con fármacos del tipo anticuerpos anti-TNF y se les retira posteriormente el tratamiento, tienen más riesgo de recidiva los que en el análisis de su microbiota presentan menores niveles de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bacteroides*<sup>81</sup>. Estos hallazgos sugieren que existen perfiles de microbiota que se asocian con la remisión o la recidiva, lo que abre la puerta a la investigación de nuevas estrategias de tratamiento que actúen sobre la microbiota y ayuden a corregir esta disbiosis.

La microbiota intestinal humana no está compuesta exclusivamente de bacterias, pues también existen hongos (micobioma) y virus (viroma). Se desconoce el posible papel que puedan jugar estos microorganismos en la población sana y tampoco se sabe si pueden tener alguna influencia en el desarrollo de inflamación intestinal. Los estudios en pacientes con EII son muy escasos y poco se sabe sobre la interacción huésped-hongo a nivel intestinal y su posible relación con la EII. Tampoco está claro si las posibles modificaciones en el viroma intestinal de los pacientes con EII podrían jugar un papel patogénico en el desarrollo de la enfermedad.

Debido a este papel que juega la microbiota intestinal en la patogénesis de la EII, es lógico pensar que pueda ser utilizada como potencial diana terapéutica, así se ha estudiado el posible efecto que puede la modificación con fines terapéuticos de la composición de la microbiota, mediante el uso de antibióticos, probióticos, prebióticos y trasplante fecal.

La estrategia que más se ha utilizado y estudiado es el posible papel que pueden tener los antibióticos en el tratamiento de la EII, y que han demostrado tener utilidad en escenarios clínicos muy concretos, como puede ser el efecto beneficioso que ha demostrado tener el metronidazol a dosis bajas en la prevención de la recurrencia post-



quirúrgica en la EC, o en el tratamiento de la reservoritis o pouchitis (inflamación del reservorio o “pouch” ileo-anal en pacientes con CU intervenidos mediante proctocolectomía y anastomosis ileoanal con reconstrucción en forma de reservorio) en la CU. Sin embargo, los antibióticos no han demostrado ser efectivos en el control de la actividad clínica de la EII en otros escenarios<sup>82</sup>.

Los probióticos, debido a su capacidad para modular la composición de la microbiota intestinal en estudios en animales y estudios in vitro, también han sido estudiados como tratamiento de la EII. En la EC se evaluó el efecto de varios probióticos (*Lactobacillus GG* y *Lactobacillus johnsonii LA1*) en la prevención de la recurrencia postquirúrgica y también en el mantenimiento de la remisión a largo plazo (*Lactobacillus GG* y *Saccharomyces Boulardii*), sin encontrarse resultados beneficiosos en ninguna de estas dos indicaciones<sup>83,84,85</sup>.

La discrepancia entre los efectos teóricos de los probióticos y la ausencia de ellos en pacientes con EC en la vida real podría explicarse por varias vías; así, la EC es muy heterogénea y probablemente los mecanismos etiopatogénicos que la producen también lo son y podría ocurrir que no estemos utilizando los probióticos en el momento de la evolución de la enfermedad más adecuado; otra explicación podría ser que la diana microbiológica sea errónea, y que hubiese que conocer la disbiosis concreta en cada paciente para poder actuar de manera más específica; también podría suceder que el agente microbiológico utilizado no sea el adecuado, sería más fisiológico usar bacterias comensales entéricas que bacterias derivadas de productos lácteos o alimentos fermentados, o también es posible que los microorganismos utilizados no tengan la suficiente potencia para incorporarse a un hábitat “hostil”.

En cambio, los estudios con probióticos en pacientes con CU ofrecen algunos resultados de eficacia en algunos escenarios. Así, *Eschericia coli Nissle* ha demostrado ser tan efectiva como la mesalazina en el mantenimiento de la remisión de pacientes con CU<sup>86</sup>. VSL3 que está compuesto de tres cepas de *bifidobacterias*, cuatro de *lactobacilos* y

una cepa de *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus* ha demostrado ser efectivo, tanto para inducir la remisión en pacientes con CU activa, como para lograr el mantenimiento de la misma, en varios estudios, bien como único tratamiento o asociado al tratamiento habitual de la enfermedad<sup>87,88</sup>.

La pouchitis es el escenario clínico donde los probióticos han demostrado mayor eficacia; así, VSL3 ha demostrado ser eficaz, en el tratamiento de la pouchitis aguda, en la prevención de la recurrencia en la pouchitis crónica, y en la prevención primaria durante el primer año tras la cirugía<sup>89</sup>.

Los prebióticos son ingredientes de los alimentos que no se dirigen ni absorben en el tracto gastrointestinal superior y que son fermentados por las bacterias intestinales promoviendo cambios en la microbiota intestinal<sup>90</sup>. Así, podemos identificar dietas o suplementos dietéticos que promuevan el crecimiento de las bacterias comensales endógenas “beneficiosas” o bien que inhiban o dificulten el crecimiento o la actividad de bacterias perjudiciales. De esta forma, incrementando el número de bacterias beneficiosas en la superficie de la mucosa intestinal, podemos mejorar la función de la barrera mucosa e impedir la colonización por enterobacterias con capacidad de hacerse invasivas. Prebióticos como los fructooligosacáridos, que se encuentran en muchos vegetales, o la inulina favorecen la fermentación sacarolítica promoviendo el desarrollo de *Bifidobacterias* y aumentando las concentraciones en la luz intestinal de ácidos grasos de cadena corta, que actúan como sustratos protectores de las células epiteliales colónicas. Por el contrario, dietas ricas en aditivos alimentarios y azúcares refinados son capaces de aumentar la producción de bacterias dañinas como *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* o *Klebsiella pneumoniae*. En modelos animales de ratones, una dieta rica en grasas y azúcares refinados reproduce alteraciones similares a las observadas en la EC, como aumento de la permeabilidad intestinal, disminución del grosor de la capa de moco, inducción del gen NOD 2 y aumento de la producción de TNF $\alpha$ ; además se promovía la aparición de disbiosis favoreciendo la proliferación de

*Escherichia coli* adherente enteroinvasiva con capacidad para colonizar la mucosa intestinal, mientras que la ingesta de fructooligosacáridos o inulina favorecen el crecimiento de bacterias más beneficiosas con efecto antiinflamatorio en la mucosa<sup>91</sup>. En individuos sanos, la ingesta de inulina favorece la proliferación de bacterias beneficiosas con capacidad antiinflamatoria en la mucosa intestinal como son el *Faecalibacterium prausnitzii*, y especies de *Bifidobacterias* como el *Bifidobacterium bifidus* o el *Bifidobacterium longus*<sup>92</sup>. Sin embargo, los estudios con prebióticos realizados en pacientes con EII no muestran resultados tan consistentes. Así, en dos estudios en pacientes con CU activa, uno de ellos suplementó la dieta con una mezcla de inulina y fructooligosacáridos y en el otro con inulina y *Bifidobacterium longum*, se observó una disminución de parámetros inflamatorios como la calprotectina fecal y el TNF $\alpha$ , y mejoría de la actividad endoscópica e histológica, pero ninguno consiguió demostrar un claro efecto clínico<sup>93,94</sup>. Los simbióticos son productos que contienen a la vez probióticos y prebióticos.

(Figuras 3 y 4).

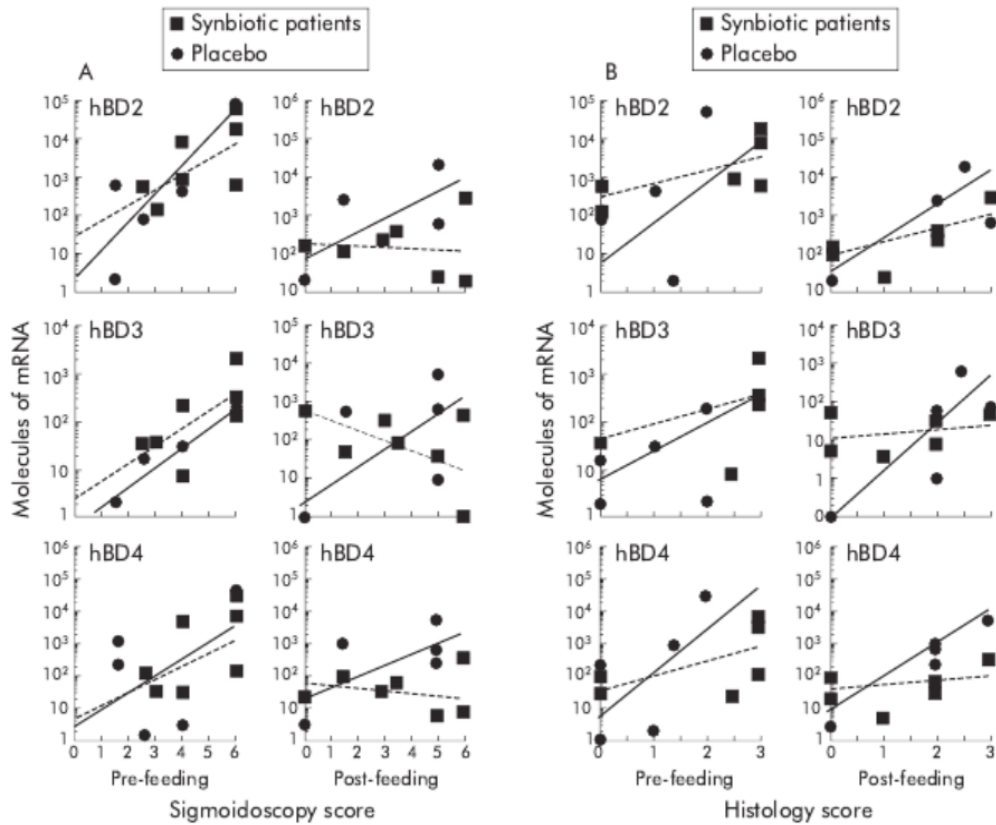


Figura 3. Parámetros endoscópicos e histológicos tras ingerir simbiótico comparado con placebo. (Tomado de Furrie et al. Gut 2005;54:242-249).

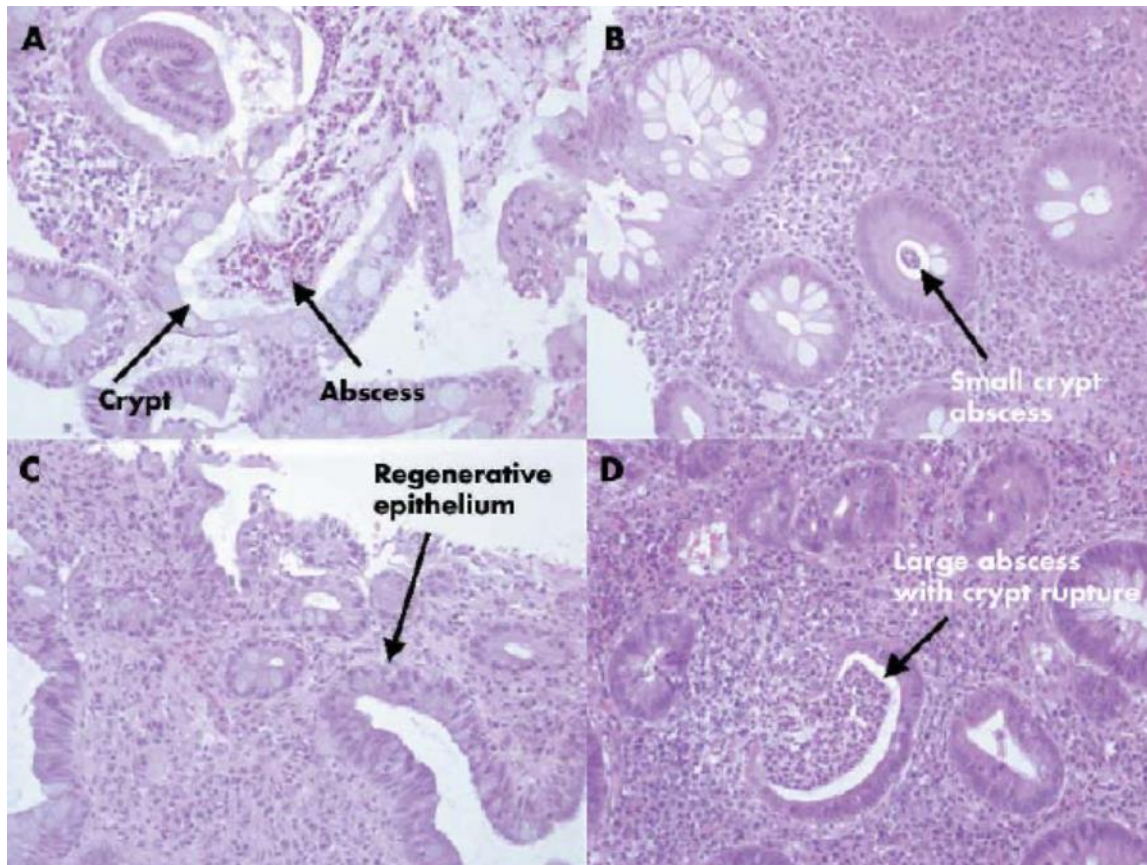


Figura 4. Muestra histológica de mucosa rectal en un paciente con colitis ulcerosa pre-simbiótico (A) y post-simbiótico (C) y pre-placebo (B) y post-placebo (D). (Tomado de Furrie et al. Gut 2005;54:242-249).

De manera similar a lo que ocurre con los probióticos, en pacientes con pouchitis es donde se ha demostrado un efecto más beneficioso de la administración de prebióticos; así, en un estudio aleatorizado y controlado con placebo, la administración de inulina redujo la inflamación del reservorio, aumentó las concentraciones de butirato que posee actividad antiinflamatoria y disminuyó la presencia de *Bacteroides*<sup>95</sup>.

Probablemente este efecto beneficioso más evidente, tanto de prebióticos como probióticos, en las pouchitis, se deba a que se alcanzan concentraciones más altas de bacterias en el reservorio, al ser un compartimento más pequeño que el resto del intestino en la EC o del colon en la CU, y hace que su efecto sea más potente. También es más probable que los prebióticos sean más eficaces en el mantenimiento de la remisión que en la inducción de la misma y que el efecto de la combinación de varios prebióticos sea más evidente en la modificación de la composición de la microbiota intestinal que un prebiótico aislado.

El trasplante fecal consiste en la administración de material fecal de un donante sano en el tubo digestivo de un receptor enfermo. En los últimos años, y como consecuencia de los buenos resultados comunicados en el tratamiento mediante trasplante fecal de la colitis por *Clostridioides difficile*, se ha barajado la posibilidad de que también sea útil para corregir la disbiosis presente en la EII.

El primer metaanálisis publicado a este respecto en pacientes con EII fue en 2014, incluyó dieciocho estudios realizados entre 1989 y 2014, tanto de pacientes con CU como con EC; la proporción global de pacientes que alcanzó la remisión clínica fue de tan sólo el 36,2%, y en los estudios que incluyeron sólo pacientes con CU, los resultados fueron aún menores, con una remisión clínica del 22%. La vía de administración del material fecal fue variada, tanto por sonda nasogástrica o nasoyeyunal, gastroscopia, colonoscopia o enema<sup>96</sup>. (Figura 5)

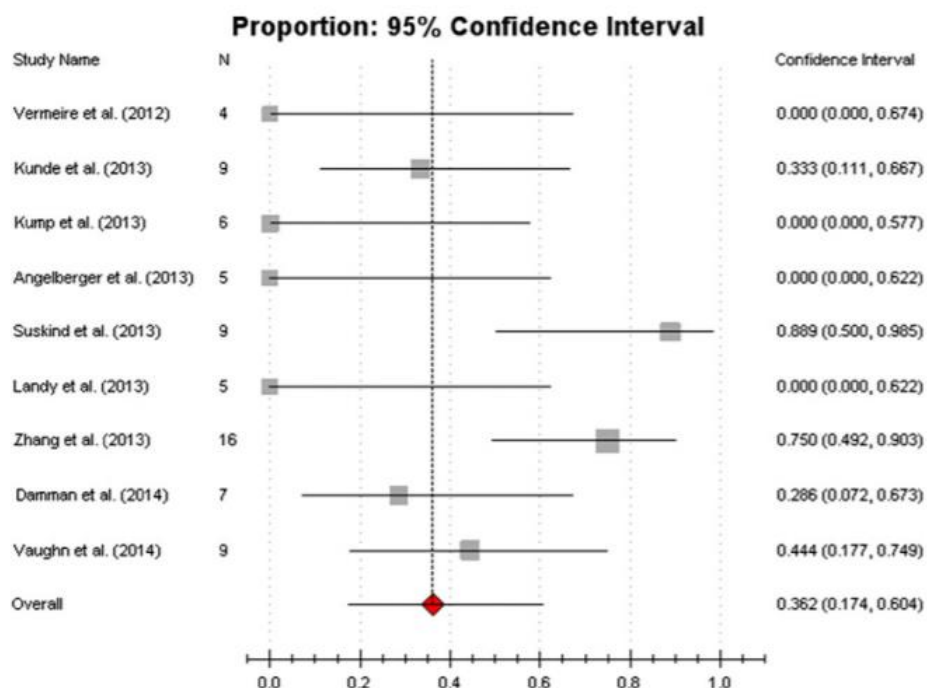


Figura 5. Proporción de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica tras trasplante fecal. (Tomado de Colman et al. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:1569-1581).

Otro metaanálisis más reciente, publicado en 2017, que evaluó catorce estudios de cohortes y cuatro ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con CU, encontró resultados similares con una tasa de remisión clínica del 28%<sup>97</sup>. Tanto las vías de administración de la materia fecal como los regímenes de administración, en cuanto a las dosis empleadas e intervalos de infusión, difieren considerablemente entre los diferentes estudios, también hay diferencias entre los protocolos de procesamiento de las heces y mientras que en la mayoría se utilizaron varios donantes, en un estudio se empleó materia fecal de un único donante. A este respecto, también se ha detectado

que el efecto podría ser distinto entre diferentes donantes; así, en el estudio de Moayyedi y cols. se observó que la mayoría del efecto se debió a un único “super donante”, que presentaba una microbiota rica en *Lachnospiraceae* y *Ruminococcus*<sup>98</sup>. La importancia del donante se analizó en otro estudio, donde se vio que la microbiota intestinal de los donantes que proporcionaban mejor respuesta al trasplante fecal era más variada y con mayor riqueza de *Akkermansia muciniphila* que la microbiota de los donantes que proporcionaban una respuesta menor<sup>99</sup>.

Existen pocos datos respecto a la seguridad del trasplante fecal, y casi todos provienen de su uso en la colitis pseudomembranosa refractaria al tratamiento antibiótico, y no para el tratamiento de la EII. La mayoría de los eventos adversos comunicados son efectos a corto plazo, y hay muy pocos datos sobre su seguridad a largo plazo; así, se ha descrito la aparición de fiebre, dolor abdominal y elevación de PCR. También se ha descrito la aparición de patologías autoinmunes de *novo* (artritis reumatoide, neuropatía periférica, púrpura trombocitopénica idiopática y Síndrome de Sjögren) en los estudios de trasplante fecal para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*, si bien no se ha podido establecer su relación causal con el trasplante fecal.

#### **1.2.4. Sistema inmune**

Se han descrito alteraciones en la función de la barrera epitelial, en los mecanismos de autofagia, en los sistemas de reconocimiento de agentes externos, en la inmunidad innata, en los sistemas efectores inmunes y en los mecanismos adaptativos de regulación inmunológica<sup>100,101,102</sup>. (Figura 6).



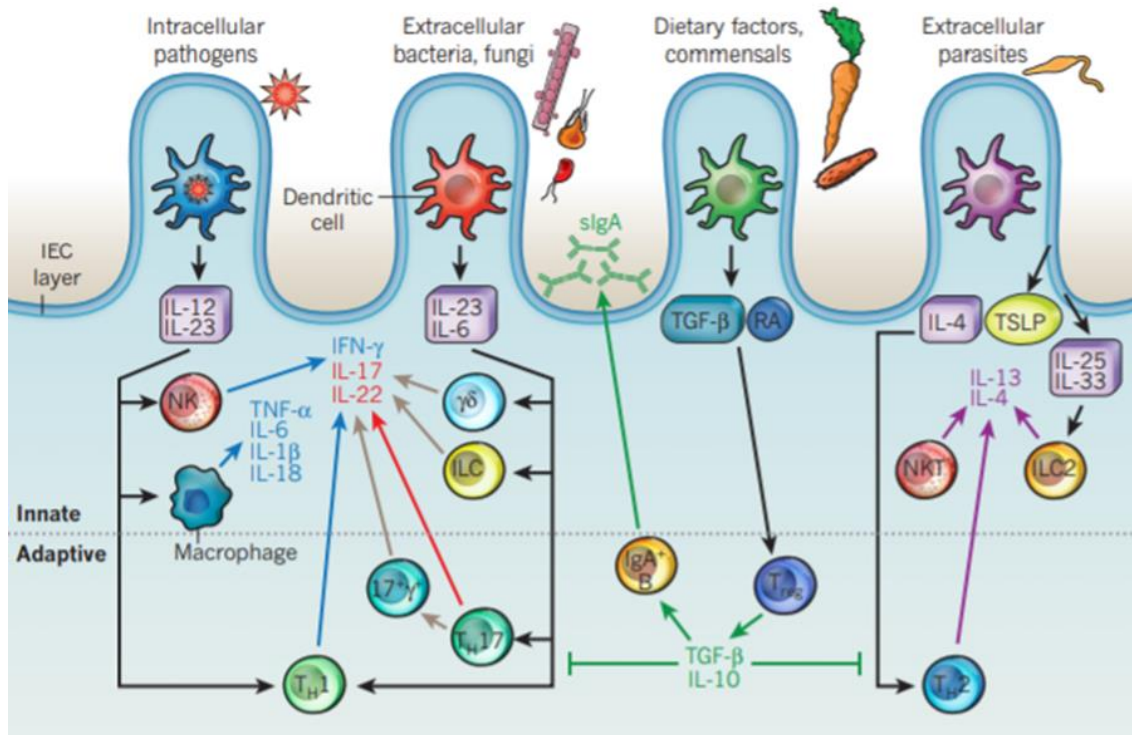


Figura 6. Esquema de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal en la barrera epitelial. (Tomado de Maloy et al. Nature 2011;474:298-306).

El epitelio intestinal está compuesto por una única columna de células, que representa una barrera entre el exterior y el interior del organismo. Esta función de barrera epitelial es compleja<sup>103</sup>, y comprende además la producción de moco, la síntesis de péptidos antimicrobianos y de citocinas, la alteración de esta barrera epitelial es uno de los mecanismos más comúnmente descritos en la EII<sup>104,105</sup>. Las células epiteliales, y particularmente, las células de Paneth, desempeñan un importante papel en la inmunidad innata, mediante la producción de defensinas, la cual se ha visto alterada en la EC<sup>106</sup>. También se han descrito otras alteraciones en las células de Paneth que conducen a la disregulación de los mecanismos de autofagia, implicados en la génesis de la EII, especialmente en la EC<sup>107</sup>. En situación fisiológica, se produce un constante recambio de las células de la barrera epitelial para mantener la homeostasis intestinal,

en la EII se han descrito también alteraciones de las *stem cell* o células madre presentes en el fondo de las microvellosidades que podrían contribuir a que se cronifique la enfermedad<sup>108</sup>. En todos estos procesos es clave la interacción de las células epiteliales con la microbiota intestinal.

La autofagia es un proceso clave en la regulación del metabolismo celular<sup>109</sup> y su alteración puede afectar a la actividad antibacteriana y a la señalización por citoquinas<sup>110</sup>. En la EC se ha descrito una asociación con una variante alélica en genes que codifican algunas proteínas implicadas en este proceso (variante T300A de la ATG16L1) y que lleva a defectos en los mecanismos de autofagia, fundamentalmente en las células de Paneth. Esta alteración puntual puede tener importantes consecuencias en el reconocimiento de bacterias y en el control de la inflamación local; además, se han descrito al menos otras doce variantes genéticas que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes afectados de EII que en la población general, y que se relacionan con alteraciones en la autofagia y en el reconocimiento bacteriano y que podrían jugar un papel fundamental en la patogénesis de la EII<sup>111</sup>. Infecciones repetidas podrían ir dañando los controles que impiden una inflamación exagerada como respuesta a las infecciones<sup>112</sup>.

Responder ante las agresiones externas con inflamación o tolerancia es una decisión que nuestro sistema inmune tiene que tomar constantemente, y esto es especialmente importante en el tubo digestivo, donde la superficie de contacto con el exterior es grande y la microbiota abundante y variada<sup>113</sup>. Los sistemas de reconocimiento de agentes externos, conocidos como PRRs, (acrónimo de *pattern recognition receptors*), cobran una gran importancia en la labor de monitorización de la presencia de bacterias, virus, hongos o protozoos identificando una serie de patrones moleculares característicos; dentro de los PRRs, existen receptores extracelulares, como los TLR (*toll like receptors*), intracelulares, como el NOD2, y alteraciones en su función se han asociado con la EII.

Todos estos sistemas de reconocimiento, de regulación del estrés intracelular y de la autofagia están interrelacionados y participan en la respuesta del epitelio intestinal a las bacterias; el resultado final de esta respuesta, que puede ser un exceso o defecto, puede ser el mismo, independientemente de que la causa inicial, genética o ambiental, haya sido distinta<sup>114</sup>.

En condiciones fisiológicas, las interacciones de los distintos tipos celulares del epitelio intestinal que participan en los mecanismos de inmunidad innata, tienden a contener a la inflamación; sin embargo, en los pacientes con EII, los macrófagos y células dendríticas expresan más receptores y producen más citocinas con actividad inflamatoria, como son la IL6, IL12 e IL23, lo que hace que predomine un estado de actividad pro-inflamatoria.

Otra causa de la pérdida de la homeostasis intestinal es el control inadecuado de la apoptosis o muerte celular programada; si los linfocitos activados no sufren apoptosis de forma regulada, puede mantenerse un estado de inflamación mucosa duradera que podría estar implicada en la patogénesis de la EII.

La regulación adaptativa del sistema inmune también está alterada en la EII. En casos de EII infantil se ha visto, que la alteración de un solo gen, como es el de uno de los dos receptores de la IL10, puede conducir a casos de enfermedad de aparición temprana y especialmente agresiva<sup>115,116</sup>. Son muchos las células y factores implicados, pero algunos como la IL10, IL12, IL17 e IL23 pueden tener un papel fundamental en las vías del sistema inmune en la EII, y algunos de estos factores pueden resultar más importantes en alguna fase concreta de la enfermedad o en alguno de los subtipos de la misma<sup>117</sup>. Estas respuestas del sistema inmune tienen especificidad tisular; así, los mecanismos de inflamación en la piel, articulaciones o sistema nervioso son diferentes a los del intestino<sup>118</sup>. Las diversas regiones muestran variantes del sistema inmune muy

diferentes, que en parte se relacionan con los diversos fenotipos clínicos de estas enfermedades<sup>119</sup>.

Cuando se inicia una respuesta inflamatoria, de forma precoz ya se ponen en marcha mecanismos destinados a reparar los daños producidos y a desactivar la inflamación cuando esta ya no sea necesaria; estos mecanismos de resolución de la inflamación están íntimamente relacionados con el proceso de fibrosis que tiene una gran relevancia tanto en la EC como en la CU<sup>120</sup>.

Todos estos factores que hemos mencionado, que se separan de forma artificial con fines didácticos, en realidad actúan de forma simultánea y dinámica; así, los genes, las bacterias, los alimentos, la contaminación, diversos tratamientos y factores ambientales externos como el tabaquismo presentan complejas interacciones entre sí, muchas de ellas todavía por descubrir y que acaban determinando la aparición, el fenotipo, la evolución e incluso la respuesta a diversos tratamientos de la EII.

### **1.2.5. Visión global/interactoma/biología de sistemas**

La medicina actual, clásica, ha avanzado profundizando en el estudio de los mecanismos de la enfermedad, hasta llegar a poder demostrar la causa “única”, última, de estas. En el caso de enfermedades complejas, multifactoriales, como son las EII, la biología de sistemas permite, mediante una visión global, acercarse a la causa, integrando todos los componentes que intervienen en el proceso biológico, y analizando las interacciones entre todos ellos, mediante un análisis matemático e informático<sup>121</sup>.

¿Qué es la biología de sistemas?, es el análisis y modelado computacional y matemático de sistemas biológicos complejos. ¿Por qué es necesario su aplicación en EII?: para conocer mejor la causa y los mecanismos de las enfermedades, y para desarrollar mejores soluciones a enfermedades difíciles de tratar. La aplicación de nuevas

tecnologías (bioinformáticas, estadísticas, etc) ha hecho aparecer una gran cantidad de nuevos términos en la medicina actual: inteligencia artificial, machine learning, deep learning, hub, big data, ómicas, interactoma, módulo de enfermedad... En el caso de las EII, la integración de datos de genoma, epigenoma, transcriptoma, inmunoma, microbioma y exposoma, es la vía actual que se sigue para acercarnos a conocer las causas, múltiples e interrelacionadas, que hacen aparecer estas enfermedades; asimismo, esta aproximación también será fundamental para una medicina personalizada, con la selección del mejor tratamiento para cada paciente<sup>122</sup>. (Figura 7).

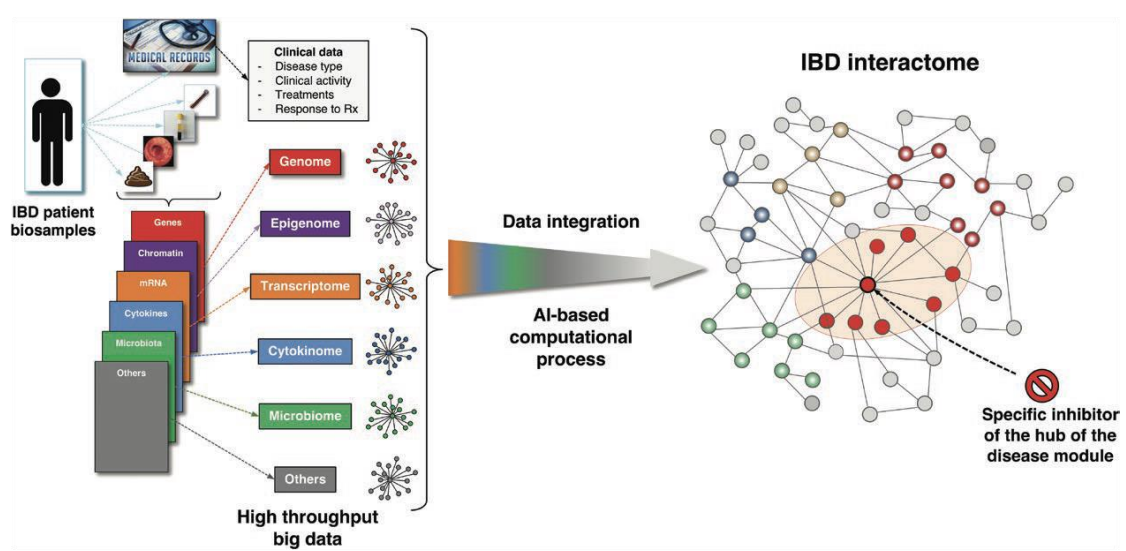


Figura 7. Etapas secuenciales para el desarrollo de un fármaco que específicamente permita el control de la enfermedad inflamatoria intestinal (adaptado de Fiocchi C e Iliopoulos D. Inflammatory Bowel Diseases 2021;27:760-770).

### 1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EII

La clínica del paciente puede orientar el diagnóstico hacia una EII, pero esta no es específica; en primer lugar, debemos determinar si se trata realmente de una enfermedad inflamatoria o si el paciente presenta otro diagnóstico, y en segundo lugar debemos diferenciar si el paciente tiene una EC o una CU. Frecuentemente la EII suele ir precedida de alteraciones del hábito intestinal de un tiempo variable de duración<sup>123</sup>, si bien, una diarrea aguda también puede ser una forma de presentación de la EII, al igual que ocurre en las enterocolitis infecciosas y en la colitis isquémica. El carácter crónico de la EII puede ayudarnos a distinguirla de otras entidades; en general, se considera que una diarrea de una duración superior a cuatro o seis semanas es más característica de un origen inflamatorio que infeccioso, excepto en el caso de pacientes inmunodeprimidos<sup>124</sup>.

El aumento de frecuencia en las deposiciones y la disminución de la consistencia de las heces constituyen los dos síntomas de presentación más frecuente en la EII, tanto en la EC como en la CU. El dolor abdominal también es un síntoma habitual de presentación, sobre todo en la EC; en la EC de localización ileal, el dolor suele ser de tipo cólico, localizado en la fosa ilíaca derecha, y habitualmente empeora tras las comidas. El dolor que suelen referir los pacientes con CU, frecuentemente se produce en la fosa ilíaca izquierda, y alivia con la defecación, lo que también sucede habitualmente en los pacientes con síndrome de intestino irritable. Otro síntoma muy común es la rectorragia o expulsión de sangre por el recto, más frecuente en la CU, aunque también puede verse en la EC de localización en colon. La alternancia del hábito intestinal entre diarrea y estreñimiento es más típica del síndrome de intestino irritable que de la EII, mientras que la presencia de diarrea que no respeta el descanso nocturno suele excluir los trastornos funcionales del diagnóstico diferencial. También es frecuente, la aparición de síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso y retraso en el crecimiento en niños

(tabla 2). Hay que tener en cuenta que un porcentaje importante de pacientes con EII se asocian a manifestaciones extraintestinales (MEI), sobre todo a nivel de piel, articulaciones, ojos y vías biliares.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas diferenciales en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. (Adaptado de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4ª edición. Ergon 2019).

	<b>Enfermedad de Crohn</b>	<b>Colitis ulcerosa</b>
<b>Dolor abdominal</b>	Frecuente, mayor intensidad	Leve
<b>Diarrea</b>	Moderada	Frecuente, intensa
<b>Sangrado rectal</b>	Raro	Frecuente
<b>Moco o pus en heces</b>	Raro	Frecuente
<b>Pérdida de peso</b>	Frecuente	Raro
<b>Masa abdominal</b>	Sí	No
<b>Fiebre, anorexia, fatiga</b>	Sí	No
<b>Enfermedad perianal</b>	Frecuente	No
<b>Enfermedad intestino delgado</b>	Sí	No (ileítis por reflujo)
<b>Afectación gastrointestinal alta</b>	Sí	No

### 1.3.1. Manifestaciones clínicas de la EC

La EC es una entidad muy heterogénea que comprende varios fenotipos diferentes en función de la edad de inicio, localización y comportamiento de la misma (tabla 3); es por ello, que los síntomas pueden ser muy variables y además cambiantes con el tiempo y el desarrollo de complicaciones.

Tabla 3. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.

EDAD AL DIAGNÓSTICO	LOCALIZACIÓN	PATRÓN EVOLUTIVO
<b>A1:</b> ≤ 16 años	<b>L1:</b> ileal	<b>B1:</b> no obstructivo-no fistulizante (inflamatorio)
<b>A2:</b> 17-40 años	<b>L2:</b> cólica	<b>B2:</b> obstructivo (fibroestenósante)
<b>A3:</b> > 40 años	<b>L3:</b> ileocólica	<b>B3:</b> fistulizante
	<b>L4:</b> gastrointestinal alta (se añade a cualquiera de las anteriores si está presente)	Añadir "p" a cualquiera de las anteriores si existe afectación perianal

La diarrea crónica es el síntoma de presentación más frecuente en la EC, pudiendo tener diversos mecanismos fisiopatológicos; alteración de la motilidad intestinal, sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares, fenómenos exudativos debidos a la destrucción mucosa y a efecto de secretagogos liberados por las células del sistema inmune. La diarrea, predominante en las formas de componente inflamatorio, tiene características diferentes según la localización de la enfermedad; así, en la EC que afecta al colon izquierdo o recto las deposiciones son líquidas, de escasa cuantía y acompañadas de sangre, moco o pus, y suele acompañarse de dolor en hipogastrio, urgencia y tenesmo rectal; si la localización predominante de la EC es en intestino delgado o colon proximal las deposiciones suelen ser líquidas o pastosas, voluminosas y brillantes y a menudo se acompañan de dolor cólico periumbilical. En muchas ocasiones, diferenciar por la clínica entre una CU y una EC de afectación en colon izquierdo o recto resulta difícil<sup>125,126</sup>.

Otro síntoma muy frecuente en la EC es el dolor abdominal, el cual tiene características distintas según la localización y el patrón de comportamiento de la EC (inflamatorio, estenósante o penetrante). Frecuentemente aparece en la fosa ilíaca derecha, lo que obliga a hacer el diagnóstico diferencial con cuadros de instauración aguda como la



apendicitis aguda o la enfermedad inflamatoria pélvica. En los casos de estenosis en el íleon, el dolor abdominal suele ser cólico, aparece una hora tras la ingesta oral de alimentos, y alivia tras una fase de borborigmos (ruidos intestinales aumentados) y tras la expulsión de gases. En los pacientes con antecedentes de resección intestinal, la localización más frecuente de las estenosis es a nivel de la anastomosis quirúrgica<sup>127</sup>. El dolor abdominal intenso, de instauración habitualmente aguda, asociado a fiebre, debe hacernos sospechar una complicación penetrante tipo absceso intrabdominal.

La pérdida de peso es otro síntoma frecuente en la EC, y se puede acompañar de desnutrición (anemia, hipoalbuminemia, ferropenia, déficit de folato), contribuyendo al malestar general, debilidad y fatiga que con frecuencia presentan los pacientes. La pérdida ponderal, a menudo se ve agravada por las náuseas y vómitos, así como por la anorexia, y en su origen se han implicado el aumento de citoquinas circulantes y TNF<sup>128</sup>.

Otro síntoma que podemos observar en los pacientes con EC es la fiebre, que habitualmente es de baja intensidad; se debe sospechar la formación de un absceso, si la fiebre es elevada, persistente o en picos. La inflamación intestinal transmural que se produce en la EC con la formación de úlceras profundas en la mucosa que pueden atravesar toda la pared intestinal, y ocasionar trayectos fistulosos y abscesos intrabdominales que pueden situarse entre las asas intestinales o entre estas y las estructuras anatómicas adyacentes (vejiga urinaria, músculo psoas, útero, etc). La formación de fístulas internas, flemones o abscesos forman parte de las complicaciones penetrantes de la EC y se asocian a un comportamiento agresivo.

En la EC pueden aparecer síntomas crónicos inespecíficos propios de trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable; no obstante, en el síndrome de intestino irritable no hay síntomas sistémicos, pérdida de peso o rectorragia<sup>129,130</sup>. Es relativamente frecuente que en los pacientes con EC coexistan síntomas funcionales,

por lo que antes de hacer una escalada de tratamiento por persistencia de síntomas, debemos de demostrar que estos se deben al proceso inflamatorio y no a síntomas funcionales.

La rectorragia, aunque no es tan frecuente como en la CU, no es excepcional en la EC. Síntomas como la urgencia defecatoria, el tenesmo y la evacuación incompleta, nos orientan hacia la afectación del recto en la EC.

La presencia de una enfermedad perianal es característica de la EC, pudiendo aparecer tanto al diagnóstico de la enfermedad como antes o después de la misma. Con el término de enfermedad perianal se incluyen lesiones como los pliegues cutáneos (skin tags), fisuras anales, fístulas y abscesos perianales<sup>131,132</sup>.

Las fisuras anales suelen localizarse en una posición más lateral que en las formas idiopáticas (que suelen localizarse en la línea media), su sintomatología puede ser muy variada, desde formas asintomáticas, hasta dolor anal con la defecación, hemorragia o ulceraciones profundas. Su curso clínico suele ser benigno, aunque puede haber casos recurrentes o de cicatrización tórpida.

Las fístulas y abscesos perianales son complicaciones bastante frecuentes de la EC y habitualmente ocasionan un gran deterioro en la calidad de vida del paciente con EC. Los síntomas que provocan dependen en gran medida de su grado de complejidad y suelen ser dolor anal persistente, defecación dolorosa y supuración por uno o varios orificios externos, que pueden aparecer tanto en la zona perianal como en regiones más alejadas como los muslos, los genitales o los glúteos. Es frecuente observar en pacientes con EC fístulas múltiples, indoloras, de curso crónico y recidivante, este hallazgo en un paciente no diagnosticado de EII, debe hacernos sospechar la presencia de una EC subyacente.

En ocasiones será necesaria una exploración en el quirófano bajo anestesia para una correcta filiación de estas lesiones.

La EII tiene un carácter sistémico, por lo que es frecuente encontrar síntomas derivados de manifestaciones en otros órganos: la afectación en otros órganos suele dividirse en verdaderas MEI (oculares, articulares, etc) y en complicaciones de la propia EII o de sus tratamientos. Las MEI, en ocasiones, pueden aparecer antes que los propios síntomas intestinales de la EC sean evidentes<sup>133</sup>, entre estas, las más frecuentes afectan al sistema músculo-esquelético (espondiloartritis axial y periférica), especialmente en la EC del colon, y frecuentemente también se ven involucrados la piel (pioderma gangrenoso, eritema nodoso), ojos (uveítis, epiescleritis) y tracto biliar (colangitis esclerosante primaria [CEP])<sup>134</sup>. En pacientes de larga evolución podemos ver complicaciones debidas a la afectación del intestino delgado como la litiasis biliar, y la nefrolitiasis por cálculos de oxalato cálcico. La amiloidosis secundaria, que se produce como consecuencia de un estado inflamatorio mantenido en el tiempo, es muy poco frecuente, probablemente debido a la mejora de los tratamientos y a un mejor control de la inflamación. La osteopenia y osteoporosis continúan siendo frecuentes, y se encuentran agravadas por el uso de corticoides, por lo que conviene adoptar medidas de prevención que minimicen la pérdida de masa ósea. No debemos olvidar complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos inmunosupresores y biológicos.

Los fenómenos de tromboembolismo, con más frecuencia venosos, pero también arteriales, constituyen otra complicación extradigestiva en la EII que se asocia a un aumento de la mortalidad, lo que obliga a adoptar medidas de prevención durante los ingresos hospitalarios (uso de heparinas de bajo peso molecular) y a identificar en cada paciente los potenciales factores de riesgo individuales que puedan favorecerlos y actuar sobre los que sean modificables<sup>135</sup>.

Por último, es muy frecuente la existencia de astenia, la cual llega a interferir con las actividades físicas o mentales habituales diarias. Podría ser secundaria a los altos niveles de ansiedad y depresión que pueden tener los pacientes con EC, pero cada vez más estudios señalan que podría haber más factores implicados; así cuando la enfermedad se encuentra activa, la mala calidad del sueño y la depresión juegan un importante papel, mientras que, en fase de remisión, el tabaquismo, la falta de actividad física y los fármacos inmunomoduladores cobran mayor importancia<sup>136,137</sup>.

### **1.3.2. Manifestaciones clínicas de la CU**

Los síntomas más frecuentes que aparecen en los pacientes con CU son la diarrea crónica y las rectorragias. La diarrea tiene una duración superior a 4-6 semanas, lo que permite diferenciarla de la debida a las colitis infecciosas. Habitualmente la diarrea no respeta el sueño, lo que facilita el diagnóstico diferencial con síndromes funcionales donde la diarrea también es un síntoma característico. Cuando la inflamación rectal es intensa, se suele producir el llamado síndrome rectal, caracterizado por pujos, urgencia y tenesmo rectal, y se debe a la disminución de la distensibilidad rectal y a la pérdida de la capacidad de reservorio del recto por la inflamación; en ocasiones, esta menor capacidad rectal causa incontinencia, lo que constituye uno de los síntomas que más limita la calidad de vida de estos pacientes<sup>138</sup>. En cuanto a las rectorragias hay que evitar confundirlas con el sangrado hemorroidal, el cual es mucho más frecuente que la EI; en la CU, las rectorragias suelen acompañarse de secreción mucosa teñida de sangre o diarrea con sangre macroscópica; no es habitual la expulsión de coágulos, lo cual ocurre más frecuentemente en la hemorragia diverticular o el cáncer colorrectal. Si la enfermedad es extensa y grave es frecuente la expulsión de heces líquidas acompañadas de sangre y pus.

El dolor abdominal no es tan frecuente en los pacientes con CU como ocurre en la EC, excepto en los brotes graves donde el dolor continuo o tipo cólico intenso es la norma,

y se produce por el aumento de la tensión en la pared del colon durante la contracción muscular.

En los pacientes con CU pueden aparecer fístulas perianales simples; la presencia de fístulas perianales complejas o recurrentes obligan a descartar que se trate de una colitis asociada a la EC<sup>139</sup>.

En los casos de mayor actividad y gravedad pueden aparecer síntomas sistémicos como anorexia, náuseas y vómitos, que unidos a la pérdida de proteínas que provoca la inflamación mucosa y al estado de hipercatabolismo, pueden provocar pérdida de peso e hipoalbuminemia, también es frecuente observar fiebre en las formas graves, otro factor que contribuirá a un mayor catabolismo.

El megacolon tóxico es una complicación poco frecuente de la CU, pero potencialmente grave y con una elevada morbi-mortalidad. Se produce por la aparición de una dilatación total o segmentaria del colon, sin obstrucción que la provoque, superior a seis cm en el colon transversal, y que se acompaña de un cuadro tóxico sistémico. Clínicamente, los pacientes presentan un aspecto de gravedad, con fiebre, taquicardia, dolor abdominal, leucocitosis y diarrea con sangre, que puede posteriormente dar paso a un cuadro de estreñimiento, que puede dar una falsa sensación de mejoría, y una progresiva distensión abdominal. En la exploración física aparecen signos de irritación peritoneal. El manejo debe ser intensivo y multidisciplinar para reducir la inflamación del colon, restaurar la motilidad y evitar la perforación que complicaría mucho el pronóstico del cuadro<sup>140,141</sup>.

Las MEI más frecuentes en la CU son la artropatía axial o periférica, la episcleritis, el eritema nodoso y la CEP.

Los fenómenos tromboembólicos, al igual que ocurre en la EC, son más frecuentes en los pacientes con CU que en la población general, se producen habitualmente cuando

la enfermedad está activa y es extensa, de ahí la importancia de la prevención de estos fenómenos en los brotes graves de la enfermedad.

#### **1.4. DIAGNÓSTICO DE LA EII**

Para el diagnóstico de la EII se deben tener en cuenta tanto los datos clínicos como los resultados de laboratorio, endoscópicos, histológicos y radiológicos (Criterios de Lennard-Jones)<sup>142</sup>.

En primer lugar, es fundamental una anamnesis detallada, que debe incluir los hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, otras drogas), hábitos sexuales, viajes a zonas de parasitosis endémicas, antecedentes familiares de EII y de otras enfermedades digestivas como enfermedad celíaca o cáncer de colon, enfermedades asociadas que pueden provocar diarrea o síntomas generales de forma similar a la EII, como pueden ser diabetes, hipertiroidismo, infecciones gastrointestinales, la toma de fármacos antiinflamatorios no esteroideos que pueden provocar enteritis y colitis, la toma de antibióticos y otras medicaciones que puedan provocar diarrea como efecto adverso frecuente. Es importante recoger la duración de los síntomas, historia previa de manifestaciones extraintestinales que pueden estar asociadas a la EII u otras alteraciones de etiología no aclarada como puede ser la anemia, que frecuentemente también se asocia a la EII.

Posteriormente debe realizarse una descripción minuciosa del motivo de consulta, características del dolor abdominal (localización, frecuencia, si es diurno o nocturno), frecuencia y consistencia de las deposiciones, productos patológicos asociados a las mismas (sangre, moco, pus), tenesmo rectal, incontinencia, síntomas generales asociados, como fiebre, anorexia, pérdida de peso, síntomas extraintestinales con especial hincapié en manifestaciones articulares, oculares y cutáneas. La exploración física que incluya estado general, palpación y auscultación abdominal, así como inspección perianal y tacto rectal.

En las pruebas de laboratorio buscaremos datos que nos permitan hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome de intestino irritable, muy frecuente en la población general y que no produce repercusión analítica; también debe de excluirse colitis infecciosas mediante estudio microbiológico de las heces y otras causas frecuentes de diarrea como la enfermedad celíaca, hipertiroidismo, etc, mediante la cuantificación de anticuerpos antitransglutaminasa y hormonas tiroideas.

La ileocolonoscopia con toma de biopsias es la prueba diagnóstica fundamental para el estudio de la EII; en la CU es la prueba única, mientras que en la EC debe complementarse con otras técnicas, como la radiología (TC o RM de intestino delgado), gastroscopia si se sospecha afectación de esófago, estómago o duodeno, o cápsula endoscópica si hay dudas diagnósticas si se trata de una EC de localización exclusiva en intestino delgado y previamente hemos descartado una estenosis.

La histología no es diagnóstica por sí misma, pero complementaria al resto de pruebas, puede ser útil para diferenciar EC de CU, aunque a veces es imposible incluso con el análisis histológico de la pieza quirúrgica, como ocurre en la colitis indeterminada.

## **1.5. TRATAMIENTO DE LA EII**

La primera consideración a la hora de tratar a los pacientes con EII es que no existe un tratamiento curativo para estas enfermedades; existen tratamientos que permiten controlar la actividad inflamatoria e incluso, en algunos casos, permiten la normalización de la mucosa.

Existen dos escenarios, el tratamiento de inducción cuyo objetivo es controlar la actividad inflamatoria en el brote agudo, y el tratamiento de mantenimiento cuyo objetivo principal es mantener la remisión clínica en el tiempo y también prevenir complicaciones

y el desarrollo de cáncer colorrectal. En el tratamiento de inducción la eficacia es especialmente importante a la hora de decidir el tratamiento, siempre con un plan de tratamiento a largo plazo desde el inicio. En el tratamiento de mantenimiento la seguridad es lo más importante a la hora de decidir el tratamiento. En ambos casos el tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta, la localización y extensión de la enfermedad, la gravedad de la actividad inflamatoria y la respuesta a tratamientos previos.

A continuación, se resumen los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de la EII. Los salicilatos; tienen indicación en el tratamiento de inducción y mantenimiento en la CU; los corticoides sistémicos (prednisona y metilprednisolona) o locales por su baja biodisponibilidad (budesonida y beclometasona) están indicados en el tratamiento de inducción en la CU y EC; los anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus ) están indicados en el tratamiento de inducción de la CU, fundamentalmente en aquellos pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento con corticoides; las tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina), tienen indicación en el mantenimiento de la remisión en la CU y la EC; el metotrexato se usa en los pacientes que tienen contraindicación o no toleran las tiopurinas con sus mismas indicaciones; los inhibidores janus-kinasas (JAK) como el tofacitinib, están indicados tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión en la CU; los fármacos biológicos, como los anti-TNF (infliximab, adalimumab), anti-integrinas (vedolizumab) y anti-interleucina 12/23 (ustekinumab), todos ellos tienen indicación en el tratamiento de inducción y mantenimiento en la CU y EC; los antibióticos solamente se indican si hay complicaciones sépticas, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad perianal o prevención de la recurrencia postquirúrgica en la EC; los probióticos se utilizan en prevención de la reservoritis; el trasplante de precursores hematopoyéticos está indicado en la EC refractaria a todos los tratamientos médicos y en el que la cirugía no es posible, y está restringido a casos muy seleccionados; el darvadstrocel o células madre de origen adiposo se indica en el



tratamiento local de fístulas perianales complejas en la EC que no han respondido a los tratamientos habituales.

## 1.6. CÁNCER EN LA EII

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo que la población general de desarrollar un cáncer de colon, de intestino delgado, de vías biliares y de piel<sup>143</sup>; sin embargo, no se ha demostrado que tengan globalmente un riesgo mayor de desarrollar otros tipos de neoplasia extraintestinales. Cuando el riesgo se estratifica por tipo de EII, sí se ha visto que los pacientes con EC tienen una mayor incidencia de cáncer de pulmón, de tracto gastrointestinal superior, de vejiga, de piel no melanoma y de linfoma no Hodgkin, mientras que en pacientes con CU el riesgo está aumentado en los casos de cáncer hepatobiliar y de leucemia<sup>144</sup>.

Un estudio poblacional danés que incluía 49.000 pacientes mostró que, durante los primeros 10 años tras el diagnóstico de la EII, los tipos de cánceres que se desarrollan son: el 20% cánceres digestivos, el 6-12% cánceres hematológicos, el 20% neoplasias relacionadas con el tabaco (ORL, pulmón y urológicos), el 20-30% tumores del aparato genital femenino (mama, útero y ovario) y un 20% otros tipos de neoplasias (piel, próstata)<sup>145</sup>. El aumento de riesgo de algunos cánceres en pacientes con EII se ha relacionado con la presencia de dos factores: la existencia de un proceso inflamatorio crónico (cánceres de colon, de intestino delgado y de vías biliares), y el uso de fármacos inmunosupresores (IMS) y biológicos (tumores hematológicos y de la piel). La inflamación crónica puede promover la carcinogénesis mediante la creación de un ambiente rico en especies reactivas de oxígeno y nitrógeno por parte de las células inmunitarias que, junto con otros agentes exógenos, tendrían la capacidad de inducir mutaciones en el ADN<sup>146</sup>. Respecto a los cánceres relacionados con el uso de fármacos, sabemos que los biológicos anti-TNF, al contrario que los fármacos tiopurínicos, no aumentan el riesgo global de cáncer, aunque sí se han relacionado con un mayor riesgo

de linfomas y de melanomas. Por otra parte, las tiopurinas se asocian a un mayor riesgo de linfomas, de cáncer de piel no melanomas y de tumores de vías urinarias<sup>147</sup>. La prevención de estos tumores relacionados con fármacos pasaría por medidas de protección solar y visitas al dermatólogo, evitar el uso combinado de fármacos, restringir su uso en grupos de mayor riesgo (edad avanzada), y conocer el estado serológico frente al virus de Epstein-Barr. Aunque hay menos experiencia con el uso de biológicos no anti-TNF, sí se sabe ya que el ustekinumab (anti-interleucina 12/23) no aumenta el riesgo de tumores en pacientes con psoriasis<sup>148</sup>, y que el riesgo de cáncer con vedolizumab (anti-integrina alfa4-beta7) no está aumentado<sup>149</sup>.

## **1.7. CÁNCER COLORRECTAL (CCR) EN LA EII**

### **1.7.1. Riesgo de CCR en la EII**

Los pacientes con CU y con EC de colon tienen un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer colo-rectal (CCR)<sup>150</sup>; la magnitud de este riesgo ha ido cambiando con el tiempo y los estudios más recientes muestran valores menores. Respecto a la CU, uno de los estudios más relevantes de base poblacional se realizó en Upsala (Suecia)<sup>151</sup>, e incluyó pacientes con un diagnóstico de CU entre los años 1922 y 1983, y un seguimiento hasta 1994; los resultados mostraron una incidencia de CCR cinco veces mayor en el grupo de CU respecto a la población general. El aumento del riesgo se relacionó significativamente con la extensión de la afectación inflamatoria; así, mientras el riesgo no era superior en los pacientes con proctitis frente a los pacientes sin CU, era casi tres veces superior en los pacientes con colitis izquierda y casi quince veces superior en aquellos con colitis extensa. En este mismo estudio se encontró una asociación entre el riesgo de desarrollar CCR y el tiempo de la evolución de la enfermedad; así, un 8% de pacientes con colitis extensa desarrolló CCR a los 20 años del diagnóstico y este porcentaje llegaba hasta el 30% tras 35 años del diagnóstico. Cuando se estudió en esta misma población el riesgo de desarrollar CCR en pacientes

con EC, el riesgo relativo resultó de 5,6 si la afectación era exclusivamente cólica y de 2,5 si se consideraba a todos los pacientes con EC, sin observarse mayor riesgo si la afectación era exclusivamente ileal<sup>152</sup>.

Otro importante estudio de base poblacional realizado en Estocolmo<sup>153</sup>, observó una incidencia de CCR cuatro veces superior en pacientes con CU. Los estudios de Gillen<sup>154</sup> y Greenstein<sup>155</sup> comunicaron resultados similares, con aumentos del riesgo de desarrollar CCR entre 19 y 26 veces en CU extensa y un riesgo acumulado aproximado del 8% a los 20 años del diagnóstico. El metaanálisis de Eaden, publicado en 2001<sup>156</sup>, muestra una probabilidad acumulada de desarrollar CCR en pacientes con CU del 2% a los 10 años del diagnóstico, 8% a los 20 años y 18% a los 30 años, y una prevalencia de CCR del 3,7% para todas las colitis y del 5,4% en la colitis extensa.

Estudios de base poblacional más recientes encuentran una incidencia de CCR más baja que los anteriores; así un estudio realizado en Manitoba (Canadá) el riesgo relativo de desarrollar CCR entre pacientes con CU y con EC de colon fue de 2,75 y de 2,64 respectivamente<sup>157</sup>. Otro estudio llevado a cabo en el condado de Olmsted (Minnesota)<sup>158</sup> mostró que el riesgo de CCR fue dos veces superior en pacientes con colitis extensa, pero no se observó aumento del riesgo si se consideraban todas las colitis; la incidencia acumulada de CCR a los 25 años del diagnóstico fue tan solo del 2%, mientras que en pacientes con EC de colon el riesgo relativo de desarrollar CCR fue de 1,9. Datos similares a los de Minnesota fueron comunicados en un estudio de Copenhague (Dinamarca)<sup>159</sup>. Rutter en un estudio realizado en el Hospital St. Mark de Londres, con un seguimiento prospectivo de una cohorte de 600 pacientes con CU seguidos durante 30 años, demostró una incidencia de CCR mucho menor desde que se iniciaron los programas de vigilancia en 1971<sup>160</sup> (figura 8).

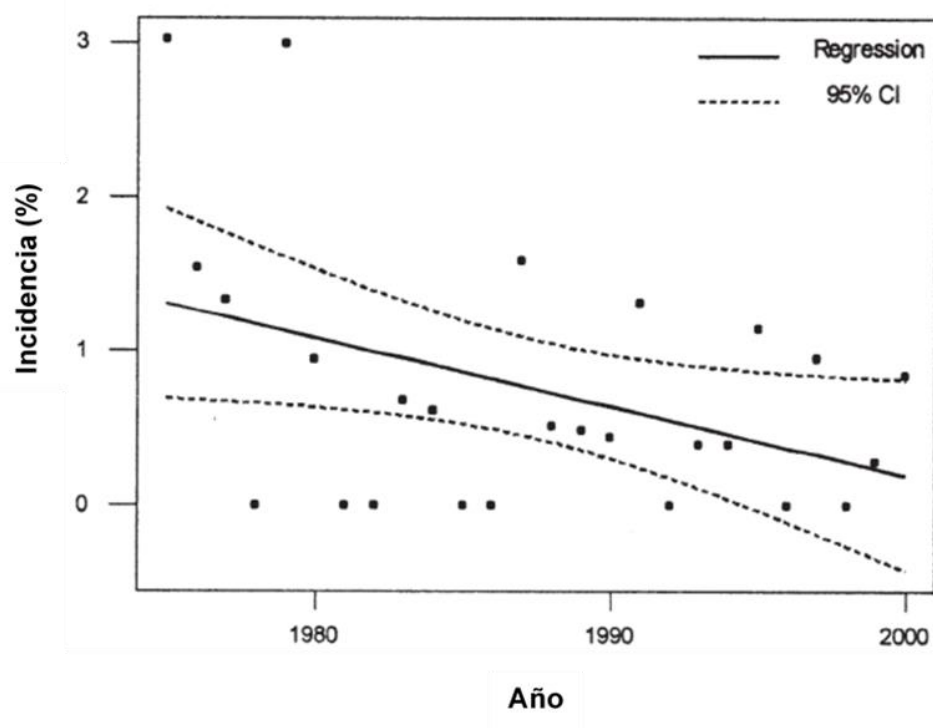


Figura 8. Evolución de la incidencia de cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa. (Tomado de Rutter et al. *Gastroenterology* 2006;130:1030-1038).

Un metaanálisis de 9 estudios poblacionales retrospectivos, con una selección estricta de los pacientes y eliminando casos con colectomía y EC no colónica, observó en estudios más recientes una disminución global del riesgo de desarrollar CCR en la CU, (para la EC esta disminución no alcanzó significación estadística), con una tasa de incidencia de CCR en la EII (tanto CU como EC de colon) dos veces superior a la población general<sup>161</sup>. Sin embargo, tanto la tendencia temporal como la estimación del riesgo no son homogéneas entre distintas áreas geográficas<sup>162,163</sup>.

El metaanálisis más extenso hasta la fecha, publicado en 2014, y que incluye 81 estudios tanto poblacionales como no poblacionales, desde 1956 a 2013, muestra un

riesgo de desarrollar CCR en la CU de 1,58 por cada 1000 pacientes/año<sup>164</sup>, lo que representa prácticamente la mitad que el riesgo comunicado en el metaanálisis de Eaden, publicado en 2001<sup>156</sup>; otro resultado interesante de este estudio es que demuestra que el riesgo de desarrollar CCR en la CU disminuyó de 4,29 a 1,21 por cada 1000 pacientes/año en los estudios publicados en 1950 respecto a los publicados en 2010. Esta disminución del riesgo de desarrollar CCR en la EII ha sido atribuida al mejor control de la actividad inflamatoria por el uso de nuevos fármacos, a la implementación de los programas de cribado de CCR en los pacientes con EII y al uso de fármacos con posible efecto quimiopreventivo<sup>161,163,164,165</sup>.

### 1.7.2. Fisiopatología del CCR en la EII

El mecanismo fisiopatológico por el que se llegaría al desarrollo del cáncer no es bien conocido<sup>166,167,168</sup>. (Figura 9). Se cree que, en la mayoría de las ocasiones, la inflamación crónica mantenida conduce al desarrollo de displasia y, posteriormente al cáncer<sup>169</sup>; por otra parte, el estrés oxidativo producido por las células inflamatorias influye en la regulación de oncogenes y genes supresores de tumores<sup>166,166</sup>. La pérdida de heterocigosidad del gen p53 se observa de forma frecuente y precoz y podría ser clave en la puesta en marcha del proceso neoplásico<sup>167,168</sup>. Diversas citocinas inflamatorias estimularían a células madre carcinogénicas por medio de vías moleculares esenciales ligadas a la inflamación, como la vía patogénica no canónica Wnt/beta-catenina, IL6-STAT3 y TNF-alfa-NFkB<sup>167,167,168,168,170</sup>. Las células de la mucosa inflamada pueden provocar alteraciones genéticas como aneuploidía, hipermetilación del ácido desoxirribonucleico, inestabilidad de microsatélites e inestabilidad cromosómica, que, a diferencia de lo que ocurre en el CCR esporádico, suceden antes de cualquier evidencia de displasia o cáncer<sup>166,171</sup>. Su detección se ha estimado potencialmente útil como biomarcadores de progresión y riesgo en programas de prevención del CCR en EII<sup>172</sup>. La expansión y selección de múltiples clones celulares anormales produciría la

progresión hacia la displasia en un proceso repetido de inflamación y reepitelización<sup>168</sup>, y toda la mucosa inflamada presenta riesgo de transformación neoplásica, lo que explica su carácter multifocal<sup>166,170</sup>. Varios factores individuales, como los relacionados con la respuesta inmune y la microbiota intestinal, también podrían estar implicados en estos procesos<sup>166,171,173</sup>. Las mutaciones en los genes K-ras y APC ocurren con menor frecuencia y en fases más tardías que en el CCR esporádico, activando los pasos a displasia de alto grado, en el caso del K-ras y a cáncer, en el caso del gen APC<sup>166,171</sup>. El CCR asociado a la EII también se ha relacionado con la pérdida de inmunotolerancia tumoral y la activación de la vía de transición del epitelio mesenquimal podría explicar su comportamiento más agresivo que el CCR esporádico<sup>174</sup>.

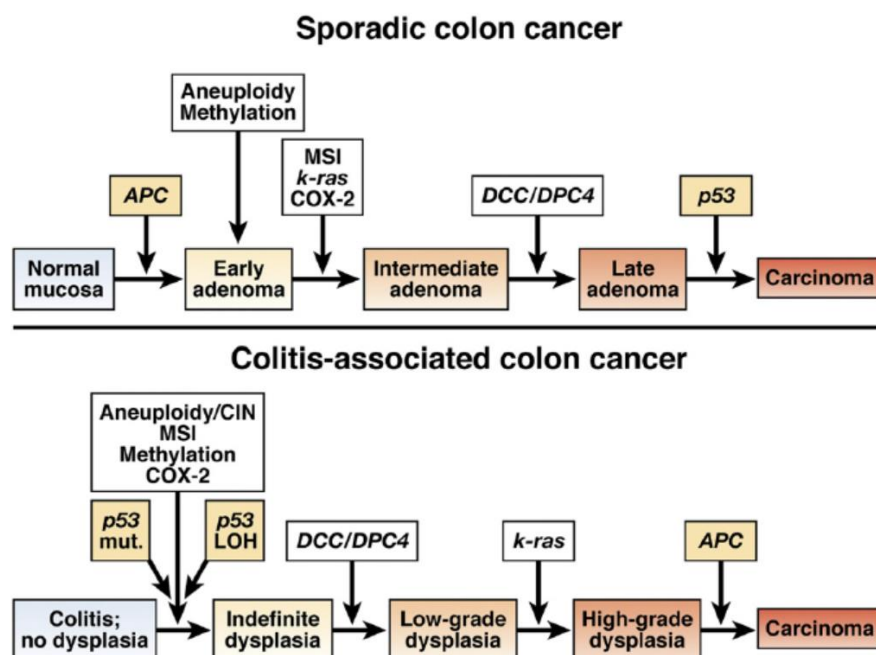


Figura 9. Patogénesis molecular del cáncer colorrectal esporádico y el asociado a la colitis. (Tomado de Ullman et al. Gastroenterology 2011;140:1807-1816).

### 1.7.3. Recomendaciones de cribado de CCR en la EII

En la mayoría de los casos, la lesión precursora del CCR en los pacientes con EII es la displasia; las sociedades científicas de endoscopia digestiva y de gastroenterología recomiendan realizar en estos pacientes un seguimiento mediante colonoscopia para detectar lesiones precursoras de cáncer como la displasia<sup>175,176,177,178,179</sup>. La asociación Española de Gastroenterología (AEG) ha publicado recientemente una guía clínica de diagnóstico y prevención del CCR con un apartado específico para pacientes con EII con las siguientes recomendaciones de cribado<sup>180</sup>:

- Se recomienda realizar una colonoscopia de cribado a pacientes con CU, EC de colon o colitis sin clasificar a los 8 años del inicio de los síntomas o con independencia de la duración de la EII, al cumplir 50 o más años de edad.
- En los pacientes con EII y CEP se recomienda iniciar la vigilancia endoscópica al tiempo del diagnóstico de la CEP, con independencia de la actividad y de la extensión de la EII.
- Respecto al intervalo para la siguiente colonoscopia de cribado, se recomienda que este sea de 1-2 años en los pacientes de riesgo alto, de 2-3 años si el riesgo es intermedio y de 5 años si el riesgo es bajo.
- Se consideran pacientes riesgo alto aquellos con colitis extensa con actividad grave, o presencia de estenosis o displasia en los últimos 5 años, o historia familiar de CCR antes de los 50 años, y aquellos con CEP concomitante (también después de un trasplante hepático). Se consideran pacientes de riesgo intermedio aquellos con colitis extensa con actividad moderada o leve, o presencia de pólipos postinflamatorios, o con historia familiar de CCR a los 50 o más años. Se consideran pacientes de riesgo bajo aquellos sin factores de riesgo intermedio o alto.

#### **1.7.4. Métodos de cribado de CCR en la EII**

##### **1.7.4.1. Biopsias aleatorias de la mucosa del colon**

Clásicamente, utilizando endoscopios de visión estándar (SD), el método para detectar displasia consistía en la realización de biopsias aleatorias de los cuatro cuadrantes de la luz colónica, cada diez cm<sup>176</sup>. Posteriormente, la incorporación de sistemas de alta definición (HD) a los equipos de endoscopia ha mejorado la calidad de la visión logrando que la mayor parte de la displasia sea visible<sup>181</sup>, lo cual ha permitido realizar únicamente biopsias dirigidas a las lesiones sospechosas; con ello, aumentaría el rendimiento de la colonoscopia al detectar más lesiones y al mismo tiempo se evitarían un gran número de biopsias innecesarias.

##### **1.7.4.2. Cromoendoscopia con colorantes**

La cromoendoscopia con colorantes (Dye-chromoendoscopy) (DCE), clásicamente se ha definido como la aplicación de colorantes sobre la superficie mucosa de cualquier tramo del tracto gastrointestinal con el objetivo de visualizar y caracterizar mejor las lesiones.

En función de la interacción con la superficie mucosa se pueden clasificar los colorantes en tres tipos:

- Colorantes de reacción (rojo congo y rojo fenol): interaccionan con determinadas sustancias celulares provocando cambios de coloración característicos. Este tipo de colorantes han caído en desuso hoy en día.
- Colorantes de absorción (azul de metileno, lugol, ácido acético): se absorben a través de la membrana celular, así, el azul de metileno es rápidamente absorbido



por la mucosa colónica normal, mientras que áreas de inflamación activa o cambios neoplásicos presentan una absorción muy pobre, lo que las delimita por su falta de tinción.

- Colorantes de contraste (índigo carmín): no se absorbe, se deposita sobre la superficie celular en las elevaciones y depresiones de la mucosa, resaltando pequeños cambios en la topografía.

Las indicaciones del uso de colorantes son distintas en diferentes partes del tubo digestivo; así, en esófago serían la detección y caracterización de lesiones, tanto en cribado de carcinoma epidermoide como en el seguimiento del esófago de Barret; en estómago el diagnóstico de la neoplasia gástrica precoz, y en el colon la caracterización de lesiones y predicción de la neoplasia invasiva y también en el cribado de displasia y CCR en pacientes con EII.

El consenso internacional SCENIC<sup>182</sup> recomienda que, en las colonoscopias de seguimiento en pacientes con EII, se realice DCE, tanto si se utilizan endoscopios SD como si se utilizan endoscopios con sistemas de HD; no obstante, en este último caso, la recomendación es débil dada la baja calidad de la evidencia disponible. La mayoría de estudios, que utilizan un catéter spray para administrar el colorante, coinciden en que la DCE conlleva una mayor duración de la exploración<sup>183,184,185</sup>. Sin embargo, un estudio reciente que utilizó una bomba de infusión de líquido para administrar el colorante<sup>186</sup>, no encontró diferencias en el tiempo de exploración con respecto a la colonoscopia tomando biopsias aleatorias.

### 1.7.4.3. Cromoendoscopia virtual

Los sistemas de cromoendoscopia virtual (Virtual chromoendoscopy) (VCE) permiten obtener imágenes similares a las de DCE convencional, sin utilizar colorantes; estos sistemas se activan mediante un botón en el mango del endoscopio. Existen tres tipos de VCE, el *narrow band imaging* (NBI) que viene incorporado en los endoscopios Olympus, el Fujinon Intelligence Color Enhancement (FICE) de los endoscopios Fujinon y el iSCAN que incorporan los endoscopios de Pentax. El NBI utiliza filtros que estrechan la longitud de onda de la luz emitida, hacia el espectro de la luz azul (415 nm) y la luz verde (540 nm), incrementando la intensidad relativa de la banda de luz azul, de menor longitud de onda y menor penetración de la luz, permitiendo así una visualización del patrón capilar de las lesiones mucosas y sus cambios arquitectónicos. Los sistemas FICE y iSCAN se basan en el mismo principio físico, pero no utilizan filtros ópticos, utilizan tecnología digital de intensificación de imagen mediante un software que, a través de algoritmos de procesamiento de imágenes en el video procesador, intensifica cambios en la estructura superficial de la mucosa por la selección de longitudes de onda con reconstitución de imágenes virtuales.

No está aún bien definido el papel de la VCE en el cribado de lesiones precursoras de cáncer en pacientes con EII. La VCE con NBI es la técnica que más se ha estudiado; Pellisé y cols<sup>187</sup>, en un estudio prospectivo, aleatorizado, y cruzado, que incluyó 60 pacientes, el tiempo de exploración fue superior con la DCE, aunque el porcentaje de lesiones neoplásicas detectadas fue superior, sin alcanzar significación estadística, que con VCE con NBI. Otros tres estudios, prospectivos y aleatorizados<sup>188,189,190</sup>, también mostraron un menor porcentaje de detección de lesiones displásicas con la VCE con NBI que con la DCE convencional. En un estudio reciente<sup>191</sup>, que comparó ambas técnicas en 131 pacientes, no se encontraron diferencias en la tasa de detección de

lesiones neoplásicas, pero sí hubo un menor tiempo de exploración con el NBI, lo que llevó a los autores a concluir que, posiblemente, el NBI podría reemplazar a la DCE.

El resto de técnicas de VCE han sido menos estudiadas en el seguimiento de pacientes con EII. En un estudio prospectivo, aleatorizado y cruzado, en 48 pacientes con EII, se comparó la VCE usando FICE con la DCE convencional, concluyéndose que la VCE es al menos tan eficaz como la DCE para detectar displasia y es técnicamente más sencilla y más rápida<sup>192</sup>. Por último, un estudio llevado a cabo en 270 pacientes con EII comparó la DCE con la VCE usando un sistema iSCAN y con la colonoscopia con luz blanca de HD<sup>193</sup>; los resultados fueron que, tanto la VCE con iSCAN como la endoscopia de HD con luz blanca no son inferiores a la DCE convencional para detectar lesiones neoplásicas en pacientes con EII. Dos recientes metaanálisis que compararon DCE convencional con VCE y con endoscopia de luz blanca, tanto HD como SD, no encontraron claras diferencias entre las distintas técnicas<sup>194,195</sup>. Tampoco se encontraron diferencias en la detección de displasia en otro estudio retrospectivo que comparó DCE con endoscopia de luz blanca HD<sup>196</sup>. Finalmente, la DCE detectó más lesiones displásicas que la endoscopia de luz blanca SD en otro estudio<sup>197</sup>.



## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



## **2.1.- JUSTIFICACIÓN / HIPÓTESIS DE TRABAJO**

- La VCE puede obtener unos resultados similares a la DCE, evitando así exploraciones de mayor duración y técnicamente más laboriosas.
- La comparación entre la técnica de DCE utilizando índigo carmín podría tener unos resultados similares en la detección de lesiones neoplásicas similar a la técnica de VCE empleando el sistema iSCAN 1.
- Estas dos técnicas de cromoendoscopia (CE) pueden permitir una mayor tasa de detección de lesiones neoplásicas que el método tradicional de cribado de CCR mediante la endoscopia convencional con biopsias aleatorias múltiples que se venía realizando previamente.

## **2.2. OBJETIVOS PRINCIPALES**

1. Comparar la tasa de detección de lesiones neoplásicas en el colon utilizando DCE con índigo carmín y VCE con el sistema iSCAN1, durante las colonoscopias realizadas a pacientes con EII cuya indicación es cribado de CCR.
2. Analizar esta tasa de detección de lesiones neoplásicas mediante los métodos de cromoendoscopia, de forma comparativa, con la tasa de detección en una cohorte histórica de pacientes con EII, a los que se realizó una colonoscopia de cribado de CCR con biopsias aleatorias como método de cribado.

## **2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Analizar el tiempo empleado con las dos técnicas de CE.

2. Estudiar la frecuencia de detección de lesiones neoplásicas según el tipo de EII, el tiempo de evolución, actividad y extensión de la enfermedad y el tipo de fármacos recibidos para su tratamiento.
3. Conocer la tasa de detección de lesiones neoplásicas cuando hay antecedentes familiares de CCR.
4. Analizar la frecuencia de detección de lesiones neoplásicas cuando se asocia una CEP.
5. Estudiar la frecuencia de lesiones neoplásicas si hay antecedentes personales de pólipos adenomatosos de colon.
6. Evaluar la detección de lesiones neoplásicas si hay presencia de pólipos postinflamatorios en la colonoscopia.



# **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



### **3.1. ESTUDIO PROSPECTIVO COMPARATIVO DE DCE CON VCE**

#### **3.1.1. Diseño**

Se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado, en un único hospital de tercer nivel (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), que incluyó a los pacientes con EII a quienes se indicaba la realización de una colonoscopia de cribado de CCR. Los pacientes fueron consecutivamente aleatorizados en una proporción 1:1 a realizar la colonoscopia con DCE (índigo carmín) o con VCE (iSCAN 1) utilizando un generador de números aleatorios.

#### **3.1.2. Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes con EII que acudieron a realizar una colonoscopia de cribado de CCR en la Unidad de Endoscopias del HUCA, entre marzo del 2018 y junio del 2019, y que aceptaron participar en el estudio. La exploración endoscópica era solicitada por los médicos gastroenterólogos de la unidad de EII del HUCA, que atiende en la actualidad a unos 2.000 pacientes; en la consulta médica se les informaba de las características del estudio, y se les entregaba una hoja de información. Todos los pacientes firmaron dos consentimientos informados, uno específico del estudio (Anexo 1) y otro genérico para la realización de la colonoscopia de cribado (Anexo 2). La indicación de la colonoscopia era parte de la práctica clínica habitual en el manejo de estos procesos, y seguía las recomendaciones de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) para el cribado de CCR en pacientes con EII<sup>2</sup>. La colonoscopia de cribado se indicaba cuando no había actividad clínica de la enfermedad; en el caso de la CU la puntuación del índice de Mayo parcial (sin datos endoscópicos) (tabla 4) debía ser de  $\leq 1$  punto y en la EC el índice de Harvey-Bradshaw (tabla 5) debía ser  $\leq 5$  puntos<sup>198,199</sup>.

Tabla 4. Actividad de la colitis ulcerosa según el índice de Mayo.

	<b>Puntuación</b>			
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Frecuencia deposiciones</b>	Normal	1-2 deposiciones más de lo habitual	3-4 deposiciones más de lo habitual	>4 deposiciones más de lo habitual
<b>Sangrado rectal</b>	Ninguno	Trazas en menos de la mitad deposiciones	Visible, mezclado con las heces, en más de la mitad deposiciones	Rectorragias sin heces
<b>Apariencia endoscópica mucosa</b>	Normal	Eritema, disminución patrón vascular, friabilidad leve	Eritema marcado, disminución patrón vascular, friabilidad, erosiones	Sangrado espontáneo, ulceración
<b>Valoración médica</b>	Normal	leve	moderada	grave

Nota: Remisión si puntuación total  $\leq 2$

Tabla 5. Actividad de la enfermedad de Crohn según el índice de Harvey-Bradshaw.

<b>Variables</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Estado general</b>	0 = muy bueno; 1 = regular; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = malísimo
<b>Dolor abdominal</b>	0 = ausente; 1 = ligero; 2 = moderado; 3 = intenso
<b>Número de deposiciones líquidas diarias (n puntos)</b>	
<b>Masa abdominal</b>	Ninguna = 0; dudosa = 1; definida = 2; definida y dolorosa = 3
<b>Complicaciones (1 punto por cada una)</b>	Artralgia Uveítis Eritema nodoso Aftas Pioderma gangrenoso Fistula anal Absceso Otras fístulas

Nota: Grado de actividad según puntuación global: <6 leve; 6-12 moderada; >12 grave.

### 3.1.3. Criterios de exclusión

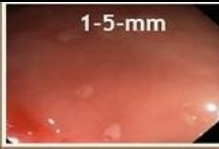
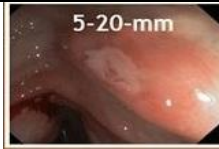




Se excluyeron los pacientes en los que no se consiguió una preparación intestinal adecuada o excelente según la escala validada de Boston<sup>200</sup> (tabla 6), así como aquellos en los que durante la colonoscopia se demostraba actividad endoscópica (índice de Mayo endoscópico >1 en los pacientes con CU o un índice SES-CD >4 en los pacientes con EC<sup>198,199</sup>). (Tablas 4 y 7).

Tabla 6. Cuantificación de la preparación intestinal mediante la escala de Boston.

PUNTUACIÓN	DESCRIPCIÓN
0	Segmento de colon no preparado con mucosa no visualizada por restos de heces sólidas que no pueden ser eliminadas
1	Parte de la mucosa del segmento del colon visualizada, pero otras áreas no pueden ser bien valoradas por colorante, restos de heces y/o líquido opaco
2	Pequeños residuos de colorante, pequeños fragmentos de heces y/o líquido opaco, pero mucosa del segmento del colon bien visualizada
3	Toda la mucosa del segmento del colon bien visualizada sin residuos de colorante, fragmentos de heces o líquido opaco

Nota: Se valoran tres segmentos del colon, colon derecho, colon transverso y colon izquierdo, se considera preparación inadecuada un Boston inferior a 6 en total o menor de 2 en alguno de los tramos.

Tabla 7. Índice de actividad SES-CD en la enfermedad de Crohn.

		Puntuación			
		0	1	2	3
<b>Presencia y tamaño de las úlceras</b>	Ninguna				
<b>Extensión de la superficie ulcerada</b>	Ninguna	< 10 %	10- 30 %	> 30 %	
<b>Extensión de la superficie afecta</b>	Ninguna	< 50 %	50- 70 %	> 70 %	
<b>Presencia y tipo de estenosis</b>	Ninguna				

Nota: La puntuación global del SES-CD es la suma de las puntuaciones de 5 zonas del intestino (íleon terminal, colon derecho, colon transverso, colon izquierdo y recto); puede tener un valor entre 0 y 56.

### 3.1.4. Variables analizadas

Se dispuso de información demográfica y clínica de los pacientes participantes a través de una base de datos de la Unidad de EII, mantenida de forma prospectiva; cuando fue necesario, se completó la información consultando en la historia clínica electrónica del paciente. Se recogieron las siguientes variables: edad en el momento de la exploración endoscópica, sexo, tipo de EII, tiempo de evolución de la enfermedad, extensión de la enfermedad en el colon, antecedentes familiares de primer grado de CCR y edad de los mismos, así como antecedentes personales de CEP, adenomas de colon, displasia de colon y pólipos postinflamatorios. Se recogió la actividad clínica, endoscópica e histológica de la EII en el momento de la exploración (Anexo 3).

La extensión y localización de la EII se definieron siguiendo la clasificación de Montreal<sup>201</sup>. La CU se consideró extensa (E3), si la afectación llegaba hasta un segmento proximal al ángulo esplénico, y como izquierda (E2), si la afectación era distal a este ángulo (tabla 8); la EC se clasificó según su localización en colónica (L2) o ileo-colónica (L3) (tabla 3).

Tabla 8. Extensión de la colitis ulcerosa según la clasificación de Montreal.

<b>Término</b>	<b>Distribución</b>	<b>Definición</b>
<b>E1</b>	Proctitis ulcerosa	Limitada al recto, no supera la unión recto-sigmoidea
<b>E2</b>	Colitis izquierda o distal	Limitada al colon izquierdo, no supera el ángulo esplénico
<b>E3</b>	Colitis extensa	La afectación se extiende más allá del ángulo esplénico

Globalmente, la superficie de la mucosa del colon afecta, tanto en la CU como en la EC, se clasificó como superior o inferior al 50%. Los pacientes con CU con afectación sólo de recto (E1) al debut de la EII, en los que se realizaba la colonoscopia de cribado a los 8 años del diagnóstico y no se había producido una extensión proximal de la enfermedad, no eran incluidos en el estudio.

### **3.1.5. Evaluación endoscópica**

Con el objetivo de minimizar el posible sesgo inter explorador, existente en estas pruebas diagnósticas, todas las endoscopias fueron realizadas por el mismo médico (OGB), el cual cuenta con más de diez años de experiencia y viene realizando unas 1.000 colonoscopias al año, para todas las indicaciones. Todas las pruebas fueron citadas en una agenda ordinaria de endoscopias ambulatorias y todas ellas se realizaron utilizando un vídeo-procesador Pentax EC-3490Fi con EPKi 7000 que incorpora HD y el sistema de VCE iSCAN; el sistema electrónico de manejo de imágenes iSCAN consta de tres algoritmos: iSCAN 1, 2 y 3; en este estudio sólo se usó el iSCAN 1 ya que es el más útil para detectar lesiones en el tracto gastrointestinal.

En el grupo de DCE, desde el inicio de la inserción, se inyectó índigo carmín al 0,03% sobre la mucosa colónica, con un sistema de bomba de infusión de líquido, a través de un canal auxiliar del colonoscopio; una vez llegado a ciego, se realizó, en retirada, una exploración minuciosa de todos los segmentos del colon (ascendente, transverso, descendente, sigma y recto), completando la inyección de colorante en las zonas de la mucosa del colon no teñidas correctamente. En el grupo de VCE, se activó el iSCAN 1 desde el inicio de la inserción, y de igual forma que en el grupo de DCE, tras llegar al ciego se inició una minuciosa retirada del colonoscopio evaluando todos los segmentos del colon. En los dos grupos se midió tanto el tiempo total de exploración, como el tiempo



de retirada desde ciego hasta el margen anal; en el análisis final se descontó el tiempo consumido durante la resección endoscópica de las lesiones detectadas.

Las lesiones endoscópicas mucosas fueron clasificadas por tamaño y morfología según la clasificación de París<sup>202</sup> (figura 10).

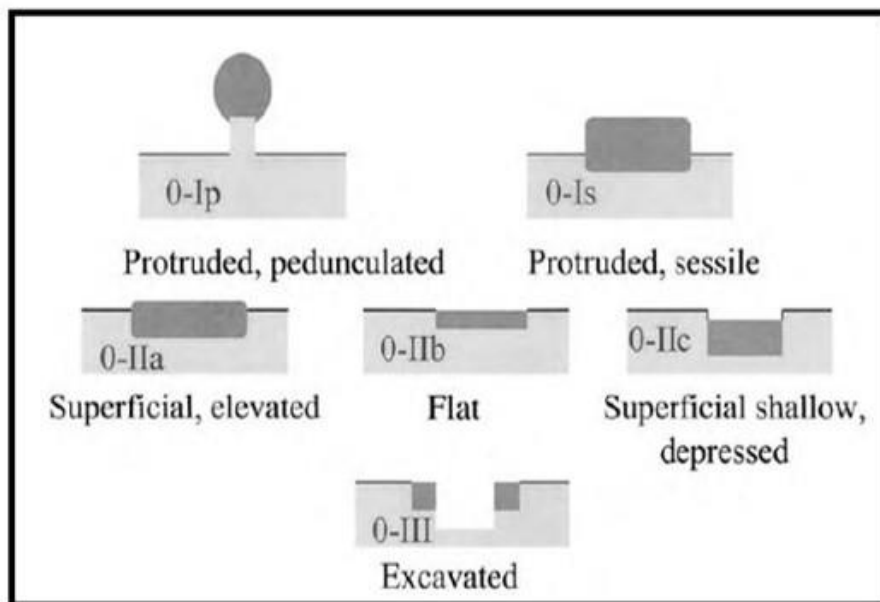


Figura 10. Clasificación de París de las lesiones mucosas endoscópicas. (Tomado de *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;58:S3-43)

Todas las lesiones visibles se resecaron y/o biopsiaron endoscópicamente; en todos los casos, se tomaron también varias biopsias de la mucosa perilesional para descartar

displasia multifocal; asimismo se tomaron varias biopsias de mucosa afecta por la EII para evaluar la actividad histológica de la misma.

### 3.1.6. Análisis histológico

Las lesiones mucosas fueron denominadas según la clasificación modificada de Viena<sup>203</sup> (figura 11), como hiperplasia, displasia de bajo grado (DBG), displasia de alto grado (DAG) o adenocarcinoma, en las áreas afectas por la colitis; se clasificaron como adenomas esporádicos, cuando éstas aparecían en las áreas no afectas de colitis. La actividad inflamatoria se clasificó como inactiva, leve, moderada o grave según el índice de actividad histológica simplificado de Geboes<sup>204</sup> (tabla 9).

1. Negativo para neoplasia/displasia.
2. Indefinido para neoplasia/displasia.
3. Neoplasia no invasiva de bajo grado (displasia/adenoma de bajo grado).
4. Neoplasia no invasiva de alto grado.
  - 4.1. Displasia/adenoma de alto grado.
  - 4.2. Carcinoma no invasivo (carcinoma in situ).
  - 4.3. Sospechoso de carcinoma invasivo
5. Neoplasia invasiva.
  - 5.1. Carcinoma intramucoso.
  - 5.2. Carcinoma submucoso y transmural.

Figura 11. Clasificación modificada de Viena de las lesiones mucosas.

Tabla 9. Índice de actividad histológica simplificado de Geboes.

Grado 0: No actividad inflamatoria	0.0 Normal 0.1 Presencia de cambios arquitecturales 0.2 Presencia de cambios arquitecturales e infiltrado mononuclear crónico.
Grado 1: células plasmáticas basales	1.0 No incremento 1.1 Incremento leve 1.3 Incremento marcado
Grado 2 <sup>a</sup> : eosinófilos en lámina propia	2.A.0 No incremento 2.A.1 Incremento leve 2.A.2 Incremento marcado
Grado 2B: neutrófilos en lámina propia	2.B.0 No incremento 2.B.1 Incremento leve 2.B.2 Incremento marcado
Grado 3: neutrófilos en el epitelio	3.0 No 3.1 <50% de las criptas 3.1 >50% de las criptas
Grado 4: daño epitelial	4.0 No 4.1 Atenuación marcada 4.2 Probable destrucción de criptas 4.3 Inequívoca destrucción de criptas 4.4 Úlceras o tejido de granulación

## **3.2. COHORTE HISTÓRICA DE CRIBADO DE CCR MEDIANTE BIOPSIAS ALEATORIAS**

### **3.2.1. Criterios de inclusión**

Para la fase retrospectiva del estudio se seleccionó una cohorte de pacientes con EII de larga evolución, a los que se les había realizado una colonoscopia de cribado de CCR, entre junio 2007 y diciembre de 2011 (aproximadamente 10 años antes que los pacientes incluidos en la cohorte prospectiva). Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva de una base de datos de la unidad de EII.

### **3.2.2. Criterios de exclusión**

Se excluyeron a todos los pacientes en los que durante la colonoscopia de cribado no se habían tomado biopsias aleatorias, la preparación del colon no era adecuada o presentaban actividad endoscópica; también se excluyeron los pacientes que habían sido incluidos en la fase prospectiva del estudio.

### **3.2.3. Variables analizadas**

Las variables recogidas fueron las mismas que en la cohorte prospectiva (Anexo 4), excepto el tiempo total de exploración y el tiempo de retirada del endoscopio desde el ciego hasta el margen anal que no estaban disponibles en la base de datos.

### 3.2.4. Evaluación endoscópica

Las colonoscopias fueron realizadas por cinco endoscopistas distintos, todos ellos con más de 15 años de experiencia en endoscopia avanzada. En este periodo de tiempo los endoscopios utilizados fueron endoscopios SD y, el método de cribado fue el de biopsias aleatorias, realizadas sistemáticamente cada 10 cm, en los cuatro cuadrantes de la mucosa colónica; se realizaba la inserción del endoscopio hasta el ciego y en la retirada del colonoscopio desde el ciego hasta el margen anal se iban tomando las biopsias, también se tomaban biopsias adicionales si se observaba alguna lesión macroscópica.

### 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el momento de diseño del estudio no había estudios prospectivos sobre la detección de lesiones neoplásicas con endoscopios de HD mediante DCE ni VCE por lo que decidimos asumir una incidencia de neoplasia del 10%, similar a la descrita en estudios previos que utilizaban DCE en el seguimiento de pacientes con CU de larga evolución<sup>183</sup>; así, calculamos un tamaño muestral para la fase prospectiva de 67 pacientes por grupo, para obtener una diferencia tres veces superior de detección de lesiones con cada técnica, con una potencia estadística del 80% (error beta 0,2, error alfa 0,05). Para la cohorte histórica se recogieron los datos de un número doble de pacientes al de la cohorte prospectiva. Las variables cuantitativas se expresaron con la media y su desviación estándar (DS) y como mediana y su rango intercuartílico 25 a 75% (IQR) y se utilizó la t de student para estimar las diferencias entre los dos grupos; las variables categóricas se expresaron como el número total y la frecuencia (%) y se utilizó como estadístico para estimar diferencias el test exacto de Fisher. Para estimar los efectos de las variables de interés se utilizaron modelos de regresión simple y múltiple, lineales y logísticos. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando se obtuvo una  $p < 0,05$ . El programa estadístico utilizado fue R (versión 3.6).

### **3.4. ASPECTOS ÉTICOS**

Los datos fueron recogidos y analizados de manera anónima y encriptada. El protocolo del estudio se ajustó a los principios de Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación médica del Principado de Asturias (CEImPA) (Nº 17/2018). (Anexo 5). En todos los casos del estudio prospectivo se obtuvo consentimiento informado específico antes de la realización de la colonoscopia de cribado.

## **4. RESULTADOS**





#### **4.1. COMPARACIÓN DE DCE CON VCE EN LA DETECCIÓN DE LESIONES DURANTE COLONOSCOPIAS DE CRIBADO DE CCR EN PACIENTES CON EII**

##### **4.1.1. Características de los pacientes**

Aceptaron participar en el estudio 135 pacientes con EII a quienes se les había indicado una colonoscopia de cribado de CCR. Una vez evaluados los criterios de exclusión, se incluyeron finalmente en el estudio 67 pacientes en el grupo de DCE y 62 pacientes en el grupo de VCE con iSCAN. En la figura 12 se muestra el diagrama de flujo tras la asignación aleatoria de los pacientes a los dos brazos en estudio.

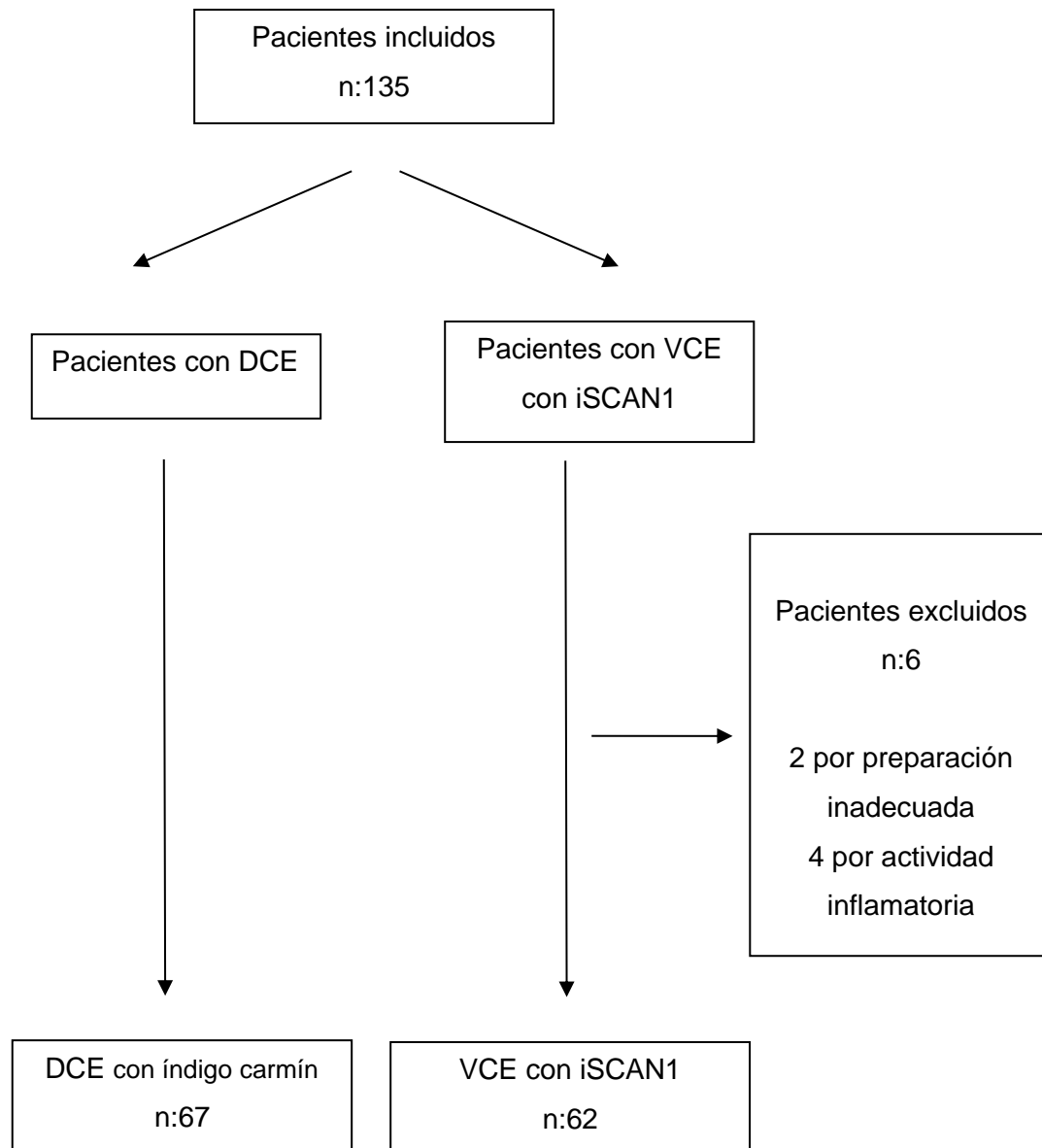


Figura 12. Diagrama de flujo del estudio prospectivo aleatorizado de DCE con índigo carmín frente a VCE con iSCAN1.

Globalmente, 62 pacientes fueron hombres (48%), la edad media en el momento de la inclusión fue de 50,4 años, el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 17,7 años, 7 pacientes (5,4%) presentaban CEP asociada, 9 pacientes (7%) tenían un antecedente familiar de primer grado de CCR (en todos los casos el familiar tenía más de 50 años al diagnóstico del CCR), 13 (10,1%) tenían historia previa de adenomas de colon resecados, 4 pacientes (3,1%) tenían historia previa de displasia, 69 (53,5%) presentaban más del 50% de la superficie de la mucosa del colon afecta por la EII; en cuanto al tipo de EII, 53 pacientes (41%) presentaban una CU extensa (15 de ellos con pancolitis), 51 (40%) una CU izquierda, 10 (7,8%) una EC de colon y 15 (12%) una EC ileo-colónica.

En la tabla 10 se muestran las características clínicas y demográficas de los dos grupos de pacientes una vez realizada la aleatorización a DCE y a VCE; no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 10. Características demográficas y clínicas en el momento de la colonoscopia de cribado de los dos grupos de pacientes en el estudio prospectivo.

	<b>DCE</b> <b>(n=67)</b>	<b>VCE</b> <b>(n=62)</b>	<b>Valor</b> <b>p</b>
<b>Edad, años <math>\pm</math> DE</b>	49,5 $\pm$ 14	51,3 $\pm$ 12	0,4
<b>Hombres, n<sup>o</sup> (%)</b>	31 (46%)	31(50%)	0,7
<b>Tiempo evolución de la EII, años, media <math>\pm</math> DE</b>	18,1 $\pm$ 9,7	17,3 $\pm$ 8,8	0,6
<b>CEP, n<sup>o</sup> (%)</b>	4 (6%)	3 (4,8%)	1
<b>Antecedentes familiares de CCR, n<sup>o</sup> (%)</b>	4 (6%)	5 (8,1%)	0,7
<b>Antecedentes personales de adenomas, n<sup>o</sup> (%)</b>	8 (12%)	5 (8,1%)	0,6
<b>Historia personal de displasia de colon, n<sup>o</sup> (%)</b>	2 (3%)	2 (3,2%)	0,9
<b>&gt;50% de la mucosa de colon afecta, n<sup>o</sup> (%)</b>	38 (57%)	31 (50%)	0,5
<b>CU extensa, n<sup>o</sup> (%)</b>	30 (45%)	23 (37%)	0,5
<b>CU izquierda, n<sup>o</sup> (%)</b>	25 (37%)	26 (42%)	0,7
<b>EC de colon</b>	5 (7,5%)	5 (8,1%)	1
<b>EC ileo-colónico</b>	7 (10%)	8 (13%)	0,8
<b>Tratamiento actual de la EII, n<sup>o</sup> (%):</b>			
<b>- mesalazina</b>	47 (70%)	50 (81%)	0,2
<b>- inmunomoduladores</b>	23 (34%)	12 (19%)	0,07
<b>- biológicos</b>	11 (16%)	8 (13%)	0,6
<b>- sin tratamiento</b>	5 (7,5%)	5 (8,1%)	1

DCE: cromoendoscopia con colorante; VCE: cromoendoscopia virtual; DE: desviación estándar; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CEP: colangitis esclerosante primaria; CCR: cáncer colorrectal; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

La mayoría de los pacientes presentaban un índice de actividad endoscópico de 0; así, 80 pacientes con CU (77%), tenían un índice de Mayo endoscópico 0 y 24 (23%) un índice 1; entre los pacientes con EC, 21 (84%) tenían un SES-CD 0, 1 (4%) SES-CD 1, 1 (4%) SES-CD 2 y 2 pacientes (8%) presentaban un SES-CD 3. Cuando analizamos la actividad histológica en las biopsias de la mucosa de colon afecta por la EII, 100 pacientes (78%) no presentaban actividad inflamatoria y 29 (22%) presentaban actividad

leve. En 39 pacientes (30%) se encontraron pólipos postinflamatorios en la colonoscopia.

#### 4.1.2. Tasa de detección de lesiones con DCE y con VCE

En total se detectaron 28 lesiones (22%) en 24 pacientes, 15 en el grupo de DCE (22%) y 13 en el grupo de VCE (21%) sin diferencias significativas entre los dos grupos ( $p=1$ ). En el estudio histológico, 9 lesiones resultaron ser hiperplasias, 9 adenomas y 10 displasias de bajo grado (DBG); en la tabla 11 se muestra la distribución de las lesiones según la técnica de cribado realizada.

Tabla 11. Lesiones detectadas durante la colonoscopia según la técnica de cribado realizada.

	<b>DCE (índigo carmín)</b> (n=67)	<b>VCE (i SCAN 1)</b> (n=62)
<b>Hiperplasia, n(%)</b>	3 (4,5%)	6 (9,7%)
<b>DBG, n(%)</b>	7 (10,4%)	3 (4,8%)
<b>Adenoma, n(%)</b>	5 (7,5%)	4 (6,5%)

DCE: cromoendoscopia con colorante; VCE: cromoendoscopia virtual; DBG: displasia de bajo grado.

Si analizamos exclusivamente las lesiones neoplásicas (adenomas y DBG), se detectaron en total 19 lesiones (15%), 12 en el grupo de DCE (18%) y 7 en el grupo de VCE (11%), sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $p=0,2$ ). En 16 pacientes se detectó al menos una lesión neoplásica, 9 en el grupo de DCE (13%) y 7 en el grupo de VCE (11%), también sin diferencias significativas entre los dos métodos de cribado ( $p=0,9$ ). Si analizamos exclusivamente a los pacientes con CU,

encontramos 10 lesiones neoplásicas en el grupo de DCE (18%) y 5 lesiones en el grupo de VCE (10%), sin diferencias significativas entre los dos grupos ( $p=0,2$ ).

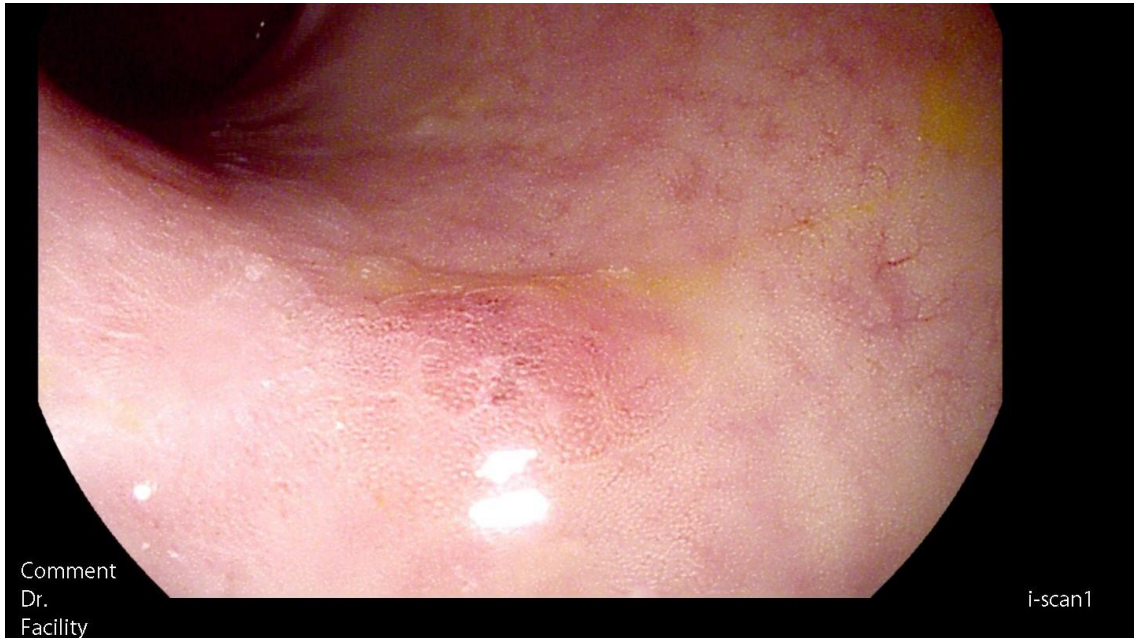


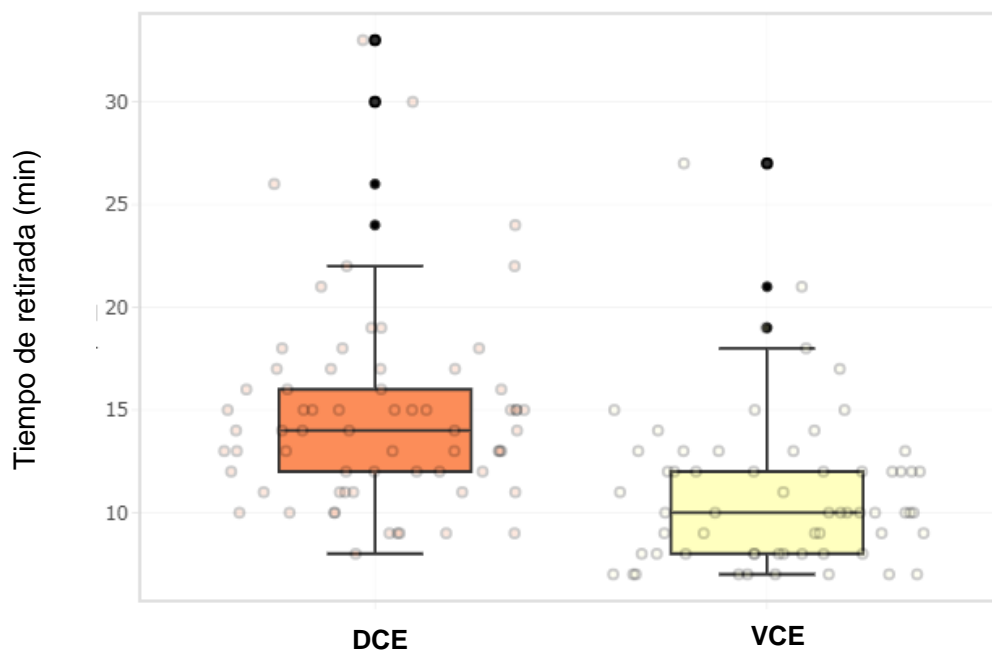
Figura 13. Displasia de bajo grado vista con VCE (iSCAN 1).

#### 4.1.3. Características de las lesiones detectadas

El tamaño medio de las lesiones fue de  $4,3 \pm 2$  mm. En cuanto a la morfología de las lesiones displásicas, 4 fueron polipoides (Is de la clasificación de París) y 6 no polipoides, de las cuales 4 fueron plano elevadas (IIa de la clasificación de París) y 2 completamente planas (IIb de la clasificación de París). De la morfología de los adenomas 6 resultaron ser plano elevados (IIa), 2 sésiles (Is) y 1 pediculado (Ip). Todas las lesiones fueron resecadas de forma completa mediante endoscopia, y todas las biopsias de la mucosa perilesional dieron resultado negativo para displasia.

#### 4.1.4. Tiempo de exploración con DCE y VCE

Cuando analizamos el tiempo total de exploración se obtuvo una mediana de 20 minutos (IQR 17-21) en el grupo de DCE y de 15 minutos (IQR 14-21) en el grupo de VCE ( $p < 0,001$ ). En cuanto al tiempo de retirada del colonoscopio desde el ciego, la mediana fue de 14 minutos (IQR 12-15) en el grupo de DCE y de 10 minutos (IQR 8-15) en el grupo de VCE ( $p < 0,001$ ). (Figura 14).



DCE: cromoendoscopia con colorante; VCE: cromoendoscopia virtual.

Figura 14. Diagrama de box-plot del tiempo de retirada en los pacientes a quienes se realizó cribado de cáncer colorrectal mediante cromoendoscopia con colorante o mediante cromoendoscopia virtual

#### **4.1.5. Análisis de variables clínicas y demográficas asociadas a la detección de lesiones neoplásicas**

Se calcularon modelos de regresión para la variable presencia de lesión neoplásica en colon, ajustando por el resto de variables analizadas en el estudio (tabla 12). Solamente la edad en el momento del cribado demostró ser un factor de riesgo independiente para tener lesiones neoplásicas en la colonoscopia (odds ratio [OR] 1,07, intervalo de confianza [IC] 95% 1,02-1,14,  $p=0,01$ ). Ni el tiempo de evolución de la EII (OR 1, IC 95% 0,94-1,06,  $p=0,9$ ), ni su extensión (OR 0,87, IC 95% 0,25-2,95,  $p=0,8$ ), ni la presencia de pólipos postinflamatorios (OR 1,28 IC 95% 0,45-3,45,  $p=0,6$ ), ni tener una CEP (OR 0,67, IC 95% 0,03-5,96,  $p=0,7$ ), ni los antecedentes familiares de primer grado de CCR (OR 5,01, IC 95% 0,8-26,79,  $p=0,06$ ), ni la historia personal previa de adenomas de colon (OR 0,74, IC 95% 0,11-3,72,  $p=0,7$ ), se asociaron con la presencia de lesiones neoplásicas en la colonoscopia. También se analizaron en este modelo los distintos tratamientos que recibían los pacientes y tampoco se asociaron con la presencia de lesiones neoplásicas en el colon; así, recibir tratamiento con mesalazina tenía una OR de 2,55 (IC 95% 0,43-22,76,  $p=0,3$ ), tomar inmunomoduladores tenía una OR de 2,57 (IC 95% 0,5-13,4,  $p=0,2$ ) y estar bajo tratamiento con terapia biológica tenía una OR de 0,37 (IC 95% 0,02-2,85,  $p=0,4$ ).



Tabla 12. Modelo de regresión para la variable presencia de lesiones neoplásicas en colon en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal a quienes se realizó una colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad en el cribado</b>	1,07	1,02-1,14	0,01
<b>Tiempo de evolución de la EII</b>	1	0,94-1,06	0,9
<b>Extensión de la EII</b>	0,87	0,25-2,95	0,8
<b>Pólipos postinflamatorios</b>	1,28	0,45-3,45	0,6
<b>CEP asociada</b>	0,67	0,03-5,96	0,7
<b>Antecedentes familiares de CCR</b>	5,01	0,8-26,79	0,06
<b>Antecedentes personales de adenomas</b>	0,74	0,11-3,72	0,7
<b>Tratamiento con Mesalazina</b>	2,55	0,43-22,76	0,3
<b>Tratamiento con Inmunomoduladores</b>	2,57	0,5-13,4	0,2
<b>Tratamiento con Biológicos</b>	0,37	0,02-2,85	0,4

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CEP: colangitis esclerosante primaria; CCR: cáncer colorrectal

## 4.2. DETECCIÓN DE LESIONES DURANTE LA COLONOSCOPIA DE CRIBADO DE CCR EN PACIENTES CON EII USANDO BIOPSIAS ALEATORIAS

### 4.2.1. Características de los pacientes

En la cohorte histórica se incluyeron 282 pacientes con EII a quienes se les realizó una colonoscopia de cribado de CCR con la práctica de biopsias aleatorias de la mucosa del colon, en los cuatro cuadrantes, cada 10 cm. Una vez evaluados los criterios de exclusión, se incluyeron finalmente en el estudio 260 pacientes. En la figura 15 se muestra el diagrama de flujo del estudio de cribado en la cohorte histórica.

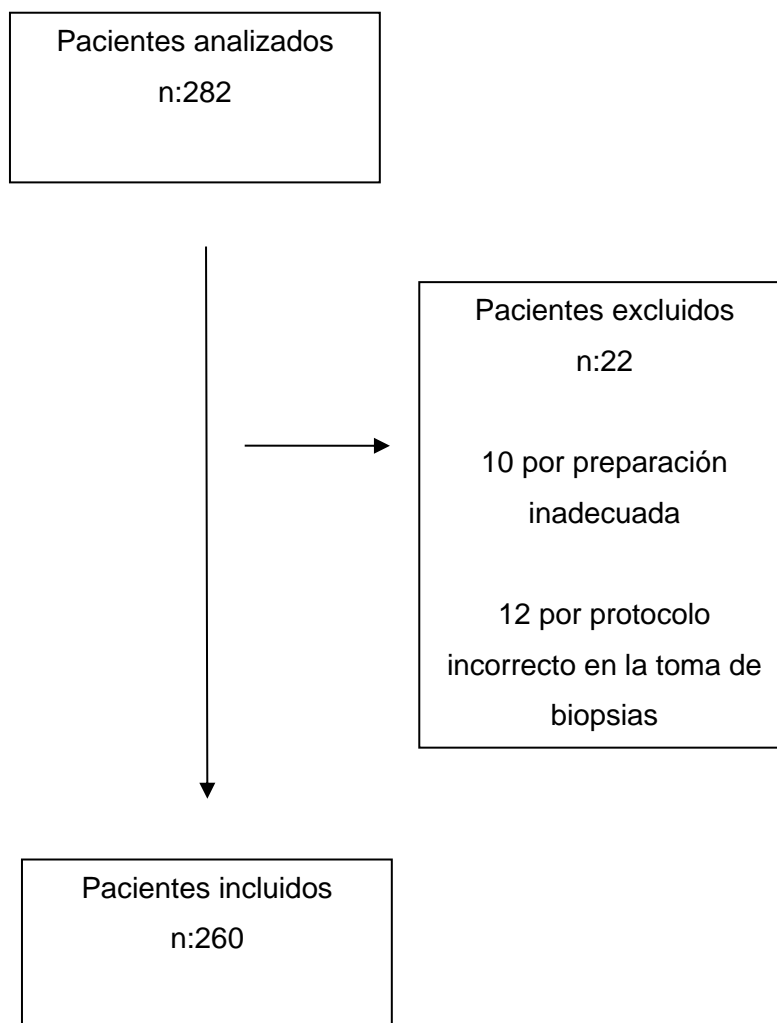


Figura 15. Diagrama de flujo del estudio de cribado en la cohorte histórica.

Globalmente, 124 pacientes fueron hombres (48%), la media de edad en el momento de realizar la colonoscopia fue de 48,8 años, el tiempo medio de evolución de la EII fue de 14,3 años, 3 pacientes (1,2%) presentaban CEP asociada, 26 pacientes (10%) tenían un antecedente familiar de primer grado de CCR (solamente en 2 de ellos la edad del familiar era menor de 50 años en el momento del diagnóstico del CCR), 12 (4,6%) tenían historia previa de adenomas resecaados, y un paciente (0,4%) tenía historia previa de displasia. 156 pacientes (60%) presentaban más del 50% de la superficie de la mucosa

del colon afecta por la EII; en cuanto al tipo de EII, 139 pacientes (53%) presentaban una CU extensa (60 de ellos con pancolitis), 91 (35%) una CU izquierda, 9 (3,4%) una EC de colon y 21 (8,1%) una EC ileo-colónica.

En la tabla 13 se comparan las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en la serie prospectiva (CE) y de la cohorte histórica (biopsias aleatorias). El tiempo de evolución de la EII, la asociación con CEP, el antecedente personal de displasia y el uso actual de biológicos fueron mayores o más frecuentes en la cohorte prospectiva de CE; sin embargo, la presencia de CU extensa y el uso actual de mesalazina fueron más frecuentes en la cohorte histórica. En cuanto a los antecedentes personales de adenomas se encontraron 34 adenomas en 25 pacientes, el tamaño medio fue de 4,5 mm (rango 2-8) y todos resultaron adenomas no avanzados en el análisis histológico.

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la serie prospectiva (cromoendoscopia) y de la cohorte histórica (biopsias aleatorias).

	<b>Grupo CE (n=129)</b>	<b>Grupo biopsias aleatorias (n=260)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad, años <math>\pm</math> DE</b>	50,4 $\pm$ 13	48,8 $\pm$ 13	0,2
<b>Hombres, n° (%)</b>	62 (48%)	124 (48%)	1
<b>Tiempo evolución de la EII, años, media <math>\pm</math> DE</b>	17,7 $\pm$ 9	14,3 $\pm$ 7	<0,001
<b>CEP asociada, n° (%)</b>	7 (5,4%)	3 (1,2%)	0,02
<b>Antecedentes familiares de CCR, n° (%)</b>	9 (7%)	27 (10,4%)	0,3
<b>Antecedentes personales de adenomas, n° (%)</b>	13 (10,1%)	12 (4,6%)	0,05
<b>Historia personal de displasia, n° (%)</b>	4 (3,1%)	1(0,4%)	0,04
<b>&gt;50% de la mucosa de colon afecta, n° (%)</b>	69 (53%)	156 (60%)	0,2
<b>CU extensa, n° (%)</b>	53 (41%)	139 (53%)	0,02
<b>CU izquierda, n° (%)</b>	51 (40%)	91 (35%)	0,4
<b>EC de colon</b>	10 (7,8%)	9 (3,4%)	0,2
<b>EC ileo-cólico</b>	15 (12%)	21 (8,1%)	0,2
<b>Tratamiento actual de la EII, n° (%):</b>			
- mesalazina	97 (75%)	236 (91%)	<0,001
- inmunomoduladores	35 (27%)	80 (31%)	0,4
- biológicos	19 (15%)	4 (1,5%)	<0,001
- sin tratamiento	10 (7,8%)	13 (5%)	0,4

CE: cromoendoscopia; DE: desviación estándar; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CEP; colangitis esclerosante primaria; CCR: cáncer colorrectal; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

La mayoría de los pacientes presentaban un índice de actividad endoscópico de 0; así, 205 pacientes con CU (89,1%), tenían un índice de Mayo endoscópico 0 y 25 (10,9%) un índice 1; entre los pacientes con EC, 29 (97%) tenían un SES-CD 0 y 1 paciente (3,3%) presentaba un SES-CD 3. Cuando analizamos la actividad histológica en las biopsias de mucosa afecta, 239 pacientes (92%) no presentaban actividad inflamatoria y 21 (8,1%) presentaban actividad leve. En 68 pacientes (26%) se encontraron pólipos postinflamatorios en la colonoscopia.

#### 4.2.2. Tasa de detección de lesiones con biopsias aleatorias de la mucosa del colon

En total se detectaron 29 lesiones (11%) en 27 pacientes. En el estudio histológico, 10 lesiones resultaron ser hiperplasias, 11 adenomas y 8 DBG; cuando comparamos el porcentaje de detección de lesiones de la serie de CE (colorante y virtual) (22%) con la de la serie histórica realizada con biopsias aleatorias (11%), la diferencia resulta estadísticamente significativa a favor de la CE ( $p=0,01$ ). En la tabla 14 se muestra la distribución de las lesiones según la técnica de cribado realizada.

Tabla 14. Lesiones detectadas durante la colonoscopia según la técnica de cribado realizada.

	<b>Grupo CE</b> (n=129)	<b>Grupo biopsias aleatorias</b> (n=260)
<b>Hiperplasia</b>	9 (7%)	10 (3,9%)
<b>DBG</b>	10 (7,8%)	8 (3,1%)
<b>Adenoma</b>	9 (7%)	11 (4,2%)

CE: cromoendoscopia; DBG: displasia de bajo grado.

En total, en la cohorte histórica se detectaron 19 lesiones neoplásicas (7,3%) en 17 pacientes. En el estudio histológico, 11 lesiones fueron adenomas y 8 DBG.

Cuando comparamos el porcentaje de detección de lesiones neoplásicas de la serie de CE (DCE y VCE), con la de la serie de biopsias aleatorias, observamos diferencias estadísticamente significativas a favor de la CE: 19 lesiones en 129 pacientes (15%) versus 19 lesiones en 260 pacientes (7,3%) ( $p=0,02$ ).

#### 4.2.3. Características de las lesiones

El tamaño medio de las lesiones fue de  $4,6 \pm 2$  mm. En cuanto a la morfología de las lesiones, 9 de los adenomas presentaban una morfología sésil (Is de la clasificación de París) y 2 morfología plano elevada (IIa de la clasificación de París). De las displasias 7 resultaron displasia polipoide (Is de la clasificación de París) y una displasia no polipoide (IIb de la clasificación de París). 17 lesiones fueron resecables endoscópicamente y 2 no resecables.

#### 4.2.4. Análisis de variables clínicas y demográficas asociadas a la detección de lesiones neoplásicas en la cohorte histórica

Se calcularon también modelos de regresión en la serie histórica para la variable presencia de lesión neoplásica en colon ajustando por el resto de variables analizadas en el estudio (tabla 15) y, tanto, tener historia personal previa de adenomas (OR 7,98, IC 95% 1,61-39,41,  $p=0,01$ ), como estar bajo tratamiento con mesalazina (OR 48,95, IC 95% 5,54-432,37,  $p<0,001$ ), o estar recibiendo tratamiento con inmunomoduladores (OR de 3,78 IC 95% 1,27-11,26,  $p=0,02$ ) demostraron ser factores de riesgo independiente para tener lesiones neoplásicas en la colonoscopia. Ni la edad (OR 1,02, IC 95% 0,98-1,07,  $p=0,3$ ), ni el tiempo de evolución de la EII (OR 0,98, IC 95% 0,9-1,06,  $p=0,6$ ), ni su extensión (OR 0,46, IC 95% 0,14-1,56,  $p=0,2$ ), ni la presencia de pólipos postinflamatorios (OR 1,07 IC 95% 0,28-4,14,  $p=0,9$ ), ni tener antecedentes familiares de primer grado de CCR (OR 2,88, IC 95% 0,75-11,14,  $p=0,1$ ) se asociaron con la presencia de lesiones neoplásicas en la colonoscopia.

Tabla 15. Modelo de regresión para la variable presencia de lesiones neoplásicas en colon en la serie histórica.

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad en el cribado</b>	1,02	0,98-1,07	0,3
<b>Tiempo de evolución de la EII</b>	0,98	0,9-1,06	0,6
<b>Extensión de la EII</b>	0,46	0,14-1,56	0,2
<b>Pólipos postinflamatorios</b>	1,07	0,28-4,14	0,9
<b>Antecedentes familiares de CCR</b>	2,88	0,75-11,14	0,1
<b>Antecedentes personales de adenomas</b>	7,98	1,61-39,41	0,01
<b>Tratamiento con Mesalazina</b>	48,95	5,54-432,37	<0,001
<b>Tratamiento con Inmunomoduladores</b>	3,78	1,27-11,26	0,02

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CCR: cáncer colorrectal

#### 4.2.5. Desarrollo de CCR tras la colonoscopia de cribado

Dos pacientes (0,8%) de la cohorte histórica desarrollaron CCR en el seguimiento (0,8%). Los dos pacientes fueron diagnosticados 8 años después de la colonoscopia de cribado incluida en el estudio, la cual no había mostrado lesiones. Un paciente fue diagnosticado de CCR en la tercera colonoscopia de seguimiento tras la basal, la cual había sido indicada como prueba de cribado de CCR; el estadiaje del tumor fue T2 N0 M0, y el paciente falleció por un síndrome coronario agudo tres años después de la intervención del CCR. El segundo paciente fue diagnosticado de CCR en la segunda colonoscopia de seguimiento, la cual también fue indicada como cribado; el estadiaje tumoral fue T1 N0 M0 y actualmente sigue vivo tras seis años de la cirugía.

#### **4.3. ANÁLISIS DE VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS ASOCIADAS A LA DETECCIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS EN EL TOTAL DE LA SERIE PROSPECTIVA MÁS LA COHORTE HISTÓRICA**

Se calcularon también modelos de regresión en el total de pacientes de la serie, para la variable presencia de lesión neoplásica en colon ajustando por el resto de variables analizadas en el estudio (tabla 16) y, tanto la edad (OR 1,04, IC 95% 1,01-1,07,  $p=0,02$ ), como tener antecedentes familiares de primer grado de CCR (OR 3,01, IC 95% 1,04-8,68,  $p=0,04$ ) y estar bajo tratamiento con inmunomoduladores (OR de 2,84 IC 95% 01,13-7,12,  $p=0,03$ ) demostraron ser factores de riesgo independiente para tener lesiones neoplásicas en la colonoscopia. Ni el tiempo de evolución de la EII (OR 1, IC 95% 0,95-1,05,  $p=0,9$ ), ni su extensión (OR 0,57, IC 95% 0,24-1,35,  $p=0,2$ ), ni la presencia de pólipos postinflamatorios (OR 0,79 IC 95% 0,28-2,22,  $p=0,7$ ), ni tener una CEP (OR 3,09, IC 95% 0,29-33,17,  $p=0,4$ ), ni la historia personal previa de adenomas de colon (OR 2,72, IC 95% 0,88-8,39,  $p=0,08$ ), ni recibir tratamiento con mesalazina (OR de 1,99, IC 95% 0,58-6,85,  $p=0,3$ ) o con terapia biológica (OR de 0,62, IC 95% 0,04-8,99,  $p=0,7$ ) se asociaron con la presencia de lesiones neoplásicas en la colonoscopia.



Tabla 16. Modelo de regresión para la variable presencia de lesiones neoplásicas en colon en el total de la serie estudiada (prospectiva e histórica).

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b><i>Edad en el cribado</i></b>	1,04	1,01-1,07	0,02
<b><i>Tiempo de evolución de la EII</i></b>	1	0,95-1,05	0,9
<b><i>Extensión de la EII</i></b>	0,57	0,24-1,35	0,2
<b><i>Pólipos postinflamatorios</i></b>	0,79	0,28-2,22	0,7
<b><i>CEP asociada</i></b>	3,09	0,29-33,17	0,4
<b><i>Antecedentes familiares de CCR</i></b>	3,01	1,04-8,68	0,04
<b><i>Antecedentes personales de adenomas</i></b>	2,72	0,88-8,39	0,08
<b><i>Tratamiento con Mesalazina</i></b>	1,99	0,58-6,85	0,3
<b><i>Tratamiento con Inmunomoduladores</i></b>	2,84	1,13-7,12	0,03
<b><i>Tratamiento con Biológicos</i></b>	0,62	0,04-8,99	0,7

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CEP: colangitis esclerosante primaria; CCR: cáncer colorrectal



# **5. DISCUSIÓN**



## 5.1. DCE COMPARADA CON VCE

En la parte prospectiva y aleatorizada del presente estudio de investigación; no encontramos diferencias significativas en las tasas de detección de lesiones neoplásicas en el colon, cuando se comparó la DCE con la VCE con iSCAN, en pacientes con EII de larga evolución. El único estudio prospectivo y aleatorizado, del que tenemos conocimiento, que empleó el mismo método de VCE que el nuestro (iSCAN)<sup>193</sup> tampoco demostró diferencias con la DCE en la tasa de detección de lesiones; igualmente, un estudio retrospectivo y con un tamaño muestral pequeño (54 pacientes con VCE y 24 con DCE), tampoco encontró diferencias entre las dos técnicas en la tasa de detección de lesiones neoplásicas<sup>205</sup>. Cuando se han utilizado otros métodos de VCE (NBI y FICE) no se han encontrado diferencias con la DCE en la capacidad de detectar lesiones neoplásicas en el colon, y además en todos estos trabajos la VCE fue técnicamente más sencilla y permitió exploraciones más rápidas<sup>191,193</sup>. En un reciente documento de posicionamiento del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre cribado de displasia en pacientes con EII, se considera, analizando la evidencia científica actual, que el método de elección para el cribado de CCR en pacientes con EII de larga evolución o con alto riesgo de CCR debe seguir siendo la DCE<sup>206</sup>.

El porcentaje de lesiones neoplásicas detectadas en el presente trabajo (15%), aunque similar al comunicado en el estudio de VCE con FICE (15%)<sup>192</sup>, es inferior al encontrado en los estudios de VCE con NBI y con iSCAN (34-40%)<sup>191,193</sup>; asimismo, la gravedad de las lesiones (ninguna displasia de alto grado ni adenocarcinoma) ha sido baja. La explicación de estas diferencias en los resultados podría ser la existencia de distintas características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en los estudios. Alguna serie, al igual que la nuestra, incluye pacientes con CU y EC<sup>193</sup>, mientras que otras sólo incluyen pacientes con CU<sup>189</sup>; el porcentaje de pacientes con CEP en nuestra serie es

inferior al de otros estudios (5% vs 10-13%)<sup>191,193</sup>, al igual que el porcentaje de pacientes con pancolitis (12% vs 29-57%)<sup>191,193</sup>. Hay que destacar que nuestro estudio fue llevado a cabo entre los años 2018 y 2019, mientras que otros, con mayor detección de lesiones neoplásicas, se desarrollaron hasta 10 años antes (2008-2013)<sup>190</sup>; un metaanálisis demostró que la incidencia de CCR en pacientes con CU ha disminuido de forma mantenida en las últimas cinco décadas, lo cual puede explicar diferencias en la detección de lesiones neoplásicas entre trabajos llevados a cabo en distintos períodos de tiempo<sup>163</sup>; probablemente, esta disminución del riesgo de neoplasias de colon se deba a las mejoras en el tratamiento de los pacientes con EII, al cambio del objetivo terapéutico de conseguir el control clínico hacia la consecución de la remisión endoscópica, y a la mayor adherencia a los programas de cribado de CCR en pacientes con EII. Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían realizada al menos una colonoscopia previa, y la mayoría llevaban varios años en el programa de cribado de CCR.

Es de destacar que todas las lesiones neoplásicas detectadas pudieron ser resecadas de forma completa durante la endoscopia, incluyendo seis displasias no polipoideas y seis adenomas plano elevados. El metaanálisis de Wanders<sup>207</sup> mostró que la estrategia de resección endoscópica y seguimiento es segura en el manejo de las lesiones polipoideas detectadas durante las endoscopias de cribado en pacientes con EII. El uso de endoscopios con sistemas de HD, junto con la mejora de las técnicas de resección mucosa endoscópica, permite también extirpar completamente lesiones planas que antes eran remitidas a cirugía. Recientemente, el Global Interventional IBD Group ha propuesto también la estrategia de resección y seguimiento de lesiones neoplásicas planas con márgenes bien definidos<sup>208</sup>.

La toma de biopsias perilesionales es cada vez más discutida; en nuestro estudio no hemos encontrado displasia en ninguna de las biopsias perilesionales. El documento de

posicionamiento de GETECCU de Sicilia y cols., recomienda exéresis de las lesiones sin toma de biopsias perilesionales<sup>206</sup>.

La duración de la colonoscopia de cribado usando VCE con sistema iSCAN 1 es menor que cuando se utiliza DCE, al igual que ocurre en la mayoría de los estudios publicados con otras técnicas de VCE<sup>187,191,192</sup>. Iacucci y cols.<sup>193</sup> no encontraron diferencias en el tiempo de exploración, aunque no especifican el método utilizado para aplicar el colorante. En nuestro estudio inyectamos el colorante a través de una bomba de infusión de líquido ya desde el inicio de la inserción del colonoscopio, lo que ahorra tiempo frente a la aplicación con catéter spray; a pesar de que este método de introducción del colorante permite que la DCE sea más rápida, el tiempo de exploración continúa siendo menor con la VCE.

## **5.2. FACTORES ASOCIADOS CON EL RIESGO DE DETECCIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS EN LA COLONOSCOPIA**

Aunque hemos realizado un análisis de regresión individualizado para la cohorte prospectiva y para la cohorte histórica de factores asociados a la detección de lesiones neoplásicas en el colon, creemos que el pequeño tamaño muestral de ambas cohortes no nos permite interpretar los resultados con total fiabilidad. En la discusión vamos a tratar las variables encontradas al analizar la serie global (prospectiva e histórica). La edad demostró ser un factor de riesgo independiente que se asoció de forma significativa con la presencia de lesiones en el colon; así, a mayor edad existía una mayor probabilidad de presentar lesiones en el colon, lo cual está en concordancia con estudios en población general que demuestran que la incidencia de CCR aumenta progresivamente a partir de los 50 años<sup>209</sup>. La extensión y la duración de la enfermedad, considerados factores de riesgo clásicos para desarrollar CCR en pacientes con EII<sup>175</sup>, no se asociaron en nuestro estudio con la presencia de lesiones en el colon, si bien,

éste no estaba diseñado para demostrar asociación con factores de riesgo de displasia ya conocidos. El hecho de presentar CEP concomitante es un factor de riesgo importante para desarrollar CCR<sup>175</sup>, tampoco hemos podido demostrar esta relación, probablemente debido al bajo número de pacientes con CEP incluidos (sólo 10 pacientes de 389). La relación entre presencia de pólipos postinflamatorios y mayor riesgo de CCR en pacientes con EII es controvertida, con estudios que encuentran una asociación<sup>175</sup>, y otros que no la encuentran<sup>164</sup>; en nuestro caso no pudimos demostrar esta asociación. El documento de posicionamiento de GETECCU de Sicilia y cols., incluye a los pólipos postinflamatorios entre los factores de riesgo para el desarrollo de CCR; por una parte, su presencia traduce una mayor inflamación previa de la mucosa subyacente, y, por otra parte, puede ser complicado el diagnóstico diferencial con los pólipos adenomatosos, por lo que recomienda una exploración minuciosa de la mucosa circundante al pólipo y acortar los intervalos de vigilancia endoscópica<sup>206</sup>. La historia familiar de CCR esporádico también se considera un factor de riesgo de desarrollo de CCR en pacientes con EII, especialmente si el familiar es de primer grado y fue diagnosticado antes de los 50 años<sup>175</sup>; en nuestro caso también hemos podido demostrar esta asociación. En población general tener antecedentes personales de adenomas de colon se consideraba clásicamente un factor de riesgo para el desarrollo de CCR; así la guía de cribado de CCR de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) publicada en el año 2003, recomendaba colonoscopias periódicas en los pacientes con antecedentes personales de adenomas de colon<sup>210</sup>; sin embargo, guías más recientes, como la publicada en 2020 por la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) sobre seguimiento de pólipos de colon, sólo considera que tienen un riesgo aumentado de desarrollar CCR, y por tanto deben realizarse colonoscopias periódicas, aquellos pacientes que tengan antecedentes de al menos 5 adenomas, o si los adenomas se consideran avanzados, es decir son mayores de un cm o presentan displasia de alto grado<sup>211</sup>; en nuestro estudio no pudimos demostrar una asociación entre tener antecedentes personales de adenomas colónicos



y el hallazgo de lesiones neoplásicas en la colonoscopia de cribado, probablemente debido a que los adenomas resecaados en colonoscopias previas en nuestros pacientes eran no avanzados y, por tanto, según el conocimiento actual, no conferían un mayor riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas en el seguimiento.

No encontramos asociación entre estar tomando mesalazina o recibiendo fármacos biológicos y el riesgo de detectar lesiones neoplásicas en la colonoscopia. Respecto a los 5-aminosalicilatos (5-ASA), no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su papel protector del CCR en los pacientes con EII; la evidencia disponible se basa en estudios observacionales, con una amplia heterogeneidad metodológica. Así, Bernstein y cols<sup>212</sup>, en un estudio de base poblacional en la provincia de Manitoba (Canadá) no encontró efecto protector de los 5-ASA en el desarrollo de CCR, al igual que ocurrió con el estudio de Terdiman<sup>213</sup>, que utilizó dos grandes bases de datos administrativas para uso sanitario de USA. Ullman et al<sup>214</sup>, no observó diferencias en la tasa de progresión a neoplasia avanzada cuando analizó el uso de mesalazina en tres cohortes de pacientes, una sin displasia, otra con displasia indefinida y una tercera con displasia de bajo grado. Sin embargo, otros estudios sí encontraron un papel protector del uso de 5-ASA; así, Velayos et al<sup>215</sup> y Rubin et al<sup>216</sup> mostraron una disminución del riesgo de desarrollar CCR o neoplasia avanzada en dos estudios casos-contróles diseñados para evaluar el efecto de los 5-ASA. Sí disponemos de un número importante de metaanálisis sobre este tema, los cuales, en general, muestran un efecto protector para el desarrollo de neoplasia de colon. Así, Velayos et al publicaron en 2005 un metaanálisis y revisión sistemática<sup>217</sup>, que incluía 9 estudios (3 de cohortes y 6 de casos-contróles), y encontraron un efecto protector de los 5-ASA en el desarrollo de CCR, y que este efecto era dosis-dependiente; Zhao et al en 2014<sup>218</sup>, en su metaanálisis de 17 estudios de pacientes con CU, también demostraron efecto protector de los 5-ASA para el desarrollo de lesiones neoplásicas en el colon; por otra parte, Nguyen et al<sup>219</sup> en su metaanálisis del 2012, encontraron un efecto protector de los 5-ASA, sólo en los

estudios de base hospitalaria, pero no en aquellos que tenían base poblacional; en el año 2015, O'Connor et al publicaron un metaanálisis<sup>220</sup> donde mostraron disminución del riesgo de desarrollar CCR en pacientes con EII que están bajo tratamiento con mesalazina a dosis superiores a 1,2 g/día, y, finalmente, la más reciente y completa revisión sistemática y metanálisis (incluye 31 estudios observacionales entre 1994 y 2016, con 2137 casos de neoplasias, de las cuales 7% eran CCR), llevado a cabo por Bonovas et al<sup>221</sup> encontró efecto protector de los 5-ASA sobre el desarrollo de CCR y displasia en la CU, pero no en la EC; este efecto protector ocurría sólo con la mesalazina (no con la sulfasalazina) y era un efecto dosis-dependiente. Con respecto a los fármacos biológicos, no tenemos datos en la literatura sobre su posible efecto en la prevención del CCR, aunque dado el importante papel que juegan en el control óptimo de la actividad inflamatoria parece plausible que pudieran disminuir este riesgo.

Con respecto a los inmunomoduladores, los resultados publicados son discordantes; así el metaanálisis de Jess et al<sup>222</sup>, no encontró una disminución significativa del riesgo de desarrollar displasia o CCR en pacientes tratados con tiopurinas para el control de la EII, mientras que, Gordillo et al<sup>223</sup>, en un estudio llevado a cabo con pacientes españoles con CU incluidos en la base de datos ENEIDA, sí observaron una disminución de la incidencia de CCR en relación con el uso de tiopurinas; aunque estos fármacos no parecen tener efecto sobre la carcinogénesis gastrointestinal, su papel en el control de la actividad inflamatoria en pacientes con EII, podría tener un efecto beneficioso en la prevención del CCR. Nuestro estudio demostró un mayor riesgo de presentar lesiones neoplásicas en la colonoscopia de cribado en los pacientes que recibían tratamiento con fármacos inmunomoduladores; una explicación a esta asociación podría ser que el uso de inmunomoduladores sea en realidad un “marcador indirecto” de otras variables asociadas a un mayor riesgo de neoplasia; así, el porcentaje de pólipos postinflamatorios es mayor entre los pacientes que recibieron inmunomoduladores, lo cual podría indicar que estos pacientes habían presentado una enfermedad con mayor

actividad, siendo conocida la relación entre actividad inflamatoria mantenida y el desarrollo de displasia<sup>169</sup>.

### **5.3. COMPARACIÓN DE CE CON COLONOSCOPIA CON BIOPSIAS ALEATORIAS EN EL CRIBADO DE CCR EN PACIENTES CON EII**

Las cohortes histórica y prospectiva presentan diferencias en algunas características clínicas y demográficas que impiden una comparación directa de la tasa de detección de lesiones neoplásicas del cribado con CE y con biopsias aleatorias. En el grupo de cribado con CE la duración de la EII y el porcentaje de CEP asociada y de antecedentes de displasia eran mayores que en el grupo de cribado con biopsias aleatorias; esto podría indicar un mayor riesgo de aparición de lesiones neoplásicas; sin embargo, el porcentaje de pacientes con CU extensa en el grupo de CE era menor, lo que podría asociarse a un riesgo menor de lesiones. No fue posible homogeneizar estas diferencias con herramientas estadísticas, debido al bajo porcentaje de lesiones detectadas en la cohorte histórica. Teniendo en cuenta esta limitación, nuestro trabajo muestra que la tasa de detección de lesiones neoplásicas durante la colonoscopia de cribado en la cohorte prospectiva, realizada con CE, fue mayor que la tasa de detección de lesiones neoplásicas en la cohorte histórica, mediante biopsias aleatorias (15% vs 7,3%, respectivamente). El estudio previo de Matsumoto et al<sup>224</sup>, demostró una mayor sensibilidad para detectar displasia de la CE frente a la endoscopia convencional con múltiples biopsias (86% vs 38%, respectivamente) con una especificidad similar entre ambas (91% vs 89%), respectivamente; otro estudio más reciente<sup>225</sup> también mostró una mayor detección de lesiones displásicas con CE (8,4%) que con la colonoscopia con luz blanca y biopsias aleatorias (4%); el estudio de Marion et al<sup>226</sup>, publicado en 2016, también muestra una diferencia significativa a favor de la CE, habiéndose detectado 27 lesiones displásicas con CE y 17 con colonoscopia convencional con biopsias (11 con biopsias dirigidas a lesiones visibles en la colonoscopia y 6 con biopsias

aleatorias). Por tanto, nuestros resultados son concordantes con los publicados hasta ahora en cuanto a la mayor capacidad diagnóstica de displasia de la CE que de las biopsias aleatorias en las colonoscopias de cribado en pacientes con EII y con las recomendaciones del documento de posicionamiento de GETECCU de Sicilia y cols.<sup>206</sup>.

#### **5.4. DETECCIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS EN COLONOSCOPIAS DE CRIBADO DE CCR EN PACIENTES CON EII UTILIZANDO LUZ BLANCA**

El trabajo de Deepak<sup>227</sup>, publicado en 2016, detectó con DCE 34 nuevas lesiones displásicas que no habían sido detectadas con colonoscopia con luz blanca HD; un metaanálisis, publicado en 2013, sobre vigilancia de CCR en EII de larga evolución indica que la DCE detecta un 7% más de lesiones con displasia frente a la colonoscopia con luz blanca convencional<sup>228</sup>, sin embargo estudios más recientes, que utilizan endoscopia con luz blanca HD comparada con DCE con colorante y VCE, muestran que la luz blanca HD podría ser una alternativa tanto a la DCE como a la VCE<sup>193,196</sup> en la detección de lesiones neoplásicas en pacientes con EII de larga evolución. Son necesarios más estudios comparativos, que permitan conocer si hay diferencias entre ambos tipos de exploración en la capacidad de detectar displasia.

#### **5.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

Las principales limitaciones de nuestro estudio prospectivo son que cada paciente era su propio control, y no tenemos un *gold-standard* para la detección de lesiones; también como limitación, hemos de señalar, que no se incluyó un tercer brazo comparador en el estudio prospectivo, que incluyese pacientes en los que se utilizase endoscopia de luz blanca con HD, que podría no ser inferior a la DCE y a la VCE en la detección de lesiones neoplásicas en pacientes con EII de larga evolución<sup>193,196</sup>. Otra limitación, es que el estudio no fue planificado con un diseño de no inferioridad, por lo que no podemos

concluir que la DCE y la VCE son técnicas equivalentes; también debemos destacar que, aunque no hemos encontrado diferencias significativas, podría haber un error de tipo 2, por lo que son necesarios estudios de mayor tamaño muestral para confirmar nuestros resultados. También debemos señalar como limitación que las cohortes histórica y prospectiva no eran totalmente homogéneas en cuanto a sus características clínicas y demográficas y que el diseño del estudio no estaba preparado para buscar factores de riesgo asociados a la presencia de lesiones neoplásicas.

Finalmente, señalaremos como fortalezas, el carácter prospectivo y aleatorizado del diseño del estudio y que todas las endoscopias fueron realizadas por un solo endoscopista, lo que elimina el posible sesgo interobservador de la técnica; hay que tener en cuenta que, en este caso, se trata de un endoscopista con amplia experiencia, tanto en DCE como en VCE; no obstante, un estudio multicéntrico español no demostró diferencias significativas en la tasa de detección de lesiones con VCE utilizando NBI entre endoscopistas expertos y no expertos en la técnica, lo que sugeriría que la curva de aprendizaje de la VCE no es muy acusada<sup>229</sup>, creemos que es necesario realizar estudios multicéntricos, con varios endoscopistas, que corroboren nuestros resultados.



## **6. CONCLUSIONES**





1. En pacientes con EII de larga evolución a quienes se realiza colonoscopia de cribado de CCR, no hemos podido demostrar diferencias significativas en la tasa de detección de lesiones neoplásicas en el colon cuando comparamos la DCE con índigo carmín y la VCE con iSCAN 1.
2. Tanto el tiempo total de exploración como el tiempo de retirada del endoscopio han sido menores en el grupo de pacientes con VCE que en el grupo de DCE.
3. Dados los resultados anteriores, la VCE podría plantearse como una alternativa a la DCE en el cribado de lesiones neoplásicas en pacientes con EII de larga evolución.
4. La edad, los antecedentes familiares de primer grado de CCR y estar bajo tratamiento con fármacos inmunomodulares han demostrado ser factores de riesgo independientes asociados a la detección de lesiones neoplásicas en el colon.
5. La extensión y la duración de la EII, la presencia de CEP concomitante, el hallazgo de pólipos postinflamatorios en la colonoscopia y la historia personal de adenomas de colon no se han asociado con mayor riesgo de detectar lesiones neoplásicas en la colonoscopia de cribado.
6. La tasa de detección de lesiones neoplásicas con técnicas de CE ha sido superior a la encontrada usando biopsias aleatorias.



# **7. ANEXOS**



## **Anexo 1. Consentimiento informado para la inclusión en el estudio.**

### **DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL/LA PACIENTE**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** “Estudio prospectivo de comparación de cromoendoscopia virtual (i-scan 1) vs cromoendoscopia con tinción con índigo carmín para la detección de lesiones neoplásicas y pre-neoplásicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que se someten a colonoscopia de cribado de cáncer colo-rectal “

**INVESTIGADOR:** .....

**CENTRO:** .....

Este documento tiene por objetivo, ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se trata de un estudio que se va a llevar a cabo en la Unidad de Endoscopias junto con la Unidad de Enfermedad de Inflamatoria Intestinal del HUCA, que es el centro que atiende su patología. Los médicos y el personal investigador de estas unidades serán las personas que intervengan en el estudio.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas y tomar el tiempo necesario para decidir participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir no participar, o si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Usted tiene derecho.

### **¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?**

La enfermedad inflamatoria intestinal que afecta al colon confiere un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal que la población general, por lo que estos pacientes deben ser incluidos en un programa de cribado de cáncer de colon mediante colonoscopias periódicas, con múltiples biopsias o bien con técnicas de cromoendoscopia. El objetivo de este estudio es comparar dos métodos de realización de la cromoendoscopia, habitualmente utilizados en la práctica clínica, para establecer si existen diferencias entre ellos.

### **¿POR QUÉ ME OFRECEN PARTICIPAR?**

Usted está invitado a participar en este estudio porque está diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal con afectación colónica y su Médico Especialista de Digestivo le ha solicitado una colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal.

### **¿EN QUÉ CONSISTE MI PARTICIPACIÓN?**

El estudio no interferirá en la práctica clínica habitual, de forma aleatoria se le asignará a realizar la prueba con cromoendoscopia con índigo carmín o con cromoendoscopia virtual, lo cual no afectará a los resultados de la misma ni a la calidad de la atención recibida y no requerirá someterlo a otros análisis o pruebas complementarias adicionales. **Su participación será absolutamente voluntaria y no afectará a la atención que le proporcionen sus médicos.**

### **¿QUÉ MOLESTIAS O INCONVENIENTES TIENE?**

Su participación no implica molestias adicionales a las de la práctica asistencial habitual. Solamente requerirá a mayores, unos minutos antes de la realización de la colonoscopia, para que Usted responda a las preguntas del investigador referentes a algún aspecto clínico de su enfermedad.

### **¿OBTENDRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR?**

No se espera que usted obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos poco claros sobre la colonoscopia de cribado en la enfermedad inflamatoria intestinal. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

### **¿RECIBIRÉ LA INFORMACIÓN QUE SE OBTENGA DEL ESTUDIO?**

Si Usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico responsable del estudio.

### **¿SE PUBLICARÁN LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?**

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

### **¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS?**

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo

momento, podrá acceder a sus datos, oponerse, corregirlos o cancelarlos, solicitándolo ante el investigador.

Sólo el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Podrá transmitirse a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, a lo exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y conservados hasta finalizar el estudio codificados, es decir, con un código con el que sólo el equipo investigador podrá conocer a quien pertenecen.

El responsable de la custodia de los datos es el Investigador Principal (Dr. Oscar González Bernardo). Al terminar el estudio los datos serán anonimizados

**¿EXISTEN INTERESES ECONÓMICOS EN ESTE ESTUDIO?**

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio. Usted no será retribuido económicamente por participar.

**¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?**

Usted puede contactar con.....

en el teléfono.....

**Muchas gracias por su colaboración.**

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO del estudio: “Estudio prospectivo de comparación de cromoendoscopia virtual (i-scan 1) vs cromoendoscopia con tinción con índigo carmín para la detección de lesiones neoplásicas y pre-neoplásicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que se someten a colonoscopia de cribado de cáncer colorrectal “**

Yo, \_\_\_\_\_

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con \_\_\_\_\_ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

El/la participante,

El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:



**Anexo 2. Consentimiento informado para la realización de una colonoscopia.****DIGESTIVO****CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE UNA COLONOSCOPIA**

Nombre del paciente:

Nº de Historia:

Nombre del médico que le informa:

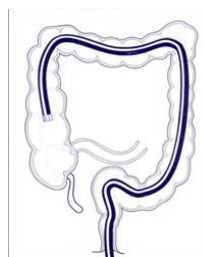
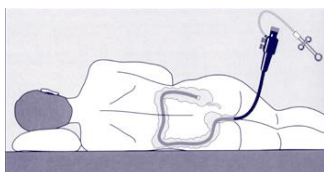
Fecha:

**En qué consiste**

Es una técnica endoscópica (técnica de imagen) que pretende la visualización de la pared del intestino grueso (colon), y en ocasiones en una zona anterior (últimos centímetros de íleon terminal), con el fin de poder diagnosticar distintas enfermedades de estas zonas. En ocasiones, si se detecta una lesión sangrante o pólipos, puede requerir actuación sobre ellos.

El procedimiento, siempre con indicación del médico especialista, y sobre todo en determinadas circunstancias, puede hacer recomendable o necesaria la sedación.

Con el paciente habitualmente en decúbito (acostado sobre su lado izquierdo) y, tras la introducción ano rectal (región recto anal) del endoscopio, se progresa por el colon examinando la pared. Si durante la exploración se visualizan zonas anómalas se pueden tomar pequeñas muestras de tejido (biopsias) para su análisis histológico o microbiológico.

**Riesgos típicos**

A pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, con distensión abdominal, mareo, hemorragia, perforación, infección, dolor, hipotensión, y/o excepcionales como arritmia y parada cardíaca depresión o parada respiratoria, que pueden ser graves y requerir tratamiento médico o quirúrgico, así como mínimo riesgo de mortalidad.

Es necesario conocer del paciente la presencia de alergias medicamentosas, alteraciones de coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia que puedan aumentar los riesgos de complicaciones.

**Riesgos personalizados**

-

-

-

**Alternativas posibles**

**Declaro** que he sido informado por el médico de los riesgos del procedimiento que me han explicado las posibles alternativas y que sé que en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento

Estoy **satisfecho /a** con la información recibida he podido formular toda clase de preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas

En consecuencia, doy mi consentimiento para la realización del procedimiento.

Firma del paciente

Firma del médico

*Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc).*

*Firma  
D.N.I.*

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

*Con fecha ..... revoco el consentimiento prestado para la realización del procedimiento.*

*Firma del paciente*

*Firma del médico*

*Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc)*

*Firma del representante legal  
D.N.I.*

**Anexo 3. Hoja de recogida de datos (fase prospectiva).**

Nombre
Nº historia
Fecha nacimiento

CASO Nº

**Sexo:**      **Hombre**                       **Mujer**

**ÍNDIGO CARMÍN**      SI                       NO

**Fecha diagnóstico EEI:**

**Colangitis esclerosante primaria**      SI                       NO

**AF 1º grado de CCR < 60 AÑOS**      SI                       NO

**AF 1º grado de CCR > 60 AÑOS**      SI                       NO

**Historia personal de adenomas**      SI                       NO

**Afectación >50% del colon:**      SI                       NO

**Colitis ulcerosa** Pancolitis       Colitis extensa       Colitis izquierda

**Enf. De Crohn de colon:**                      extensión:

**Actividad clínica:**                      **Harvey-Bradsaw:**                      **Mayo:**

**Actividad endoscópica:** Ausente       Leve       Moderada       Grave

**Actividad histológica:** Ausente      Leve      Moderada      Grave

**Tiempo total de exploración (min):**

**Tiempo de retirada (min):**

**LESIONES DETECTADAS**

Pseudopólipos inflamatorios      SI       NO

Nº:      Tamaño (mm):      Morfología: pediculada       sésil       Ila       I Ib       I Ic

Lesión resecable endoscópicamente      SI       NO

Histología: Adenoma       hiperplasia       Displasia: bajo grado       alto grado

Biopsia mucosa plana perilesional afecta:      SI       NO

**Colonoscopia previa:**      SI       NO

5-ASA:      SI       NO

Inmunosupresores:      SI       NO

Biológicos:      SI       NO

Esteroides:      SI       NO

Sin tratamiento:      SI       NO

**Anexo 4. Hoja de recogida de datos (fase retrospectiva).**

Nombre	
Nº historia	
Fecha nacimiento	edad

CASO Nº

Fecha:

Sexo:    Hombre                     Mujer

BIOPSIA    SI

Fecha diagnóstico EEI:

Tiempo evolución enfermedad:

Colangitis esclerosante primaria            SI                     NO

AF 1º grado de CCR < 50 AÑOS            SI                     NO

AF 1º grado de CCR > 50 AÑOS            SI                     NO

Historia personal de adenomas            SI                     NO

Historia personal de displasia            SI                     NO

Afectación >50% del colon:            SI                     NO

Colitis ulcerosa    Pancolitis     Colitis extensa     Colitis izquierda

Enf. De Crohn de colon:                    extensión:

**Actividad endoscópica:** Mayo endoscópico: SES-CD:

**Actividad endoscópica:** Ausente  Leve  Moderada  Grave

**Actividad histológica:** Ausente  Leve  Moderada  Grave

**LESIONES DETECTADAS**

Pseudopólipos inflamatorios SI  NO

Nº: Tamaño (mm): Morfología: pediculada  sésil  IIa  IIb  IIc

Lesión resecable endoscópicamente SI  NO

Histología: Adenoma  hiperplasia  Displasia: bajo grado  alto grado

Biopsia mucosa plana perilesional afecta: SI  NO

**Colonoscopia previa:** SI  NO

5-ASA: SI  NO


Inmunosupresores: SI  NO

Biológicos: SI  NO

Esteroides: SI  NO

Sin tratamiento: SI  NO

Anexo 5. Resolución Comité de Ética.



**SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS**

**Comité de Ética de la Investigación del  
Principado de Asturias**  
Avda. de Roma s/n  
33011-Oviedo  
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28  
e-mail: [ceicr\\_asturias@hca.es](mailto:ceicr_asturias@hca.es)

Área Sanitaria

Oviedo, 29 de Enero de 2018


El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación n.º 17/18, titulado, " ESTUDIO PROSPECTIVO DE COMPARACIÓN DE CROMOENDOSCOPIA VIRTUAL ( i-scan 1) VS CROMOENDOSCOPIA CON TINCIÓN CON INDIGO CARMÍN PARA LA DETENCIÓN DE LESIONES NEOPLÁSICAS Y PRE-NEOPLÁSICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL QUE SE SOMETEN A COLONOSCOPIA DE CRIBADO DE CÁNCER COLO-RECTAL " Investigador Principal: Dr. Oscar González Bernardo del Sº de Digestivo del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Mauricio Telenti Asensio  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación  
del Principado de Asturias



**SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS**  
**HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS**  
**COMITE DE ETICA DE LA  
INVESTIGACION DEL  
PRINCIPADO DE ASTURIAS**

**Anexo 6. Publicación relacionada con la Tesis Doctoral.**

**“Chromoendoscopy With Indigo Carmine vs Virtual Chromoendoscopy (iSCAN 1) for Neoplasia Screening in Patients With Inflammatory Bowel Disease: a prospective randomized study”**. Oscar González-Bernardo, Sabino Riestra, Santiago Vivas, Ruth de Francisco, Isabel Pérez-Martínez, Andrés Castaño-García, Víctor Jiménez-Beltrán, Valeria Rollé, Patricio Suárez, Adolfo Suárez. *Inflammatory Bowel Diseases* 2021;27:1256-1262.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**



- 
1. Gomollón F, Dignass A, Annese et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:3-25.
  2. 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. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11:649-670.
  3. De Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Natural Review Gastroenterology and Hepatology* 2017;14:739-749.
  4. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease- 'colitis indeterminate'. *Journal of Clinical Pathology* 1978;31:567-577.
  5. 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.
  6. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017;152:313-321.

- 
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.
  8. Packey CD, Sartor RB. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Journal of Internal Medicine* 2008;263:597-606.
  9. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics* 2015;47:979-986.
  10. Lowe AM, Roy PO, B-Poulin M, Michel P, Bitton A, St-Onge L, Brassard P. Epidemiology of Crohn's disease in Québec, Canada. *Inflammatory Bowel Disease* 2009;15:429-435.
  11. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine* 1991 10;324:84-88.
  12. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 31;411:599-603.
  13. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001 31;411:603-606.
  14. Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, et al. Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004;126:1533-1549.

- 
15. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-124.
  16. Huang H, Fang M, Jostins L, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature* 2017;547:173-178.
  17. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nature Genetics* 2017;49:256-261.
  18. Alonso A, Domènech E, Julià A, et al. Identification of risk loci for Crohn's disease phenotypes using a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2015;148:794-805.
  19. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016;387:156-67.
  20. Denson LA, Jurickova I, Karns R, et al S. Clinical and Genomic Correlates of Neutrophil Reactive Oxygen Species Production in Pediatric Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018;154:2097-2110.
  21. Lee JC, Biasci D, Roberts R, et al. Genome-wide association study identifies distinct genetic contributions to prognosis and susceptibility in Crohn's disease. *Nature Genetics* 2017;49:262-268.

- 
22. Marigorta UM, Denson LA, Hyams JS, et al. Transcriptional risk scores link GWAS to eQTLs and predict complications in Crohn's disease. *Nature Genetics* 2017;49:1517-1521.
  23. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut* 2018;67:108-119.
  24. Sedivy JM, Banumathy G, Adams PD. Aging by epigenetics--a consequence of chromatin damage? *Experimental Cell Research* 2008;314:1909-1917.
  25. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007;447:396-398.
  26. Yung RL, Julius A. Epigenetics, aging, and autoimmunity. *Autoimmunity* 2008;41:329-335.
  27. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics* 2006;1:76-80.
  28. Keller TE, Yi SV. DNA methylation and evolution of duplicate genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 2014;111:5932-5937.
  29. Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut* 2019;68:83-93.

- 
30. Rodríguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, et al. The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2018;24:1005-1020.
  31. Schmidhuber J, Sur P, Fay K, et al. The Global Nutrient Database: availability of macronutrients and micronutrients in 195 countries from 1980 to 2013. *The Lancet. Planetary Health* 2018;2:e353-e368.
  32. Harrison CA, Taren D. How poverty affects diet to shape the microbiota and chronic disease. *Nature Reviews. Immunology* 2018;18:279-287.
  33. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017;66:1414-1427.
  34. Ruiz PA, Morón B, Becker HM, et al. Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome. *Gut* 2017;66:1216-1224.
  35. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018;555:623-628.
  36. Gao X, Cao Q, Cheng Y, et al. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 2018;115:E2960-E2969.

- 
37. Blaser MJ. The Past and Future Biology of the Human Microbiome in an Age of Extinctions. *Cell* 2018;172:1173-1177.
  38. Miyoshi J, Bobe AM, Miyoshi S, et al. Peripartum Antibiotics Promote Gut Dysbiosis, Loss of Immune Tolerance, and Inflammatory Bowel Disease in Genetically Prone Offspring. *Cell Reports* 2017;20:491-504.
  39. Fulde M, Sommer F, Chassaing B, et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature* 2018;560:489-493.
  40. Meligrana N, Quera R, Figueroa C, et al. Factores ambientales en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica de Chile* 2019;147:212-220.
  41. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, et al. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2018;47:26-42.
  42. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity* 2014;40:843-854.
  43. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 2010;107:14691-14696.



- 
44. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2014;109:1728-1738.
  45. Li Y, Tian Y, Zhu W, et al. Cesarean delivery and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2014;49:834-844.
  46. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57:1185-1191.
  47. Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 4ª ed. ERGON; 2019.
  48. Michail S, Durbin M, Turner D, et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2012;18:1799-1808.
  49. Lepage P, Häslér R, Spehlmann ME, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:227-236.
  50. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010;139:1844-1854.

- 
51. Martínez C, Antolin M, Santos J, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *American Journal of Gastroenterology* 2008;103:643-648.
  52. Rowan F, Docherty NG, Murphy M, et al. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. *Diseases of the Colon and Rectum* 2010;53:1530-1536.
  53. Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, et al. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002;17:849-853.
  54. Ohkusa T, Yoshida T, Sato N, et al. Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion: a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis. *Journal of Medical Microbiology* 2009;58:535-545.
  55. Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, et al. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:79-83.
  56. Nomura T, Ohkusa T, Okayasu I, et al. Mucosa-associated bacteria in ulcerative colitis before and after antibiotic combination therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005;21:1017-1027.

- 
57. Ohkusa T, Nomura T, Terai T, et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2005;40:1334-1342.
  58. Ohkusa T, Kato K, Terao S, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:1820-1829.
  59. Fiorino G, Danese S. Commentary: Adjunct antibiotic combination therapy for ulcerative colitis--is it time to investigate *Fusobacterium varium*? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2014;39:1333-1334.
  60. Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011;17:1971-1978.
  61. Sokol H, Lepage P, Seksik P, et al. Temperature gradient gel electrophoresis of fecal 16S rRNA reveals active *Escherichia coli* in the microbiota of patients with ulcerative colitis. *Journal of Clinical Microbiology* 2006;44:3172-3177.
  62. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009;15:1183-1189.
  63. Varela E, Manichanh C, Gallart M, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013;38:151-161.

- 
64. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63:1275-1283.
65. Wills ES, Jonkers DM, Savelkoul PH, et al. Fecal microbial composition of ulcerative colitis and Crohn's disease patients in remission and subsequent exacerbation. *PLoS One* 2014;9:e90981.
66. Biedermann L, Brülisauer K, Zeitz J, et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflammatory Bowel Diseases* 2014;20:1496-1501.
67. Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, et al. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified *Mycobacterium* species isolated from patients with Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1984;29:1073-1079.
68. Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, et al. Antibiotics in Crohn's Disease Study Group. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;132:2313-2319.
69. Chiodini RJ, Chamberlin WM, Sarosiek J, et al. Crohn's disease and the mycobacterioses: a quarter century later. Causation or simple association? *Critical Reviews in Microbiology* 2012;38:52-93.

- 
70. Kang S, Denman SE, Morrison M, et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010;16:2034-2042.
71. Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, et al Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature Biotechnology* 2014;32:822-828.
72. Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, et al JK. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *The ISME Journal* 2008;2:716-727.
73. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host and Microbe* 2014;15:382-392.
74. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of National Academy of Sciences of United States of America* 2008;105:16731-16736.
75. Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterology Research and Practice* 2014;2014:872725.

- 
76. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N, et al. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infection and Immunity* 2001;69:5529-5537.
77. Chassaing B, Rolhion N, de Vallée A, et al. Crohn disease--associated adherent-invasive *E. coli* bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *Journal Clinical Investigation* 2011;121:966-975.
78. Agus A, Massier S, Darfeuille-Michaud A, Billard E, Barnich N. Understanding host-adherent-invasive *Escherichia coli* interaction in Crohn's disease: opening up new therapeutic strategies. *Biomed Research International* 2014;2014:567929.
79. De Cruz P, Kang S, Wagner J, et al. Association between specific mucosa-associated microbiota in Crohn's disease at the time of resection and subsequent disease recurrence: a pilot study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015;30:268-278.
80. Dey N, Soergel DA, Repo S, et al. Association of gut microbiota with post-operative clinical course in Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2013;13:131.
81. Rajca S, Grondin V, Louis E, et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2014;20:978-986.

- 
82. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013;62:787-796.
83. Marteau P, Lémann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*. 2006;55:842-847.
84. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2005;11:833-839.
85. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:982-987.
86. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-1623.
87. Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:1202-1209.

- 
88. 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. *American Journal of Gastroenterology* 2010;105:2218-2227.
89. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(6):CD001176.
90. Guarner F. Prebiotics in inflammatory bowel diseases. *The British Journal of Nutrition* 2007;98 (Suppl 1):S85-89.
91. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favoring AIEC colonization. *Gut* 2014;63:116-124.
92. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, et al. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *The British Journal of Nutrition* 2009;101:541-550.
93. Casellas F, Borrueal N, Torrejón A, et al. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007;25:1061-1067.
94. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomized controlled pilot trial. *Gut* 2005;54:242-249.



- 
95. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2002;45:621-627.
  96. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8:1569-1581.
  97. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1218-1228.
  98. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015;149:102-109.e6.
  99. Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;47:67-77.
  100. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:298-306.
  101. De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2016;13:13-27.

- 
102. Peloquin JM, Goel G, Villablanca EJ, et al. Mechanisms of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Annual Reviews of Immunology* 2016;34:31-64.
103. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, et al. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology* 2018;15:440-452.
104. Luissint AC, Parkos CA, Nusrat A. Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte-Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair. *Gastroenterology* 2016;151:616-632.
105. Martini E, Krug SM, Siegmund B, et al. Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 2017;4:33-46.
106. Gassler N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2017;8:150-160.
107. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, et al. A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16l1* in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008;456:259-263.
108. Dotti I, Mora-Buch R, Ferrer-Picón E, et al. Alterations in the epithelial stem cell compartment could contribute to permanent changes in the mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2017;66:2069-2079.

- 
109. Mizushima N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nature Cell Biology* 2018;20:521-527.
  110. Lassen KG, Kuballa P, Conway KL, et al. Atg16L1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 2014;111:7741-7746.
  111. Lassen KG, Xavier RJ. Genetic control of autophagy underlies pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunology* 2017;10:589-597.
  112. Yang WH, Heithoff DM, Aziz PV, et al. Recurrent infection progressively disables host protection against intestinal inflammation. *Science* 2017;358:eaao5610.
  113. Mowat AM. To respond or not to respond - a personal perspective of intestinal tolerance. *Nature Reviews. Immunology* 2018;18:405-415.
  114. Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signaling pathways: balancing defense and homeostasis. *Nature Reviews. Immunology* 2016;16:661-675.
  115. Uhlig HH, Booth C. A Spectrum of Genetic Variants Contributes to Immune Defects and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018;154:2022-2024.

- 
116. Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nature Immunology* 2017;18:832-842.
117. Zhou L, Sonnenberg GF. Essential immunologic orchestrators of intestinal homeostasis. *Science Immunology* 2018;3:eaao1605.
118. Boutet MA, Bart G, Penhoat M, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36 $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2016;184:159-173.
119. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature Reviews. Immunology*. 2014;14:667-685.
120. Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017;152:340-350.
121. Fiochi C, Iliopoulos D. What's new in IBD therapy. An "omics network" approach. *Pharmacological Research* 2020;159:104886.
122. Fiochi C, Iliopoulos D. IBD Systems Biology Is Here to Stay. *Inflammatory Bowel Diseases* 2021;27:760-770.
123. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518-1532.
124. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464-1486.

- 
125. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-635.
126. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:3458-3462.
127. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013;62:1072-1084.
128. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-1605.
129. 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? *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:614-620.
130. Ford AC, Moayyedi P, Bercik P, et al. Lack of utility of symptoms and signs at first presentation as predictors of inflammatory bowel disease in secondary care. *American Journal of Gastroenterology* 2015;110:716-724.
131. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997;9:353-359.
132. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508-1530.

- 
133. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohns and Colitis*. 2016;10:239-254.
134. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12:4819-4831.
135. Papa A, Papa V, Marzo M, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with IBD: a trail still climbing. *Inflammatory Bowel Diseases* 2015;21:1204-1213.
136. Graff LA, Vincent N, Walker JR, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011;17:1882-1889.
137. van Langenberg DR, Gibson PR. Factors associated with physical and cognitive fatigue in patients with Crohn's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2014;20:115-125.
138. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1983;18:987-991.
139. Hamzaoglu I, Hodin RA. Perianal problems in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2005;11:856-859.

- 
140. 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). *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009;44:431-440.
141. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflammatory Bowel Diseases* 2012;18:584-591.
142. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1989;24(Supl 170):2-6.
143. Annese V, Beaugerie L, Egan L et al. ECCO. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel disease and Malignancies. *Journal of Crohns and Colitis* 2015;9:945-965.
144. Lin SC, Goldowsky A, Papamichael K et al. The Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Patients with History of Malignancy. *Inflammatory Bowel Diseases* 2019;25:998-1005.
145. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:265-273.
146. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer. *Inflammatory Bowel Diseases* 2015;21:409-418.

- 
147. Beaugerie L, Kirchgessner J. Balancing Benefit vs Risk of Immunosuppressive Therapy for Individual Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:370-379.
148. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017;77:845-854.
149. Card T, Ungaro R, Bhayat F et al. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2020;51:149-157.
150. Soderlung S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136:1561-1567.
151. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *New England Journal of Medicine*. 1990;323:1228-1233.
152. Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-359.
153. Karlén P, Löfberg R, Broström O, et al. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *American Journal of Gastroenterology* 1999;94:1047-1052.



- 
154. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994;35:1590-1592.
155. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer* 1981;48:2742-2745.
156. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526-535.
157. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
158. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-46.
159. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:1088-1095.
160. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-1038.

- 
161. 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. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013;19:789-799.
162. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, et al. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology* 2012;143:382-389.
163. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-381.
164. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2014;39:645-659.
165. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:639-645.
166. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011;140:1807-1816.
167. Robles AI, Traverso G, Zhang M, et al. Whole-exome sequencing analyses of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers. *Gastroenterology* 2016;150:931-943.

- 
168. Sebastian S, Hernández V, Myrelid P, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (1). *Journal of Crohns and Colitis* 2014;8:5-18.
169. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Human Pathology* 1983;14:931-968.
170. Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and STAT3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cellular* 2009;15,103-113.
171. Choi C-HR, Bakir I AI, Hart AL, et al. Clonal evolution of colorectal cancer in IBD. *National Review Gastroenterology and Hepatology* 2017;14;218-229.
172. Chen R, Lai LA, Brentnall TA, et al. Biomarkers for colitis-associated colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2016;22:7882-7891.
173. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI, et al. Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer Journal* 2014;20:181-189.
174. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *National Review Cancer* 2017;17:79-92.
175. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA Technical review on the diagnosis and management of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746-774.

- 
176. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA Medical Position Statement on the diagnosis and management of neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:738-745.
177. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE Guidelines: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:558-565.
178. Itzkowitz SH, Present DH; Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus Conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel disease* 2005;11:314-321.
179. Stuart R Cairns, John H Scholefield, Robert J Steele, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (uptodate from 2002). *Gut* 2010;59:666-690.
180. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterología y Hepatología* 2018;41:585-596.
181. David T Rubin, Jami A Rothe, Jeremy T Hetzel, et al. Are Dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;65:998-1004.

- 
182. Loren Laine, Tonya Kaltenbach, Alan Barkun, et al. SCENIC International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia in inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015;148:639-651.
183. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-888.
184. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004;56:256-260.
185. Marion JF, Wayne JD, Present DH, et al. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standar colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients. *American Journal of Gastroenterology* 2008;103:2342-2349.
186. Yang DH, Park SJ, Kim HS, et al. High-definition chromoendoscopy versus high-definition white light colonoscopy for neoplasia surveillance in ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *American Journal of Gastroenterology* 2019;114:1642-1648.
187. Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing in inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, cross-over study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;74:840-848.

- 
188. Feitosa F, Carlos A, Guilherme NJ, et al. Narrow-band imaging and chromoendoscopy for the detection of colonic dysplasia in inflammatory bowel disease: a prospective and randomized study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2011;17:S14-S15.
189. Bisschops R, Bessissow T, Baert FJ, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in ulcerative colitis: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012;75(Supl 1):AB148.
190. Efthymiou M, Allen PB, Taylor AC, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging for colonic surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013;19:2132-2138.
191. Bisschops R, Bessissow T, Joseph A, et al. Chromoendoscopy vs narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 2018;67:1087-1094.
192. Gulati S, Dubois P, Carter B, et al. A randomized cross-over trial of conventional vs virtual chromoendoscopy for colitis surveillance: dysplasia detection, feasibility, and patient acceptability (CONVINCE). *Inflammatory Bowel diseases* 2019;25:1096-1106.
193. Iacucci M, Kaplan G, Panaccione R, et al. A randomized trial comparing high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy for detection of colonic neoplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy. *American Journal of Gastroenterology* 2018;113:225-234.

- 
194. Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, et al. Comparison of endoscopic dysplasia detection techniques in patients with ulcerative colitis: a systematic reviewed network meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2018;24:2518-2526.
195. El-Dallal M, Chen Y, Lin Q et al. Meta-analysis of virtual-based chromoendoscopy compared with dye-spraying chromoendoscopy standard and high- definition white light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Inflammatory Bowel Diseases* 2020;26:1319-1329.
196. Coelho-Prabhu N, Bruining DH, Faubion WK et al. A 1-year cross-sectional inflammatory bowel disease surveillance colonoscopy cohort comparing high-definition white light endoscopy and chromoendoscopy. *Inflammatory Bowel Diseases* 2021;27:594-602.
197. Picco MF, Pasha S, Leighton JA, et al. Procedure time and the determination of polypoid abnormalities with experience: implementation of a chromoendoscopy program for surveillance colonoscopy for ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2013;19:1913-1920.
198. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *New England Journal of Medicine* 1987;317:1625-1629.
199. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI). *Gastroenterology* 1979;77:843-846.

- 
200. Lai E.J, Calderwood A.H, Doros G, et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:620-625.
201. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2005;19(Suppl A):5-36.
202. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;58:S3-43.
203. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130-131.
204. Geboes K, Ridell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000;47:404-409.
205. Gasia M, Ghosh S, Panaccione R. Targeted biopsies identified larger proportion of patients with colonic neoplasia undergoing high-definition colonoscopy, dye chromoendoscopy, or electronic virtual chromoendoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:704-712.



- 
206. Sicilia B, Vicente R, Arias L, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's disease and Ulcerative Colitis (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa - GETECCU) on dysplasia screening in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterología y Hepatología* 2021;44:435-447.
207. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, et al. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:756-764.
208. Bo S, Gursimran K, Udayakumar N, et al. Role of the interventional inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy: a position statement from the Global Interventional IBD Group. *Gastrointestinal Endoscopy* 2019;89:215-237.
209. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. The International Agency for Research on Cancer (IARC). *Globocan 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Acceso 2 de diciembre de 2013. <https://www.iarc.fr/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/>.
210. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
211. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020;52:687-700.

- 
212. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106:731-736.
213. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, et al. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2007;13:367-371.
214. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:1225-1230.
215. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941-1949.
216. Rubin DT, LoSavio A, Yadron N, et al. Aminosalicylate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1346-1350.
217. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *American Journal of Gastroenterology* 2005;100:1345-1353.
218. Zhao LN, Li JY, Yu T, et al. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e94208.

- 
219. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *American Journal of Gastroenterology* 2012;107:1298-1304.
220. O'Connor A, Packey CD, Akbari M, et al. Mesalamine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2015;21:2562-2569.
221. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, et al. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2017;45:1179-1192.
222. Jess T, Lopez A, Andersson M, et al. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1793-1800.
223. Gordillo J, Cabré E, Garcia-Planella E, et al. ENEIDA Project of the Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Thiopurine Therapy Reduces the Incidence of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. Data from the ENEIDA Registry. *Journal of Crohns and Colitis* 2015;9:1063-1070.

- 
224. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, et al. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2003;98:1827-1833.
225. Choi CH, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *American Journal of Gastroenterology* 2015;110:1022-1034.
226. Marion JF, Waye JD, Israel Y, et al. Chromoendoscopy Study Group at Mount Sinai School of Medicine. Chromoendoscopy Is More Effective Than Standard Colonoscopy in Detecting Dysplasia During Long-term Surveillance of Patients With Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:713-719.
227. Deepak P, Hanson GJ, Fletcher JG, et al. Incremental diagnostic yield of chromoendoscopy and outcomes in inflammatory bowel disease patients with a history of colorectal dysplasia on white-light endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016;83:1005-1012.
228. Soetikno R, Subramanian V, Kaltenbach T, et al. The detection of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;144:1349-1352.
229. Carballal S, Maisterra S, López-Serrano A et al. Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterization in long-standing IBD. *Gut* 2018;67:70-78.