

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



**UTILIDAD DE LOS  
MARCADORES BIOLÓGICOS  
EN LA ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL**

TESIS DOCTORAL

**PABLO MIRANDA GARCÍA**

Madrid, 2013



El trabajo titulado “Utilidad de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal” recogido en la presente memoria ha sido realizado por PABLO MIRANDA GARCÍA, bajo la dirección del Dr. Javier Pérez Gisbert, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y de la Dra. María Chaparro Sánchez, Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa.

**Opta al grado de Doctor**

PABLO MIRANDA GARCÍA

**VºBº El Director**  
**Fdo. Dr. Pérez Gisbert**

**VºBº La Directora**  
**Fdo. Dra. Chaparro Sánchez**

**JAVIER PÉREZ GISBERT**, MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA, **MARÍA CHAPARRO SÁNCHEZ**, MÉDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA, Directores de la Tesis presentada por Don **PABLO MIRANDA GARCÍA**.

**INFORMAN:**

Que Don PABLO MIRANDA GARCIA ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina titulado “UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Este trabajo ha generado varias comunicaciones a congresos nacionales e internacionales. El trabajo alcanza los objetivos planteados, aporta datos originales y nuevas perspectivas sobre el papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Por todo ello, se considera que el trabajo presentado es merecedor de ser aceptado como trabajo de Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

En Madrid, a 4 de febrero de 2013.

**Fdo. Javier Pérez Gisbert**

**Fdo. María Chaparro Sánchez**

*A mis abuelos, Rafa y Pepe, por transmitirme,  
cada uno a su manera, el deseo de aprender.*

*A Teresa, mi compañera de viaje.*

*A mi tía Carmen.*

# **AGRADECIMIENTOS**

A Javier P. Gisbert y María Chaparro, mis directores de tesis, por el tiempo invertido en este trabajo. Por compartir conmigo sus inagotables conocimientos en el campo de la Investigación y de la Medicina.

A todo el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital de La Princesa, por haberme ensañado el arte de la Medicina y por haberme transmitido la humanidad y los valores necesarios para ejercerla.

A las generaciones de residentes con las que coincidí en La Princesa, mayores y menores, por lo que aprendí de cada uno de ellos y porque hicieron de La Princesa mi casa.

A mis compañeros, María José y Tomás, por ser siempre un ejemplo a seguir, en lo personal y en lo profesional.

A los pacientes que generosamente han participado en el estudio.

A mis padres y a mi hermano, por su constante apoyo. Sin ellos, nada de esto sería posible.

# **RESUMEN**

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas enfermedades se caracterizan por presentar un curso crónico en brotes. En la actualidad, la ileocolonoscopía es el patrón oro para determinar el grado de actividad de la EII. Se han empleado múltiples marcadores indirectos para intentar determinar de una forma no invasiva el grado de actividad inflamatoria en un momento determinado, con el objetivo de orientar el tratamiento, predecir el curso de la enfermedad y realizar una valoración adecuada de la gravedad de un brote.

## **OBJETIVOS**

- i) Determinar la concordancia entre los marcadores biológicos más utilizados (proteína C reactiva, orosomucoide, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, hemoglobina) y la actividad clínica de la EII.
  
- ii) Evaluar la exactitud diagnóstica de dichos marcadores biológicos para la detección de actividad endoscópica en la EII.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se incluyeron prospectivamente 350 pacientes consecutivos en los que se evaluó la actividad clínica y se cuantificaron los niveles de los diversos marcadores biológicos.



En 80 pacientes se realizó una ileocolonoscopía por indicación médica mediante la cual se evaluó la actividad endoscópica. Se analizó la exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para detectar la presencia de inflamación a nivel endoscópico.

## **RESULTADOS**

La concordancia entre los marcadores biológicos y la presencia de actividad clínica fue baja; ninguno de los marcadores estudiados superó un índice kappa de 0,30.

Al estudiar la exactitud diagnóstica de los marcadores para la detección de actividad endoscópica, solo el orosomucoide, el fibrinógeno y las plaquetas obtuvieron un área bajo la curva ROC (ABC) aceptable (superior a 0,80) en pacientes con EC. La sensibilidad de los marcadores biológicos fue baja, pero su especificidad alta, de modo que cuando estaban elevados (por encima del mejor punto de corte) indicaban una alta probabilidad de encontrar actividad endoscópica. Tampoco se mostraron útiles dichos marcadores para detectar recurrencia postquirúrgica tras la resección ileocólica en pacientes con EC (ABC < 0,75). En la CU la exactitud de estos marcadores fue aún más baja, con ABC menores de 0,70 para todos los marcadores biológicos.

## **CONCLUSIONES**

La concordancia de los marcadores biológicos habitualmente empleados con la actividad clínica de la EII es baja.

La mayoría de los marcadores biológicos tiene un mayor rendimiento diagnóstico para determinar la actividad endoscópica en la EC que en la CU, siendo los mejores marcadores de lesiones endoscópicas en la EC el orosomucoide, el fibrinógeno y las plaquetas ( $ABC > 0,80$ ).

En general, la sensibilidad de los marcadores biológicos para identificar pacientes con actividad endoscópica es baja; sin embargo, la especificidad es alta. Por tanto, a pesar de que la exactitud diagnóstica es globalmente baja, cuando dichos marcadores biológicos se encuentran elevados debemos descartar la presencia de actividad inflamatoria.

Los marcadores biológicos, en general, no se elevan en presencia de recurrencia postquirúrgica endoscópica en la EC.

# **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

**ABC:** Área bajo la curva.

**ADE:** Ancho de distribución eritrocitaria.

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos.

**ANCA:** Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos.

**ASCA:** Anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*.

**CDAI:** Crohn's Disease Activity Index.

**CDEIS:** Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity.

**CU:** Colitis ulcerosa.

**DE:** Desviación estándar.

**E:** Especificidad.

**EE:** Error estándar.

**EC:** Enfermedad de Crohn.

**ECCO:** European Crohn and Colitis Organisation.

**EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal.

**Entero-RM:** Entero resonancia magnética nuclear.

**Entero-TC:** Entero tomografía computarizada.

**HBI:** Harvey-Bradshaw Index.

**IC:** Intervalo de confianza.

**IL:** Interleuquina.

**PC:** Punto de corte.

**PCR:** Proteína C reactiva.

**NOD2/CARD15:** Dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2/dominio de reclutamiento de caspasa activada.

**S:** Sensibilidad.

**UC-DAI:** Índice de Mayo modificado.

**VPP:** Valor predictivo positivo.

**VPN:** Valor predictivo negativo.

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular.

# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1. Generalidades de la EII.....	2
1. 1. Epidemiología.....	2
1. 2. Etiopatogenia .....	3
1. 3. Manifestaciones clínicas de la EII .....	5
1. 4. Diagnóstico de la EII .....	8
1. 5. Determinación de actividad inflamatoria .....	13
2. Generalidades sobre los marcadores biológicos.....	24
<b>II. OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
1. Diseño y población de estudio.....	34
2. Obtención de datos .....	36
3. Variables incluidas en el estudio .....	41
4. Definiciones.....	44
5. Realización de pruebas .....	46
6. Análisis estadístico .....	47
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>50</b>
1. Pacientes .....	51
2. Marcadores biológicos.....	54
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>81</b>
1. Concordancia de los marcadores biológicos con la actividad clínica .....	82
2. Correlación de los marcadores biológicos con la actividad endoscópica.....	83
3. Correlación de los marcadores biológicos con la actividad endoscópica en pacientes sometidos a resección ileocólica de la enfermedad de Crohn .....	86
4. Consideraciones sobre los resultados obtenidos por los diferentes marcadores biológicos.....	88
5. Futuros marcadores indirectos de actividad inflamatoria.....	100
6. Fortalezas y limitaciones del estudio.....	103
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>105</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>107</b>
<b>VIII. ANEXOS .....</b>	<b>118</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.....	13
Tabla 2. Características y cualidades del marcador biológico ideal.....	24
Tabla 3. Comportamiento de las proteínas de fase aguda ante la inflamación.....	25
Tabla 4. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn. ....	35
Tabla 5. Clasificación de Montreal para la localización de la colitis ulcerosa.....	35
Tabla 6. Índice de Mayo parcial para la colitis ulcerosa. ....	37
Tabla 7. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn.....	38
Tabla 8. Subíndice de actividad endoscópica del índice de Mayo modificado para colitis ulcerosa (UC-DAI). ....	40
Tabla 9. Índice endoscópico de Rutgeerts para la cuantificación de la recurrencia de la vertiente ileal de la anastomosis tras resección ileocólica en la enfermedad de Crohn. ....	40
Tabla 10. Exactitud diagnóstica en función del resultado del área bajo la curva ROC según Kleinbaum. ....	48
Tabla 11. Interpretación del grado de acuerdo en función del valor del índice kappa según Landis y Koch. ....	49
Tabla 12. Características de los pacientes incluidos en el estudio (N=350).....	52
Tabla 13. Características de los pacientes incluidos en el estudio con datos de endoscopia (N=80). ....	53
Tabla 14. Concordancia de los marcadores biológicos y la actividad clínica en la enfermedad de Crohn.....	54
Tabla 15. Concordancia de los marcadores biológicos y la actividad clínica en la colitis ulcerosa.....	54
Tabla 16. Exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para actividad endoscópica en enfermedad de Crohn.....	55
Tabla 17. Exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para actividad endoscópica en colitis ulcerosa.....	55
Tabla 18. Exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para actividad endoscópica en enfermedad de Crohn en pacientes con recurrencia posquirúrgica.....	56



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Área bajo la curva ROC de la proteína C reactiva para el diagnóstico de actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn .....	58
Figura 2. Área bajo la curva ROC de la velocidad de sedimentación globular para el diagnóstico de actividad endoscópica en colitis ulcerosa.....	62
Figura 3. Área bajo la curva de orosomucoide para el diagnóstico de actividad endoscópica en enfermedad de Crohn .....	64
Figura 4. Área bajo la curva ROC de fibrinógeno para el diagnóstico de actividad endoscópica en enfermedad de Crohn .....	67
Figura 5. Área bajo la curva ROC de los leucocitos para el diagnóstico de actividad endoscópica en enfermedad de Crohn .....	70
Figura 6. Área bajo la curva ROC de los neutrófilos para el diagnóstico de recurrencia postquirúrgica en enfermedad de Crohn.....	74
Figura 7. Área bajo la curva ROC de las plaquetas para el diagnóstico de actividad endoscópica en enfermedad de Crohn .....	76
Figura 8. Área bajo la curva ROC de la hemoglobina para el diagnóstico de actividad endoscópica en la colitis ulcerosa.....	80

# **I. INTRODUCCIÓN**

Existen diversas enfermedades causantes de inflamación crónica en el intestino. Algunas de ellas tienen causas identificables, como pueden ser la colitis radica, las de causa infecciosa, las secundarias a fármacos, etc. Sin embargo, existen una serie de patologías inflamatorias intestinales de curso crónico y etiología desconocida que se engloban dentro de la llamada enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Diferenciamos dos tipos: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), cada una de ellas con una epidemiología, clínica y alteraciones estructurales diferentes<sup>1</sup>.

## **1. Generalidades de la EII**

### ***1. 1. Epidemiología***

Se estima que la incidencia anual de la CU es de 5-18 casos por 100.000 habitantes y año en los países occidentales y de 3,9-7 personas por 100.000 habitantes y año en el caso de la EC<sup>1</sup>. Es muy probable que actualmente la incidencia y prevalencia calculadas para estas enfermedades estén infravaloradas. La EII se da con mayor frecuencia en los países del norte, siendo incluso rara en Sudamérica y África, aunque cada vez se están diagnosticando más casos en estos continentes y las diferencias en prevalencia se van reduciendo.

En Estados Unidos existen aproximadamente un millón de pacientes afectados por una EII, llegando la prevalencia en algunas áreas a alcanzar 200 por 100.000 habitantes<sup>2</sup>.

En cuanto al sexo como factor de riesgo existe controversia, ya que parece que la EC predomina ligeramente en mujeres. Sin embargo, algunos estudios han descrito que la EII es más frecuente en hombres<sup>3</sup>.

La raza blanca parece tener una mayor prevalencia de EII, mientras que los asiáticos se ven afectados en un porcentaje más bajo. En cualquier caso, las diferencias raciales parecen estar más relacionadas con factores ambientales que con la propia raza<sup>4,5</sup>. No obstante, existe un subgrupo étnico de judíos asquenazí en los que la prevalencia es entre 2 y 4 veces mayor que en el resto de razas<sup>6</sup>.

## ***1. 2. Etiopatogenia***

En la etiopatogenia se han implicado factores genéticos, sobre los que actuarían factores ambientales determinando la activación de una respuesta inflamatoria crónica<sup>1</sup>.

Actualmente, se cree que la EC es causada por una actividad anormal de los linfocitos T contra la flora bacteriana intestinal que produce daño e inflamación en la mucosa de pacientes genéticamente susceptibles. Así pues, sobre una base genética (antecedentes familiares de EII aproximadamente en el 10% de los pacientes, mayor coincidencia de EC en gemelos monocigotos...) actuarían factores ambientales. Parece que estos factores genéticos tienen una importancia mayor en la EC que en la CU.

Dentro de los factores ambientales, el tabaco es el que se ha asociado de forma más consistente con la EC. El tabaco se asocia a brotes más graves, mayor tasa de recurrencia y peor respuesta a tratamiento en la EC. Por el contrario, en la CU el tabaco juega un papel protector, habiéndose descrito un aumento en el número de brotes, más

diarrea y necesidad de más ingresos hospitalarios en pacientes que han abandonado el hábito tabáquico.

La apendicectomía previa parece comportarse como un factor protector para el desarrollo de CU<sup>7-9</sup>. En EC no está tan clara esta asociación, aunque existen estudios que confieren este papel protector para el desarrollo de EC a la apendicetomía previa<sup>10</sup>. Por otro lado, existe controversia sobre el efecto de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). Algunos estudios describen a este grupo terapéutico como precipitantes de brotes iniciales o rebotes de EII<sup>11</sup>.

Los factores genéticos son fundamentales en el desarrollo de la EII. Se trata de alteraciones poligénicas que condicionan una susceptibilidad individual para desarrollar la enfermedad. Existe una concordancia en el desarrollo de EC entre gemelos homocigotos del 20-50%, descendiendo esta cifra hasta un 10% en gemelos dicigóticos, lo que sugiere una base genética de la enfermedad<sup>12</sup>. Aproximadamente, el 2-14% de pacientes con EC tiene familiares con EC y entre los pacientes con CU un 7-11% tiene familiares con la misma enfermedad<sup>13</sup>. Recientemente se han identificado hasta 30 nuevos *loci* que determinan predisposición para una EII<sup>14</sup>. El principal gen que condiciona susceptibilidad genética para desarrollar EC es el dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2 ó dominio de reclutamiento de caspasa activada 15 (NOD2/CARD15), del que se han identificado 3 mutaciones que suponen hasta el 80% del total de las 30 mutaciones alélicas descritas en la EC<sup>15, 16</sup>.

### ***1. 3. Manifestaciones clínicas de la EII***

Característicamente, la EII cursa con brotes de actividad entre los que existen periodos de remisión en los que el paciente se encuentra asintomático.

La clínica típica de la CU es la diarrea sanguinolenta o rectorragia, a veces de pequeña cuantía y con aumento del número de deposiciones. Suele acompañarse de síntomas rectales como el tenesmo, la urgencia o la incontinencia. A diferencia de lo que ocurre en la EC, el dolor abdominal y la fiebre son menos frecuentes, y se dan más cuando la afectación es más extensa<sup>1</sup>. Lo mismo sucede con la pérdida de peso y el malestar general.

- *Rectorragia*: es el síntoma más frecuente, pero tanto la cantidad como el aspecto de la sangre es muy variable.
- *Diarrea*: suelen existir múltiples deposiciones de pequeña cuantía.
- *Tenesmo*: sensación de recto “ocupado” que no se alivia con la defecación.
- *Urgencia*: puede asociar incontinencia rectal, siendo uno de los síntomas que más limita las actividades cotidianas del paciente.
- *Dolor*: en hipogastrio o fosa ilíaca izquierda, tipo cólico, que puede ceder o no con la deposición.

Por su parte, la EC puede manifestarse como dolor abdominal (síntoma más frecuente), que es más persistente y habitual que en la CU. Éste puede ser de tipo cólico, intermitente o mantenido. Sin embargo, la clínica depende en gran medida de la localización de la EII y del patrón de la enfermedad<sup>1</sup>.

- *Edad:* se clasifica a los pacientes en 3 grupos en función de la edad al diagnóstico. En los pacientes más jóvenes la base genética parece más determinante y presentan unos síntomas y presentaciones clínicas diferentes, (enfermedad más grave y localizaciones más altas). Los pacientes más mayores suelen tener afectación en colon y presentan un curso algo más favorable.
- *Localización:* cuando el tramo afecto es el íleon (30%) suele aparecer dolor abdominal en fosa iliaca derecha, pérdida de peso y fiebre. A menudo se producen náuseas y vómitos por la presencia de estenosis. La afectación exclusivamente cólica se parece clínicamente a una CU y se asocia a manifestaciones extraintestinales y enfermedad perianal. La afectación más frecuente es la ileocólica (40%) que produce síntomas de ambas localizaciones. Más rara es la afectación del tubo digestivo alto, que puede dar síntomas diversos como dolor de tipo ulceroso o malabsorción.
- *Patrón:* actualmente se clasifica a los pacientes en 3 grupos: patrón no estenosante-no fistulizante (o inflamatorio), cuyos síntomas principales son el dolor y la diarrea. El patrón estenosante, que se caracteriza por la presencia de una estenosis y una dilatación pre-estenótica acompañante y que clínicamente produce un cuadro pseudo-oclusivo con vómitos, distensión abdominal y dificultad para expulsar gas por el ano. Por último, el patrón fistulizante que se define por la aparición de fistulas intra-abdominales, masas inflamatorias y/o abscesos. Es importante destacar que con frecuencia se pasa de un patrón a otro a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Otros síntomas pueden acompañar a los previos o ser la única forma de presentación. Ejemplos de esta situación son la fiebre, la pérdida de peso o el retraso del crecimiento en los niños. La triada clásica de dolor abdominal, rectorragia y pérdida ponderal aparece tan solo en el 25% de los pacientes.

Existen manifestaciones extraintestinales de la EII, que aparecen hasta en un 30% de los enfermos. Ejemplos son las artralgias y las artritis; la uveítis y el pioderma gangrenoso o el eritema nodoso. También pueden darse manifestaciones hepatobiliares como la colangitis esclerosante, entre otras. En algunos casos mejoran con el tratamiento específico de la EII y el control de la actividad inflamatoria, mientras que otras siguen un curso independiente<sup>17</sup>.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la EII. Tras un primer brote de CU, el 95% presentará recaídas y hasta un 15% precisará ingreso hospitalario por brote grave<sup>18</sup>. La colectomía en la CU se lleva a cabo en un 10-30% de los pacientes<sup>19</sup>.

El pronóstico es difícil de determinar. La mortalidad de los pacientes con CU no es mayor que el de la población general, pero la mortalidad sí se encuentra discretamente aumentada en los pacientes con EC<sup>20</sup>.



#### ***1. 4. Diagnóstico de la EII***

No existe ningún dato patognomónico que permita realizar el diagnóstico de la EII. Por ello, nos basamos en el conjunto de criterios clínicos, analíticos, endoscopios, radiológicos e histológicos<sup>21</sup>.

##### **1. 5. 1. Colitis ulcerosa**

La sospecha diagnóstica de CU debe plantearse ante la presencia de síntomas como la diarrea y la presencia de sangre en la deposición acompañada de síndrome rectal, consistente en tenesmo, urgencia e incontinencia. La exploración física, como la presentación clínica, dependerán en gran medida de la extensión y gravedad del brote. En el tacto rectal podremos obtener heces mezcladas con sangre o moco. En brotes leves puede existir una ausencia de signos clínicos, pero cuando la gravedad es elevada pueden objetivarse palidez, taquicardia, malnutrición, fiebre, etc.

Analíticamente se producen alteraciones que reflejan el grado de inflamación o consecuencias de la enfermedad como anemia o malnutrición, pero ninguno de estos datos de laboratorio sirve por sí mismo para establecer el diagnóstico inicial de la CU, ya que estas alteraciones también pueden aparecer en diferentes procesos.

La colonoscopia es la prueba diagnóstica de elección, y la primera a realizar ante la sospecha de EII, ya que en ella se evidencian lesiones características y permite la toma de biopsias para su estudio histológico<sup>22</sup>. En los casos leves de CU veremos disminución del patrón vascular, eritema y edema. Si la gravedad es mayor, se

desarrollarán en la mucosa ulceraciones superficiales, eritema intenso y friabilidad de la mucosa. Por último, en los casos más graves encontraremos sangrado espontáneo y ulceraciones profundas<sup>18</sup>.

Los criterios anatomopatológicos macroscópicos de la CU incluyen la inflamación del recto que se extiende de forma proximal y continua, posible pérdida de las haustras cólicas e, incluso, acortamiento del colon en casos de larga evolución. Los cambios histológicos incluyen la alteración en la forma de las criptas (distorsión arquitectural de las criptas) y la atrofia de las mismas. Existe una acumulación de células plasmáticas cerca de la base de la mucosa, entre la base de las criptas y la muscular de la mucosa (plamocitosis basal). Otra alteración frecuente es la formación de abscesos en las criptas debidos a la acumulación de neutrófilos, hallazgo no patognomónico. A diferencia de lo que sucede en la EC, en la CU la cantidad de mucina se ve disminuida (depleción de mucina) y no suelen aparecer granulomas.

En la CU las pruebas de imagen se utilizan con el objetivo principal de descartar complicaciones como el megacolon tóxico (radiografía simple), la perforación o una complicación infecciosa como la aparición de un absceso (tomografía axial computarizada).

### **1. 5. 2. Enfermedad de Crohn**

La diarrea es el síntoma más común en la presentación de la enfermedad. Una duración mayor de 6 semanas de la diarrea orienta hacia un origen inflamatorio, lo que

nos ayuda a diferenciar de las diarreas infecciosas, que suelen tener una duración menor.

En algunas ocasiones, el debut de una EC de localización ileal puede semejar una apendicitis. Por otro lado, en niños, pueden aparecer retraso ponderal y anemia como síntomas iniciales. Síntomas como el dolor abdominal y la pérdida de peso están presentes en un 70% y 60% de los pacientes, respectivamente, antes del diagnóstico. La presencia de sangre o moco en la deposición se da hasta en un 50% cuando existe afectación cólica de la EC.

La exploración física debe ser exhaustiva, incluyendo la inspección anal y el tacto rectal para descartar una posible enfermedad perianal. Se debe evaluar si existen masas abdominales, lesiones cutáneas, además de realizar un examen físico completo y la toma de constantes ya que podría aparecer taquicardia o fiebre en situaciones de brote.

Los datos de laboratorio más frecuentemente alterados en los pacientes con EC son la hemoglobina, con presencia de anemia, y las plaquetas, que se encontraran elevadas como respuesta a la inflamación. En general, al igual que en la CU, los valores analíticos se usan más como marcadores de inflamación que para el diagnóstico inicial de EC.

Los marcadores serológicos para el diagnóstico de EII más estudiados son los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) y anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Los ANCA están presentes en multitud de procesos autoinmunes como la

granulomatosis de Wegener o la artritis reumatoide. En la CU encontramos un tipo determinado de ANCA que se caracteriza por la tinción del núcleo de forma periférica o difusa (p-ANCA), en un 20-85% de los pacientes, mientras que estos anticuerpos son positivos en el 2-28% de los pacientes con EC<sup>23</sup>. En cuanto a los ASCA, son más frecuentemente positivos en pacientes con EC (39-69%) que en pacientes con CU (5-15%). La prevalencia de estos dos anticuerpos en la población sana es menor del 5%. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos anticuerpos para el diagnóstico de EII son bajas, lo que ha limitado su uso<sup>24</sup>. Además, la presencia de estos anticuerpos, tanto p-ANCA como ASCA, (o su titulación) no guarda relación con el grado de actividad clínica de la EII, como han demostrado múltiples estudios<sup>25, 26</sup>.

Actualmente no se recomiendan utilizar los estudios genéticos para realizar el diagnóstico de EC<sup>27</sup>.

La ileocolonoscopia con toma de biopsias es la primera prueba a realizar ante la sospecha clínica de EC. Los hallazgos que más orientan el diagnóstico de EC son la afectación discontinua de la mucosa, la presencia de lesiones perianales y una mucosa en empedrado. La valoración del íleon por endoscopia tiene una mayor exactitud diagnóstica que los métodos de imagen, sobre todo ante lesiones leves. Veremos en la EC una superficie mucosa polipoidea o nodular, una distribución de las lesiones de forma parcheada con mucosa normal entre las partes afectas. También encontraremos aftas y grandes úlceras en sacabocados. La afectación rectal sólo se da en la mitad de los casos<sup>1</sup>.

La entero-resonancia magnética (entero-RM) y la entero tomografía computarizada (entero-TC) son las técnicas de elección para determinar la afectación del intestino delgado, basándose en el engrosamiento de las paredes y en el realce con contraste. Tienen la ventaja de ser mejores pruebas para determinar las manifestaciones extraluminales que la colonoscopia. La entero-RM tiene a su favor que no expone al paciente a radiaciones ionizantes, mientras que la entero-TC es más barata y accesible. Dado que los pacientes con EC tendrán un curso crónico de la enfermedad se recomienda la entero-RM para evitar la exposición excesiva a la radiación.

Para poder realizar un diagnóstico con cierta fiabilidad en el estudio histológico, la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)<sup>27</sup> recomienda realizar toma de 2 biopsias en al menos 5 puntos diferentes del intestino, incluyendo recto e íleon. Los cambios característicos incluyen la presencia de inflamación crónica, con células plasmáticas y linfocitos distribuidos de forma discontinua, presencia de granulomas no caesificantes (30%) y distorsión de las criptas. Otras alteraciones anatomopatológicas incluyen la afectación transmural (que es frecuente y típica), la afectación de la grasa y el engrosamiento de la pared intestinal, así como la hiperplasia linfoide transmural y la hiperplasia del sistema nervioso entérico.

En la tabla 1 se muestran las diferencias principales entre la EC y la CU.

**Tabla 1: Diferencias entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn**

<b>Colitis Ulcerosa</b>	<b>Enfermedad de Crohn</b>
<b>Afecta al recto</b>	<b>Afecta recto con menos frecuencia</b>
<b>Colon</b>	<b>Desde boca a ano</b>
<b>Continua y simétrica</b>	<b>Segmentaria y asimétrica</b>
<b>Mucosa</b>	<b>Transmural</b>
<b>Engrosamiento de la capa muscular</b>	<b>Desarrollo de fibrosis</b>
<b>No habitual estenosis y fístulas</b>	<b>Sí estenosis y fístulas</b>
<b>Raro enfermedad perianal</b>	<b>Enfermedad perianal frecuente</b>
<b>Raro abscesos</b>	<b>Abscesos intra-abdominales frecuentes</b>
<b>Endoscopia: pérdida patrón vascular, edema, úlceras</b>	<b>Endoscopia: úlceras serpiginosas, mucosa en empedrado</b>
<b>Histología: abscesos en criptas, lesiones continuas, distorsión arquitectura, depleción mucina.</b>	<b>Histología: granulomas, lesiones discontinuas, fibrosis, agregados linfoides.</b>

### ***1. 5. Determinación de actividad inflamatoria***

Tanto la CU como la EC se caracterizan por presentar un curso crónico, alternando periodos de exacerbación y de quiescencia. La determinación adecuada del grado de actividad inflamatoria de la EII es crucial para guiar el tratamiento, predecir el curso de la enfermedad y tomar decisiones terapéuticas.

La actividad inflamatoria se traduce en una serie de síntomas y signos de mayor o menor relevancia en función, principalmente, de la gravedad del brote y la localización de la enfermedad. No obstante, pueden existir síntomas como el dolor abdominal o la diarrea, que no se deban a la EII y que nos pueden conducir a error, haciendo que atribuyamos los síntomas a la actividad de la EII, que en realidad se encuentra en un periodo de quiescencia.

Por este motivo, y para intentar estandarizar las valoraciones de los pacientes con EII, se han utilizado numerosos índices de actividad clínica y endoscópica e índices basados en marcadores no invasivos, pero ninguno de ellos ha demostrado, hasta la fecha, una adecuada exactitud diagnóstica para determinar el grado de actividad inflamatoria real<sup>2</sup>.

### **1. 5. 1. Evaluación de la actividad inflamatoria en la CU**

En la práctica clínica habitual se suele emplear exclusivamente el criterio del médico para realizar una valoración del estado y la actividad clínica de la EII, reservándose los diferentes índices para los ensayos clínicos. Lo mismo sucede con la valoración de la actividad endoscópica o radiológica. La mayoría de los índices que se emplean en los ensayos clínicos se calculan utilizando diversos parámetros, lo que limita su aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

#### *Índices clínicos*

El *índice de Mayo* es el más utilizado en la actualidad en los ensayos clínicos que miden actividad inflamatoria en la CU. Incluye valoraciones sobre el número de deposiciones, la presencia de sangre en las mismas, la evaluación global del paciente por parte del médico y los hallazgos endoscópicos. Para determinar la actividad clínica se puede utilizar el *Índice de Mayo Parcial*, en el que prescindimos de la valoración endoscópica, resultando un índice exclusivamente clínico.

Uno de los primeros índices utilizados, que todavía está vigente, es el *índice de Truelove-Witts*, que data de 1955<sup>28</sup>, que se basa principalmente en criterios clínicos (número y presencia de sangre en las deposiciones, fiebre y taquicardia) y añade algunos parámetros analíticos (velocidad de sedimentación globular, hemoglobina). Diferencia entre enfermedad inactiva y activa, clasificando ésta última en leve, moderada y grave. Entre sus ventajas destaca que su cálculo es sencillo y que usa variables fáciles de obtener. Sin embargo, no valora la extensión de la enfermedad, lo que la hace poco aplicable para formas distales de CU. Otra de sus limitaciones es que no genera una valoración cuantitativa de la actividad inflamatoria. Además, no ha sido validado de forma prospectiva.

Existen otros índices clínicos, como el *índice de Rachmilewitz*<sup>29</sup> o el *índice de Seo*<sup>30</sup>, en los que se incluyen variables clínicas como el número de deposiciones, la presencia de sangre en las mismas, la fiebre y algunos valores analíticos como hemoglobina, albúmina o VSG. El *índice de Seo* demostró eficacia para valorar la predicción de remisión de la enfermedad y la necesidad de colectomía<sup>31, 32</sup>. En ambos casos se trata de índices que pretenden ser cuantitativos, pero tampoco han sido validados ni han demostrado superioridad con respecto al índice de Truelove-Witts.

### *Índices endoscópicos*

Los índices endoscópicos se han utilizado para unificar criterios y considerar la inclusión de pacientes en ensayos clínicos, así como para poder cuantificar la mejoría o curación mucosa. Hoy se sabe que es la curación de la mucosa, y no la mejoría clínica, lo que puede modificar el curso de la enfermedad, por lo que debe ser el objetivo final



del tratamiento. Por este motivo es importante establecer criterios para definir la curación mucosa y el grado de actividad endoscópica.

El subíndice endoscópico de Mayo se considera un método bastante reproducible intraobservador y es fácil de usar, aunque no parece un método reproducible interobservador<sup>33</sup>. No obstante, entre sus limitaciones destaca que no diferencia entre úlceras superficiales y profundas, lo que le convierte en un índice con poca capacidad discriminatoria<sup>27</sup>. Esta misma limitación aparece en otros índices como el índice de Baron modificado. Por su parte, el índice de Rachmilewitz, muy usado en ensayos clínicos por su gran reproducibilidad, no posee una definición validada de curación mucosa.

### *Índices radiológicos*

La ecografía abdominal no se utiliza en la CU debido a la localización de la enfermedad y a que afecta exclusivamente a la mucosa, lo que no conlleva un cambio anatómico suficiente para ser evidenciado con la ecografía convencional. La entero-RM y la entero-TC tampoco se utilizan, ya que están dirigidas principalmente al estudio del intestino delgado. Se ha evaluado la colonoscopia virtual para determinar actividad de la mucosa, pero no ha demostrado ser fiable<sup>34</sup>.

### *Índices histológicos*

Los cambios histológicos que se producen varían desde un infiltrado crónico con células mononucleares hasta los cambios típicos de la actividad aguda como los

abscesos crípticos y destrucción del epitelio. La normalización de los cambios histológicos tarda más en aparecer que la mejoría clínica o endoscópica. En la CU los índices histológicos descritos han sido empleados en el seno de ensayos clínicos para valorar la relación de la actividad clínica y endoscópica y la curación a nivel histológico. Truelove, Dick y Morson<sup>35, 36</sup> demostraron que existen cambios histológicos en ausencia de alteraciones a nivel clínico o endoscópico<sup>35, 36</sup>. En 1991, Riley destacó cómo la presencia de un infiltrado inflamatorio agudo predecía la aparición de un brote frente a los pacientes que sólo presentaban cambios crónicos<sup>37</sup>. Korelitz y Sommers aplicaron una técnica que incluía el número de células inflamatorias encontradas, y que presentaba una buena correlación con la respuesta al tratamiento, pero que era poco aplicable a la práctica clínica por requerir una dedicación muy prolongada del patólogo<sup>38</sup>. Ya en el siglo XXI, Bitton describió la plasmocitosis basal en las biopsias rectales como un factor independiente para la recidiva en pacientes con CU<sup>39</sup>. En cualquier caso, los índices de actividad histológica no suelen usarse en la práctica clínica diaria.

### **1. 5. 2. Evaluación de la actividad inflamatoria en la EC**

En la EC también nos basamos, de forma habitual, en la valoración por parte del médico para determinar la actividad de la enfermedad. Los índices clínicos o endoscópicos se reservan para los ensayos clínicos.

## *Índices clínicos*

En la EC se sigue utilizando uno de los primeros índices aplicados a la EII, el Crohn's Disease Activity Index (CDAI) o índice de Best, descrito en 1976<sup>40</sup>. Incluye siete variables clínicas y el hematocrito, por lo que en realidad evalúa más bien gravedad clínica que actividad inflamatoria. Además, las variables incluidas son muy subjetivas (como el dolor abdominal o el estado general, que suponen el 40% del valor del índice), lo que puede generar grandes diferencias entre distintos pacientes en función de la percepción de enfermedad que tenga cada individuo<sup>41</sup>. Otro inconveniente es que es necesario recoger información durante 7 días antes de poder determinar la gravedad del cuadro. En la enfermedad con patrón estenosante se puede infravalorar la gravedad del cuadro<sup>42</sup>.

El *índice de Harvey-Bradshaw* (HBI) incluye 5 variables clínicas teniendo en cuenta las últimas 24 horas desde el momento de la valoración. Fue validado gracias a un estudio prospectivo que incluyó 112 pacientes, mostrando una buena correlación con el CDAI, pero con la ventaja de que es un método mucho más sencillo que proporciona una valoración inmediata de la actividad clínica<sup>43</sup>.

Otros índices clínicos son el de *van Hees*, *the Cap Town Index*, *the Oxford index* y el *Talsted index*, pero ninguno es superior a los anteriores para identificar actividad<sup>42</sup>.

## *Índices endoscópicos*

La determinación de la actividad endoscópica es crucial para el manejo de los pacientes con EII, y en particular para los pacientes con EC, ya que es la curación mucosa y el control de la actividad endoscópica lo que debería guiar el tratamiento, más que la desaparición de los síntomas. Por eso, se precisan índices que evalúen de forma adecuada el grado de actividad y definan la curación mucosa.

La valoración endoscópica de la EC es compleja. El Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) incluye cuatro variables o tipos de lesiones (úlceras superficiales, úlceras profundas, estenosis ulceradas y no ulceradas) en cinco segmentos diferentes (íleon terminal, colon ascendente, transverso, descendente y recto). Se considera el patrón oro para determinar actividad endoscópica en EC, pero se trata de un índice muy complejo de calcular. Se ha conseguido simplificar dicho índice (CDEIS simplificado) manteniendo una buena correlación con el CDAI y con el CDEIS y aumentando su aplicabilidad a la práctica clínica<sup>44</sup>.

Tras una resección ileocólica de la EC, la presencia de lesiones en la vertiente ileal de la anastomosis es la norma. El índice de Rutgeerts valora el grado de éstas lesiones endoscópicas de la vertiente ileal y predice la aparición de síntomas y complicaciones. Por tanto, la determinación del grado de recurrencia mediante este índice tiene implicaciones pronósticas y en muchos casos cambia el manejo de los pacientes. Éste índice es el patrón oro para establecer el grado de recurrencia postquirúrgica.

Por tanto, la endoscopia es la mejor forma de evidenciar y determinar el grado de actividad de la enfermedad, tanto durante un brote como entre éstos<sup>45</sup>. Sin embargo, se trata de una técnica invasiva, no exenta de riesgos y de coste elevado. Por este motivo, no suele utilizarse en las revisiones rutinarias de forma sistemática en todos los pacientes para determinar la actividad inflamatoria.

### *Índices radiológicos*

Las pruebas de imagen han ido ganando importancia en la valoración de la actividad en la EC dada la necesidad de usar métodos no invasivos y que puedan valorar zonas del intestino delgado. La ecografía abdominal ha experimentado importantes mejoras técnicas, como la incorporación de sondas de alta frecuencia o el uso de contraste o power Doppler, lo que sumado a un mayor conocimiento de los hallazgos sonográficos de la EC ha hecho que se utilice cada vez más como primera prueba diagnóstica en pacientes con sospecha de EC en algunos centros. Además, es una técnica barata, disponible, no invasiva y libre de radiación. Sin embargo, su capacidad para determinar actividad de la enfermedad está en discusión, ya que los datos hasta ahora no son del todo concluyentes en cuanto a su correlación con la actividad clínica y bioquímica<sup>46</sup>.

La entero-TC y la entero-RM se basan en una modificación de la técnica convencional para estudiar el intestino delgado. Gracias a los equipos multidetector y la mejora de la resolución de las imágenes, con cortes más finos, y usando contraste oral e intravenoso, se pueden valorar la mucosa, la pared y la luz intestinales. De esta forma, se relaciona con actividad de la EC la presencia de un engrosamiento de la pared, la

captación de contraste y el edema. Existen estudios que equiparan la capacidad diagnóstica y sensibilidad de la entero-RM y la entero-TC, lo que sumado a que la entero-RM no produce radiación sobre el paciente, ha situado a ésta técnica como la prueba de imagen de elección para valorar el intestino delgado.

La entero-RM ha demostrado una capacidad diagnóstica elevada para detectar actividad inflamatoria y la gravedad de dicha actividad en pacientes con EC<sup>47</sup>. Se ha propuesto un índice cuantitativo de actividad en la resonancia magnética (MARIA), que incluye los siguientes factores evaluados en el íleon, colon ascendente, transverso, descendente, sigma y recto: engrosamiento de la pared, presencia de edema, úlceras, pseudopólipos, adenopatías, el realce con contraste e hiperintensidad. En el estudio de Rimola et al, el índice MARIA obtuvo un ABC superior al 0,8 para detectar actividad y al 0,9 para determinar si ésta era grave. Este estudio se realizó usando como patrón oro la endoscopia (CDEIS)<sup>48</sup>. Por lo tanto, parece adecuado utilizar la entero-RM como método diagnóstico de actividad en la EC, al menos cuando no se disponga de una ileocolonoscopia.

Por el momento, las pruebas de imagen no han demostrado predecir de forma adecuada la evolución de la enfermedad ni tener implicaciones pronósticas, lo que sí se ha confirmado cuando existe curación mucosa determinada mediante endoscopia, ya que es esta curación mucosa endoscópica la que modifica el curso de la enfermedad. Otra de las limitaciones de las técnicas de imagen es que no permiten la toma de biopsias.

## *Índices histológicos*

Al igual que ocurre en la CU, los índices histológicos no suelen utilizarse fuera de los ensayos clínicos. Se han utilizado principalmente dos índices histológicos en la EC para valorar la respuesta a diferentes tratamientos<sup>49, 50</sup>, pero la correlación de estos índices histológicos con el resto de herramientas utilizadas para medir actividad inflamatoria es baja, por lo que el significado de la actividad histológica es incierto y no se recomienda su uso para tomar decisiones sobre el tratamiento y manejo de los pacientes en base a los hallazgos histológicos<sup>51</sup>. De hecho, incluso se está abandonando su uso en los ensayos clínicos.

### **1. 5. 3. Consideraciones generales sobre la actividad inflamatoria**

La actividad clínica no refleja fielmente la actividad inflamatoria a nivel tisular. El objetivo tradicional del tratamiento en la EII de inducir y mantener la remisión clínica no ha demostrado claramente que modifique la historia natural de la enfermedad. Además, sabemos que no existe una buena correlación entre los síntomas y el grado de actividad inflamatoria en la mucosa, y es esta inflamación mucosa la que se debe corregir con el tratamiento, ya que existe evidencia científica que demuestra que conseguir y mantener la curación de la mucosa disminuye las tasas de hospitalización y las intervenciones quirúrgicas en la EC<sup>52, 53</sup>. En la CU también se ha demostrado, con la introducción de los tratamientos biológicos, que la curación mucosa conlleva una disminución de la tasa de colectomía, una mejor evolución general y que los pacientes que consiguen la curación mucosa presentan mejor pronóstico a largo plazo<sup>54,55, 56</sup>. Además, sabemos que el daño que se genera por una inflamación persistente de la

mucosa puede llevar a cambios anatómicos y funcionales irreversibles. Por ello, para evaluar el curso de la enfermedad y el impacto del tratamiento realizado se ha sugerido que se debería establecer de forma rutinaria en el seguimiento de los pacientes el grado de curación mucosa<sup>27</sup>.

Lamentablemente, no debemos olvidar que la endoscopia tiene ciertas limitaciones. Se trata de una técnica invasiva, con algunos riesgos para el paciente como la perforación intestinal, por lo que a veces son los mismos pacientes los que se niegan someterse a esta prueba. Por otro lado, en algunas ocasiones no podemos valorar endoscópicamente todo el colon o el íleon terminal por dificultades técnicas o por una mala preparación intestinal.

Recientemente, se han implementado las técnicas de imagen, sobre todo la entero-RM, para establecer la extensión y gravedad de la EII de forma no invasiva<sup>47</sup>. Hasta el momento, no se ha demostrado que los hallazgos de dicha técnica tengan valor pronóstico como sí se ha demostrado con la curación mucosa valorada por endoscopia. Desgraciadamente, se trata de una técnica de elevado coste y que precisa de personal altamente cualificado.

Por todo ello, es preciso identificar marcadores biológicos como indicadores indirectos pero objetivos de actividad de la EII que se correlacionen de manera adecuada con la inflamación intestinal<sup>19, 21, 57</sup>.



## 2. Generalidades sobre los marcadores biológicos

En la tabla 2 se resumen las características ideales que deberían tener los marcadores biológicos<sup>57</sup>.

**Tabla 2. Características y cualidades del marcador biológico ideal.**

Características	Cualidades
Simple	Es específico para la enfermedad
Fácil de realizar	Mide objetivamente actividad
No invasivo	Predice el curso (riesgo de recurrencia)
Barato	Monitoriza el efecto del tratamiento
Rápido	Tiene valor pronóstico
Reproducible	

En teoría, estos marcadores tendrían diversas utilidades. Así, se ha estudiado la capacidad que tienen estos parámetros para<sup>21, 57</sup>:

- Diagnóstico diferencial con patología funcional
- Discriminar si existe actividad de la enfermedad
- Predecir el pronóstico de un brote
- Estimar la gravedad de un brote
- Predecir la respuesta al tratamiento

Sin embargo, a pesar de que utilizamos los marcadores biológicos para la monitorización de los pacientes, los marcadores biológicos han demostrado en algunos estudios poca sensibilidad y especificidad para diagnosticar la inflamación intestinal. Estos marcadores se relacionan poco con la clínica y con los índices de actividad, debido, en parte, a que también pueden verse aumentados en procesos extradigestivos o

por otros factores. Por tanto, algunos autores creen que sólo deben utilizarse en estudios de investigación<sup>58</sup>.

Cuando existe inflamación, el componente celular del sistema inmune se activa en la lámina propia de la mucosa intestinal, de forma que aumenta la producción de citocinas que a su vez estimulan al hígado para sintetizar proteínas de fase aguda<sup>59</sup> (tabla 3). Estos reactantes se consideren marcadores indirectos de la inflamación.

**Tabla 3. Comportamiento de las proteínas de fase aguda ante la inflamación.**

<b>TIPO</b>	<b>AUMENTADOS</b>	<b>DISMINUIDOS</b>
Inhibidores proteinasa	$\alpha$ -1 antitripsina	
Proteínas de coagulación/ fibrinólisis	Fibrinógeno Protrombina	Factor XII
Proteínas transporte	Haptoglobina Ceruloplasmina	Albúmina Transferrina
Otras	Proteína C reactiva Orosomucoide Ferritina	

A pesar de que estas proteínas de fase aguda se han utilizado con frecuencia en la práctica clínica como marcadores indirectos de actividad de la EII, pocos estudios han evaluado de forma adecuada su verdadera capacidad diagnóstica.

### *Proteína C reactiva (PCR)*

Fue la primera proteína de fase aguda descrita<sup>60</sup>. Su formación se estimula por medio de la interleuquina (IL)-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la IL-1 $\beta$  en el hepatocito de manera fisiológica, pero en pequeñas cantidades (menos de 1mg/l). Una de las características que la hace más atractiva es su limitada vida media (19h), por lo que es un marcador interesante para establecer la evolución de la actividad de la enfermedad en la fase aguda. Además es fácil de realizar, barata y no se modifica por el ayuno ni por interacciones farmacológicas. Su síntesis puede verse disminuida en insuficiencia hepatocelular. En personas de edad avanzada sus valores aumentan, posiblemente por procesos patológicos subclínicos<sup>61</sup>.

En cuanto a su valor para determinar la actividad inflamatoria en EII se ha descrito una mayor elevación de sus cifras para la EC que para la CU<sup>57</sup>. De hecho, en las CU distales la PCR puede no verse elevada si la afectación no es muy grave. La explicación, no demostrada, que se da a este fenómeno, es que en la CU la inflamación solo afecta a la mucosa, mientras que en la EC ésta es transmural, siendo este último un estímulo de mayor repercusión sistémica<sup>21</sup>. Por otro lado, algunos estudios no evidencian elevaciones de la PCR cuando la afectación de la EC es de intestino delgado<sup>62</sup>.

### *Velocidad de sedimentación globular (VSG)*

La presencia de reactantes de fase aguda aumenta la velocidad con que los hematíes sedimentan en un tubo capilar<sup>21</sup>, de ahí que se haya utilizado desde hace tiempo este parámetro como marcador de actividad inflamatoria. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones, ya que se ve alterado con la presencia de anemia (común en los pacientes con EII activa), con la edad, el tabaco y algunos fármacos<sup>21, 57</sup>. Además, tiene una vida media larga, lo que se traduce en una latencia entre la resolución de la inflamación y la normalización de la VSG. En su favor destaca su amplia disponibilidad, su reducido coste y su sencillez de determinación.

No se han objetivado diferencias en sus cifras en pacientes con EC con respecto a pacientes con CU<sup>21</sup>. Se cree que no refleja bien la actividad inflamatoria del intestino delgado en EC ni cuando la EII es de patrón estenosante. En la CU izquierda puede ser normal.

### *Orosomucoide ( $\alpha$ 1- glicoproteína ácida)*

Esta proteína se sintetiza en el hígado como respuesta a daño tisular, infección o inflamación. Se correlaciona bien con la actividad inflamatoria de la EII (medida mediante el *CDAI*), pero su larga vida media de 5 días lo hace imperfecto para monitorizar la evolución de la enfermedad aguda<sup>57, 63</sup>. Sus niveles se relacionan con la pérdida de proteínas por el intestino<sup>64</sup>. Tiene interacciones con fármacos como el tamoxifeno, la eritromicina o el trimetoprim. Se ha sugerido

un descenso en su producción en situaciones como la malnutrición, el embarazo y el tratamiento con estrógenos o hepatopatías avanzadas.

### *Fibrinógeno*

Los factores de coagulación se encuentran alterados en la EII, produciéndose elevación del fibrinógeno y de los factores V y VIII, descenso de los niveles de antitrombina III y alteraciones de la fibrinólisis. En la mayoría de los pacientes, este estado de hipercoagulabilidad no existe cuando la EII está inactiva. Algunos estudios han demostrado una disminución en los niveles de fibrinógeno y una mejoría en las lesiones observadas por sigmoidoscopia en pacientes con CU al instaurar un tratamiento, lo que sugiere una relación con la actividad en la mucosa cólica<sup>65, 66</sup>. Los cambios en las concentraciones de fibrinógeno no parecen tener una aplicación clínica de verdadero valor.

### *Leucocitos y neutrófilos*

Frecuentemente los pacientes con EII activa presentan una elevación de los leucocitos con neutrofilia como parte de la respuesta inflamatoria, pero su valor práctico se ve limitado, ya que medicamentos frecuentemente utilizados en estos pacientes (corticoides, azatioprina) alteran sus valores<sup>57</sup>. Además, pueden darse situaciones concomitantes como abscesos o infecciones a otro nivel que también artefacten los resultados.

## *Plaquetas*

Se ha relacionado el aumento en la cifra de plaquetas con la actividad de la EII<sup>67</sup>. Las plaquetas intervienen en los procesos inflamatorios, y sus cifras pueden elevarse en presencia de EII activa, por lo que algunos autores han sugerido que podrían servir para diferenciar actividad de la EII con diarreas de origen infeccioso<sup>68</sup>. Como ocurre con los leucocitos, muchos factores no dependientes de la actividad influyen en sus valores, como la presencia de anemia, situación frecuente en la EII activa, que induce una elevación de las plaquetas como respuesta. Simplemente indican inflamación de forma inespecífica. Además, sus rangos de normalidad son muy amplios, por lo que disminuye su especificidad para detectar dicha inflamación<sup>57</sup>. En cualquier caso, no se trata de una determinación sanguínea específica ni que suponga un coste adicional en el manejo de los pacientes con EII, por lo que si se encuentran elevadas podrían darnos información adicional.

## *Hemoglobina*

La prevalencia de anemia en pacientes con EII varía ampliamente de unos estudios a otros (6-74%)<sup>1</sup>. Se considera que la causa subyacente son pérdidas sanguíneas digestivas crónicas secundarias al daño en la mucosa, con un balance de hierro negativo. Además existe un componente de anemia de trastorno crónico por alteración en la eritropoyesis mediada por factores de inflamación como TNF- $\alpha$  o por algunos fármacos empleados en el tratamiento (salicilatos, tiopurínicos)<sup>1</sup>. La anemia se ha considerado clásicamente un marcador de

gravedad en los brotes de EII. Tanto es así, que es uno de los pocos parámetros analíticos incluidos en los índices de actividad de la EC o la CU, como el CDAI o el índice de Truelove-Witts. A pesar de ello, es evidente que la anemia puede estar en relación con otro proceso diferente que la actividad inflamatoria debida a la EII.

Hasta ahora, a pesar de que se ha realizado un número de estudios considerable, éstos no han dado respuesta a múltiples interrogantes, y la calidad de los mismos no siempre ha sido la deseable.

En primer lugar, destaca la falta de estudios en los que el número de pacientes incluidos sea elevado. Por otro lado, la mayoría de los estudios analizan la relación existente entre un solo marcador biológico y la actividad de la EII, sin comparar unos con otros. Por último, pocos estudios han evaluado los factores de los que depende la buena o mala correlación entre los marcadores biológicos y la actividad inflamatoria, como pueden ser el tipo de EII, la localización de la enfermedad, etc.

Se han realizado incluso menos estudios para establecer la correlación entre los marcadores biológicos y la actividad endoscópica o radiológica. La PCR es el marcador más ampliamente estudiado en este sentido, pero se han realizado muy pocas comparaciones con otros marcadores y el número de pacientes en estos estudios también ha sido bajo.

## **II. OBJETIVOS**



## **II. OBJETIVOS**

- Determinar la concordancia que existe entre los diferentes marcadores biológicos más utilizados (proteína C-reactiva, orosomucoide, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, hemoglobina) y la actividad clínica de la EII.
- Evaluar la exactitud diagnóstica de los mencionados marcadores biológicos para la detección de actividad endoscópica en la EII.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1. Diseño y población de estudio**

Se realizó un estudio prospectivo y observacional, en el que se incluyeron pacientes diagnosticados de EII, tanto EC como CU, que acudieron a las consultas de la Unidad de EII de nuestro hospital entre enero de 2010 y junio de 2011.

El diagnóstico de EC y CU se estableció en base a los criterios clínicos, radiológicos, histológicos y endoscópicos habituales. Utilizamos la clasificación de Montreal para definir las características de la EC (tabla 4) y la localización de la CU (tabla 5).

**Tabla 4. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.**

<b>Edad al diagnóstico (A)</b>	<b>A1-</b> ≤16 años <b>A2-</b> 17-40 años <b>A3-</b> >40 años
<b>Localización (L)</b>	<b>L1-</b> Íleon terminal <b>L2-</b> Colon <b>L3-</b> Ileocólica <b>L4-</b> Tracto digestivo alto  <i>L1+L4 (tracto digestivo alto + íleon terminal)</i> <i>L2+L4 (tracto digestivo alto + colon)</i> <i>L3+L4 (tracto digestivo alto + ileocólica)</i>
<b>Patrón clínico (B)</b>	<b>B1-</b> No estenosante, no fistulizante, o inflamatorio <b>B2-</b> Estenosante <b>B3-</b> Fistulizante (si no se explicita B3p, es que no se trata de fistulas perianales)
<b>Subíndice “p”</b>	<b>Enfermedad perianal asociada</b>

**Tabla 5. Clasificación de Montreal para la localización de la colitis ulcerosa.**

Proctitis	E1
Colitis izquierda distal al ángulo esplénico	E2
Colitis extensa proximal al ángulo esplénico	E3

### *Criterios de inclusión*

- Diagnóstico de EC o CU.
- Pacientes consecutivos que acudieron a consultas de EII de nuestro hospital desde el mes de enero de 2010 hasta junio de 2011.

### *Criterios de exclusión*

- Ausencia de determinaciones analíticas en la revisión.
- Para el análisis de la correlación endoscópica se excluyeron aquellos pacientes que tenían una determinación analítica separada más de un mes de la endoscopia.
- Ausencia de ileocolonoscopia o entero-RM en pacientes con EC con localización ileal en el subgrupo de pacientes en los que se evaluó la correlación entre actividad endoscópica y los marcadores biológicos.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

## **2. Obtención de datos**

Se estableció, durante la entrevista del médico con el paciente, la presencia y el grado de actividad en ese momento, basándonos en el índice de Mayo parcial (tabla 6) para la CU y el índice de Harvey-Bradshaw (tabla 7) para la EC.

Los pacientes fueron sometidos a determinaciones analíticas entre 1 y 7 días antes a la consulta, de manera que los datos clínicos y analíticos fueron recogidos prospectivamente en el momento de la entrevista con el paciente.

**Tabla 6. Índice de Mayo parcial para la colitis ulcerosa.**

<p><b>Frecuencia de defecación</b> <b>(subpuntuación de 0 a 3):</b></p>	<p>0 = número normal de defecaciones del paciente por día  1 = 1 a 2 defecaciones más de lo normal por día  2 = 3 a 4 defecaciones más de lo normal por día  3 = 5 ó más defecaciones más de lo normal por día</p>
<p><b>Hemorragia rectal (subpuntuación de 0 a 3):</b></p>	<p>0 = no se observa sangre  1 = resto de sangre en las heces menos de la mitad de las veces  2 = sangre evidente en las heces la mayor parte del tiempo  3 = solo sale sangre</p>
<p><b>Evaluación global del médico</b> <b>(subpuntuación de 0 a 3):</b></p>	<p>0 = normal  1 = enfermedad leve  2 = enfermedad moderada  3 = enfermedad grave</p>

- La puntuación varía de 0 a 9 puntos. Las puntuaciones más altas son indicativas de mayor gravedad de la enfermedad.
- Cada paciente sirve como su propio control para el grado de anomalía en el número de deposiciones diarias.
- La evaluación global del médico incluye: molestias abdominales, sensación de bienestar y rendimiento del paciente.

**Tabla 7. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn.**

1. <i>Estado General</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Muy bueno 0</li> <li>b. Regular 1</li> <li>c. Malo 2</li> <li>d. Muy malo 3</li> <li>e. "Terrible" 4</li> </ul>
2. <i>Dolor abdominal</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. No 0</li> <li>b. Ligero 1</li> <li>c. Moderado 2</li> <li>d. Intenso 3</li> </ul>
3. <i>Número de deposiciones líquidas diarias</i>	Un punto cada deposición líquida
4. <i>Masa abdominal</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. No 0</li> <li>b. Dudosa 1</li> <li>c. Definida 2</li> <li>d. Definida y dolorosa 3</li> </ul>
5. <i>Otros síntomas asociados (un punto por cada complicación)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Artritis</li> <li>b. Uveítis</li> <li>c. Eritema nodoso/pioderma/aftas bucales</li> <li>d. Fístula/Fisura/Absceso perianal.</li> <li>e. Otras fistulas</li> </ul>

<b>Actividad</b>	<b>Suma</b>
Leve	5
Moderada	6 – 12
Grave	> 12

Mediante la revisión de historias clínicas se recogieron datos demográficos y datos de la enfermedad (tipo, afectación, manifestaciones extraintestinales, etc.) de cada paciente.

Por último, para estudiar la correlación analítica y endoscópica, identificamos a los pacientes que habían sido sometidos a una ileocolonoscopy durante el mismo periodo y que tenían determinaciones analíticas separadas menos de un mes de la endoscopia. La actividad endoscópica se determinó siguiendo el subíndice endoscópico del *índice de Mayo modificado (UC-DAI)* (Tabla 8) en pacientes con CU y en base al criterio del endoscopista en la EC. En los pacientes con EC que habían sido sometidos a resección quirúrgica previa utilizamos el *índice endoscópico de Rutgeerts* (Tabla 9).

Los pacientes con EC de localización ileal en los que no disponíamos de estudio endoscópico del íleon ni radiológico (entero-RM) fueron excluidos. La presencia de actividad de la enfermedad ileal mediante entero-RM se basó en el criterio de un radiólogo experto. De esta forma, se incluyeron en el análisis de la correlación con la actividad endoscópica o radiológica un total de 80 pacientes, de los cuales 15 fueron estudiados mediante entero-RM y el resto mediante ileocolonoscopy. Se consideró equivalente la presencia de actividad medida mediante endoscopia y mediante entero-RM, evaluándose a estos pacientes conjuntamente.

Durante el periodo transcurrido desde la determinación analítica a la realización de la endoscopia o la entero-RM no se realizaron cambios en el tratamiento de los pacientes.



**Tabla 8. Subíndice de actividad endoscópica del índice de Mayo modificado para colitis ulcerosa (UC-DAI).**

ASPECTO DE LA MUCOSA	PUNTUACIÓN
<b>Normal:</b> patrón vascular intacto; ausencia de friabilidad y granulación	0
<b>Afectación leve:</b> eritema, reducción del patrón vascular, granulación mínima	1
<b>Afectación moderada:</b> eritema pronunciado, friabilidad, patrón vascular ausente, hemorragia con traumatismo mínimo, ausencia de úlceras	2
<b>Afectación intensa:</b> úlceras, hemorragia espontánea	3

**Tabla 9. Índice endoscópico de Rutgeerts para la cuantificación de la recurrencia de la vertiente ileal de la anastomosis tras resección ileocólica en la enfermedad de Crohn.**

GRADO	HALLAZGO ENDOSCÓPICO
i0	Sin lesiones
i1	Menos de 5 aftas
i2	Más de 5 aftas o lesiones (a menos de 1 cm de la anastomosis) con mucosa normal entre las lesiones
i3	Ileitis aftosa difusa en mucosa inflamada de forma difusa
i4	Úlceras grandes, nódulos o estenosis

### **3. Variables incluidas en el estudio**

#### ***Demográficas***

Se definieron las características demográficas de cada paciente, incluyendo:

- Sexo.
- Edad.
- Raza.

#### ***De la EII***

- Tipo de EII: CU o EC.
- Localización: alta, ileal, ileocólica o cólica para EC; proctitis, colitis izquierda o colitis extensa para CU.
- Patrón de la EC: inflamatorio, estenosante, fistulizante.
- Presencia de manifestaciones extraintestinales.

#### ***Actividad Clínica***

En la CU se estableció una valoración clínica de acuerdo con el *índice de Mayo parcial*, en la que se recogieron específicamente cada una de las categorías que lo componen (Tabla 6).

En la EC, determinamos el estado general del paciente, la presencia de dolor abdominal, el número de deposiciones líquidas al día, la presencia de masa abdominal, así como la existencia de síntomas asociados (artritis, uveítis, lesiones cutáneas...), de acuerdo con el *índice de Harvey-Bradshaw* (Tabla 7).

### ***Variables Analíticas***

De cada paciente se recogieron los valores de los siguientes marcadores biológicos (rangos normales del laboratorio del Hospital Universitario La Princesa entre paréntesis), realizados de forma previa a la visita:

- PCR (0-0,8 mg/l)
- VSG (0-20 mm/h)
- Orosomucoide (47-125 mg/dl)
- Fibrinógeno (150-500 mg/dl)
- Leucocitos totales (4.000-12.000/mm<sup>3</sup>)
- Neutrófilos totales (2.000-7.500/mm<sup>3</sup>)
- Plaquetas (150.000-400.000/mm<sup>3</sup>)
- Hemoglobina (12-14 g/dl en mujeres; 13-16 g/dl en hombres)

### ***Variables Endoscópicas***

De los pacientes que habían sido sometidos a una ileocolonoscopia se evaluó, de acuerdo con el informe de la prueba:

- Actividad endoscópica: sí o no.
- Grado de actividad endoscópica: leve, moderada o grave.

Para ello usamos el subíndice endoscópico del índice de Mayo modificado (UC-DAI) en la CU y en base a la presencia de las siguientes lesiones en la EC:

- Presencia o ausencia de úlceras
- Número y tamaño de las mismas

- Extensión de la afectación
- Presencia de estenosis.

### ***Variables radiológicas***

En los pacientes con afectación ileal en los que no se había realizado ileoscopia pero sí habían sido estudiados mediante entero-RM para valorar la presencia de actividad inflamatoria en el intestino delgado se determinó, de acuerdo con el informe de la prueba:

- Presencia de **actividad radiológica aguda** determinada por la existencia de:
  - engrosamiento de la pared intestinal.
  - hipercaptación de contraste (gadolinio)/hiperintensidad.
  - ulceraciones mucosas.
  - edema de la mucosa.
  - ingurgitación de los vasos mesentéricos (signo del peine).
  - engrosamiento de los ganglios mesentéricos.
  - edema de mesenterio.

#### 4. Definiciones

##### *SIN ACTIVIDAD CLÍNICA:*

1. **EC sin actividad clínica:** Pacientes con un índice de Harvey-Bradshaw  $\leq 4$  puntos.
2. **CU sin actividad clínica:** Pacientes con un índice de Mayo parcial de 0 puntos.

##### *CON ACTIVIDAD CLÍNICA*

3. **EC con actividad clínica leve:** Pacientes con un índice de Harvey-Bradshaw de 5 puntos.
4. **EC con actividad clínica moderada:** Pacientes con un índice de Harvey-Bradshaw entre 6 y 12 puntos.
5. **EC con actividad clínica grave:** Pacientes con un índice de Harvey-Bradshaw  $> 12$  puntos.
6. **CU con actividad clínica leve:** Pacientes con un índice de Mayo parcial entre 1 y 3 puntos.
7. **CU con actividad clínica moderada:** Pacientes con un índice de Mayo parcial entre 4 y 6 puntos.
8. **CU con actividad clínica grave:** Pacientes con un índice de Mayo parcial entre 7 y 9 puntos.

##### *SIN ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA:*

9. **EC sin actividad endoscópica:** Pacientes sin alteraciones sugerentes de actividad según el criterio del endoscopista.

**10. EC sin recurrencia postquirúrgica:** Pacientes con un índice de Rutgeerts de i0.

**11. CU sin actividad endoscópica:** Pacientes con una puntuación de 0-1 puntos en el subíndice endoscópico del índice de Mayo.

*CON ACTIVIDAD ENDOSCÓPICA:*

**12. CU con actividad endoscópica moderada:** Pacientes con una puntuación de 2 puntos en el subíndice endoscópico del índice de Mayo.

**13. CU con actividad endoscópica grave:** Pacientes con una puntuación de 3 puntos en el subíndice endoscópico del índice de Mayo.

**14. EC con actividad leve:** Presencia de lesiones que condicionan una actividad leve según el criterio del endoscopista.

**15. EC con actividad moderada:** Presencia de lesiones que condicionan una actividad moderada según el criterio del endoscopista.

**16. EC con actividad grave:** Presencia de lesiones que condicionan una actividad grave según el criterio del endoscopista.

**17. EC con recurrencia postquirúrgica:** Índice de Rutgeerts > 0 (tabla 10).

*ACTIVIDAD RADIOLÓGICA:*

**18. EC sin actividad radiológica aguda:** ausencia de signos radiológicos de actividad aguda.

**19. EC con actividad radiológica aguda:** Existen signos radiológicos de actividad aguda según el criterio del radiólogo.

## **5. Realización de pruebas**

### *Determinaciones analíticas*

Se extrajo una muestra de sangre a todos los pacientes que incluyó un examen de hematimetría, coagulación y bioquímica, incluyendo los marcadores descritos.

### *Ileocolonoscopia*

Todas las exploraciones endoscópicas fueron realizadas por endoscopistas de nuestro servicio mediante un endoscopio Olympus CF-EC-200 MR, Fujimon, Japón, en la Unidad de Endoscopias, siguiendo la técnica habitual. Todas las endoscopias se realizaron bajo sedación profunda controlada por un anestesista. La preparación y limpieza del colon se realizó mediante la administración de una solución de polietilenglicol (Solución evacuante Bohm, Laboratorios Bohm S.A., Madrid, España) 24 horas antes de la exploración. Se instó a los pacientes a que hicieran restricción de fibra en la dieta las 72 horas previas a la exploración.

### *Entero-resonancia magnética*

Todas se realizaron en el servicio de Radiodiagnóstico de nuestro hospital, según la técnica estándar, con cortes coronales, axiales y sagitales en secuencias de pulso habituales tras la ingesta de contraste oral y estudio dinámico con gadolinio intravenoso. Todas las entero-RM fueron valoradas por el mismo radiólogo experto.

## 6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico dependiendo de si seguían o no una distribución normal. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias con sus intervalos de confianza del 95%.

Las variables cualitativas se compararon mediante el test de la Chi-cuadrado. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la T de Student o un test no paramétrico en el caso de variables que no seguían una distribución normal.

Se determinó el estadístico kappa para establecer el grado de concordancia entre la presencia de actividad clínica de la EII y la elevación de cada marcador biológico.

Se evaluó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de cada marcador biológico para la detección de actividad clínica de la EII. El rendimiento global de cada uno de ellos en el diagnóstico de actividad clínica se calculó mediante la curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC). El punto de corte óptimo se evaluó mediante el análisis de sensibilidad (empleando tablas de contingencia).

También se planteó un modelo de regresión lineal múltiple en el que la variable dependiente era el marcador biológico a estudio. Las variables independientes del modelo máximo fueron el sexo, el tipo de EII, la actividad clínica y la actividad endoscópica. Se empleó una estrategia de modelización hacia atrás, usándose un nivel de significación del 5%.



### 6. 1. Interpretación de los valores estadísticos

Para interpretar los resultados obtenidos al calcular las diferentes áreas bajo la curva ROC nos hemos basado en la interpretación de Swets<sup>69</sup> y Kleinbaum<sup>70</sup>. Swets define los valores del área bajo la curva ROC de la siguiente manera: valores entre 0,5 y 0,7 indican baja exactitud, entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles para algunos propósitos y un valor mayor de 0,9 indica exactitud alta. Más precisos son los datos que aporta Kleinbaum, quien se expresa en la misma dirección que Swets, clasificando las áreas bajo la curva de la forma que se muestra en la tabla 10.

**Tabla 10. Exactitud diagnóstica en función del resultado del área bajo la curva ROC según Kleinbaum.**

Resultado del área bajo la curva ROC	Grado de exactitud diagnóstica
0,9 – 1,0	Excelente
0,8 – 0,9	Buena
0,7 – 0,8	Aceptable
0,6 – 0,7	Mala
0,5 – 0,6	Fracaso

En el caso de los valores del índice kappa nos hemos basado en la escala que propusieron Landis y Koch<sup>71</sup>, ampliamente usada (tabla 11).

**Tabla 11. Interpretación del grado de acuerdo en función del valor del índice kappa según Landis y Koch.**

<b>Kappa</b>	<b>Grado de acuerdo</b>
< 0,00	Sin acuerdo
>0,00 - 0,20	Insignificante
0,21 - 0,40	Discreto
>0,41 - 0,60	Moderado
0,61 - 0,80	Sustancial
0,81 - 1,00	Casi perfecto

## **IV. RESULTADOS**

## **IV. RESULTADOS**

### **1. Pacientes**

Se incluyeron 350 pacientes, con una edad media de 46 años y un rango de 17 a 91 años. La media de años transcurridos desde el diagnóstico de la EII hasta el momento del estudio fue de 9,1 años (desviación típica 8,4 años) con un rango de 0 a 45 años. En la tabla 12 se describen las características de los pacientes del estudio.

El 11,4% (N = 40) de los pacientes presentaba actividad clínica, de los cuales 45% sufrían brotes leves, otro 45% moderados y un 10% graves. En el caso de la CU, los porcentajes de pacientes con brote leve, moderado y grave fueron 50%, 41% y 8%, respectivamente, mientras que un 44% de los pacientes con EC presentaron brote leve, 44% brote moderado y 12% brote grave (tabla 12).

La media del índice de Mayo parcial fue 4,2 puntos (rango de 2 a 9) y la media de HBI fue 7 puntos (rango de 5 a 13) en los pacientes con actividad clínica.

Del total de pacientes, 80 tenían estudio endoscópico durante el periodo de inclusión, siendo el 52% mujeres y presentando el 58% EC. Las características de este subgrupo de pacientes se muestran en la tabla 13.

**Tabla 12. Características de los pacientes incluidos en el estudio (N=350).**

<b>Edad en años (Desviación Estándar)</b>	46 (15)
<b>Años del diagnóstico (Desviación Típica)</b>	9,1 (8,4)
<b>N (%)</b>	
<b>Enfermedad Crohn/ Colitis ulcerosa</b>	206/144 (59/41)
<b>Sexo masculino</b>	182 (48)
<b>Localización de enfermedad de Crohn</b>	
<b>Intestino delgado</b>	106 (29)
<b>Colon</b>	72 (18)
<b>Intestino Delgado y colon</b>	163 (43)
<b>Tracto gastrointestinal superior</b>	47 (12)
<b>Localización de colitis ulcerosa</b>	
<b>Proctitis</b>	29 (20)
<b>Colitis izquierda</b>	63 (45)
<b>Colitis extensa</b>	50 (35)
<b>Patrón (Enfermedad de Crohn)</b>	
<b>Inflamatorio</b>	115 (56)
<b>Estenosante</b>	35 (17)
<b>Fistulizante</b>	56 (27)
<b>Presencia de actividad clínica</b>	40 (11)
<b>Gravedad de la actividad clínica</b>	
<b>E. de Crohn: leve/moderada/grave</b>	9/9/4 (44/44/12)
<b>Colitis ulcerosa: leve/moderada/grave</b>	9/8/1 (50/42/8)
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	49 (14)

**Tabla 13. Características de los pacientes incluidos en el estudio con datos de endoscopia (N=80).**

<b>Edad en años (Desviación Estándar)</b>	46 (15)
	<b>N (%)</b>
<b>Enfermedad Crohn</b>	43 (54)
<b>Colitis Ulcerosa</b>	37 (46)
<b>Sexo masculino</b>	44 (55)
<b>Presencia de actividad endoscópica</b>	56 (70)
<b>Gravedad de la actividad endoscópica</b>	
<b>Enfermedad de Crohn</b>	
<b>sin actividad</b>	11 (25)
<b>leve</b>	10 (24)
<b>moderada</b>	5 (12)
<b>grave</b>	17 (39)
<b>Colitis ulcerosa</b>	
<b>sin actividad</b>	13 (35)
<b>moderada</b>	11 (30)
<b>grave</b>	13 (35)
<b>Cirugía previa enfermedad Crohn</b>	15 (34)
<b>Actividad endoscópica en recurrencias postquirúrgicas:</b>	
<b>leve</b>	11 (73)
<b>moderada</b>	2 (18)
<b>grave</b>	0 (0)
	9 (82)

## 2. Marcadores biológicos

En las tablas 14 y 15 se muestra la concordancia de cada marcador biológico con la actividad clínica en la EC y la CU, respectivamente, medida mediante el coeficiente kappa y su correspondiente error estándar.

**Tabla 14. Concordancia de los marcadores biológicos y la actividad clínica en la enfermedad de Crohn.**

MARCADOR	INDICE KAPPA	Error Estándar
Neutrófilos	0,25	0,13
Leucocitos	0,22	0,12
Hemoglobina	0,22	0,08
PCR	0,18	0,09
Orosomucoide	0,14	0,08
Fibrinógeno	0,14	0,09
VSG	0,08	0,05
Leucocitos	-0,03	0,01

**Tabla 15. Concordancia de los marcadores biológicos y la actividad clínica en la colitis ulcerosa.**

MARCADOR	INDICE KAPPA	Error Estándar
Hemoglobina	0,28	0,11
PCR	0,24	0,11
Orosomucoide	0,21	0,11
Plaquetas	0,19	0,01
Fibrinógeno	0,17	0,11
VSG	0,16	0,09
Neutrófilos	0,06	0,07
Leucocitos	0,06	0,07

La exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos estudiados para determinar la presencia de actividad endoscópica se resume en las tablas 16 y 17.

El área bajo la curva se expresa como ABC. El mejor punto de corte para cada marcador se indica en la columna “mejor P. C”. El resto de abreviaturas utilizadas en las tablas son: S, sensibilidad. E, especificidad. VPP, valor predictivo positivo. VPN, valor predictivo negativo. También se abrevian los marcadores velocidad de sedimentación globular como VSG y la proteína C reactiva como PCR.

**Tabla 16. Exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para actividad endoscópica en enfermedad de Crohn.**

MARCADOR	ABC	MEJOR P.C.	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN(%)
Orosomucoide	0,85	119,5 mg/dl	57	100	100	43
Fibrinógeno	0,81	457 mg/dl	65	100	100	46
Plaquetas	0,80	341.000 /ml	38	100	100	35
PCR	0,78	1,1 mg/l	38	100	100	35
Neutrófilos	0,78	4.780 /ml	38	100	100	35
Leucocitos	0,74	8.510 /ml	33	100	100	33
Hemoglobina	0,64	10,5 g /dl	23	100	100	30
VSG	0,61	30,5	52	86	90	40

**Tabla 17. Exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para actividad endoscópica en colitis ulcerosa.**

MARCADOR	ABC	MEJOR P.C.	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN(%)
VSG	0,70	19	52	79	78	52
Hemoglobina	0,65	10,5 g /dl	8	100	100	40
Leucocitos	0,61	7.390 /ml	39	79	75	44
Plaquetas	0,60	416.000 /ml	8	100	100	40
PCR	0,58	1,35 mg/l	31	93	87	44
Neutrófilos	0,56	5.265 /ml	30	100	100	46
Orosomucoide	0,51	118 mg/dl	40	86	80	50
Fibrinógeno	0,50	427 mg/dl	31	50	50	31



Realizamos un subanálisis en pacientes sometidos previamente a resección quirúrgica en EC (N=15), para evaluar la exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para detectar recurrencia endoscópica. Los resultados de este subgrupo se muestran en la tabla 18.

**Tabla 18. Exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos para actividad endoscópica en enfermedad de Crohn en pacientes con recurrencia posquirúrgica.**

<b>MARCADOR</b>	<b>ABC</b>	<b>MEJOR P.C.</b>	<b>S (%)</b>	<b>E (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN(%)</b>
<b>Neutrófilos</b>	0,76	4.120/ml	58	100	100	37
<b>Leucocitos</b>	0,61	6.720 /ml	58	100	100	37
<b>Hemoglobina</b>	0,50	11,5 g/dl	8	100	100	21
<b>Orosomucoide</b>	0,47	122 mg/dl	25	100	100	25
<b>PCR</b>	0,44	0,7 mg /l	33	67	80	20
<b>Fibrinógeno</b>	0,41	453 mg/dl	41	66	83	22
<b>VSG</b>	0,36	16,5	45	66	83	25
<b>Plaquetas</b>	0,25	259 /ml	25	66	75	18

## **Proteína C Reactiva**

### **Concordancia entre actividad clínica y PCR**

Pacientes con EC:

El valor medio de la PCR en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $1,82 \pm 2,9$  mg/l vs.  $0,68 \pm 1,9$  mg/l; valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

Asimismo, estudiamos la concordancia de la actividad clínica y los valores de PCR mediante el estadístico Kappa, que fue de 0,18 con un error estándar (EE) de 0,09.

Pacientes con CU:

El valor medio de PCR en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $0,59 \pm 0,98$  mg/l vs.  $0,50 \pm 1,6$  mg/l), no alcanzado esta diferencia significación estadística.

El estadístico Kappa entre la actividad clínica de la CU y los valores de PCR fue de 0,24 (EE 0,11).

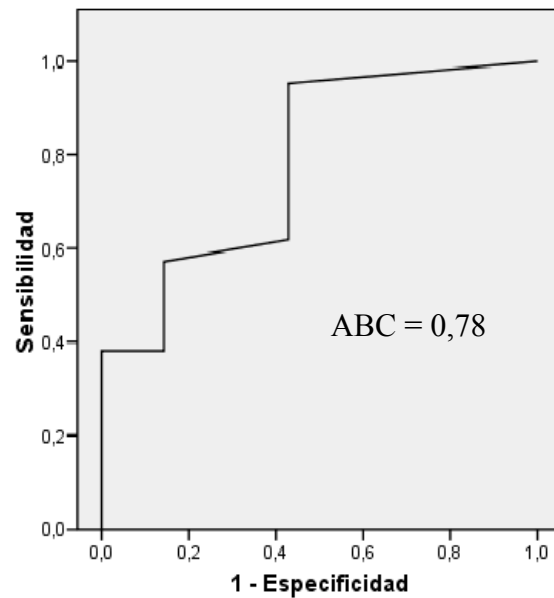
### **Correlación entre actividad endoscópica y PCR**

Pacientes con EC (N = 28):

El valor medio de la PCR en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $4,2 \pm 7,6$  mg/l vs.  $0,25 \pm 0,37$  mg/l), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

El ABC de la PCR para la detección de actividad endoscópica fue de 0,78 (figura 1). La elevación de PCR por encima del mejor punto de corte (1,1 mg/l) se produjo en el 38% de los pacientes con actividad endoscópica, mientras que todos los pacientes que no tenían actividad endoscópica tenían una PCR normal ( $p = 0,06$ ).

**Figura 1. Área bajo la curva ROC de la proteína C reactiva para el diagnóstico de actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn**



Pacientes con EC con recurrencia postquirúrgica (N = 15):

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de PCR de los pacientes con y sin recurrencia postquirúrgica en la endoscopia ( $0,65 \pm 0,97$  mg/l vs.  $0,93 \pm 1,4$  mg/l, respectivamente;  $p > 0,05$ ).

El ABC de la PCR para diagnosticar recurrencia postquirúrgica fue de 0,44. La elevación de PCR por encima del mejor punto de corte (0,7 mg/l) se produjo en el 33% de los pacientes con actividad endoscópica, datos similares a los obtenidos en pacientes sin recurrencia endoscópica ( $p > 0,05$ ).

Pacientes con CU (N = 35):

El valor medio de PCR en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $2,5 \pm 5,4$  mg/l vs.  $0,50 \pm 0,75$  mg/l; valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

El ABC de la PCR para diagnosticar actividad endoscópica fue de 0,58. La elevación de PCR por encima del mejor punto de corte (1,35 mg/l) se produjo en el 31% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 7% de los pacientes sin actividad endoscópica, no alcanzando esta diferencia significación estadística.

En el estudio de regresión lineal múltiple, la elevación de PCR sólo se asoció a la presencia de actividad endoscópica, con un coeficiente de regresión de 5,5 (IC 95%: 1,1-26,1;  $p = 0,03$ ).

## Velocidad de Sedimentación Globular

### **Concordancia entre la actividad clínica y la VSG**

Pacientes con EC:

El valor medio de VSG en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $29 \pm 22$  mm/h vs.  $18 \pm 16$  mm/h), no alcanzando esta diferencia significación estadística.

Calculamos el índice Kappa entre la actividad clínica y los valores de VSG y obtuvimos un valor de 0,08, con un EE de 0,052.

Pacientes con CU:

El valor medio de VSG en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $23 \pm 16$  mm/h vs.  $14 \pm 12$  mm/h;  $p = 0,01$ ).

El valor del estadístico kappa que obtuvimos entre la actividad clínica y los valores de VSG en pacientes con CU fue de 0,16, con un EE de 0,09.

### **Correlación entre actividad endoscópica y VSG**

Pacientes con EC (N = 26):

El valor medio de VSG en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $30 \pm 22$  mm/h vs.  $23 \pm 17$  mm/h), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El ABC de la VSG para diagnosticar actividad endoscópica fue de 0,61. La elevación de VSG por encima del mejor punto de corte (30,5 mm/h) se produjo

en el 47% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 14% que presentaron elevación de la VSG y que tenían una endoscopia normal. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pacientes con EC con recurrencia postquirúrgica (N = 15):

No se encontraron diferencias significativas en las medias de VSG de pacientes con y sin recurrencia postquirúrgica en el estudio endoscópico ( $17 \pm 12$  mm/h vs.  $20 \pm 12$  mm/h, respectivamente;  $p > 0,05$ ).

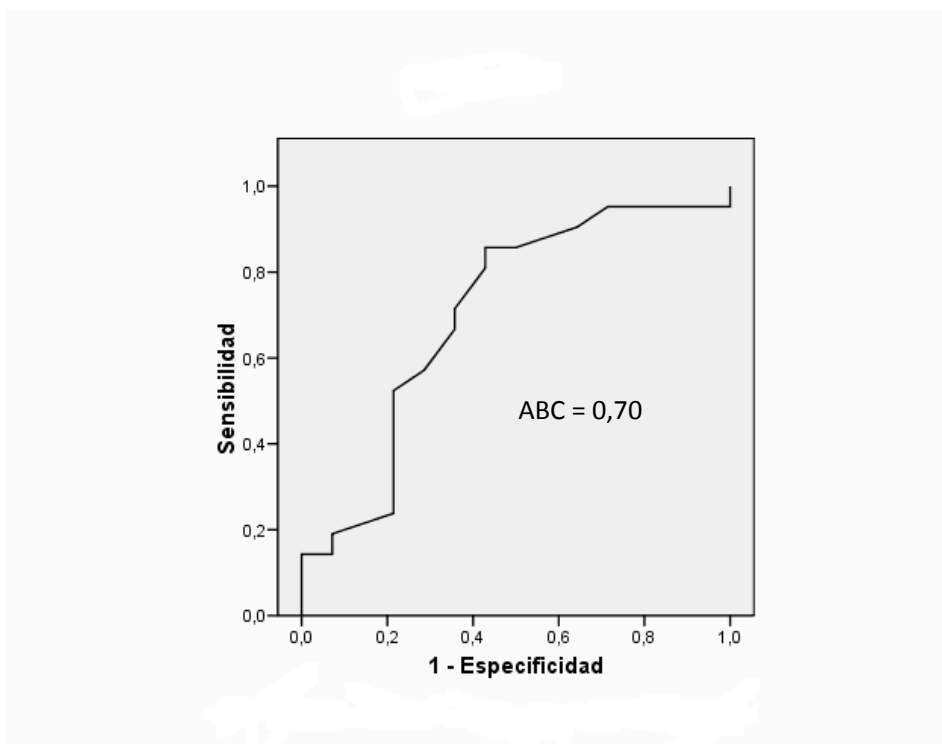
El ABC de la VSG para diagnosticar recurrencia postquirúrgica fue de 0,36. La elevación de VSG por encima del mejor punto de corte (16,5 mm/h) se produjo en el 45% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 33% de los pacientes con endoscopia normal ( $p > 0,05$ ).

Pacientes con CU (N = 35):

El valor medio de VSG en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $25 \pm 19$  mm/h vs.  $15 \pm 11$  mm/h;  $p = 0,06$ ).

El ABC de la VSG para el diagnóstico de actividad endoscópica fue de 0,70 (figura 2). La elevación de VSG por encima del mejor punto de corte (19 mm/h) se produjo en el 52% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 21% de los pacientes sin actividad endoscópica ( $p = 0,06$ ).

**Figura 2. Área bajo la curva ROC de la velocidad de sedimentación globular para el diagnóstico de actividad endoscópica en colitis ulcerosa**



En el estudio de regresión lineal múltiple el sexo femenino fue la única variable que mostró asociación con la elevación de VSG, con un coeficiente de regresión de 5,3 (IC 95%: 1,7-16,2;  $p < 0,01$ ).

## **Orosomucoide**

### **Concordancia entre la actividad clínica y orosomucoide**

Pacientes con EC:

El valor medio del orosomucoide en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $118 \pm 49$  mg/dl vs.  $98 \pm 40$  mg/dl;  $p < 0,05$ ).

El índice kappa entre actividad clínica y orosomucoide fue de 0,14, con un EE de 0,08.

Pacientes con CU:

El valor medio del orosomucoide en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $108 \pm 34$  mg/dl vs.  $92 \pm 27$  mg/dl;  $p < 0,05$ ).

Obtuvimos un índice kappa entre la actividad clínica y el orosomucoide de 0,21 y un EE de 0,11.

### **Correlación entre actividad endoscópica y orosomucoide**

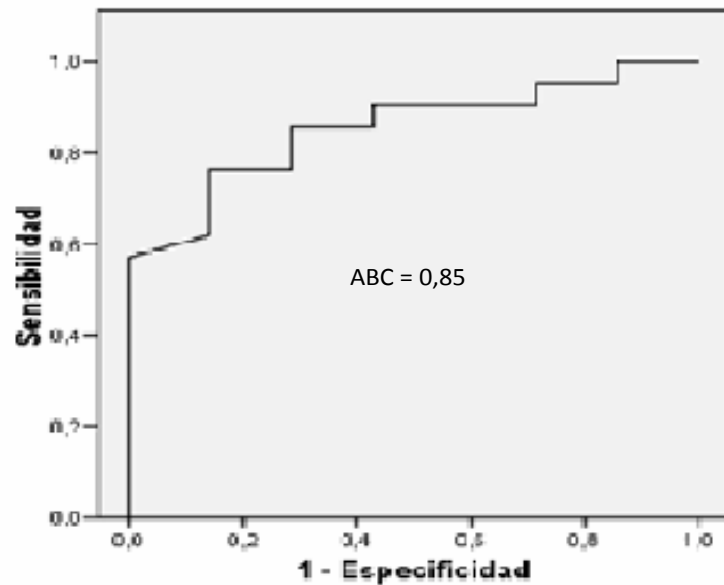
Pacientes con EC (N = 28):

El valor medio del orosomucoide en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $146 \pm 76$  mg/dl vs.  $75 \pm 22$  mg/dl;  $p < 0,01$ ).



El ABC del orosomucoide para el diagnóstico de actividad endoscópica de la EC fue de 0,85 (figura 3). La elevación de orosomucoide por encima del mejor punto de corte (119,5 mg/dl) se produjo en el 57% de los pacientes con actividad endoscópica, mientras que todos los pacientes que tenían una endoscopia normal tenían un orosomucoide normal ( $p < 0,05$ ).

**Figura 3. Área bajo la curva de orosomucoide para el diagnóstico de actividad endoscópica en enfermedad de Crohn**



Pacientes con EC con recurrencia postquirúrgica (N = 15):

No hubo diferencias en las medias de orosomucoide entre los pacientes con y sin recurrencia postquirúrgica ( $97 \pm 25$  mg/dl vs.  $100 \pm 17$  mg/dl, respectivamente;  $p > 0,05$ ).

El ABC de orosomucoide para el diagnóstico de recurrencia postquirúrgica fue de 0,47. La elevación de orosomucoide por encima del mejor punto de corte (122 mg/d) se produjo en el 25% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 0% de los pacientes con endoscopia normal, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pacientes con CU (N = 37):

El valor medio de orosomucoide en los pacientes con actividad en la endoscopia fue mayor que en los pacientes en remisión ( $113 \pm 47$  mg/dl vs.  $103 \pm 30$  mg/dl;  $p > 0,05$ ).

El ABC del orosomucoide para diagnosticar actividad endoscópica en CU fue de 0,51. La elevación de orosomucoide por encima del mejor punto de corte (118 mg/dl) se produjo en el 40% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 14% de los pacientes sin actividad endoscópica, no alcanzando esta diferencia la significación estadística.

El estudio de regresión lineal múltiple sólo mostró asociación entre la variable actividad endoscópica y la elevación de orosomucoide con un coeficiente de regresión de 8,4 (IC 95%: 1,7-39,5;  $p = 0,007$ ).

### **Fibrinógeno**

#### **Concordancia entre la actividad clínica y fibrinógeno**

Pacientes con EC:

El valor medio de fibrinógeno en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $469 \pm 18$  mg/dl vs.  $404 \pm 97$  mg/dl;  $p = 0,01$ ).

El estadístico Kappa entre la actividad clínica de la EC y los valores de fibrinógeno fue de 0,14 (EE 0,09).

Pacientes con CU:

El valor medio de fibrinógeno en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $441 \pm 94$  mg/dl vs.  $382 \pm 80$  mg/dl;  $p < 0,05$ ).

El estadístico Kappa entre la actividad clínica de la CU y los valores de fibrinógeno fue de 0,17 (EE 0,11).

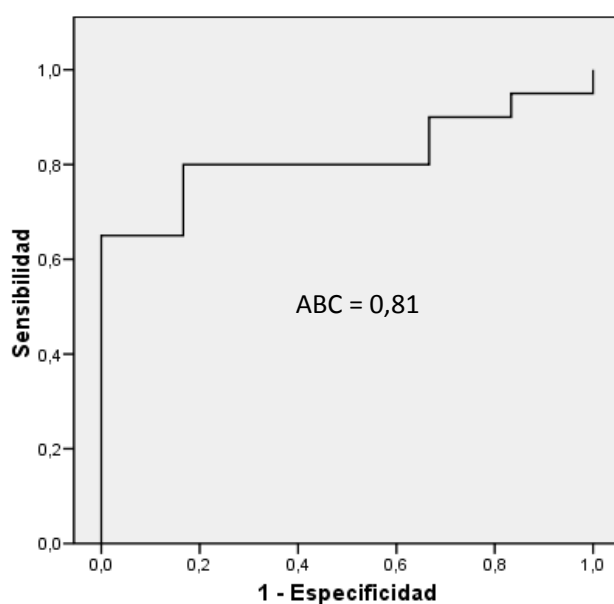
#### **Correlación entre actividad endoscópica y fibrinógeno**

Pacientes con EC (N = 26):

El valor medio de fibrinógeno en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $501 \pm 159$  mg/dl vs.  $364 \pm 61$  mg/dl;  $p = 0,01$ ).

El ABC del fibrinógeno para el diagnóstico de actividad endoscópica de la EC fue de 0,81 (figura 4). La elevación de fibrinógeno por encima del mejor punto de corte (457 mg/dl) se produjo en el 65% de los pacientes con actividad endoscópica, mientras que ninguno de los pacientes que tenía una endoscopia normal presentó elevación de fibrinógeno, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

**Figura 4. Área bajo la curva ROC de fibrinógeno para el diagnóstico de actividad endoscópica en enfermedad de Crohn**



Pacientes con EC con recurrencia postquirúrgica (N = 15):

El valor medio de fibrinógeno en los pacientes con actividad endoscópica postquirúrgica fue menor que en los pacientes sin recurrencia ( $428 \pm 98$  mg/dl vs.  $442 \pm 73$  mg/dl), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El ABC para el diagnóstico de recurrencia postquirúrgica del fibrinógeno fue de 0,41. La elevación de fibrinógeno por encima del mejor punto de corte (453 mg/dl) se produjo en el 41% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 33% de los pacientes con endoscopia normal que elevaron fibrinógeno, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pacientes con CU (N = 36):

El valor medio de fibrinógeno en los pacientes con actividad endoscópica fue similar a la de los pacientes en remisión ( $425 \pm 98$  mg/dl vs.  $415 \pm 72$  mg/dl;  $p > 0,05$ ).

El ABC de fibrinógeno para el diagnóstico de actividad endoscópica fue de 0,50. La elevación de fibrinógeno por encima del mejor punto de corte (427 mg/dl) se produjo en un porcentaje de pacientes mayor en el grupo de pacientes sin alteraciones endoscópicas, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

El estudio de regresión lineal múltiple no mostró asociación entre las variables analizadas y la elevación de fibrinógeno.

## Leucocitos

### **Concordancia entre la actividad clínica y leucocitos**

Pacientes con EC:

El valor medio de leucocitos en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $8.420 \pm 4.370/\text{ml}$  vs.  $7.050 \pm 2.403/\text{ml}$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

El estadístico Kappa entre la actividad clínica de la EC y los valores de leucocitos fue de 0,22, con un EE de 0,12.

Pacientes con CU:

El valor medio de leucocitos en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $6.812 \pm 3007/\text{ml}$  vs.  $6.528 \pm 1851/\text{ml}$ ), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El estadístico Kappa entre la actividad clínica de la CU y los valores de leucocitos fue de 0,06 con un EE de 0,07.

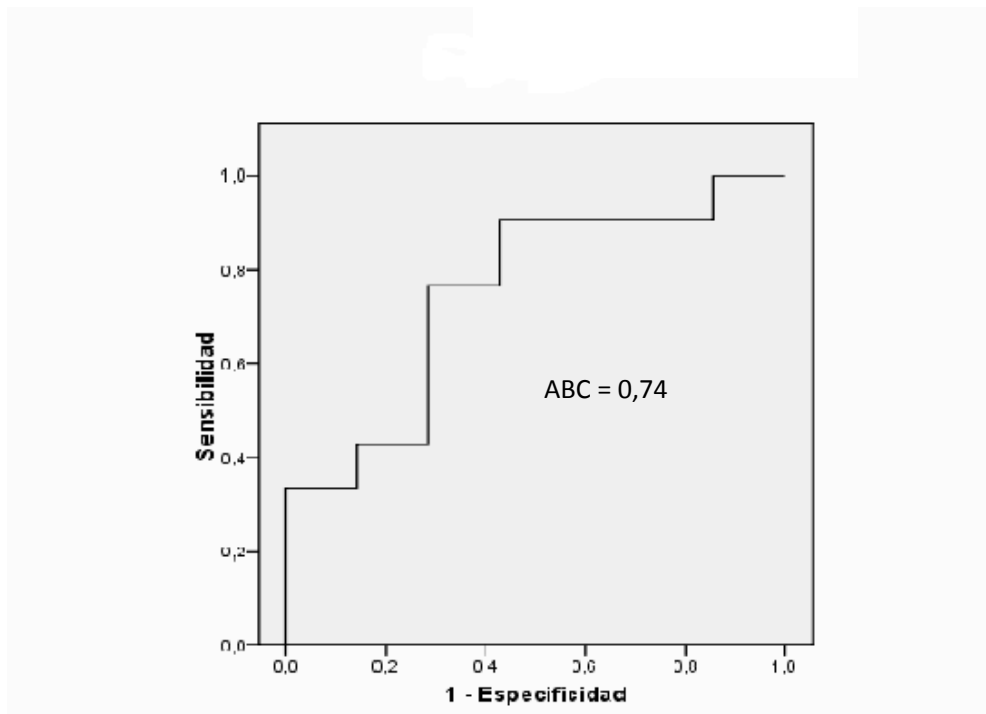
### **Correlación entre actividad endoscópica y leucocitos**

Pacientes con EC (N = 28):

El valor medio de leucocitos en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $7.836 \pm 3.031/\text{ml}$  vs.  $5.649 \pm 1.721/\text{ml}$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

El ABC para de los leucocitos para diagnosticar actividad endoscópica fue de 0,74 (figura 5). La elevación de leucocitos por encima del mejor punto de corte (8.510/ml) se produjo en el 33% de los pacientes con actividad endoscópica, mientras que todos los pacientes que tenían una endoscopia normal también tenían los leucocitos por debajo del mejor punto de corte ( $p = 0,07$ ).

**Figura 5. Área bajo la curva ROC de los leucocitos para el diagnóstico de actividad endoscópica en enfermedad de Crohn**



Pacientes con EC con recurrencia postquirúrgica (N = 15):

El valor medio de leucocitos en los pacientes con recurrencia posquirúrgica endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $7.208 \pm 2670/\text{ml}$  vs.  $6.336 \pm 2990/\text{ml}$ ), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El ABC para el diagnóstico de recurrencia postquirúrgica fue de 0,61. La elevación de leucocitos por encima del mejor punto de corte (6.720/ml) se produjo en el 58% de los pacientes con actividad endoscópica, mientras que todos los pacientes con endoscopia normal tenían una cifra de leucocitos por debajo del punto de corte ( $p > 0,05$ ).

Pacientes con CU (N = 37):

El valor medio de leucocitos en los pacientes con actividad en el estudio endoscópico fue mayor que en los pacientes en remisión ( $7.401 \pm 2.934/\text{ml}$  vs.  $6.183 \pm 1.935/\text{ml}$ ), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El ABC para el diagnóstico de actividad endoscópica fue de 0,61. La elevación de leucocitos por encima del mejor punto de corte (7.390/ml) se produjo en el 39% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 21% de los pacientes sin actividad endoscópica ( $p > 0,05$ ).

El estudio de regresión lineal múltiple sólo mostró asociación entre la variable actividad endoscópica y la elevación de leucocitos, con un coeficiente de regresión de 3,7 (IC 95%: 1,13-12,4;  $p = 0,03$ ).



## Neutrófilos

### **Concordancia entre la actividad clínica y neutrófilos**

Pacientes con EC:

El valor medio de neutrófilos en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $5.664 \pm 3.884/\text{ml}$  vs.  $4.290 \pm 1774/\text{ml}$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ).

Obtuvimos un índice kappa entre la actividad clínica y los valores de neutrófilos en pacientes con EC de 0,25, con un EE de 0,13.

Pacientes con CU:

El valor medio de neutrófilos en los pacientes con actividad clínica fue similar al de los pacientes en remisión ( $4.232 \pm 2.555/\text{ml}$  vs.  $3.864 \pm 1.348/\text{ml}$ ;  $p > 0,05$ ).

El índice kappa entre los neutrófilos y la actividad clínica de la CU fue de 0,06, con un EE de 0,73.

### **Correlación entre actividad endoscópica y neutrófilos**

Pacientes con EC (N = 28):

El valor medio de neutrófilos en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $5.000 \pm 2.158/\text{ml}$  vs.  $3.092 \pm 1.139/\text{ml}$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

El ABC para el diagnóstico de actividad endoscópica de los neutrófilos fue de 0,78. La elevación de neutrófilos por encima del mejor punto de corte ( $4.780/\text{ml}$ )

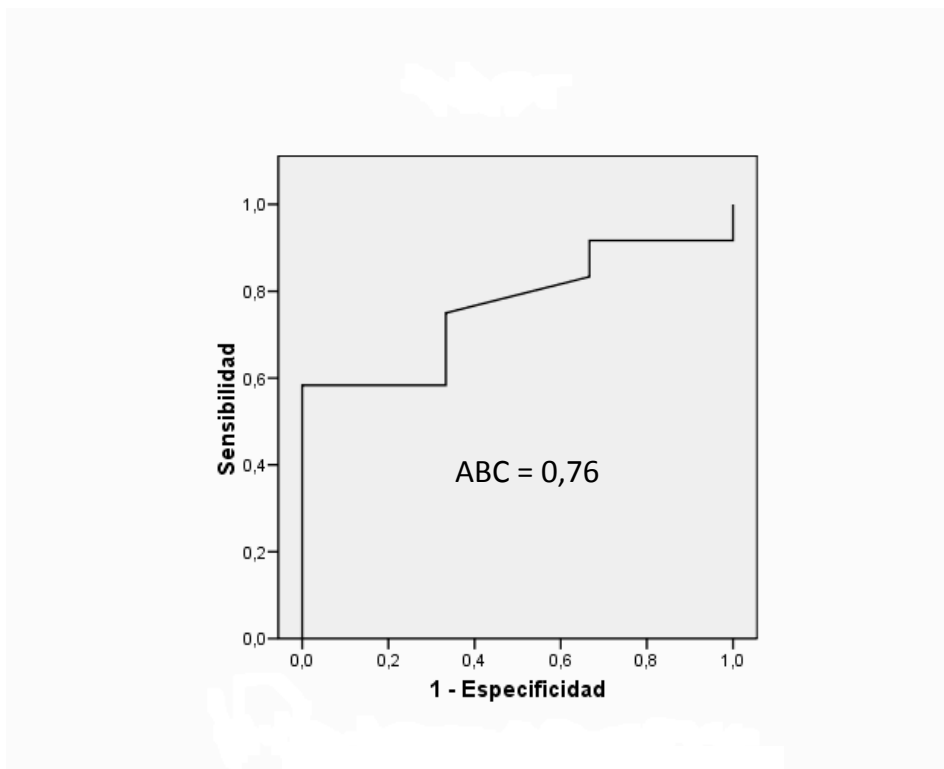
se produjo en el 38% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 0% de los pacientes que tenían una endoscopia normal ( $p = 0,053$ ).

Pacientes con EC con recurrencia postquirúrgica (N = 15).

El valor medio de neutrófilos en los pacientes con recurrencia postquirúrgica endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $4.671 \pm 2.266/\text{ml}$  vs.  $3.116 \pm 790/\text{ml}$ ), no alcanzando esta diferencia la significación estadística.

El ABC de los neutrófilos para diagnosticar recurrencia postquirúrgica fue de 0,76 (figura 6). La elevación de neutrófilos por encima del mejor punto de corte ( $4.120/\text{ml}$ ) se produjo en el 58% de los pacientes con actividad endoscópica, mientras que ninguno de los pacientes con endoscopia normal tras la cirugía presentaba elevación de la cifra de neutrófilos ( $p = 0,07$ ).

**Figura 6. Área bajo la curva ROC de los neutrófilos para el diagnóstico de recurrencia postquirúrgica en enfermedad de Crohn**



Pacientes con CU (N = 37):

El valor medio de neutrófilos en los pacientes con actividad endoscópica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $4.544 \pm 2.653/\text{ml}$  vs.  $3.549 \pm 976/\text{ml}$ ), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El ABC para el diagnóstico de actividad endoscópica en CU fue de 0,56. La elevación de neutrófilos por encima del mejor punto de corte ( $5.265/\text{ml}$ ) se produjo en el 30% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 0% de los pacientes sin actividad endoscópica ( $p < 0,05$ ).

El estudio de regresión lineal múltiple no mostró asociación entre las variables estudiadas y la elevación de neutrófilos.

### **Plaquetas**

#### **Concordancia entre la actividad clínica y plaquetas**

Pacientes con EC:

El valor medio de plaquetas en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $315.000 \pm 102.000/\text{ml}$  vs.  $263.000 \pm 90.000/\text{ml}$ ;  $p = 0,01$ ).

El estadístico Kappa entre la actividad clínica de la EC y los valores de plaquetas fue de  $-0,03$  (EE  $0,01$ ).

Pacientes con CU:

El valor medio de plaquetas en los pacientes con actividad clínica fue mayor que en los pacientes en remisión ( $287.000 \pm 122/\text{ml}$  vs.  $235.000 \pm 60.000/\text{ml}$ ;  $p < 0,01$ ).

Se obtuvo un estadístico kappa de  $0,19$  con un EE de  $0,01$  entre la actividad clínica y los valores de plaquetas en la CU.

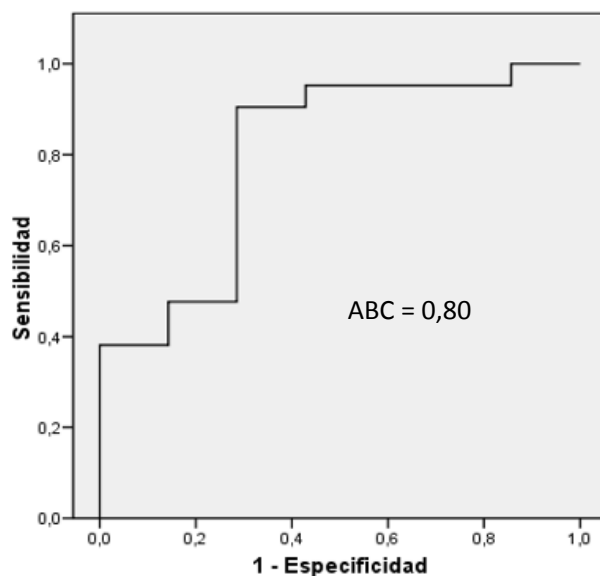
## Correlación entre actividad endoscópica y plaquetas

Pacientes con EC (N = 28):

El valor medio de plaquetas en los pacientes con actividad en la endoscopia fue mayor que en los pacientes en remisión ( $319.000 \pm 109.000/\text{ml}$  vs.  $234.000 \pm 61.000/\text{ml}$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ).

El ABC de las plaquetas para el diagnóstico de actividad endoscópica de fue de 0,80 (figura 7). La elevación de plaquetas por encima del mejor punto de corte ( $341.000/\text{ml}$ ) se produjo en el 38% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 0% de los pacientes que tenían una endoscopia normal ( $p = 0,053$ ).

**Figura 7. Área bajo la curva ROC de las plaquetas para el diagnóstico de actividad endoscópica en enfermedad de Crohn**



Pacientes con EC con recurrencia postquirúrgica (N = 15):

No se encontraron diferencias significativas en los valores de plaquetas de pacientes con y sin recurrencia postquirúrgica en la endoscopia ( $223.000 \pm 52.000/\text{ml}$  vs.  $274.000 \pm 57.000/\text{ml}$ , respectivamente;  $p > 0,05$ ).

El ABC de las plaquetas para el diagnóstico de recurrencia postquirúrgica fue de 0,25. La elevación de plaquetas por encima del mejor punto de corte ( $259.000/\text{ml}$ ) se produjo en el 25% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 33% de los pacientes con endoscopia normal ( $p > 0,05$ ).

Pacientes con CU (N = 37):

El valor medio de plaquetas en los pacientes con actividad endoscópica fue similar al de los pacientes en remisión ( $273.000 \pm 116.000/\text{ml}$  vs.  $233.000 \pm 75.000/\text{ml}$ ;  $p > 0,05$ ).

El ABC para detectar actividad endoscópica fue de 0,60. La elevación de plaquetas por encima del mejor punto de corte ( $416.000/\text{ml}$ ) se produjo en el 8% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 0% de los pacientes sin actividad endoscópica, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El estudio de regresión lineal múltiple no mostró asociación entre las variables analizadas y la elevación de la cifra de plaquetas.

## **Hemoglobina**

### **Concordancia entre la actividad clínica y hemoglobina**

Pacientes con EC:

El valor medio de hemoglobina en los pacientes con actividad clínica fue menor que en los pacientes en remisión ( $12,3 \pm 1,3$  g/dl vs.  $13,8 \pm 1,6$  g/dl;  $p = 0,001$ ).

El estadístico Kappa entre la actividad clínica de la EC y los valores de hemoglobina fue de 0,22 (EE 0,08).

Pacientes con CU:

El valor medio de hemoglobina en los pacientes con actividad clínica fue menor que en los pacientes en remisión ( $13,4 \pm 2,2$  g/dl vs.  $14,2 \pm 1,5$  g/dl;  $p < 0,05$ ).

El estadístico Kappa entre la actividad clínica de la CU y los valores de hemoglobina fue de 0,28 (EE 0,11).

### **Correlación entre actividad endoscópica y hemoglobina**

Pacientes con EC (N = 28):

El valor medio de hemoglobina en los pacientes con actividad endoscópica fue menor que en los pacientes en remisión, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $11,9 \pm 2$  g/dl vs.  $13 \pm 1,5$  g/dl).

El ABC para el diagnóstico de actividad endoscópica de la EC fue de 0,64. La caída de hemoglobina por debajo del mejor punto de corte (10,5 g/dl) se produjo en el 23% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 0% de los

pacientes que tenían una endoscopia normal, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

Pacientes con EC con recurrencia postquirúrgica (N = 15):

No se encontraron diferencias en el valor medio de hemoglobina en los pacientes con actividad endoscópica frente a los que estaban en remisión ( $13,6 \pm 2$  g/dl vs.  $13,6 \pm 1,6$  g/dl,  $p > 0,05$ ).

El ABC para diagnosticar recurrencia postquirúrgica fue de 0,50. La caída de hemoglobina por debajo del mejor punto de corte (11,5 g/dl) se produjo en el 91% de los pacientes con actividad endoscópica, y en el 100% de los pacientes con endoscopia normal ( $p > 0,05$ ).

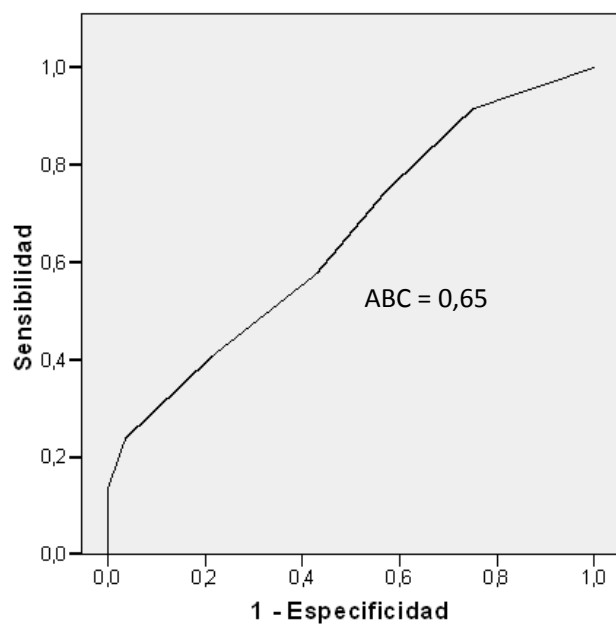
Pacientes con CU (N = 37).

El valor medio de hemoglobina en los pacientes con actividad endoscópica fue menor que en los pacientes en remisión ( $13,3 \pm 1,4$  g/dl vs.  $14,3 \pm 1,4$  g/dl), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

El ABC de la hemoglobina para diagnosticar actividad endoscópica de la CU fue de 0,65 (Fig. 8). La caída de hemoglobina por debajo del mejor punto de corte (10,5 g/dl) se produjo en el 8% de los pacientes con actividad endoscópica, frente al 0% de los pacientes sin actividad endoscópica, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.



**Figura 8. Área bajo la curva ROC de la hemoglobina para el diagnóstico de actividad endoscópica en la colitis ulcerosa**



El estudio de regresión lineal múltiple no mostró asociación entre las variables estudiadas y la presencia de anemia.

## **V. DISCUSIÓN**

En nuestro estudio se evaluó la exactitud diagnóstica de los diferentes marcadores biológicos para determinar la actividad endoscópica de pacientes con EC y CU. Asimismo, se determinó la concordancia entre los diferentes marcadores biológicos y la actividad clínica de los pacientes con EII.

### **1. Concordancia de los marcadores biológicos con la actividad clínica**

De forma global, se puede afirmar que la concordancia entre los marcadores estudiados y la actividad clínica de la EII es baja, tanto en pacientes con CU como en pacientes con EC, ya que el índice kappa en ningún caso superó el valor de 0,3.

En la EC, los neutrófilos, la hemoglobina y los leucocitos fueron los marcadores que mejor concordancia presentaron con la actividad clínica, alcanzando los índices kappa calculados valores cercanos al 0,25, lo que supone una concordancia discreta. El resto de marcadores obtuvo índices kappa inferiores a 0,20, mostrando, por tanto, una concordancia insignificante.

En el caso de la CU los resultados fueron similares, siendo la hemoglobina el marcador con un mayor índice kappa (0,28) para la actividad clínica. Llama la atención que la concordancia entre la PCR y la actividad clínica en pacientes con CU fue discreta, con un índice kappa de 0,24. Existen múltiples estudios en los que la PCR no se ve elevada de forma significativa en los pacientes con CU activa<sup>72-74</sup>. No obstante, este marcador ha sido propuesto como indicador de posible colectomía en pacientes con brotes graves de CU<sup>75, 76</sup>.

La baja concordancia entre los marcadores y la actividad clínica podría deberse a que diversos síntomas atribuidos a la EII, como por ejemplo el dolor abdominal, la fatiga o la diarrea, no siempre sean secundarios a actividad inflamatoria sino a procesos intercurrentes o patología funcional concomitante<sup>71,77</sup>.

Por otro lado, podrían existir inflamación y lesiones en la mucosa que no se tradujesen en síntomas y que, sin embargo, sí produjesen una reacción inflamatoria evidenciable mediante la medición de los marcadores biológicos. En este sentido, ya se demostró hace años que existe una pobre correlación entre la remisión clínica (CDAI) y la mejoría endoscópica (CDEIS) en pacientes tratados con corticoides<sup>78</sup>. Jones et al obtuvieron resultados similares, confirmando la pobre correlación entre la actividad clínica y la actividad endoscópica<sup>79</sup>.

## **2. Correlación de los marcadores biológicos con la actividad endoscópica**

En la actualidad, se persigue la curación endoscópica con la intención de modificar la evolución de la enfermedad y prevenir la aparición de recidivas y complicaciones de la EII. Por este motivo, sería de gran utilidad identificar marcadores fiables de lesión endoscópica incluso ante la ausencia de síntomas. De este modo, se podrían seleccionar los pacientes en los que la endoscopia resultaría más rentable, evitando someter a los pacientes sin actividad de la enfermedad a pruebas invasivas.

Esto sería de especial utilidad en pacientes en los que sospechamos una recurrencia postquirúrgica de la EC, pues en estos casos ni la clínica ni los marcadores

biológicos tradicionales son buenos indicadores de actividad inflamatoria, como sugiere nuestro estudio.

De acuerdo con nuestros resultados, por ejemplo, ante un paciente con EC, con un orosomucoide por encima del mejor punto de corte (119,5 mg/dl) se podría indicar una endoscopia ante la firme sospecha de que encontraremos lesiones en la mucosa, dada la gran especificidad que ha mostrado este marcador en la detección de actividad endoscópica. Esta elevada especificidad para la detección de actividad endoscópica la obtuvimos con todos los marcadores biológicos (excepto la VSG) en pacientes con EC. En la CU sólo la hemoglobina, los neutrófilos y las plaquetas alcanzan una especificidad del 100%. La ausencia o presencia de síntomas clínicos, en cambio, parece tener un valor limitado a la hora de evaluar la actividad de la EII.

Por tanto, el grado de actividad en la mucosa evaluado mediante endoscopia es la mejor forma de determinar la actividad inflamatoria de la EII<sup>80</sup>. Hallazgos como ulceraciones profundas y extensas se asocian con una mayor tasa de necesidad de cirugía y complicaciones penetrantes de la EC<sup>81</sup>. Rutgeerts relacionó la presencia de lesiones graves (> i3) tras resección ileocólica con la recurrencia clínica y con la necesidad de una nueva cirugía en más del 50% de los pacientes en un periodo de 10 años<sup>82</sup> y Baert et al evidenciaron cómo una curación mucosa completa a los 2 años del diagnóstico era un predictor de buena evolución en los 2 años siguientes<sup>83</sup>. No obstante, no se conoce con exactitud el grado de curación mucosa necesaria para asegurar una evolución favorable a largo plazo. Varios estudios sugieren que la curación mucosa parcial implica una evolución favorable del mismo modo que una curación completa: en el estudio de Rutgeerts no se encontraron diferencias en la evolución entre los pacientes

sin lesiones (i0) y los pacientes con mínimas alteraciones (i1). Otro estudio en 183 pacientes con EC no mostró diferencias en la tasa de cirugía entre pacientes con curación mucosa completa y pacientes con curación mucosa parcial<sup>84</sup>.

En nuestro estudio, hemos definido la inactividad inflamatoria como curación mucosa total, ya que el objetivo es valorar la fiabilidad de los marcadores serológicos para detectar actividad inflamatoria, utilizada como patrón oro, independientemente del grado de ésta, obviando el posible papel de predicción de la evolución de la enfermedad de los diferentes hallazgos endoscópicos. Basándonos en estudios que han demostrado que la entero-RM y la entero-TC se correlacionan de forma estrecha con la actividad endoscópica, nos hemos valido de la entero-RM como sustituto de la endoscopia para la valoración de la enfermedad de localización ileal en los pacientes que no habían sido sometidos a una ileoscopia<sup>34, 85</sup>.

La correlación de los marcadores biológicos con la actividad endoscópica en nuestro estudio es superior en la EC que en la CU. De hecho, en la EC tres marcadores superan el 80% de exactitud diagnóstica para actividad endoscópica (orosomucoide, fibrinógeno y plaquetas, con ABC de 0,85, 0,81 y 0,80, respectivamente) y la PCR y los neutrófilos también obtienen resultados aceptables, con sendas ABC de 0,78. En el caso de la CU los resultados son desalentadores, ya que ninguno de los marcadores estudiados tiene una exactitud para el diagnóstico de la actividad endoscópica aceptable: todas las ABC son menores de 0,70.

### **3. Correlación de los marcadores biológicos con la actividad endoscópica en pacientes sometidos a resección ileocólica de la enfermedad de Crohn**

Los hallazgos de la ileocolonoscopia son el patrón oro para el diagnóstico de la recurrencia postquirúrgica. Los síntomas como la diarrea o el dolor abdominal pueden estar relacionados con la propia cirugía más que con la reaparición de actividad inflamatoria<sup>86</sup>. Un estudio en 110 pacientes demostró que el CDAI no era adecuado para diagnosticar recurrencia postquirúrgica al compararlo con los hallazgos de la ileocolonoscopia, ya que solo identificaba al 65% de los pacientes con actividad endoscópica<sup>87</sup>. Estos datos fueron corroborados por Regueiro et al<sup>88</sup> y por Walters y et al<sup>89</sup>. En el estudio de este último autor, el CDAI sólo alcanzó una sensibilidad del 70% y una especificidad del 81% para detectar actividad endoscópica. Por ello, la ileocolonoscopia es, actualmente, el patrón oro para diagnosticar la recurrencia postquirúrgica, pero es evidente que se precisan marcadores no invasivos para identificar a los pacientes con actividad inflamatoria tras la cirugía.

En el seno de ensayos clínicos, como en la práctica clínica, parece adecuado basarse en el patrón oro (recurrencia endoscópica) para valorar la utilidad de los marcadores biológicos en este tipo de pacientes, por lo que se utilizó en nuestro estudio cada marcador y el índice de Rutgeerts. En el mencionado estudio de Walters et al<sup>89</sup>, que intentaba validar el CDAI como marcador de recurrencia postquirúrgica, se valoraron las plaquetas y la CPR. Sólo esta última mostró una asociación positiva con la recurrencia postquirúrgica, con una odds ratio de 3,5 ( $p < 0,05$ ). Resultados opuestos obtuvo el estudio de Regueiro et al, que comparaba en una muestra de 24 pacientes los marcadores biológicos, los índices endoscópicos y los histológicos. Estos dos últimos presentaron una buena correlación entre sí. Sin embargo, el CDAI y el índice de

Rutgeerts no tuvieron una adecuada correlación. Tampoco la PCR ni la VSG fueron buenos marcadores de actividad endoscópica al año de la cirugía, datos similares a los obtenidos en nuestro estudio. Sin embargo, en el estudio de Regueiro et al los pacientes con recurrencia presentaban niveles mayores de PCR que los pacientes en remisión, lo que no se confirmó en nuestro estudio.

Varios autores han puesto de manifiesto la relación entre los marcadores fecales y la actividad endoscópica en la EC tras la cirugía<sup>90-92</sup>. Se ha descrito que un valor superior a 200mg/L de calprotectina fecal tiene una elevada sensibilidad para detectar recurrencia en una posterior ileocolonoscopía<sup>93</sup>. En otro estudio, la calprotectina sirvió para diferenciar entre actividad e inactividad clínica 2 meses después de la cirugía<sup>94</sup>. Estos mismos autores compararon la correlación de estos marcadores fecales y los de las plaquetas y la CPR con la actividad clínica tras la cirugía, obteniendo mejores resultados los marcadores fecales que los serológicos. Sin embargo, ningún marcador se correlacionaba de forma adecuada con los hallazgos endoscópicos, por lo que todavía es necesario establecer la verdadera relación que existe entre los diferentes marcadores y la actividad endoscópica tras cirugía. En este sentido, nuestro estudio obtuvo unos resultados muy pobres en cuanto a la capacidad de los marcadores serológicos para detectar recurrencia postquirúrgica en EC. Ningún marcador estudiado alcanzó un área bajo la curva superior a 0,70, salvo los neutrófilos, cuya mayor virtud fue presentar una especificidad del 100% cuando se encuentran elevados por encima del valor 4120/mm<sup>3</sup>.

Una posible explicación a que los marcadores serológicos no se eleven en la recurrencia postquirúrgica podría ser que el segmento de intestino afecto suele ser muy corto. De cualquier manera, ni la clínica ni los marcadores serológicos habituales



parecen tener capacidad para identificar la recurrencia postquirúrgica. Por este motivo, se recomienda realizar una ileocolonoscopia entre 6 y 12 meses tras la cirugía, con el objetivo de identificar las recurrencias y guiar el tratamiento.

Como alternativa y como método no invasivo, en este subgrupo de pacientes también se ha estudiado la entero-RM, que ha presentado en algunos estudios una buena correlación con el índice de Rutgeerts, alcanzando en alguno de ellos una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89%<sup>95</sup>.

#### **4. Consideraciones sobre los resultados obtenidos por los diferentes marcadores biológicos**

##### *Proteína C reactiva*

La PCR mostró una baja capacidad para diagnosticar actividad endoscópica en pacientes con CU, con un área bajo la curva ROC cercana al 0,50. Además, no existió una concordancia aceptable de este marcador con la actividad clínica. Nuestros datos coinciden con los descritos por Saverymuttu et al, quién no observó elevaciones de PCR en pacientes con CU en brote<sup>96</sup>. Gomes et al tampoco encontraron correlación entre las alteraciones clínicas, analíticas y los hallazgos endoscópicos<sup>97</sup>. Estos resultados se han atribuido a que la afectación en la CU se limita a la mucosa, lo que no sería un estímulo suficiente para inducir una respuesta a nivel hepático, ya que no se producirían suficientes mediadores inflamatorios<sup>98</sup>.

Osada et al describieron elevaciones de PCR y de VSG cuando la afectación de la CU era extensa y afectaba al colon derecho en la endoscopia<sup>99</sup>. En el mismo sentido,

Rodgers y Cummins hallaron una buena correlación entre los índices clínicos y la PCR en CU, excepto si se trataba de proctitis<sup>100</sup>. En este mismo estudio, en pacientes con EC, la correlación de la clínica y de la PCR no fue buena, especialmente en pacientes con localización ileal y patrón fibroestenósante.

Karoui et al demostraron una buena correlación entre las cifras de PCR, la actividad clínica y la actividad endoscópica de pacientes con CU<sup>101</sup>. Masoody et al también obtuvieron una correlación positiva entre los niveles de PCR y los pacientes con CU grave, aunque no hallaron elevación de la PCR en pacientes con actividad leve en la endoscopia, ni tampoco detectaron relación alguna entre la extensión de la enfermedad y los niveles de PCR<sup>102</sup>. En cualquier caso, el ABC de la PCR en este estudio no alcanzaba el 0,7. En nuestro estudio, un 35% de los pacientes padecía una colitis extensa y sólo un 20% una proctitis ulcerosa, por lo que no parece que la localización de la enfermedad justifique la pobre correlación que obtuvimos entre la actividad endoscópica de la CU y los niveles de PCR.

En nuestros pacientes con EC, la PCR presentó una correlación aceptable con la actividad endoscópica (ABC = 0,78). Esto confirma datos previos que sugerían que la PCR era más útil como marcador de actividad en la EC que en la CU<sup>73, 103</sup>. Un ejemplo del posible papel como marcador indirecto de actividad de la PCR es el estudio de Jürgens et al en el que la PCR mostró una buena correlación con los hallazgos endoscópicos<sup>104</sup>. La persistencia de la PCR elevada a pesar del tratamiento parecía ser útil para identificar a pacientes con mayores posibilidades de recidiva.

En nuestro estudio, padecer EC se asoció con cifras mayores de PCR comparados con aquellos que tenían CU. A pesar de todo, la PCR, que es el marcador serológico más ampliamente estudiado y utilizado en la práctica clínica, en nuestro estudio se ve superado por otros parámetros como marcador indirecto de actividad: el orosomucoide, el fibrinógeno y las plaquetas determinarían de forma más precisa la presencia de actividad endoscópica en la EC. En cualquier caso, los resultados en la literatura sobre el papel de la PCR como marcador indirecto de actividad en la EII son contradictorios<sup>60, 105-109</sup>.

Se han descrito polimorfismos de un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphisms*) en varias regiones del gen que determina la producción de la PCR. Estos polimorfismos parecen afectar a los niveles de PCR en situación basal y en presencia de inflamación<sup>79</sup>, lo que explicaría las diferencias en las concentraciones de PCR entre diferentes pacientes con actividad inflamatoria, ya que existen pacientes que no elevan la PCR aun en presencia de actividad endoscópica grave, y pacientes con niveles elevados de PCR que no presentan actividad inflamatoria<sup>110</sup>.

Para intentar mejorar el rendimiento de este marcador se ha propuesto que una determinación altamente sensible de PCR podría ser más eficiente para diferenciar la EII de trastornos funcionales<sup>111</sup>, así como para detectar enfermedad activa y prever el curso de la enfermedad<sup>112</sup>. A pesar de que su uso no se ha generalizado, existen ensayos clínicos, como el realizado por Lönnkvist et al en pacientes con EC, donde la PCR de alta sensibilidad desciende de forma paralela a la desaparición de los síntomas tras el tratamiento con infliximab<sup>113</sup>.

Por último, la correlación de la PCR con la actividad endoscópica en pacientes con recurrencia postquirúrgica en nuestros pacientes con EC no fue satisfactoria, ya que obtuvimos un ABC pésima (0,44), si bien el tamaño muestral de este subgrupo de pacientes fue pequeño. Un estudio de Denis et al, que incluyó 28 pacientes con EC con actividad clínica (CDAI > 150) y PCR normal, demostró que los pacientes con cirugía previa tenían las lesiones más relevantes en la endoscopia y que éstas se situaban proximalmente a la anastomosis, pese a lo que los niveles de PCR se habían mantenido dentro de los límites normales de laboratorio<sup>77</sup>. Otro estudio reciente valoró la relación entre los índices clínicos (CDAI), los marcadores biológicos (PCR y VSG) y la actividad endoscópica tras resección ileocólica en pacientes con EC. No hubo una asociación consistente entre los marcadores serológicos y la actividad endoscópica, ni tampoco entre la actividad clínica y la endoscópica. Por tanto, nuestros datos coinciden con los de la literatura y apoyan la recomendación actual de que el patrón oro y la prueba a realizar para descartar recurrencia postquirúrgica es la ileocolonoscopía<sup>88</sup>.

#### *Velocidad de Sedimentación Globular*

La VSG sólo alcanzó en nuestro estudio una exactitud aceptable (ABC = 0,70) para el diagnóstico de actividad endoscópica en pacientes con CU, pero su sensibilidad y especificidad fueron bajas, situándose la primera en un 59% y la segunda en un 79%. Estos datos ponen de manifiesto las limitaciones que posee un marcador ampliamente estudiado y utilizado, y que forma parte de uno de los índices de actividad de la CU más universal, como es el índice de Truelove-Witts.

Inicialmente, este marcador parecía mostrar una buena correlación con la actividad de la EII. Se postuló que la VSG se correlacionaba mejor con la actividad

cólica que ileal en la EC y que no representaba de forma adecuada la inflamación en el caso de las proctitis ulcerosas<sup>59, 114-116</sup>. Con los años, su valor se ha visto reducido, ya que posee una larga vida media y en la práctica clínica es necesario conocer de forma precoz la respuesta al tratamiento durante los brotes. Además, sus niveles se ven alterados por factores concomitantes como la presencia de anemia o el sexo. Recientemente se invitó a un grupo de gastroenterólogos a responder sobre qué métodos empleaban para monitorizar la actividad de la EII. Sólo un 3% admitía utilizar la VSG para este fin, frente a un 94% que utilizaba la PCR<sup>117</sup>.

Un estudio realizado en niños, comparó la utilidad de la PCR y la VSG para determinar la actividad de la CU. La PCR se correlacionaba mejor con la actividad endoscópica que la VSG ( $p < 0,05$ ) y ambas presentaban un ABC entre 0,7 y 0,81 para determinar actividad leve, moderada y grave, con cierta superioridad de la PCR<sup>118</sup>. En contraposición a estos datos, en nuestro estudio, la VSG obtuvo mejores resultados que la PCR en pacientes con CU para determinar actividad endoscópica (ABC de 0,70 vs. 0,58, respectivamente), si bien estos resultados no son lo suficientemente buenos para recomendar el uso de la VSG como único marcador de actividad en pacientes con CU.

La VSG obtuvo una concordancia menor que la PCR con la actividad clínica de la CU, si bien ninguna de las dos presentó una concordancia elevada. Otros autores obtuvieron resultados opuestos a los nuestros, ya que la actividad clínica se correlacionaba mejor con la VSG que con la PCR en pacientes con CU<sup>119</sup>.

En la EC, Charron sugiere una buena correlación de la VSG con la actividad de la EC de localización cólica (no en la ileal) evidenciada mediante escintigrafía marcada

con leucocitos, correlación que no encontró en los pacientes con CU<sup>120</sup>.

Por otro lado, Quail et al estudiaron el papel de la calprotectina fecal en el momento del diagnóstico de la EII en niños y lo compararon con los marcadores serológicos habituales<sup>121</sup>. La VSG se encontraba más frecuentemente elevada que la PCR (71% vs. 50%), aunque la mayoría de sus pacientes padecía una EC (67%). La VSG no obtuvo una buena correlación con la actividad endoscópica de la EC en el citado estudio de Denis et al<sup>77</sup>.

A pesar de que existen estudios que han encontrado la VSG elevada más frecuentemente en pacientes con EC activa que en pacientes con CU, otros autores obtienen los mismos resultados que nosotros, sugiriendo que la VSG sería un mejor marcador de actividad en la CU que en la EC<sup>100, 109, 122</sup>. A pesar de todo, podemos concluir que la VSG no es un marcador suficientemente fiable de actividad en la EII.

#### *Orosomucoide ( $\alpha$ -1 glicoproteína ácida)*

En nuestro estudio, el orosomucoide mostró una baja concordancia con la actividad clínica, tanto en la CU como en la EC. Sin embargo, es el marcador biológico que mejor se correlacionó con la actividad endoscópica de la EC, con el mejor ABC de nuestro estudio (ABC = 0,85), con una sensibilidad para detectar actividad endoscópica del 57% y una especificidad del 100%, con un mejor punto de corte situado en 119,5 mg/dl. Estos buenos resultados no se confirmaron al evaluar su capacidad para diagnosticar la actividad endoscópica de la CU ni la recurrencia postquirúrgica de la EC.

La buena correlación del orosomucoide con la actividad inflamatoria se había descrito en estudios clásicos<sup>106, 109</sup> e incluso se había asociado a la pérdida de proteínas por el intestino<sup>63</sup>. Pero su larga vida media (5 días) limita su utilidad para indicar mejoría de la actividad de la enfermedad<sup>64</sup>, motivo por el que fue ampliamente sustituido por la PCR (vida media de 19 horas), que desciende de forma paralela a la mejoría clínica. Esta limitación del orosomucoide se puso de manifiesto en un estudio de Kjeldsen et al, en el que la toma de decisiones sobre el tratamiento se basaba en las cifras de orosomucoide o en la evolución clínica<sup>123</sup>. Los resultados mostraron cómo la mejoría clínica precedía a la normalización de este marcador; sin embargo, la normalización de las cifras de orosomucoide hacía menos probable la reaparición de la actividad de la enfermedad. Nuestros datos sugieren que la presencia de un orosomucoide elevado (por encima de 119,5 mg/dl) en pacientes con EC, debe hacernos sospechar que existe actividad endoscópica (E 100%; VPP 100%), aun en ausencia de síntomas.

En contra de nuestros resultados, Holmquist et al publicaron un estudio sobre 36 pacientes en edad pediátrica con CU y 24 con EC, en el que los niveles elevados de orosomucoide en sangre se correlacionaban con alteraciones endoscópicas de la CU, mientras que esto no sucedía en pacientes con afectación cólica de la EC<sup>124</sup>. El orosomucoide no presentó, en otro estudio, una buena correlación con la actividad endoscópica en 28 pacientes con EC, independientemente de que hubiesen sido sometidos a resección ileocólica previa o no<sup>77</sup>. Nuestros resultados coinciden con este último estudio en el caso de los pacientes con resección ileocólica de la EC, donde el orosomucoide no se mostró útil.

## *Fibrinógeno*

Existe evidencia científica creciente sobre el estado protrombótico y de hipercoagulabilidad que acompaña a la EII. Shen et al analizaron, en 271 pacientes con EII, la relación entre los factores de coagulación y la actividad de la EII<sup>125</sup>. Los valores de fibrinógeno, así como la cifra de plaquetas, eran mayores en los pacientes con EII que en los sujetos sanos del estudio. Presentar un fibrinógeno por encima de valores normales se asociaba a elevaciones en otros marcadores clásicos como la VSG y la PCR, además de ser un factor predictor de actividad inflamatoria.

Existen diversos estudios en los que el tratamiento de la EII se ha relacionado con la normalización de los parámetros de la coagulación<sup>126-128</sup>, lo que sugiere una relación entre la actividad de la enfermedad y estas alteraciones analíticas. Por el contrario, hasta un tercio de los eventos tromboembólicos en pacientes con EII se produce sin que exista actividad inflamatoria<sup>129</sup>, lo que iría en contra de esta relación entre la actividad y la alteración en estos parámetros de la coagulación.

Algunos estudios han sugerido una relación entre la actividad de la EC y las cifras de fibrinógeno<sup>130-132</sup>. También se ha descrito la elevación de fibrinógeno en relación a la gravedad y extensión de la enfermedad en pacientes con CU<sup>133, 134</sup>. Asimismo, este parámetro demostró tener relación con la actividad clínica y endoscópica de pacientes con actividad moderada de CU<sup>66</sup>, aunque no fue lo suficientemente sensible como para tener una aplicación clínica. Sin embargo, en nuestra muestra el fibrinógeno no tuvo una buena correlación con la actividad de la CU.



En la EC, el fibrinógeno sí presentó una buena correlación con la actividad endoscópica, con un ABC de 0,81 y una especificidad del 100%. La concordancia de este marcador con la presencia de actividad clínica fue muy baja. Tampoco mostró buena correlación en los pacientes con actividad endoscópica tras resección quirúrgica de la EC, datos que concuerdan con los de Denis et al, donde el fibrinógeno no se veía modificado en pacientes con cirugía previa, si bien es cierto que en este estudio el fibrinógeno tampoco fue un buen marcador de actividad en pacientes sin cirugía previa<sup>77</sup>.

### *Leucocitos*

La leucocitosis alcanzó un ABC aceptable (0,74) para el diagnóstico de actividad endoscópica en la EC, con una especificidad del 100%. Sin embargo, su sensibilidad fue insatisfactoria (33%). En el estudio de Schoepfer et al, la presencia de leucocitosis obtuvo una exactitud diagnóstica (ABC) para detectar actividad endoscópica de la EC de 0,54<sup>135</sup>. La PCR obtuvo un ABC de 0,64, y la actividad clínica medida mediante el CDAI un ABC de 0,40. Este mismo autor alcanzó resultados similares en pacientes con CU, donde los leucocitos obtuvieron una exactitud diagnóstica para actividad endoscópica (ABC), medida mediante el índice de Rachmilewitz, de 0,60, frente a un 0,63 de la PCR<sup>136</sup>.

En el estudio de Ricanek et al sólo los leucocitos se asociaron de forma significativa con el subíndice endoscópico de Mayo en pacientes con CU<sup>137</sup>. Esta asociación no se mantuvo en pacientes con EC en este estudio. Por el contrario, Charron encontró asociación entre actividad inflamatoria de EC con afectación cólica valorada

mediante escintigrafía y la cifra de leucocitos y VSG<sup>120</sup>. Este autor sostiene que los marcadores biológicos son de limitada utilidad en la CU, lo que coincide con los resultados de nuestro estudio.

### *Neutrófilos*

Hanai et al describieron un aumento en la cifra de neutrófilos en pacientes con CU respecto a los controles de su estudio y demostraron que el tratamiento con leucoaféresis disminuía la cifra de neutrófilos<sup>138</sup>. Además, estos neutrófilos se encontraban activados y se relacionaban con la actividad de la CU. Estos datos no se han confirmado en nuestro estudio, donde el ABC de los neutrófilos para el diagnóstico de la actividad endoscópica de la CU fue mala. Se consiguieron mejores resultados en la EC. Especialmente buena fue la correlación entre la cifra de neutrófilos y la actividad endoscópica de la EC (ABC = 0,78, y 0,76 en pacientes con recurrencia postquirúrgica); no obstante, las cifras de sensibilidad alcanzadas limitan la posible utilidad de los neutrófilos como marcadores indirectos de actividad en la EC.

### *Plaquetas*

La trombocitosis en la EII ha sido objeto de investigación desde hace décadas<sup>139</sup>,<sup>140</sup>. Se ha estudiado la implicación de las plaquetas activadas como mediadores de la inflamación en pacientes con EII<sup>141</sup>, así como el posible papel como marcador de actividad del número de plaquetas o de las variaciones en su tamaño medio<sup>142-144</sup>. Sí parece demostrada la implicación en los procesos inflamatorios de las plaquetas<sup>145</sup>; sin

embargo, existe controversia sobre su posible uso como marcador indirecto de actividad en la EII<sup>140, 146, 147</sup>.

Ibarra-Rodríguez et al calcularon una sensibilidad y una especificidad de las plaquetas del 87% y 100%, respectivamente, para el diagnóstico de actividad histológica en pacientes con CU<sup>148</sup>. En un estudio reciente, las plaquetas, el fibrinógeno y el tiempo de protrombina, se mostraron como buenos predictores de actividad clínica en mujeres con EC pero no en pacientes con CU<sup>125</sup>. Nuestros datos apoyarían estos resultados, pues las plaquetas obtuvieron en nuestro estudio un buen ABC (0,80) en pacientes con EC con actividad endoscópica, con una sensibilidad y especificidad de 38% y 100%, respectivamente. El mejor punto de corte se situó dentro de los límites normales de laboratorio (341.000/mm<sup>3</sup>), lo que podría aumentar el número de falsos positivos. Para el resto de pacientes estudiados (recurrencia postquirúrgica de EC y pacientes con CU) los resultados de las plaquetas como marcador de actividad fueron decepcionantes. Existe un estudio que incluyó 121 pacientes con EC que ya mostró una mala correlación de los marcadores serológicos, incluyendo plaquetas y fibrinógeno, con la actividad clínica y la actividad endoscópica de la enfermedad<sup>149</sup>.

### *Hemoglobina*

Se ha descrito una correlación entre la mejoría clínica de pacientes con EC tratados con adalimumab y la mejoría analítica que experimentaban en los valores de PCR, albúmina y hemoglobina<sup>150</sup>. Estos resultados no se confirman en nuestro estudio, ya que la concordancia entre las cifras de hemoglobina y la actividad clínica sólo alcanzó un índice kappa de 0,22.

La presencia de anemia en pacientes con CU se ha asociado a un peor pronóstico, motivo por el que la hemoglobina forma parte del índice de Truelove-Witts. También se ha relacionado la presencia de anemia con la necesidad de colectomía, con una odds ratio de 2,13<sup>151</sup>. En niños, se ha estimado que aproximadamente un 70% presentaba anemia en el momento del diagnóstico, siendo esta alteración analítica la segunda en frecuencia, por detrás de la alteración de un marcador fecal<sup>152</sup>.

Lok et al no hallaron correlación entre la actividad clínica de la CU y el valor de hemoglobina, aunque la presencia de anemia sí parecía relacionarse con una mayor extensión de la enfermedad<sup>153</sup>. Frente a estos datos, en nuestro estudio la hemoglobina no estima de forma adecuada la presencia de actividad endoscópica en pacientes con CU. Además, aunque es el marcador con mayor concordancia con la actividad clínica en pacientes con CU, el índice kappa no alcanza siquiera el 0,30.

## 5. Futuros marcadores indirectos de actividad inflamatoria

A la vista de nuestros resultados, se hace evidente la necesidad de encontrar marcadores biológicos con una mayor exactitud diagnóstica para detectar actividad de la EII, que faciliten la toma de decisiones sin necesidad de someter a los pacientes a pruebas diagnósticas invasivas y que sean más baratos y accesibles. En esta línea se están realizando múltiples estudios con marcadores fecales<sup>92, 154-156</sup>.

### *Marcadores fecales*

La calprotectina fecal es una proteína que se une al zinc y al calcio. Es un antibiótico natural secretado a la luz intestinal por los polimorfonucleares activados durante la muerte celular. Por su parte, la lactoferrina es una glicoproteína de los gránulos de los neutrófilos cuya concentración en heces se eleva cuando existe una respuesta aguda inflamatoria de la mucosa cólica<sup>16</sup>.

A favor de estos parámetros cabe destacar que se trata de marcadores de inflamación específica del colon y no de inflamación sistémica, como son la mayoría de los marcadores serológicos<sup>157</sup>. En el estudio de Sipponen et al la lactoferrina y la calprotectina fecales superaron a la PCR y al CDAI en la correlación con la actividad endoscópica en pacientes con EC<sup>158</sup>. Sin embargo, estos marcadores carecen de especificidad para la EII, ya que sus niveles también se elevan en procesos inflamatorios cólicos como la diverticulitis, colitis infecciosas o isquémicas y en presencia de tumores. Los marcadores fecales se han mostrado efectivos en la diferenciación entre síndrome de intestino irritable y la EII en un estudio prospectivo, alcanzando una

exactitud diagnóstica del 90%<sup>159</sup>. En otro estudio prospectivo los valores de calprotectina fecal se correlacionaron estrechamente con el grado de actividad endoscópica antes y después de recibir tratamiento<sup>158</sup>. En pacientes con CU grave, unos valores elevados de calprotectina fecal se acompañaron de mayores tasas de colectomía<sup>160</sup>.

Otros estudios han demostrado una asociación entre la actividad endoscópica y los niveles de marcadores fecales, tanto en EC como en CU<sup>161</sup>. Sin embargo, la correlación de los marcadores fecales con el CDAI es pobre y su valor parece ser mayor cuando el colon se encuentra afectado, no estando clara la correlación con la actividad de la localización ileal. Por tanto, este tipo de marcadores podrían ser útiles en la detección de actividad inflamatoria de localización cólica, por lo que deben ser objeto de futuros estudios centrados en esta cualidad. Lamentablemente, estos marcadores, a pesar de haber sido ampliamente estudiados, no se encuentran disponibles en muchos centros.

#### *Nuevos marcadores serológicos*

También se están proponiendo nuevos marcadores serológicos como la anchura de distribución eritrocitaria (ADE). Yesil et al obtuvieron un buen ABC (0,93) para determinar EC activa, con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 93%, siendo sus resultados peores en CU<sup>162</sup>. Cakal et al compararon en CU y EC el ADE con PCR, plaquetas, fibrinógeno, VSG y leucocitos, mostrándose el ADE como el mejor marcador de actividad clínica en CU<sup>147</sup>. No obstante, la PCR fue superior a este marcador en pacientes con EC. Recientemente, Song et al compararon de nuevo el ADE con los

marcadores serológicos más habituales, obteniendo este marcador las mejores ABC tanto para EC (0,85) como para CU (0,87), mostrando una buena correlación del ADE con la actividad clínica<sup>163</sup>.

### *Proteómica, genómica y metabolómica*

Existen diferentes áreas de investigación en busca de mejores marcadores indirectos de actividad inflamatoria en la EII. Las principales vías de investigación se están centrando en la proteómica, la genómica y la metabolómica<sup>2</sup>.

Se han realizado estudios sobre la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO 1), involucrada en el metabolismo del triptófano y en la inmunotolerancia mediada por supresión de la respuesta de las células T. Esta enzima se encontraría elevada en presencia de actividad inflamatoria intestinal. Estudios preliminares parecen conferir cierto valor a este marcador en EC<sup>164</sup>.

En la CU se está investigando el papel de la L-arginina, que interviene en la regulación de la inmunidad y confiere integridad epitelial. Sus niveles estarían elevados en presencia de actividad en la CU. Parece, además, que se correlaciona con la gravedad de los hallazgos histológicos<sup>165</sup>.

La mayoría de los estudios genéticos se basan en la determinación de la expresión génica de la mucosa, lo que requiere la realización de una endoscopia y la toma de biopsias. Por tanto, no los consideramos marcadores no invasivos. Estos estudios se están centrando en evaluar la susceptibilidad de los pacientes a responder a

un determinado tratamiento<sup>166</sup>. No obstante, se ha publicado un estudio que sugiere que la expresión genética medida en muestras de sangre podría diferenciar la EII de otros tipos de diarrea no inflamatoria<sup>167</sup>, lo que abre una línea de investigación prometedora.

Por último, el estudio de la proteómica se basa en que ciertas alteraciones en la expresión proteica podrían ser útiles para detectar enfermedad activa, diferenciar entre EC y CU, o predecir la respuesta a los tratamientos<sup>168</sup>.

## **6. Fortalezas y limitaciones del estudio**

El presente estudio destaca por el elevado número (N = 350) de pacientes incluidos de forma prospectiva para valorar la concordancia entre los marcadores biológicos y los índices de actividad clínica. Este número de pacientes hace que la precisión estadística del estudio sea elevada.

Además, nuestro estudio valora varios marcadores biológicos a la vez, de manera que la utilidad de cada uno de ellos se determina en la misma población, lo que permite su comparación directa.

Por otro lado, el tamaño muestral disminuye al hacer la valoración de la correlación de los marcadores biológicos con la actividad endoscópica. No obstante, se evalúan 80 pacientes con endoscopia, un número que se puede considerar aceptable.

No se ha aplicado ningún índice estandarizado en la valoración de la actividad endoscópica de la EC, ya que la mayoría de estos índices son muy complejos y poco



aplicables a la práctica clínica. En cualquier caso, los endoscopistas que realizaron las pruebas eran expertos en EII y utilizaron los mismos criterios que utiliza el CDEIS para determinar la gravedad de la actividad: presencia de úlceras, extensión de la enfermedad, presencia de estenosis, etc. Lo mismo sucede con las entero-RM, que además, fueron informadas por un solo radiólogo experto.

Finalmente, se trata de un estudio transversal, por lo que no podemos inferir si los marcadores biológicos tienen o no un papel pronóstico o si permiten estratificar a los pacientes en función del riesgo de padecer un nuevo brote o si son susceptibles de responder a un tratamiento determinado<sup>122, 155, 169, 170</sup>, aunque estas posibles aplicaciones de los marcadores biológicos no forman parte de los objetivos del presente estudio.

## **VI. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. La concordancia de los marcadores biológicos habitualmente empleados con la actividad clínica de la EII es baja.
2. La mayoría de los marcadores biológicos tiene un mayor rendimiento diagnóstico para determinar la actividad endoscópica en la EC que en la CU, siendo los mejores marcadores de lesiones endoscópicas en la EC el orosomucoide, el fibrinógeno y las plaquetas ( $ABC > 0,80$ ).
3. En general, la sensibilidad de los marcadores biológicos para identificar pacientes con actividad endoscópica es baja; sin embargo, su especificidad es alta.
4. Por tanto, a pesar de que la exactitud diagnóstica de los marcadores biológicos es globalmente baja, cuando éstos se encuentran elevados debemos descartar la presencia de actividad inflamatoria, especialmente en pacientes con EC.
5. Los marcadores biológicos, en general, no se elevan en presencia de recurrencia postquirúrgica endoscópica en la EC.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gassull MG, F. Hinojosa, J. Obrador, A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. III ed: Aran Ediciones; 2007.
2. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res*; 159: 313-325.
3. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J, et al. [Epidemiological study on the incidence of inflammatory bowel disease in 4 Spanish areas. Spanish Group on the Epidemiological Study of Inflammatory Bowel Disease]. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 651-656.
4. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 1992; 33: 687-693.
5. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second- generation South Asians in Leicester (1991-1994). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2918-2922.
6. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96: 1016-1020.
7. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
8. Jarnerot G, Andersson M, Franzen L. Laparoscopic appendectomy in patients with refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1562-1563.
9. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Solomon MJ. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2834-2838.
10. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 808-813.
11. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480-489.
12. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312: 95-96.
13. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84-88.
14. Ishihara S, Aziz MM, Yuki T, Kazumori H, Kinoshita Y. Inflammatory bowel disease: review from the aspect of genetics. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1097-1108.
15. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
16. Tamboli CP, Doman DB, Patel A. Current and future role of biomarkers in Crohn's disease risk assessment and treatment. *Clin Exp Gastroenterol*; 4: 127-140.
17. Garcia-Paredes J, Mendoza JL. [Descriptive epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain]. *An Med Interna* 2003; 20: 1-2.
18. Panes JG-L, S. Sicilia, B. Gomollón, F. Gisbert, JP. Monográficas en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Colitis Ulcerosa. Geteccu.; 2009.
19. Lichtenstein GR. Emerging prognostic markers to determine Crohn's disease natural history and improve management strategies: a review of recent literature. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*; 6: 99-107.

20. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*; 140: 1785-1794.
21. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. [Role of biological markers in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-129.
22. Daperno M, Sostegni R, Lavagna A, Crocella L, Ercole E, Rigazio C, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8: 209-214.
23. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1561-1566.
24. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 3: S158-173.
25. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology* 1991; 100: 1590-1596.
26. Oudkerk Pool M, Ellerbroek PM, Ridwan BU, Goldschmeding R, von Blomberg BM, Pena AS, et al. Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical parameters, medical, and surgical treatment. *Gut* 1993; 34: 46-50.
27. Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, Dotan I, Farkkila M, Florholmen J, et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*; 5: 484-498.
28. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
29. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-86.
30. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 971-976.
31. Seo M, Okada M, Yao T, Okabe N, Maeda K, Oh K. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts' classification. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1759-1763.
32. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2124-2129.
33. Cooney RM, Warren BF, Altman DG, Abreu MT, Travis SP. Outcome measurement in clinical trials for Ulcerative Colitis: towards standardisation. *Trials* 2007; 8: 17.
34. Andersen K, Vogt C, Blondin D, Beck A, Heinen W, Aurich V, et al. Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: prospective analysis of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. *Eur J Radiol* 2006; 58: 140-146.
35. Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956; 1: 1315-1318.
36. Dick AP, Grayson MJ. Ulcerative colitis. A follow-up investigation with mucosal biopsy studies. *Br Med J* 1961; 1: 160-165.
37. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991; 32: 174-178.
38. Korelitz BI, Sommers SC. Responses to drug therapy in ulcerative colitis. Evaluation by rectal biopsy and mucosal cell counts. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 441-447.

39. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13-20.
40. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444.
41. de Dombal FT, Softley A. IOIBD report no 1: Observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 1987; 28: 474-481.
42. Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*; 18: 872-881.
43. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
44. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-512.
45. Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. What predicts mucosal inflammation in Crohn's disease patients? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1567-1572.
46. Maconi G, Radice E, Greco S, Bianchi Porro G. Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 93-112.
47. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1113-1120.
48. Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1759-1768.
49. Korelitz BI, Sommers SC. Response to drug therapy in Crohn's disease: evaluation by rectal biopsy and mucosal cell counts. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 123-127.
50. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-1034.
51. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 512-530.
52. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Moore G. Mucosal healing in Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis*.
53. Hommes D, Colombel JF, Emery P, Greco M, Sandborn WJ. Changing Crohn's disease management: need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis*; 6 Suppl 2: S224-234.
54. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*; 141: 1194-1201.
55. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*; 16: 338-346.
56. Levy LC, Siegel CA. Endoscopic mucosal healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 33: 1254-1255; author reply 1255-1256.
57. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-431.

58. Lopez Morante AJ, Saez-Royuela F, Yuguero del Moral L, Martin Lorente JL, Ojeda Gimenez C. [The usefulness of reactive protein C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease]. *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 83: 5-9.
59. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
60. Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernandez MA, Kohn J, Riches PG, Wadsworth J. Measurement of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management. *Gut* 1979; 20: 22-27.
61. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-938.
62. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 247-255.
63. Jensen KB, Jarnum S, Koudahl G, Kristensen M. Serum orosomucoid in ulcerative colitis: its relation to clinical activity, protein loss, and turnover of albumin and IgG. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 177-183.
64. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 359-367.
65. van Bodegraven AA, Schoorl M, Baak JP, Linskens RK, Bartels PC, Tuynman HA. Hemostatic imbalance in active and quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 487-493.
66. Ingram JR, Rhodes J, Collins PW, Williams GT, Newcombe RG, Thomas GA. Plasma fibrinogen in ulcerative colitis: the effect of disease activity and nicotine therapy in a randomised controlled trial. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 832-837.
67. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781.
68. Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, Nye FJ. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *J Infect* 1991; 22: 247-250.
69. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285-1293.
70. Kleinbaum DK, M. Logistic Regression. A Self-Learning Text. New York: Springer. 2010.
71. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.
72. Tsampalieros A, Griffiths AM, Barrowman N, Mack DR. Use of C-reactive protein in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *J Pediatr*; 159: 340-342.
73. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008; 57: 1518-1523.
74. Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T, Savilahti E, Kolho KL. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*; 16: 2901-2906.
75. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-910.
76. Travis S, Satsangi J, Lemann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut*; 60: 3-9.



77. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaiche J, Louis E. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1100-1105.
78. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-818.
79. Jones J, Loftus EV, Jr., Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218-1224.
80. Stidham RW, Higgins PD. Value of mucosal assessment and biomarkers in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*; 4: 285-291.
81. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 947-953.
82. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963.
83. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*; 138: 463-468; quiz e410-461.
84. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-1301.
85. Ergen FB, Akata D, Hayran M, Harmanci O, Arslan S, Basaran C, et al. Magnetic resonance colonography for the evaluation of colonic inflammatory bowel disease: correlation with conventional colonoscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 848-854.
86. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*; 18: 758-777.
87. Viscido A, Corrao G, Taddei G, Caprilli R. "Crohn's disease activity index" is inaccurate to detect the post-operative recurrence in Crohn's disease. A GISC study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 274-279.
88. Regueiro M, Kip KE, Schraut W, Baidoo L, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Crohn's disease activity index does not correlate with endoscopic recurrence one year after ileocolonic resection. *Inflamm Bowel Dis*; 17: 118-126.
89. Walters TD, Steinhart AH, Bernstein CN, Tremaine W, McKenzie M, Wolff BG, et al. Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence. *Inflamm Bowel Dis*; 17: 1547-1556.
90. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 8: 591-599 e591; quiz e578-599.
91. Ruffolo C, Scarpa M, Faggian D, Basso D, D'Inca R, Plebani M, et al. Subclinical intestinal inflammation in patients with Crohn's disease following bowel resection: a smoldering fire. *J Gastrointest Surg*; 14: 24-31.
92. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-46.

93. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, Scala L, Scimeca D, Rispo A, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 17-22.
94. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009; 96: 663-674.
95. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, Vogelsang H, Turetschek K, Schima W. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008; 18: 2512-2521.
96. Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27: 809-813.
97. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, Holdstock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 92-95.
98. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Scholmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 514-519.
99. Osada T, Ohkusa T, Okayasu I, Yoshida T, Hirai S, Beppu K, et al. Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 2: S262-267.
100. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2063-2068.
101. Karoui S, Laz S, Serghini M, Bibani N, Boubaker J, Filali A. Correlation of C-reactive protein with clinical and endoscopic activity in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*; 56: 1801-1805.
102. Masoodi I, Kochhar R, Dutta U, Vaishnavi C, Prasad KK, Vaiphei K, et al. Fecal lactoferrin, myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1768-1774.
103. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-712.
104. Jurgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, van Moerkercke W, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 9: 421-427 e421.
105. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 90-107.
106. Andre C, Descos L, Landais P, Fermanian J. Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut* 1981; 22: 571-574.
107. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 401-405.
108. Brignola C, Lanfranchi GA, Campieri M, Bazzocchi G, Devoto M, Boni P, et al. Importance of laboratory parameters in the evaluation of Crohn's disease activity. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 245-248.

109. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351-359.
110. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2063-2069.
111. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodossi A, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 409-412.
112. Sandor Kiss L, Papp M, Dorottya Lovasz B, Vegh Z, Anna Golovics P, Janka E, et al. High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: A marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis*; 18: 1647-1654.
113. Lonkvist MH, Theodorsson E, Holst M, Ljung T, Hellstrom PM. Blood chemistry markers for evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease during infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol*; 46: 420-427.
114. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 643-646.
115. Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 647-650.
116. Dearing WH, McGuckin WF, Elveback LR. Serum alpha 1-acid glycoprotein in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1969; 56: 295-303.
117. Schoepfer AM, Vavricka S, Zahnd-Straumann N, Straumann A, Beglinger C. Monitoring inflammatory bowel disease activity: clinical activity is judged to be more relevant than endoscopic severity or biomarkers. *J Crohns Colitis*; 6: 412-418.
118. Turner D, Mack DR, Hyams J, LeLeiko N, Otley A, Markowitz J, et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*; 5: 423-429.
119. Ha JS, Lee JS, Kim HJ, Moon TG, Chang DK, Lee JH, et al. [Comparative usefulness of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of ulcerative colitis]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 313-320.
120. Charron M. Inflammatory bowel disease activity assessment with biologic markers and 99mTc-WBC scintigraphy: are there different trends in ileitis versus colitis? *J Nucl Med* 2003; 44: 1586-1591.
121. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, Rogers P, Drummond HE, Wilson DC, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 756-759.
122. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*; 140: 1817-1826 e1812.
123. Kjeldsen J, Lauritsen K, De Muckadell OB. Serum concentrations of orosomucoid: improved decision-making for tapering prednisolone therapy in patients with active inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 933-941.
124. Holmquist L, Ahren C, Fallstrom SP. Relationship between results of laboratory tests and inflammatory activity assessed by colonoscopy in children and adolescents with ulcerative colitis and Crohn's colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 187-193.

125. Shen J, Ran ZH, Zhang Y, Cai Q, Yin HM, Zhou XT, et al. Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis. *Thromb Res* 2009; 123: 604-611.
126. Lake AM, Stauffer JQ, Stuart MJ. Hemostatic alterations in inflammatory bowel disease: response to therapy. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 897-902.
127. Kjeldsen J, Lassen JF, Brandslund I, Schaffalitzky de Muckadell OB. Markers of coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 637-643.
128. Kume K, Yamasaki M, Tashiro M, Yoshikawa I, Otsuki M. Activations of coagulation and fibrinolysis secondary to bowel inflammation in patients with ulcerative colitis. *Intern Med* 2007; 46: 1323-1329.
129. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-145.
130. van Wersch JW, Houben P, Rijken J. Platelet count, platelet function, coagulation activity and fibrinolysis in the acute phase of inflammatory bowel disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 513-517.
131. Lopez Morante AJ, Prieto Garcia M, Yuguero del Moral L, Saez-Royuela F, Martin Lorente JL, Ojeda Gimenez C. [Coagulation changes in inflammatory intestinal disease]. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 18-21.
132. de Jong E, Porte RJ, Knot EA, Verheijen JH, Dees J. Disturbed fibrinolysis in patients with inflammatory bowel disease. A study in blood plasma, colon mucosa, and faeces. *Gut* 1989; 30: 188-194.
133. Zazos P, Papaioannou G, Nikolaidis N, Patsiaoura K, Vassiliadis T, Mpoumponaris A, et al. Elevated markers of thrombin generation and fibrinolysis in patients with active and quiescent ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2009; 15: CR563-572.
134. Linskens RK, van Bodegraven AA, Schoorl M, Tuynman HA, Bartels P. Predictive value of inflammatory and coagulation parameters in the course of severe ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 644-648.
135. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*; 105: 162-169.
136. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1851-1858.
137. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, Sponheim J, Holme O, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol*; 46: 1081-1091.
138. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1438-1443.
139. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1013-1021.
140. Bremer G, Jacobi E, Miller B, Ehms H, Strohmeyer G. Platelet kinetics in Crohn's disease. *Klin Wochenschr* 1978; 56: 365-367.
141. Kayo S, Ikura Y, Suekane T, Shirai N, Sugama Y, Ohsawa M, et al. Close association between activated platelets and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis in humans. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 727-735.

142. Collins CE, Cahill MR, Rampton DS. Clinical significance of platelet size in inflammatory bowel disease? *Thromb Haemost* 1997; 77: 218-219.
143. Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 938-945.
144. Danese S, Scaldaferrri F, Papa A, Pola R, Sans M, Gasbarrini G, et al. Platelets: new players in the mucosal scenario of inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8: 193-198.
145. Yagi Y, Andoh A, Inatomi O, Bamba S, Tsujikawa T, Fujiyama Y, et al. Modulation of platelet aggregation responses by leukocytapheresis therapy in patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 540-546.
146. Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease-pathogenetic role and therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 237-247.
147. Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 842-847.
148. Ibarra-Rodriguez JJ, Santiago-Luna E, Velazquez-Ramirez GA, Lopez-Ramirez MK, Fuentes-Orozco C, Cortes-Flores AO, et al. [Sensitivity, specificity, and predictive values of the level of hemoglobin, hematocrit and platelet count as an activity index in ulcerative colitis]. *Cir Cir* 2005; 73: 355-362.
149. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gut* 1994; 35: 231-235.
150. Rubin DT, Mulani P, Chao J, Pollack PF, Bensimon AG, Yu AP, et al. Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Inflamm Bowel Dis*; 18: 818-825.
151. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Simple score to identify colectomy risk in ulcerative colitis hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis*; 16: 1532-1540.
152. Thomas DW, Sinatra FR. Screening laboratory tests for Crohn's disease. *West J Med* 1989; 150: 163-164.
153. Lok KH, Ng CH, Hung HG, Li KF, Li KK, Szeto ML. Correlation of serum biomarkers with clinical severity and mucosal inflammation in Chinese ulcerative colitis patients. *J Dig Dis* 2008; 9: 219-224.
154. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1221-1229.
155. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-1198.
156. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 56-66.
157. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859-868.

158. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1392-1398.
159. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 32-39.
160. Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 673-678.
161. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 162-169.
162. Yesil A, Senates E, Bayoglu IV, Erdem ED, Demirtunc R, Kurdas Ovunc AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut Liver*; 5: 460-467.
163. Song CS, Park DI, Yoon MY, Seok HS, Park JH, Kim HJ, et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*; 57: 1033-1038.
164. Gupta NK, Thaker AI, Kanuri N, Riehl TE, Rowley CW, Stenson WF, et al. Serum analysis of tryptophan catabolism pathway: correlation with Crohn's disease activity. *Inflamm Bowel Dis*; 18: 1214-1220.
165. Hong SK, Maltz BE, Coburn LA, Slaughter JC, Chaturvedi R, Schwartz DA, et al. Increased serum levels of L-arginine in ulcerative colitis and correlation with disease severity. *Inflamm Bowel Dis*; 16: 105-111.
166. Arijis I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, et al. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2009; 58: 1612-1619.
167. Burakoff R, Chao S, Perencevich M, Ying J, Friedman S, Makrauer F, et al. Blood-based biomarkers can differentiate ulcerative colitis from Crohn's disease and noninflammatory diarrhea. *Inflamm Bowel Dis*; 17: 1719-1725.
168. M'Koma AE, Seeley EH, Washington MK, Schwartz DA, Muldoon RL, Herline AJ, et al. Proteomic profiling of mucosal and submucosal colonic tissues yields protein signatures that differentiate the inflammatory colitides. *Inflamm Bowel Dis*; 17: 875-883.
169. Garcia-Sanchez V, Iglesias-Flores E, Gonzalez R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, Gonzalez-Galilea A, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis*; 4: 144-152.
170. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis*; 6: 143-153.

## **VIII. ANEXOS**

## 1. Publicaciones.

### *Comunicaciones tipo póster en congresos internacionales.*

- Correlation between serological biomarkers and clinical activity in patients with inflammatory bowel disease.
  - P. Miranda-García, M. Chaparro, J.P. Gisbert.
  - Digestive Disease Week. AGA. San Diego. 2012.
  
- Correlation between serological biomarkers and clinical activity in patients with inflammatory bowel disease.
  - M. Chaparro, P. Miranda-García, J.P. Gisbert.
  - Digestive Disease Week. AGA. Chicago 2011.
  
- Correlation between serological biomarkers and clinical activity in patients with inflammatory bowel disease.
  - P. Miranda-García, M Chaparro, J.P.Gisbert.
  - Congreso europeo de Enfermedad inflamatoria Intestinal. ECCO. 2012
  
- Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease.
  - P. Miranda-García, M Chaparro, J.P.Gisbert.
  - Congreso europeo de Enfermedad inflamatoria Intestinal. ECCO. 2012.
  
- Correlation between serological biomarkers and clinical activity in patients with inflammatory bowel disease.
  - M. Chaparro, P. Miranda-García, J.P.Gisbert. Journal of Crohn's and Colitis 2011. 5: S65.
  - Congreso europeo de Enfermedad inflamatoria Intestinal. ECCO. 2011.

### *2. Comunicaciones tipo póster en congresos nacionales.*

- Correlación entre los marcadores biológicos y la actividad clínica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
  - Miranda-García P, Chaparro M, Gisbert JP.
  - Congreso de la Asociación Española de Gastroenterología. Marzo. 2012.



- Correlación entre los marcadores biológicos y la actividad endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
  - Miranda-García P, Chaparro M, Gisbert JP.
  - Congreso de la Asociación Española de Gastroenterología. Marzo. 2012.