



TESIS DOCTORAL

PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES Y EL IMPACTO EN SU CALIDAD DE VIDA ENTRE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL ÁREA DE SALUD DE PLASENCIA

TOMÁS GARCÍA GUERRERO

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR, BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA

Conformidad de los directores y codirectores en su caso
Agustín García Nogales, Damián Sánchez Quintana, Beatriz Arias Carrasco

Esta tesis cuenta con la autorización del director/a y coodirector/a de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

2022

Agradecimientos

En primer lugar, he de reconocer que soy una persona a la que no le gusta hacer alardes en público. Prefiero realizar los elogios y las críticas en privado, pues las exaltaciones públicas me suelen parecer forzadas e impostadas. Sin embargo, es de justicia reflejar estos agradecimientos en este punto porque quien vaya a leer este trabajo debe saber que es fruto del trabajo de muchas personas.

Al finalizar un trabajo tan arduo y complejo como el desarrollo de una tesis doctoral es inevitable hacer balance de todo este periodo y reflexionar. Durante el tiempo empleado en su desarrollo han ido cambiando mis circunstancias personales y laborales, que han dilatado su conclusión y han ocasionado que llegara a pensar que era una industria inalcanzable para mí.

Sin embargo, gracias a todas las personas que han colaborado en cada una de las etapas del proyecto ha sido posible su llegada a buen puerto, por lo que es justo decir que el mérito de esta tesis es igualmente vuestro. Esta “compañía del anillo” ha conseguido cumplir su misión, no porque hayan destruido ninguna sortija (de hecho, ahora hay una alianza en mi anular que al comienzo de esta etapa no estaba), sino porque hemos podido hacer frente a las dificultades aportando cada uno lo mejor de sí mismos, sin más interés que el enaltecimiento de la ciencia.

Debo mencionar en primer lugar a mi tutor y directores de tesis: Javier de Francisco Morcillo y Damián Sánchez Quintana que se han unido a este proyecto cuando ya se había iniciado y han demostrado su capacidad para respetar el camino andado, a la vez que han aportado su experiencia y conocimientos con gran amabilidad y flexibilidad dignas de un maestro.

A Agustín García Nogales, por traducir el lenguaje aparentemente caótico inherente a la medicina al idioma matemático, tan conciso y ordenado. Por haber podido materializar todo un contenido abstracto de ideas y datos en unos resultados tangibles y útiles. A Beatriz Arias Carrasco que es capaz de contagiar su vitalidad y alegría a cualquiera, siempre dispuesta a trabajar, con una profesionalidad y un sentido común envidiables. Gracias a tu guía, todas tus gestiones y tu apoyo, he podido seguir en este camino sin perderme. Durante este tiempo, hemos trascendido la barrera profesional y hemos forjado una amistad que perdurará más allá de este trabajo. Gracias por tu altruismo.

Agradecer a mis compañeros de digestivo del Hospital Virgen del Puerto su voluntad para facilitar las consultas, a las enfermeras su paciencia con los enfermos para explicar los cuestionarios y al resto del personal hospitalario que ha colaborado con la obtención de datos y los trámites. También a todos mis profesores del colegio, instituto y universidad, que me proporcionaron las bases necesarias para mi formación. A todos mis adjuntos durante mi formación como residente, que con sus enseñanzas y paciencia me enseñaron a amar mi profesión.

A mis padres y hermana, que me habéis enseñado el valor de la constancia, el trabajo y la honestidad, tan necesarios como médico como en la vida diaria. Gracias por inculcarme vuestros valores. Espero haberme convertido en una persona de la que os sintáis tan orgullosos como yo de vosotros.

He querido dejar para el final mi agradecimiento a Sara, que me aguanta todos los días y cada día. No hay palabras en nuestro léxico que te puedan describir con justicia. Tu capacidad para mejorar el mundo de las personas que tienes alrededor es una cualidad tan increíble como escasa. Ojalá algún día pueda llegar a ser una persona con tanta generosidad, bondad y empatía como tú. Ojalá algún día pueda llegar a ser tan gran médico como lo eres tú, uniendo tu gran conocimiento científico con tu humanidad con los pacientes. No permitas que los avatares del

día a día te cambien y sigue brillando con la misma intensidad. “Un gran poder conlleva una gran responsabilidad” y tú has cultivado unos dones increíblemente poderosos.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. CONCEPTOS GENERALES **11**

EPIDEMIOLOGÍA 12

FACTORES DE RIESGO 13

PATOGENIA **13**

ENFERMEDAD DE CROHN **14**

GENÉTICA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN 14

FACTORES AMBIENTALES 16

PRESENTACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS 17

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD 17

PATOFISIOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS Y SIGNOS MÁS FRECUENTES. 18

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES 19

DIAGNÓSTICO 21

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD 24

TRATAMIENTO 25

COLITIS ULCEROSA **29**

GENÉTICA EN LA COLITIS ULCEROSA 29

FACTORES AMBIENTALES 30

FACTORES INMUNOLÓGICOS 31

FACTORES PSICOLÓGICOS 32

MANIFESTACIONES CLÍNICAS 32

PRONÓSTICO E HISTORIA NATURAL 32

DIAGNÓSTICO 33

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD 35

TRATAMIENTO 37

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES 41

RIESGO CARDIOVASCULAR **44**

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA 44

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA 46

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES (RCV) 46

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR 65

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA (EIIC), FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RIESGO

TROMBÓTICO **68**

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO 68

FACTORES COMUNES ENTRE EIIC Y EL SÍNDROME METABÓLICO 69

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN EIIC 71

OBESIDAD Y EIIC 71

COMPARACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y EN LA

EIIC 73

RELACIÓN ENTRE EIIC Y RIESGO CARDIOVASCULAR 74

OBJETIVOS **77**

MATERIAL Y MÉTODO **79**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	79
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	79
VARIABLES ESTUDIADAS	79
PROCEDIMIENTO	80
ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO	82
PRUEBA PILOTO	83
FASE 1	83
FASE 2	83
FASE 3	83
INSTRUMENTOS Y TÉCNICAS DE VALORACIÓN	83
HOJA DE RECOGIDA DE ANTECEDENTES Y VARIABLES FISIOLÓGICAS	83
CUESTIONARIOS ENTREGADOS	84
INSTRUMENTOS Y PROTOCOLOS USADOS PARA LA MEDIDA DE VARIABLES FISIOLÓGICAS	90
RECOGIDA DE DATOS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y DEMÁS ANTECEDENTES	96
VALORES ANALÍTICOS	97
CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: REGICOR	98
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	104
DEFINICIÓN DE BROTE	104
CLASIFICACIÓN SEGÚN EL GRADO DE INSUFICIENCIA RENAL	104
CLASIFICACIÓN SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL	104
CLASIFICACIÓN SEGÚN LAS CIFRAS DE TENSIÓN ARTERIAL	105
CLASIFICACIÓN DE DIABETES SEGÚN LA GLUCEMIA BASAL	105
CLASIFICACIÓN SEGÚN EL CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR	105
CONSIDERACIONES ÉTICAS	105
ANÁLISIS DE LOS DATOS ESTADÍSTICOS	106
RESULTADOS	107
DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	107
ANÁLISIS DEL GLOBAL DE LA MUESTRA	107
ANÁLISIS DEL GLOBAL DE LAS VARIABLES FISIOLÓGICAS	109
ANÁLISIS DEL GLOBAL DE LOS FRCV Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	111
ANÁLISIS DEL GLOBAL DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS	117
ANÁLISIS DEL GLOBAL DE LA CALIDAD DE VIDA	118
ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN	122
ANÁLISIS DE LAS VARIABLES FISIOLÓGICAS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN	123
ANÁLISIS DE LOS FRCV Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN	133
ANÁLISIS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN	138
ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN	139
ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA	147
ANÁLISIS DE LAS VARIABLES FISIOLÓGICAS EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA	149
ANÁLISIS DE LOS FRCV Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA	159
ANÁLISIS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA	164
ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA	165
CONCLUSIONES	175
DISCUSIÓN	177
POBLACIÓN CON EIIC EN EL ÁREA DE SALUD	177

CATEGORIZACIÓN DE LAS DISTINTAS EIIC EN EL ÁREA	177
VARIABLES FISIOLÓGICAS	179
FRCV Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	181
RCV	182
IMC	184
SOBREPESO	185
TRATAMIENTOS	185
CALIDAD DE VIDA	186
BIBLIOGRAFÍA	191
ANEXO 1: INFORME COMISIÓN DE BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD DE LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA	212
ANEXO 2: INFORME COMITÉ ÉTICO COMPLEJO HOSPITALARIO DE CÁCERES	214
ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO	216
ANEXO 4: ÍNDICE DE TRUELOVE-WITTS MODIFICADO ENTREGADO	218
ANEXO 5: ÍNDICE DE ACTIVIDAD EN EC ENGREGADO	220
ANEXO 6: CUESTIONARIO REDUCIDO CCVEEI-9 ENTREGADO	222
ANEXO 7: CUESTIONARIO WHOQOL-BREF ENTREGADO	224

Índice de abreviaturas

ACC: American College of Cardiology

ACV: accidente cerebrovascular

AHA: American Heart Association

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

anti-OmpC: anticuerpos anti Outer membrane protein C (porina de membrana C)

ASCA: Anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae

CDAI: Crohn's disease activity index (índice de actividad en la enfermedad de Crohn)

CU: colitis ulcerosa

DT: desviación típica

EC: enfermedad de Crohn

EIIC: enfermedad inflamatoria intestinal crónica

FA: fosfatasa alcalina

FC: frecuencia cardíaca

FG: filtrado glomerular

FMD: flow-mediated dilatation (dilatación mediada por flujo)

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GETECCU: grupo español de trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

GGT: gamma glutamil transferasa

GOT: aspartato amino transferasa

GTP: alanina amino transferasa

Hb: hemoglobina

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HDL: high density lipoproteins (lipoproteínas de alta densidad)

HLA: human leukocyte antigen (antígeno leucocitario humano)

IBP: inhibidor de la bomba de protones

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

IFN: interferón

IFN- γ : interferón gamma

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

IRC: insuficiencia renal crónica

LDL: low density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad)

M1: macrófagos proinflamatorios

MHC: major histocompatibility complex (complejo mayor de histocompatibilidad)

NYHA: New York Heart Association

p-ANCA: tinción perinuclear de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos

PCR: proteína C reactiva

PCV: prevención cardiovascular

PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral

RI: rango intercuartil

RMN: resonancia magnética nuclear

RR: riesgo relativo

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TC / TAC: tomografía axial computerizada

TNF: factor de necrosis tumoral

TPMT: tiopurina metiltransferasa

VSG: velocidad de sedimentación globular

Introducción

Enfermedad inflamatoria intestinal. Conceptos generales

El término “Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica” (EIIIC) hace referencia a una serie de entidades que presentan, como característica principal, la inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes localizaciones. Se considera que el término EIIIC engloba tres diagnósticos independientes, la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada, predominando ampliamente los dos primeros sobre el tercero¹. El curso clínico de este grupo de patologías alterna periodos de “estabilidad clínica” (remisión), con otros de mayor actividad inflamatoria (brote o recidiva). En realidad, la heterogeneidad clínica es tal que probablemente sean bastantes más entidades que comparten únicamente ciertas características fisiopatológicas (lo que explicaría también el distinto curso clínico, la respuesta a determinados tratamientos y los “fenotipos” de cada patología).

Dado que el concepto de colitis indeterminada no es uniforme en los estudios y adolece de unos criterios diagnósticos independientes², el término EIIIC hará referencia exclusivamente a enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, como es habitual en la literatura. La colitis indeterminada no será objeto de estudio en este trabajo.

A pesar de ser entidades con características comunes, existen diferencias significativas entre la EC y CU que permiten clasificarlas. En ambos casos, la enfermedad puede seguir un curso clínico más o menos benigno y asociar las llamadas manifestaciones extraintestinales.

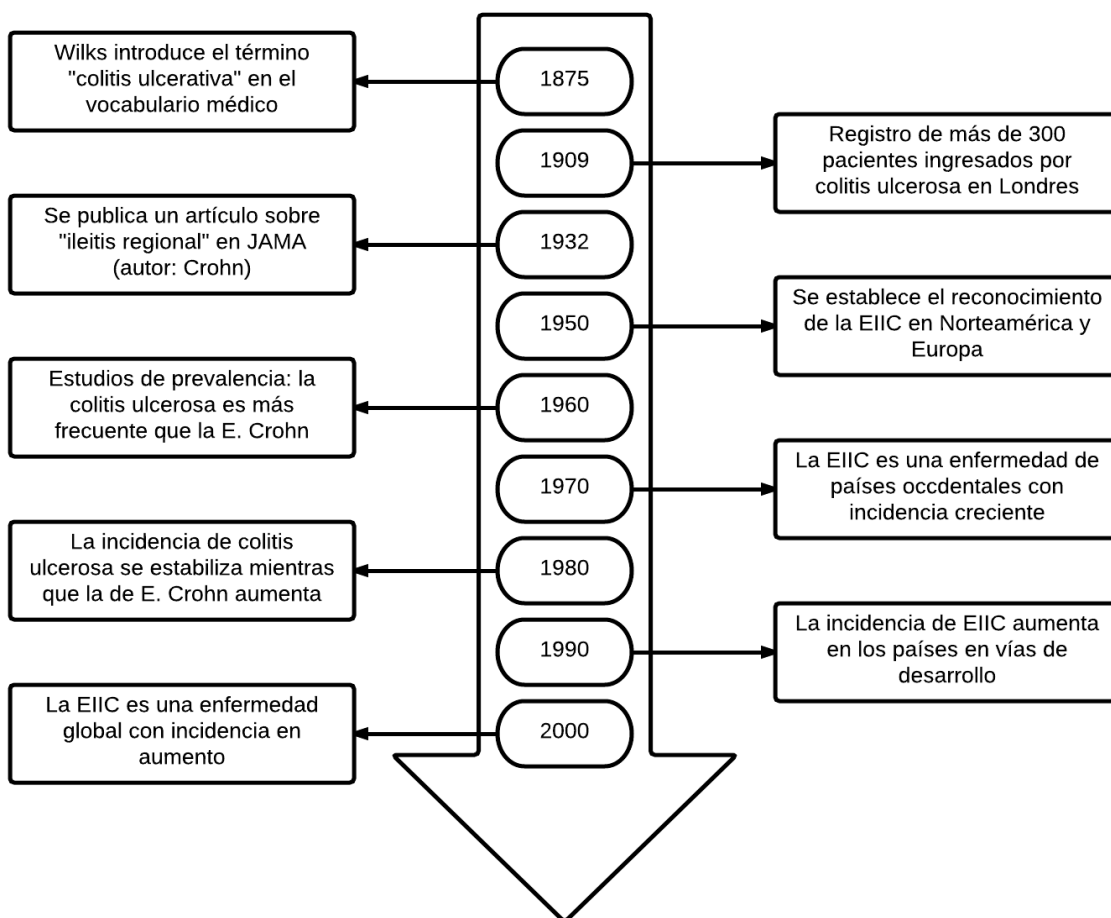


Figura 1. Evolución histórica del concepto de EIIIC, adaptado de Kaplan, G. G. (2015). The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 12(12), 721.

Desde la introducción del término “colitis ulcerativa” por Samuel Wilks en 1875, hasta las clasificaciones actuales, la enfermedad inflamatoria intestinal es una patología reconocida y con entidad propia. La evolución histórica del concepto de EII se presenta en la Figura 1.

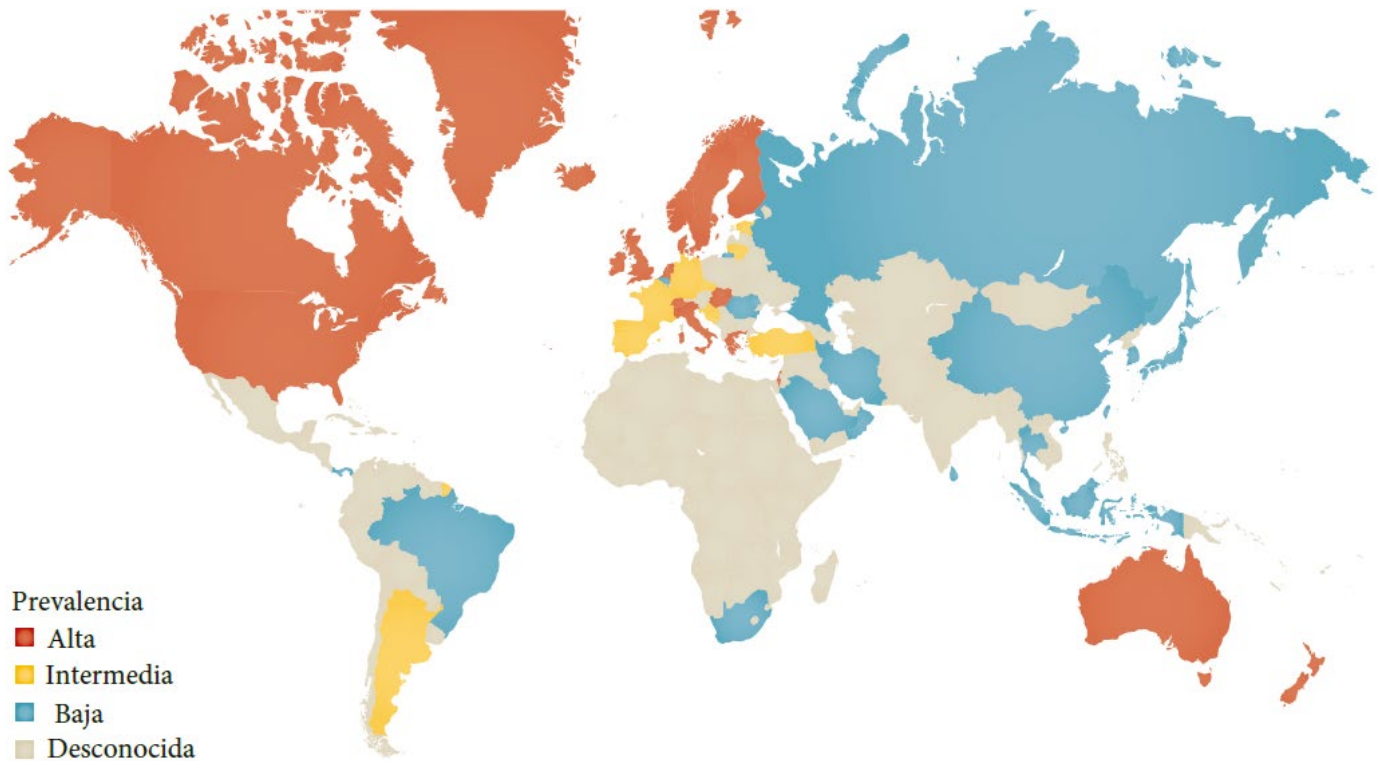


Figura 2. Incidencia de EII en el mundo, adaptado de Kaplan, G. G. (2015). *The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 12(12), 722

Epidemiología

Dadas las múltiples formas de presentación de la EII y la variabilidad de los escenarios clínicos en los que se han realizado los estudios de incidencia o prevalencia, es complicado encontrar datos claros, obtenidos de estudios epidemiológicos bien diseñados. Sí parece bastante claro que engloba un grupo de enfermedades que se empezaron a describir en Europa y América del Norte durante el siglo XX, con mayor incidencia, tanto de EC como de CU, en los países del norte de Europa con respecto a los del sur³ (Figura 2). En los últimos trabajos publicados se muestra que la incidencia en áreas donde ya era alta, tiende a estabilizarse⁴, mientras que en aquellos países con baja incidencia previa (como en el caso de España), se está observando un aumento importante de la misma desde la década de los 90⁵⁻⁷.

Tradicionalmente, se ha considerado que la incidencia tiene un primer pico en la tercera década de la vida, con un segundo pico menor en la octava-novena, si bien el avance médico continuo y el mayor acceso a los métodos diagnósticos (principalmente endoscópicos), hace que cada vez se estén diagnosticando estadios más “precozes” de la enfermedad y, consecuentemente, en pacientes más jóvenes. Hay resultados contradictorios en cuanto a la variabilidad de la incidencia con respecto al sexo, aunque algunos trabajos apuntan a que la EC afecte más a mujeres^{8,9}.

Se han demostrado diferencias significativas de incidencia y prevalencia en distintos grupos étnicos, siendo mayores en la raza blanca y menores en la asiática. Sin embargo, estudios posteriores realizados en población emigrante dan a entender que dichas diferencias pueden estar más relacionadas con factores ambientales y diferencias en el estilo de vida que por diferencias genéticas (en los judíos askhenazi, sí se ha demostrado una prevalencia entre 2 y 4 veces mayor de EII, independientemente del área geográfica)^{8,10}. Del mismo modo, hay datos,

sobre todo en colitis ulcerosa, que indican una mayor incidencia en países industrializados en comparación con aquellos menos desarrollados, así como en zonas urbanas y con niveles socioeconómicos altos frente a zonas rurales^{6,7,11,12}.

Aunque los casos de EIIC en ambos miembros de la pareja son raros, existe un estudio que analiza 30 parejas con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, encontrando que la mayoría de los diagnósticos se habían producido tras el inicio de la convivencia¹³.

La supervivencia de los pacientes con EIIC ha ido aumentando a medida que se ha ido conociendo la fisiopatología de la enfermedad y su evolución. La mejora de los tratamientos, que controlan mejor la inflamación, ha conseguido tasas de mortalidad muy similares a las de la población general¹⁴.

Factores de riesgo

Si bien ambas entidades comparten características comunes, los factores de riesgo asociados al desarrollo y la evolución de cada patología (EC y CU) parecen ser independientes, por lo que se tratarán de forma separada.

Patogenia

Encontrar las bases etiológicas de este grupo de enfermedades es el objetivo de múltiples grupos de investigación, así como poder llegar a comprender los mecanismos fisiopatológicos que permitan clasificar mejor estas patologías y administrar tratamientos dirigidos y más eficaces a cada perfil de paciente. Sin embargo, como ocurre con la mayoría de enfermedades autoinflamatorias, apenas se conoce la superficie del problema, dada la cantidad de mecanismos intra y extracelulares implicados. Los modelos animales permiten conocer algunas alteraciones que se producen de igual forma en los humanos, pero todavía queda un largo camino hasta descubrir por completo la fisiopatología de la EIIC. La figura 3 muestra los posibles factores etiológicos implicados en el desarrollo de la EIIC.

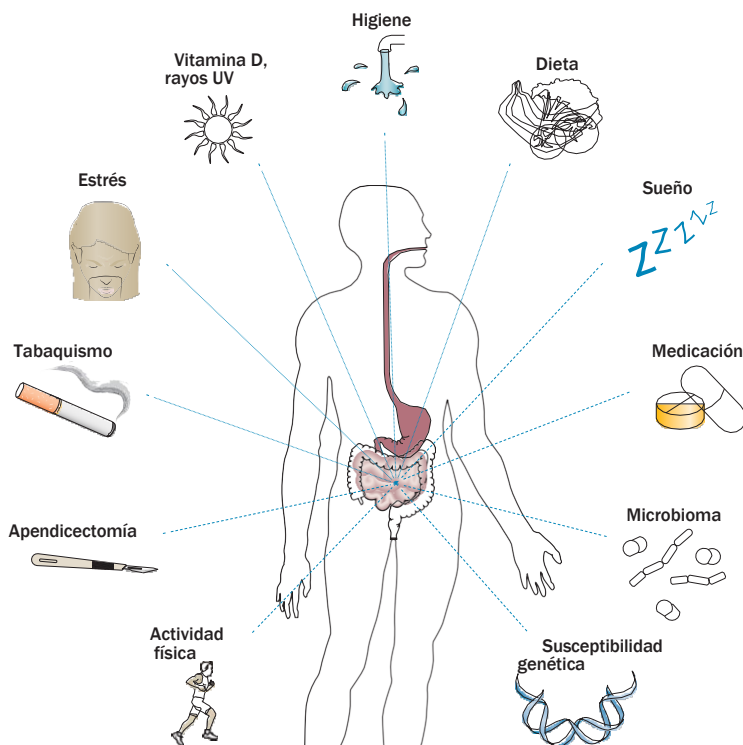


Figura 3. Factores etiológicos propuestos en el desarrollo de EIIC, adaptada de Ananthakrishnan, A. N. (2015). *Epidemiology and risk factors for IBD. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12(4), 206.

De los hallazgos histopatológicos, se deduce que la EIIC es una enfermedad que mantiene una respuesta inmunológica continuada. Sin embargo, aún no se ha podido establecer si es una respuesta “apropiada” hacia un patógeno desconocido o bien una respuesta inapropiada ante un estímulo “inocuo”¹¹. Se han propuesto muchos posibles agentes infecciosos, como *Chlamydia*, *Listeria monocytogenes*, algunas especies de *Pseudomonas*... sin que se llegue a establecer una relación causal. Otras de las bacterias más frecuentemente implicadas ha sido *Mycobacterium paratuberculosis*, aunque hasta ahora, los trabajos publicados no han sido concluyentes.

Otros grupos de investigación centran sus esfuerzos en demostrar que la flora comensal, de especies

consideradas habituales, posea sutiles factores de virulencia (como la entero-adherencia) que podría causar o contribuir a la EIIC.¹⁵

Los experimentos animales sugieren que, en individuos genéticamente susceptibles, un patógeno habitual no tiene que iniciar el desarrollo de la EIIC, sin embargo, la flora comensal no patogénica puede ser suficiente para comenzar la respuesta inflamatoria crónica. Animales criados en ambientes estériles no muestran cambios fenotípicos sugestivos de EIIC¹⁶.

En cualquier caso, la activación inmunológica acaba provocando el aumento de prostaglandinas, especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico, leucotrienos, proteasas, colagenasas y metaloproteasas de la matriz, que contribuyen a la destrucción tisular observada en la EIIC¹⁷.

Enfermedad de Crohn

Genética en la enfermedad de Crohn

Hay numerosos argumentos que apoyan la existencia de una base genética en el desarrollo de la EIIC, siendo la primera observación sugestiva de ello el aumento de incidencia de casos en familiares de afectados por EIIC (aumento de riesgo entre 14 y 15 veces si hay un familiar de primer grado afecto). Esta base genética parece más importante en el desarrollo de enfermedad de Crohn que de colitis ulcerosa (concordancia en gemelos monocigotos de 67% para EC frente a un 13-20% para CU^{18,19}). Por otro lado, los familiares asintomáticos de pacientes con enfermedad de Crohn presentan con mayor frecuencia anticuerpos anti-OmpC (posible marcador subclínico de EC).

La sospecha de un componente genético en la EC hizo que se aplicaran estudios de asociación de genoma completo (genome-wide association, GWA), obteniendo resultados más concluyentes que en otras enfermedades autoinflamatorias. En estos estudios, se han encontrado unos 30 genes asociados con esta enfermedad²⁰. Los genes más importantes se muestran en la Tabla 1.

Si bien con estos resultados no se han podido establecer aún las alteraciones genéticas responsables de la aparición o el desarrollo de enfermedad de Crohn de forma general, sí que están sirviendo para conocer mecanismos que perpetúan la inflamación y, en un futuro, poder desarrollar nuevos fármacos eficaces. Así pues, alteraciones en genes relacionados con la detección intracelular bacteriana (*NOD2/CARD15*)²¹, con la autofagia (*ATG16L1*)²⁰ y con las interleuquinas (*IL23R*)²² van a conferir mayor susceptibilidad a padecer EC o proteger frente a la misma (Figura 4).

Cromosoma	Genes	Descripción	OR en estudios casos-control
1p13	<i>PTPN22</i>	Proteína tirosina-fosfatasa Locus de riesgo en artritis reumatoide y diabetes tipo 1	1.31
1p31	<i>IL23R</i>	Receptor de la IL-23	2.50
1q23	<i>ITLN1</i>	Intelectina-1 Lectina intestinal que reconoce residuos bacterianos	1.14
2q37	<i>ATG16L1</i>	Involucrado en la autofagia y el aclaramiento de patógenos intracelulares	1.28
3p21	35 genes	<i>MST1</i> , que expresa la proteína estimuladora de macrófagos 1	1.20
5q3	<i>IL12B</i>	Codifica la subunidad p40 de la IL-12 e IL-23	1.11
5q33	<i>IRGM</i>	GTPasa de la familia M relacionada con la inmunidad	1.33
6q27	<i>CCR6</i>	Receptor de la quimosina 6, que se expresa en células dendríticas inmaduras, células T de memoria y en la enfermedad de Crohn (por linfocitos Th17 productores de IL-17)	1.21
9p24	<i>JAK2</i>	Quinasa janus tipo 2 Involucrada en la transducción de la señal de la IL-23	1.12
9q32	<i>TNFSF15</i>	Superfamilia de la TNF15 El producto es una citoquina inducida por el TNF, que activa el NF- κ B	1.22
10q21	<i>ZNF365</i>	Codifica la proteína zinc 365	1.25
10q24	<i>NKX2-3</i>	Codifica MAdCAM-1, implicada en el tráfico linfocitario	1.20
11q13	<i>C11orf30</i>	Proteína reguladora que suprime la transcripción del ADN y su reparación	1.16
12q12	3 genes	Incluye <i>LRRK2</i> , que participa en la autofagia	1.54
16q12	<i>NOD2</i>	Participa en la inmunidad innata, fijando dipéptidos de muramyl, componente de la pared de células bacterianas	3.99
18p11	<i>PTPN2</i>	Proteína tipo tirosin-fosfatasa, que se asocia con enfermedades inmunológicas e inflamatorias	1.35
21q22	<i>ICOSLG</i>	Ligando coestimulador inducible de las células epiteliales intestinales, con función de presentación de antígenos.	1.13

Tabla 1. Genes identificados asociados a EC. Traducida de Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., ... Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119–124.

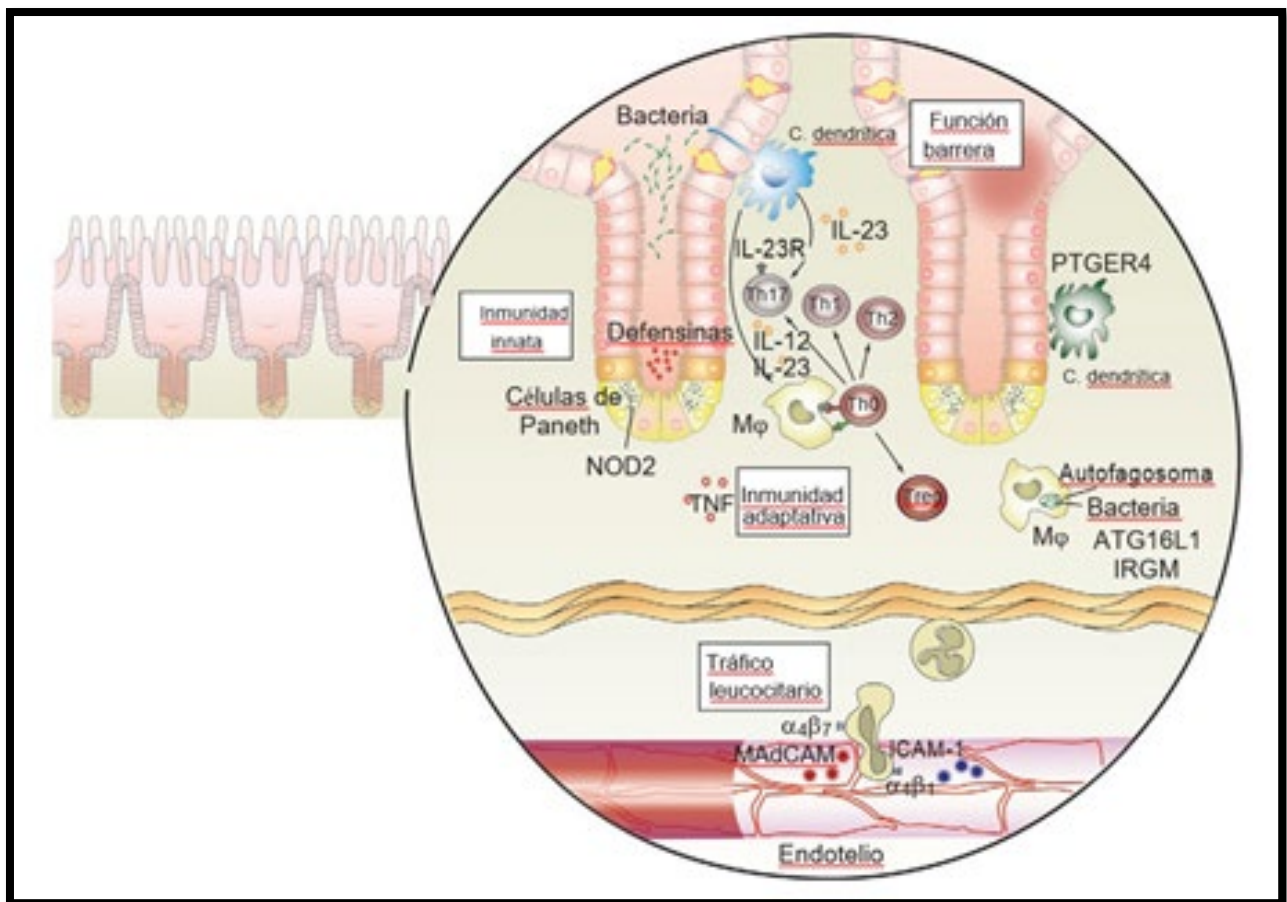


Figura 4. Patogénesis de la EC, mostrando varias dianas terapéuticas para las que actualmente hay tratamientos farmacológicos. Modificada de Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 10e.

Factores ambientales

Como en la mayoría de los aspectos de la biología, la expresión del fenotipo viene dada por la interacción del genotipo con el ambiente. La mayoría de los estudios han encontrado una asociación protectora entre la lactancia materna y la EIIc, probablemente por el factor trófico inmunológico que se produce en el desarrollo del sistema gastrointestinal. Hay datos que sugieren la mayor incidencia de EC en estratos socioculturales altos, en posible relación con la baja exposición a antígenos intestinales en la infancia¹⁴.

Muchos estudios (aunque no todos lo han podido corroborar) han sugerido que el uso de anticonceptivos orales podría elevar el riesgo en mujeres de padecer EC. Sí que está sobradamente demostrado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tienen un papel clave en las exacerbaciones de la EC y podrían también tener un papel importante en su desarrollo (por el aumento de la permeabilidad intestinal que provocan)²³.

La alimentación, concretamente el abuso de azúcares refinados y la escasa ingesta de frutas y vegetales frescos también se han implicado en el proceso de EC.

Es importante destacar, como se hace en algunos de los trabajos citados, que los factores etiológicos anteriormente expuestos podrían confundirse con factores precipitadores de un brote, ya que existe una fase silente o "subclínica" de la enfermedad. Esto es especialmente importante en el caso de la alimentación, ya que es frecuente que los pacientes eviten la ingesta de alimentos ricos en fibra, ya que pueden empeorar sus síntomas.

En los últimos años, se están realizando muchos esfuerzos en relacionar un tipo de flora intestinal con el desarrollo o la evolución de la EII, si bien, dada la complejidad de la microbiota, los resultados están siendo poco concluyentes y sin aplicabilidad clínica²⁴.

Por último, es una constante el intento de relacionar los brotes con el estrés psicológico. Es muy frecuente que los pacientes cuenten empeoramiento de los síntomas en periodos de estrés y hay estudios que lo relacionan directamente con el riesgo de recidiva en la EC²⁵. Sin embargo, no se ha encontrado relación de un rasgo de personalidad con el hecho de padecer enfermedad de Crohn.

Presentación y manifestaciones clínicas

La enfermedad de Crohn puede afectar a todo el tubo digestivo de forma parcheada, de ahí las múltiples manifestaciones clínicas observadas en los pacientes afectados. Sin embargo, la enfermedad tiene tendencia a manifestarse preferentemente en el intestino delgado distal y en el colon proximal. De esta forma, aproximadamente un tercio de los pacientes presentan afectación tanto del íleon terminal como del colon. Otro tercio muestran afectación de intestino delgado aislada (siendo mayoritario el compromiso del íleon distal). El resto de pacientes presentarán afectación de distintas partes del intestino, predominando la afectación colónica aislada (que cada vez va en aumento)^{17,26,27}, mientras que la afectación única de esófago, estómago y duodeno²⁸ es rara.

Como se ha hecho referencia previamente, las manifestaciones clínicas que sufren los pacientes son muy variadas y son la traducción de la extensión de la enfermedad y del grado de inflamación que presenten (asociado o no a las manifestaciones extraintestinales)²⁹. El dolor abdominal es un síntoma mucho más frecuente y permanente en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa.

Esta poca especificidad de los síntomas, junto con un inicio larvado de los mismos hace que el diagnóstico se suele demorar. Es relativamente frecuente una presentación inicial como obstrucción del intestino delgado, desencadenada por impacto de restos no digeribles (como vegetales crudos) contra una estenosis fibrosa o inflamatoria. Al hacer la anamnesis, muchos pacientes refieren dolor tipo cólico intermitente, que puede estar acompañado de náuseas o vómitos. La evolución de la enfermedad determina la aparición de diarrea y pérdida de peso (llegando hasta la malnutrición). Si la afectación es colónica, la gravedad de la diarrea es mayor, apareciendo restos hemáticos con las deposiciones.

Casi un cuarto de los pacientes con enfermedad de Crohn³⁰⁻³² ha presentado enfermedad perianal (lesiones dérmicas, lesiones de canal anal o fístulas perianales) hasta 4 años antes de comenzar con la sintomatología digestiva.

La enfermedad de Crohn, además de afectar a cualquier parte del aparato digestivo, puede comportarse de dos formas diferentes: enfermedad fistulizante o enfermedad estenosante. Las fístulas entero-entéricas, entero-colónicas o colo-colónicas pueden ser asintomáticas, mientras que la enfermedad fistulizante perianal puede ocurrir sin que se asocie actividad inflamatoria a nivel de la mucosa rectal. Por otro lado, las estenosis ocurren en áreas con inflamación persistente, teniendo especial predilección por las anastomosis quirúrgicas.

Clasificación de la enfermedad

La variabilidad clínica a la que se ha hecho referencia en varias ocasiones ha obligado a intentar clasificar las distintas formas de presentación de la enfermedad. Las clasificaciones de Viena¹⁸ y Montreal³³, mostradas en las tablas 2 y 3, son las que mayor repercusión han tenido.

Clasificación de Viena de la enfermedad de Crohn	
Edad al diagnóstico (A)	A1 < 40
	A2 ≥ 40
Localización de la enfermedad (L)	L1: íleon terminal y ciego
	L2: colónica exclusivamente
	L3: íleon y colon
	L4: tracto gastrointestinal superior
Comportamiento de la enfermedad	B1: inflamatorio
	B2: estenosante
	B3: perforante

Tabla 2. Clasificación de Viena de la EC

Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn	
Edad al diagnóstico (A)	A1 < 16
	A2 17-40
	A2 ≥ 40
Localización de la enfermedad (L)	L1: íleon terminal y ciego
	L2: colónica exclusivamente
	L3: íleon y colon
	L4: tracto gastrointestinal superior (se añade a cualquiera de las anteriores)
Comportamiento de la enfermedad	B1: inflamatorio
	B2: estenosante
	B3: fistulizante
	p: perianal (se añade a cualquiera de los anteriores)

Tabla 3. Clasificación de Montreal de la EC

Patofisiología de los síntomas y signos más frecuentes.

Diarrea

La diarrea sigue siendo el principal síntoma referido por los enfermos, aunque el dolor abdominal es más frecuente que en la colitis ulcerosa. La alteración de la absorción de fluidos y electrolitos, el aumento de la permeabilidad mucosa, el exudado de proteínas y fluidos a la luz intestinal, y un aumento de la concentración luminal de sales biliares son solo algunos de los mecanismos propuestos. A esto se le une el aumento de la producción de prostaglandinas, aminas vasoactivas, citoquinas, neuropéptidos y especies reactivas de oxígeno, que retroalimentan los mecanismos anteriores.

En el caso concreto de las estenosis, el sobrecrecimiento bacteriano es uno de los factores que más contribuyen a la diarrea.

Dolor abdominal

Actualmente no se comprenden del todo los mecanismos implicados, postulando que la sobrestimulación de los receptores de elasticidad intestinales es la responsable del dolor, las náuseas y los vómitos (se ha observado un aumento de los ganglios en el plexo mesentérico)³⁴. En el contexto de la inflamación serosa, el dolor visceral puede estar presente.

Pérdida de peso y malnutrición

Según los segmentos afectados, la gravedad de la inflamación o las resecciones quirúrgicas, se puede afectar la absorción de hierro, ácido fólico, vitamina B12, calcio, magnesio, zinc y del resto de vitaminas liposolubles (más frecuente si la afectación del intestino delgado es extensa)³⁵. A esto se le suma que los fármacos que usan estos pacientes pueden alterar la absorción de calcio (corticoides); grasas, vitaminas liposolubles y calcio (colestiramina); y folato (sulfasalazina).

Lógicamente, las fistulas entero-entéricas o entero-colónicas de alto débito van a provocar una desnutrición (equivaldrían a un by-pass intestinal).

Hay también que interrogar a los pacientes sobre la disminución “voluntaria” de la ingesta (que puede desencadenar dolor o vómitos), es decir, la restricción de alimentos atribuyéndoles un efecto adverso.

Fiebre

Generalmente se presenta como leve (salvo en casos de infección sobreañadida) y suele ser resultado de las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF).

Anemia

La anemia ferropénica es la más frecuente, secundaria a la malabsorción de hierro y a las pérdidas sanguíneas intestinales^{36,37}. El déficit de B12 o fólico provoca anemia macrocítica. La anemia de trastorno crónico es secundaria a la activación inflamatoria (IFN- γ , TNF o IL-1), que inhibe la producción de eritropoyetina.

Manifestaciones extraintestinales

Dependiendo de la definición considerada, entre un 6% y un 45% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan en algún momento de su evolución una manifestación extraintestinal de su EII³⁸. Hasta un cuarto de estos pacientes van a presentar más de una manifestación²⁹. Algunas manifestaciones suceden como resultado directo de la enfermedad inflamatoria, como la litiasis renal secundaria a la malabsorción de oxalato³⁹. En otros casos (manifestaciones oculares, articulares o mucocutáneas), su patogenia reside en una migración aberrante de células mononucleares activadas en el intestino hacia dichos órganos³⁰.

Musculoesqueléticas

Las manifestaciones articulares aparecen con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de Crohn que en aquellos con colitis ulcerosa⁴⁰. Los dedos en palillo de tambor es un hallazgo común sin trascendencia.

En función de las articulaciones afectas, puede ser artropatía pauciarticular (tipo I, afectando a 4 articulaciones o menos, cuyos síntomas se relacionan con la actividad inflamatoria a nivel intestinal) o artropatía poliarticular (tipo II, con más de 4 articulaciones afectas). De forma global, más de la mitad de los pacientes tienen afectación articular coincidiendo con el brote de actividad intestinal. Algunos genotipos de HLA se han relacionado con la afectación articular: el tipo I con HLA-DRB1*0103, B*35 y B*27; y el tipo II con HDA-B*44⁴¹.

En algunos estudios, se ha relacionado la artritis periférica con la afectación colónica de la enfermedad de Crohn, empeorando la primera con los brotes intestinales. Esta afectación suele ser no deformante y con frecuencia asocia manifestaciones cutáneas (eritema nodoso) y oculares (uveítis). Las articulaciones que más se afectan son rodillas y tobillos, aunque no es rara la participación de hombros, caderas, interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y metatarsfalángicas⁴⁰.

La artropatía axial es menos habitual, siendo la más grave la espondilitis anquilosante idiopática. Esta última se manifiesta como dolor lumbar bajo y rigidez matutina que mejora con el ejercicio. En el 75% de los casos se asocia con el HLA-B27 y se asocia con la aparición de iritis. Más frecuente es la sacroileitis bilateral simétrica, sin progresión a espondilitis⁴².

Otras manifestaciones reumatológicas, como la vasculitis granulomatosa, la periostitis y la amiloidosis, son raras, aunque descritas de forma ocasional⁴³.

El tratamiento con corticoides puede provocar dolor articular, mientras que su retirada puede desarrollar una pseudoartritis (autolimitada, que no requiere tratamiento específico). La pérdida de masa ósea (osteopenia u osteoporosis) es frecuente en aquellos pacientes que acumulan dosis altas de corticoides, si bien el principal factor de riesgo para su desarrollo es un índice de masa corporal (IMC) bajo.

Mucocutáneas

Con diferencia, las más comunes son el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso (presentes tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa).

El pioderma gangrenoso se presenta como una pápula, pústula o nódulo en cualquier parte del cuerpo, si bien es más habitual en las piernas o alrededor de un estoma, que evoluciona a una úlcera de bordes indeterminados. Esta úlcera presenta unos bordes violáceos y un fondo crateriforme, con fenómeno de patergia asociado. Clásicamente, la curación conlleva la formación de una cicatriz retraída. En la enfermedad de Crohn no tiene clara asociación con brote intestinal³⁹.

El eritema nodoso, más propio de mujeres, son nódulos subcutáneos con una apariencia rojiza u oscura, característicamente en la región pretibial. Su aparición se relaciona muy frecuentemente con la artropatía y suele coincidir con el brote intestinal. Es importante realizar un reconocimiento clínico de la lesión y evitar las biopsias ya que dejan cicatriz.

Las úlceras aftosas orales son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, así como la queilitis angular.

Oculares

La epiescleritis es más habitual en la enfermedad de Crohn y consiste en la inyección de la esclera y conjuntiva sin que exista disminución de la agudeza visual, asociado a la inflamación intestinal. Por otro lado, la escleritis afecta a capas oculares profundas y se manifiesta como cefalea, dolor ocular, lagrimeo, visión borrosa y fotofobia, pudiendo dejar daños permanentes si no se trata de forma adecuada⁴⁴.

Hepatobiliares

Hasta el 29% de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen colelitiasis, lo que supone un riesgo relativo de 1.8 en comparación con la población general⁴⁵. No es rara la elevación leve y asintomática de las transaminasas en estos pacientes, siendo la asociación con colangitis esclerosante primaria (4%) bastante más rara que en la colitis ulcerosa⁴⁶.

Vascular

En ambas formas de EIIC se ha documentado un estado protrombótico, que se suele manifestar como trombosis venosa profunda, aunque también hay estudios que indicarían la mayor incidencia de trombosis arteriales⁴⁷.

Factores que contribuirían a este estado son la trombocitosis, los niveles altos de fibrinógeno, fibrinopéptido A, factor V y VIII y la deficiencia de antitrombina III y proteína S libre,

todos relacionados con la actividad inflamatoria. No obstante, en más de la mitad de los pacientes con trombosis no se encuentra ningún factor predisponente⁴⁷.

Diagnóstico

Como en todas las patologías a las que nos enfrentamos en nuestra práctica diaria, es importante hacer una anamnesis general y dirigida exhaustiva de cara a valorar los síntomas y la gravedad de los mismos. En el caso de la enfermedad de Crohn, es importante indagar sobre viajes recientes, toma de antibióticos (y otros fármacos), dieta y preferencias y actividad sexuales.

En función de la clínica y la exploración física que presente el paciente nos podremos apoyar en estudios analíticos (sanguíneos y de heces), microbiológicos (coprocultivos), endoscópicos (colonoscopia y gastroscopia), de imagen (ecografía, TC o RMN) y anatomopatológicos (generalmente biopsias endoscópicas o piezas quirúrgicas). Estos resultados ofrecerán un diagnóstico bastante certero de la enfermedad (si bien no hay datos patognomónicos), su extensión y su gravedad en ese momento.

Con los datos obtenidos en la anamnesis y la exploración física, y los resultados de las pruebas complementarias se deberá realizar un diagnóstico diferencial con múltiples patologías, ya que no hay datos diagnósticos patognomónicos. Las patologías más frecuentes con las que realizar el diagnóstico diferencial se resumen en la tabla 4, clasificadas en función de la afectación endoscópica visualizada.

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Crohn	
Diagnóstico diferencial de la ileítis	Diagnóstico diferencial de la colitis
Ileitis por reflujo en la colitis ulcerosa	Colitis aguda autolimitada
Farmacológica: isquémica o inducida por AINEs	Enfermedad de Behçet
Patologías ginecológicas: embarazo ectópico, endometriosis, tumor o quiste ovárico, torsión ovárica, enfermedad inflamatoria pélvica, absceso tubo-ovárico	Enfermedad granulomatosa crónica
Ileitis asociada a espondiloartropatía	Colitis por desuso
Infección: <i>Actinomyces israelii</i> , <i>Anisakis simplex</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , citomegalovirus, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Mycobacterium avium complex</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , enterocolitis neutropénica, <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	Diverticulitis
Enfermedades infiltrativas: amiloidosis, gastroenteritis eosinofílica	Inflamación intestinal por fármacos
Otras enfermedades inflamatorias: apendicitis, diverticulitis cecal	Gastroenteritis eosinofílica
Hiperplasia nodular linfoide	Enfermedad injerto contra huésped
Neoplasias: tumor carcinoide, adenocarcinoma cecal o ileal, linfoma, metástasis	Colitis indeterminada
Enteritis por radiación	Infecciones <i>Aeromonas</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., citomegalovirus, <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Escherichia coli</i> (enterohemorrágica o enteroinvasiva), <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>
Torsión de apéndice epiploico	Colitis isquémica
Enfermedades vasculares: enfermedad de Behçet, isquemia intestinal aguda o crónica.	Colitis microscópicas colitis colágena y colitis linfocítica
Vasculitis: púrpura de Shönlein-Henoch, poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, granulomatosis de Wegener, granulomatosis linfomatosa, arteritis de células grandes, tromboangeitis obliterante	Colitis por radiación
	Sarcoidosis
	Colitis diverticular
	Úlcera rectal solitaria
	Colitis ulcerosa

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la EC, en función de la localización

Si bien no hay criterios patognomónicos que lleven al diagnóstico de la enfermedad de Crohn, se han identificado una serie de criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos que ayudan a su diagnóstico. Estos criterios, llamados de Lennard-Jones, se muestran en la tabla 5.

Diagnóstico de enfermedad de Crohn (Lennard-Jones)⁴⁸	
Criterios clínicos	Dolor abdominal intercurrente
	Diarrea
	Pérdida de peso
	Masa abdominal
	Fiebre / febrícula
	Enfermedad perianal
	Fístulas
	Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	Cambios mucosos: <ul style="list-style-type: none"> • Úlceras aftoides lineales o en espina de rosal • Úlceras longitudinales (imagen en empedrado) • Pólipos inflamatorios • Edema de válvulas conniventes
	Cambios del calibre: <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis (signo de la cuerda) • Dilatación • Fístulas • Asimetría de las lesiones
Criterios endoscópicos:	En afectación de colon: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de aftas • Ulceraciones lineales profundas o serpiginosas • Aspecto en empedrado (islotos de mucosa normal entre úlceras) • Estenosis • Orificios fistulosos • Pseudopólipos y pólipos • Lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne
	En afectación de ileon: aftas, úlceras o estenosis
Criterios anatomopatológicos:	Mayores: <ul style="list-style-type: none"> • Inflamación transmural • Granulomas no caseificantes • Agregados linfoides (sin centro germinal)
	Menores: <ul style="list-style-type: none"> • Inflamación de carácter discontinuo • Inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada • Retención de moco con inflamación mínima • Fisuras

Tabla 5. Criterios diagnósticos propuestos para EC

Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias que afectan al intestino y producen unas manifestaciones clínicas y en las pruebas de imagen similares. Sin embargo, el tratamiento, la evolución y las complicaciones que provocan son sustancialmente diferentes, por lo que la diferenciación entre ambas es crucial. Las características que ayudan a diferenciar las dos entidades se resumen en la tabla 6.

Características diferenciadoras entre colitis de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa		
	Colitis en la EC	Colitis ulcerosa
Lesiones mucosas	Lesiones aftosas (estadios iniciales)	Micro-úlceras / úlceras
	Úlceras de bordes estrellados	Pseudopólipos (más frecuentes)
	Úlceras serpinginosas	
Distribución	Generalmente discontinua y asimétrica	Afectación continua circunferencial, con nodularidad o ulceraciones mucosas en los tramos afectos
		La afectación periapendicular puede estar presente aún con ciego respetado
Recto	Suele estar respetado (al menos parcialmente)	Generalmente afecto con porción proximal variable
Íleon	Generalmente afecto (75%)	No afecto (puede existir ileitis por reflujo)
Profundidad de la inflamación	Mucosa, submucosa y tras mural	Mucosa (trasmural solo en enfermedad fulminante)
Hallazgos en serosa	Marcado eritema y cambios en la grasa mesentérica (creeping fat)	Ausente (salvo en casos de megacolon tóxico grave)
Complicaciones perianales	Frecuentes	Raras
	Colgajos cutáneos	Fisuras o fístulas no complicadas
	Fisuras profundas	
	Fístulas perianales (complejas)	
Estenosis	Frecuentes	Raras (asociadas a neoplasia)
Histopatología	Granulomas (15-60%)	Sin granulomas (los microgranulomas se asocian con rotura de abscesos crípticos)
	Abscesos crípticos	Abscesos crípticos y úlceras
	Inflamación focal sobre fondo normal	Ulceración sobre mucosa inflamada
Serología	pANCA en 20-25%	pANCA en 60-65%
	ASCA en 41-76%	ASCA en 5%

Tabla 6. Diferencias entre EC y CU

Evaluación de la actividad

En la práctica habitual, suele ser suficiente la anamnesis y la exploración física, apoyándose en pruebas complementarias básicas (análisis de sangre generalmente) para evaluar los cambios clínicos. En casos en los que haya dudas, que no tengan la evolución habitual o como control, se recurre a las exploraciones complementarias descritas previamente. No obstante, de cara a poder realizar mediciones con mayor objetividad y, sobre todo, en el contexto de estudios de investigación, se han desarrollado distintas escalas que pretenden medir la actividad de la enfermedad de un paciente en un momento dado. Estas escalas suelen incorporar síntomas (subjetivos) y signos; con datos analíticos y de otras pruebas complementarias para categorizar esta actividad inflamatoria. Hasta ahora, los marcadores serológicos son pocos específicos (los llamados reactantes de fase aguda), siendo los marcadores fecales (calprotectina fecal, principalmente) los que mejor reflejan la actividad intestinal.

En el caso de la enfermedad de Crohn, la escala para evaluar la actividad que se aplica con más frecuencia es el CDAI (índice de actividad en la enfermedad de Crohn —Crohn's disease

activity index—) , que combina aspectos clínicos (dolor abdominal, número de deposiciones, estado general), complicaciones de la enfermedad y valores analíticos, como se muestra en la tabla 7.

CDAI (índice de actividad en la enfermedad de Crohn (Crohn's disease activity index))	
Variable clínica o de laboratorio	Factor corrector
Numero de heces líquidas o blandas diarias en los últimos 7 días	x2
Dolor abdominal	x5
Estado general (de 0 a 4)	x7
Complicaciones asociadas	x20
Toma de antidiarreicos u opiáceos para la diarrea	x30
Presencia de masa abdominal (0-3)	x10
Hematocrito (<0,47 en hombre y <0,42 en mujeres)	x6
Desviación del peso normal (%)	x1

Tabla 7. Ponderación de los apartados del CDAI

Tratamiento

Actualmente no hay ningún tratamiento médico ni quirúrgico que resulte efectivo en la curación de la enfermedad de Crohn. Los objetivos principales del tratamiento son la inducción de la remisión y el mantenimiento de la misma para poder disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida. Conseguir una adecuada nutrición es además un objetivo prioritario para conseguir un desarrollo normal.

Tratamiento médico

Aminosalicilatos

En los Estados Unidos, aún se siguen usando para el tratamiento de la enfermedad de Crohn leve o moderada, debido a que la mayoría de los estudios han concluido que es superior a placebo en inducir la remisión, sobre todo cuando la afectación colónica es predominante. Sin embargo, otros amplios estudios no han podido llegar a la misma conclusión, por lo que el uso de este grupo farmacológico no se aplica de forma universal⁴⁹.

A pesar de múltiples estudios^{49,50}, no se ha conseguido demostrar el beneficio del uso de aminosalicilatos para el mantenimiento de la remisión, por lo que no está recomendado su uso.

Antibióticos

Actualmente hay dos indicaciones para el uso en la enfermedad de Crohn, las fístulas perianales y la recurrencia postquirúrgica.

Tanto el metronidazol como el ciprofloxacino han demostrado algo de eficacia a corto plazo para el cierre de fístulas perianales (3-6 meses de tratamiento antibiótico). El metronidazol, usado clásicamente, tiene problemas de tolerabilidad en regímenes largos, por lo que el ciprofloxacino puede ser una opción igualmente válida y que propicie mejor cumplimiento terapéutico.

En la recurrencia postquirúrgica, solo el metronidazol ha sido capaz de demostrar superioridad con respecto a placebo para retrasar o evitar la misma⁵¹.

Estos datos han servido de base para las investigaciones sobre teorías patogénicas de la disbiosis intestinal⁵².

Corticoides

A pesar de los avances farmacológicos de los últimos años, los corticoides continúan siendo un pilar fundamental en el tratamiento del brote en la enfermedad de Crohn. Con dosis iniciales de entre 40 y 60 mg de prednisona y posterior reducción progresiva durante 6-12 semanas, se han descrito tasas de respuesta de hasta el 80%⁵³.

El efecto antiinflamatorio e inmunosupresor que presentan los corticoides puede ser debido a la inhibición de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, moléculas de MHC (complejo mayor de histocompatibilidad —mayor histocompatibility complex—) de clase II, leucotrienos, elastasa, colagenasa y de síntesis de óxido nítrico. También reducirían la actividad fagocítica de los neutrófilos y la apoptosis linfocitaria.

Del mismo modo que los corticoides suelen ser el tratamiento de primera línea para la inducción de remisión, adolecen de eficacia para mantener la misma. De hecho, el 45% de los pacientes que presenta alguna respuesta a los corticoides necesitarán repetir dicho tratamiento o añadir fármacos adicionales durante el primer año para mantener la remisión⁵³. Factores que influyen en esta cortico-dependencia son el ser fumador activo, inicio temprano de la enfermedad, localización colónica y estenosis no fibrosa. Se sugiere que una mayor activación del gen de resistencia a multifármacos y el aumento de los niveles séricos de globulina fijadora de corticoides favorecerían esta falta de respuesta al tratamiento⁵⁴. Los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con corticoides se muestran en la tabla 8.

Efectos secundarios del tratamiento con corticoides
Alteraciones del estado de ánimo
Insomnio
Acné
Facies cushingoide
Alopecia
Hirsutismo
Insuficiencia suprarrenal
Intolerancia a hidratos de carbono
Miopatía
Pérdida de masa ósea
Riesgo de infecciones

Tabla 8. Efectos secundarios del tratamiento con corticoides

La budesonida es un corticoide de nueva generación que pretende evitar los efectos secundarios sistémicos de los corticoides clásicos (ver tabla 8). Posee una afinidad mayor por el receptor de corticoide y presenta un elevado metabolismo primer paso (se metaboliza en el hígado, por lo que poca cantidad de fármaco activo llega a circulación sistémica). Esto ha hecho que sea usado como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad activa ileal, ileo-cecal o de colon derecho, leve o moderada⁵⁵.

Tiopurinas

Las tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) son actualmente el grupo de fármacos más usado para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn⁵⁶. Las tiopurinas inhiben la inmunidad celular, reduciendo los linfocitos natural killer y favoreciendo la apoptosis en presencia de linfocitos T-CD4.

Se ha investigado mucho sobre la correcta aproximación a este tratamiento, habiendo temas de controversia en las distintas revisiones⁵⁷. Se ha aceptado que, para la azatioprina, la dosis a alcanzar está entre 2-2.5 mg/kg peso/día, mientras que para la 6-mercaptopurina sería

entre 1-1.5 mg/kg peso/día, siendo importante el rol que juega la determinación de la TPMT (tiopurina metiltransferasa, enzima clave en su metabolización) y, posiblemente, la determinación de metabolitos séricos activos como 6-metil-mercaptopurina. Al iniciar el tratamiento es importante tener en cuenta que se calcula que su acción comienza a partir de las 17 semanas.

A pesar de ser los fármacos más usados para mantener la remisión en la enfermedad de Crohn, los efectos secundarios (ver tabla 9) son relativamente frecuentes y obligan a un seguimiento estrecho del paciente y, en ocasiones, a la suspensión del fármaco. Entre los más habituales están las náuseas, reacciones alérgicas (fiebre, erupción cutánea o artralgias), pancreatitis, hipertransaminasemia (la hepatitis colestásica es rara) y supresión de médula ósea (principalmente anemia o leucopenia). Mucho se ha hablado sobre el incremento del riesgo de linfoma (en concreto, la alerta surgió con el linfoma hepatoesplénico), siendo dicho riesgo absoluto pequeño⁵⁸. Como la mayoría de los fármacos inmunomoduladores, se deben suspender transitoriamente cuando existen datos de infección grave.

Tampoco está resuelto el tema de la duración del tratamiento⁵⁹, sugiriendo prácticamente una continuidad indefinida del mismo (al menos mantener más allá de 3.5 – 5 años, siempre que no haya efectos secundarios importantes).

Efectos secundarios de azatioprina y 6-mercaptopurina
Alteración de la bioquímica hepática
Aplasia medular (principalmente anemia y leucopenia)
Reacciones de hipersensibilidad
Infecciones
Linfoma
Náuseas, dolor abdominal y diarrea
Pancreatitis

Tabla 9. Efectos secundarios del tratamiento con azatioprina y 6-mercaptopurina

Metrotexato

Tras comenzar su uso en psoriasis y artritis reumatoide, el metrotexato ha demostrado tasas modestas de inducción y mantenimiento en la enfermedad de Crohn, administrado de forma subcutánea⁶⁰. Este fármaco tiene también efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, como la inhibición de IL-1, IL-2, IL-6 y de IL-8, así como la inducción de adenosina.

Sus efectos secundarios más frecuentes son la estomatitis, náuseas, diarrea, pérdida de pelo, leucopenia y aumento de las transaminasas. Produce oligospermia y es altamente teratogénico, por lo que se debe suspender varios meses antes de plantear un embarazo (es uno de los pocos fármacos usados en los que es obligatoria su suspensión). También puede inducir fibrosis hepática, si bien es raro a las dosis administradas en la EIIC (y se suele asociar a la presencia de obesidad y consumo de alcohol).

Otros inmunomoduladores

Poca evidencia hay con el uso de ciclosporina⁶¹, tacrolimus⁶² o micofenolato mofetilo⁶³ en la enfermedad de Crohn, quedando limitados a casos graves, refractarios y en estudios de investigación.

Terapia biológica

Fármacos anti-TNF- α

Infliximab fue el primer fármaco biológico aprobado para la enfermedad de Crohn. Es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF- α que se pauta de forma intravenosa y actúa rápidamente, produciendo una respuesta clínica en unas 2 semanas, acompañada de un descenso significativo de PCR sérica y mejoría de la calidad de vida del paciente⁶⁴.

Adalimumab es también un anticuerpo monoclonal (IgG1) que se administra de forma subcutánea, con un perfil de acción y seguridad comparable a Infliximab⁶⁵.

Certolizumab ha demostrado un efecto clínico tan limitado que actualmente no está indicado como tratamiento para la enfermedad de Crohn. Del mismo modo, etanercept no ha podido demostrar utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn⁶⁶.

Aunque el principal efecto de estos fármacos sea el bloqueo del TNF soluble, también incluye el bloqueo del TNF unido a las células e inducir apoptosis en aquellas células que expresan TNF en la membrana celular. A esto se une la capacidad de infliximab y adalimumab de generar complejos de macromoléculas de TNF, que aumenta su eficacia con respecto a los otros fármacos de este grupo (y que no parece reproducirse en otras enfermedades autoinmunes)⁶⁷.

En general el tratamiento se tolera bien. Son relativamente frecuentes las reacciones infusionales a infliximab, en relación sobre todo a la positividad de anticuerpos anti-infliximab (el uso concomitante de inmunomoduladores disminuye este hecho). Además, también existen casos de hipersensibilidad retardada, mialgias, edema facial, urticaria y erupciones cutáneas, que pueden aparecer hasta 12 días tras la infusión⁶⁴. Al ser unos fármacos inmunodepresores más potentes, se han descrito casos de reactivación de tuberculosis latente⁶⁸, así como infecciones graves y, combinados con otros inmunosupresores, oportunistas.

Fármacos anti-integrinas

Vedolizumab es, hoy por hoy, el único fármaco de esta clase aprobado para el tratamiento tanto para inducción de remisión como para el mantenimiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. Comparte mecanismos de acción con natalizumab (retirado del mercado por los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva comunicados, pero que se sigue usando como terapia de rescate en la esclerosis múltiple⁶⁹), pero al interactuar con la subunidad $\alpha 4\beta 7$ de la integrina tiene una afinidad prácticamente exclusiva por el intestino. Esto hace que el efecto inmunosupresor sistémico sea mucho menor que el de los otros fármacos biológicos y la seguridad en este sentido sea mayor. Del mismo modo, tiene el inconveniente de que no actuaría frente a las manifestaciones extraintestinales independientes de la actividad intestinal⁶⁹.

Particularmente en el caso de la enfermedad de Crohn, tiene un inicio de acción algo más lento que los fármacos anti-TNF α , por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de seleccionar pacientes y de combinar con otro tipo de tratamientos (se suele iniciar con corticoides⁷⁰).

Fármacos anti-IL-12 y 23

Ustekinumab es un fármaco recientemente aprobado que actúa contra la subunidad p40 de la IL-12 y la IL-23. Su eficacia ha sido demostrada en los estudios de registro del fármaco y en algunas series de casos pequeñas, dado que se ha introducido recientemente en la práctica clínica. En principio, es un fármaco bien tolerado y con un perfil de efectos secundarios algo

mejor a los anti-TNF α (extraídos de los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, donde su aprobación ha sido anterior)⁷¹.

Terapias auxiliares y nutricionales

La afectación tan variable que presentan los pacientes con enfermedad de Crohn hace que cada caso tenga ciertas peculiaridades. En general, los pacientes con actividad ileal pueden necesitar suplementos parenterales de vitamina B12 o colestiramina. Es frecuente el uso de hierro en sus distintas formulaciones para el manejo de la anemia ferropénica o ferropenia.

Del mismo modo, es crucial el abandono del tabaco, tanto que su eficacia se ha comparado a la de aumentar de escalón terapéutico⁷².

Muchos pacientes con enfermedad de Crohn (aunque no todos) van a presentar intolerancia a la lactosa, lo que, unido al uso de ciertos fármacos –corticoides– puede hacer que necesiten adaptar su dieta o suplementos de calcio.

Algunos pacientes evitan la ingesta de grupos de alimentos, de forma progresiva, ya que asocian su consumo a empeoramiento clínico. Esta relación pocas veces tiene que ver con la enfermedad inflamatoria, por lo que no se debe recomendar. Se debe conseguir una ingesta correcta para mantener una dieta sana y variada que permita el desarrollo físico y mental adecuado, a la vez que llevan una vida plena en todos los ámbitos.

Tratamientos quirúrgicos

En la actualidad, los avances del tratamiento médico han propiciado una reducción de las intervenciones quirúrgicas en estos pacientes, sobre todo de cirugías electivas. De forma general, se reserva el tratamiento quirúrgico para las complicaciones sépticas abdominales (generalmente secundarias a fístulas) y el agotamiento o intolerancia al tratamiento médico. En función del caso concreto y del equipo quirúrgico, se realizará una técnica quirúrgica u otra, siempre intentando reseca la menor cantidad de intestino posible⁷³.

Aspectos psicosociales

Superar o aprender a convivir con la diarrea, dolor abdominal, malestar general... puede ser complicado, puesto que se trata de una enfermedad crónica con periodos de empeoramiento. La ansiedad y la depresión puede aparecer en el trascurso de la enfermedad, y reconocerla ayudará a mejorar la calidad de vida del paciente⁷⁴. A esto se une la falta de energía, la sensación de pérdida de control, distorsión de la percepción de la imagen corporal, aislamiento y sensación de soledad.

Colitis ulcerosa

Genética en la Colitis ulcerosa

Al igual que se ha indicado previamente en la enfermedad de Crohn, la etiología de la colitis ulcerosa se presume multifactorial. El paradigma actual es que hay una interacción compleja entre una persona genéticamente susceptible, la inmunidad del huésped y factores ambientales.

La historia familiar es quizá uno de los mayores factores de riesgo identificados para el desarrollo de la enfermedad, sobre todo cuando existen parientes de primer grado afectos (si bien la concordancia en gemelos monocigóticos es menor que en la enfermedad de Crohn)^{75,76}. En cualquier caso, hay concordancia entre el tipo de EIIC y las manifestaciones extraintestinales que muestran los familiares, pero no la hay en cuanto a la extensión de la colitis ulcerosa¹³.

Al contrario que en la enfermedad de Crohn, las mutaciones en el gen *NOD2/CARD15* no se han relacionado con la aparición de colitis ulcerosa. Sí que se han implicado en su

desarrollo las alteraciones del locus *IBD2* (cromosoma 12) y el polimorfismo C3435T para el gen *MDR1*. Este último gen produce una glucoproteína P que presenta funciones importantes de barrera ante agentes xenobióticos en los enterocitos^{77,78}. También existen genes que parecen influir en el comportamiento de la enfermedad, independientemente de los mencionados genes de susceptibilidad. Los más estudiados son los relacionados con el HLA, concretamente el HLA-DR2, DR3 y DQ2.

Factores ambientales

Como se ha hecho referencia anteriormente, la hipótesis más aceptada en la patogénesis de la colitis ulcerosa se basa en el estímulo antigénico producido por bacterias comensales, hongos o incluso virus.

La microbiota intestinal “normal” contiene al menos 1800 géneros bacterianos y entre 15000 y 36000 especies de bacterias (en algunos estudios se han identificado hasta 45000 especies)⁷⁹. Las bacterias identificadas se pueden agrupar mayoritariamente en 4 phylum: Firmicutes (64%, que incluye la familia Lachnospiraceae y el subgrupo *Bacillus*), Bacteroidetes (23%), Proteobacteria (8%, donde se encuentran la familia Enterobacteriaceae) y Actinobacteria (3%)⁸⁰.

Así mismo, cuatro mecanismos generales se han postulado para intentar explicar la actividad inflamatoria mantenida¹⁶. En primer lugar, los microorganismos inducirían inflamación intestinal, bien por adhesión o invasión de la misma. Secundariamente, la falta de regulación entre bacterias “protectoras” y dañinas a nivel intestinal provocarían la “disbiosis”, hecho comprobado en pacientes con EIIA, con reducción hasta en un 50% de la biodiversidad. Esta disbiosis se debe principalmente a la reducción de la concentración de Firmicutes (300 veces menor) y *Bacteroides* (50 veces menor). Estos cambios son especialmente importantes, porque los organismos implicados producen ácidos grasos de cadena corta, especialmente butirato, que nutre a los colonocitos⁸⁰. El hecho de que ambos tipos de EIIA compartan patrones de microbiota similares da soporte a estas hipótesis.

Por último, el tercer y cuarto mecanismo por el que las bacterias inducirían la respuesta inmunológica mantenida está con relación al propio huésped. La “hiper-actividad” inmunológica supone más contacto de la superficie intestinal con las bacterias, provocando una retroalimentación positiva y aumentando los niveles de citoquinas proinflamatorias. Otros defectos inmunológicos del huésped pueden derivar en respuestas intensas ante bacterias consideradas como no patógenas, procesamiento o presentación aberrantes de antígenos, pérdida de tolerancia inmunológica o respuesta de células T demasiado agresivas.

El factor ambiental mejor caracterizado en la colitis ulcerosa es el tabaquismo, siendo esta enfermedad hasta 2-6 veces más prevalente entre los no fumadores⁸¹, independientemente del sexo y de la genética. Es también particularmente frecuente que el primer brote suceda en los primeros dos años tras abandonar el tabaquismo⁸². También, aquellos pacientes fumadores tienen menores tasas de hospitalización y menor prevalencia de pouchitis tras colectomía. En el caso del tabaquismo pasivo, no parece extrapolarse ese efecto protector. Los efectos por los que el tabaco aporta este beneficio incluirían la modulación de la inmunidad celular y humoral, cambios en niveles de citoquinas, mayor generación de radicales libres de oxígeno y modificación de la inflamación mediada por eicosanoides.

Se han sugerido otros factores ambientales para el desarrollo de colitis ulcerosa como la dieta (consumo de trigo, maíz, leche de vaca, azúcar refinado, frutas, verduras o alcohol), anticonceptivos orales, aditivos alimentarios (dióxido de silicio), pasta de dientes o la lactancia materna, todos ellos con resultados controvertidos, en mayor o menor medida. Por último, en

algunos estudios se ha sugerido la relación inversa entre la apendicectomía y el desarrollo de esta enfermedad.

Factores inmunológicos

Inmunidad humoral

Los estudios anatomopatológicos muestran un aumento importante del número de células plasmáticas que producen distintos tipos de anticuerpos, principalmente IgG (que presentan el mayor potencial patogénico). Así mismo, los pacientes con colitis ulcerosa presentan anticuerpos circulantes contra antígenos de la dieta y bacterianos (IgG₁), sin que eso tenga trascendencia clínica.

La asociación de la colitis ulcerosa con otras enfermedades autoinmunes, como enfermedades tiroideas, diabetes mellitus o anemia perniciosa⁸³, apoyan su consideración como una de estas, hallando en estos pacientes autoanticuerpos contra ácido ribonucleico, leiomocitos linfocitos, y células parietales gástricas.

Se ha identificado una proteína de 40-KDa presente en los colonocitos, que parece actuar como autoantígeno y provocar el desarrollo de autoanticuerpos, que han sido identificados únicamente en pacientes con colitis ulcerosa. Esta proteína comparte un epítipo con otros antígenos localizados en la piel, árbol biliar, ojos y articulaciones, órganos que se ven afectados con frecuencia en pacientes con colitis ulcerosa. No obstante, el valor patogénico de esta proteína es aún incierto⁸⁴.

La presencia de p-ANCA en estos pacientes suele asociar una enfermedad más agresiva y el desarrollo de pouchitis tras anastomosis ileo-anal.

Inmunidad celular

Dentro de la inmunidad celular, la respuesta adaptativa se realiza a través de linfocitos T y B. Los linfocitos de la mucosa se dividen en dos grupos según su localización, los de la lámina propia y los linfocitos intraepiteliales. Los linfocitos de la lámina propia presentan moléculas de adhesión $\alpha 4\beta 7$, que activa la migración de células del sistema inmunológico periférico a sitios de la mucosa. Por otro lado, se cree que los linfocitos intraepiteliales suprimen la respuesta inmunológica local⁸⁵.

Células epiteliales

Los colonocitos expresan MHC de clase II y pueden funcionar como células presentadoras de antígenos. También, los pacientes con colitis ulcerosa presentan una tasa de recambio del epitelio colónico aumentada, un metabolismo de ácidos grasos de cadena corta reducido (sobre todo butirato), una permeabilidad de membrana anormal y una composición alterada de la glucoproteína del moco producida (que parece ser más fina, lo que aumenta la adherencia bacteriana)⁸⁶.

Consecuencias de la activación bacteriana

La activación de macrófagos, linfocitos y células epiteliales conlleva la producción de múltiples citoquinas y otros mediadores que continúan aumentando la actividad inmunológica y la inflamación, provocando el daño tisular continuo. De forma general, hay un aumento de la concentración de IL-1, IL-6, IL-23, TNF...⁸⁷. que serán importantes dianas terapéuticas. En la mucosa, esto se traduce en un aumento de los niveles de leucotrienos, tromboxano, factor activador plaquetario, óxido nítrico y metabolitos de oxígeno activo⁸⁸.

Factores psicológicos

Hay muchos estudios que avalan el potencial proinflamatorio del estrés (sobre todo en modelos animales⁸⁹), sin embargo, hay controversia sobre si el estrés psicológico es un factor de riesgo para las recurrencias o bien dichas alteraciones son secundarias al proceso crónico de base⁷⁴.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes son diarrea, rectorragia, moco, tenesmo, urgencia y dolor abdominal. Los pacientes que tienen una proctitis ulcerosa presentarán con más frecuencia síntomas “locales” como son tenesmo, urgencia, moco y sangrado; mientras que los pacientes con afectación colónica más extensa tendrán más diarrea, pérdida de peso, anemia y dolor abdominal.

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso y lento, pasando, de media, unos 9 meses desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico⁹⁰.

Rectorragia

La expulsión de sangre a través del recto, incluso con heces normales, es la manifestación típica de la proctitis, lo que puede hacer que se confunda con patología hemorroidal⁹¹. Generalmente, se acompaña de urgencia y pujos (urgencia con deposición muy escasa y frecuente). La presencia de sangre es tan frecuente que su ausencia debería plantear diagnósticos alternativos. Al tacto rectal, es habitual no encontrar anomalías.

Diarrea

Es un síntoma muy común, si bien hasta el 30% de los pacientes (sobre todo aquellos que tienen proctitis o proctosigmoiditis) presentan estreñimiento y heces duras⁹¹. Esta diarrea se acompaña en muchas ocasiones de deposiciones nocturnas, urgencia defecatoria, tenesmo e incontinencia fecal. La fisiopatología subyacente incluye la incapacidad de absorción de sal y agua principalmente, junto con la mayor secreción de cloro y el aumento de la permeabilidad intestinal.

En general, la motilidad colónica se ve alterada, con tránsitos distales acelerados y proximales lentos.

Otros

Generalmente, los pacientes se quejan de molestias difusas en hemiabdomen inferior o dolor tipo cólico, mostrando, asimismo, dolor a la palpación sin datos de irritación peritoneal (salvo casos graves).

Con la evolución de la enfermedad pueden aparecer síntomas sistémicos, como anorexia, náuseas, fiebre, fatigabilidad, disnea, pérdida de peso o edema en partes declives.

Pronóstico e historia natural

Gran parte de los pacientes (80%) presentarán brotes de forma intermitente entre los cuales alternarán periodos de remisión, que variarán notablemente entre unos y otros. Tras el primer brote, entre el 40-65% de los pacientes presentarán un curso intermitente, un 10% precisarán colectomía urgente y entre un 5-10% tendrán un curso crónico continuo. El dato pronóstico más valorable será el comportamiento de la enfermedad en los años previos, ya que aquellos que después de 1 año no han presentado brote, tienen un 30% de probabilidades de continuar así. Solo un 1% de pacientes presentarán un único brote a lo largo de su vida (probablemente sea porque haya sido un diagnóstico erróneo)^{17,92-94}.

Los factores que influyen en las recaídas y las remisiones son las infecciones bacterianas o víricas, el uso de AINEs o antibióticos, el tabaquismo, la estacionalidad y, en algunos casos, el estrés psicosocial. De forma global, los pacientes con menor extensión de la enfermedad presentan un curso más benigno y los diagnosticados con más edad presentan los primeros brotes más graves. Hasta en un 30% de los pacientes, la enfermedad se hace más extensa a lo largo de los años⁹⁵. Las tasas de colectomía son mayores durante el primer año desde el diagnóstico.

A pesar de ser una enfermedad crónica, los estudios muestran que, globalmente, la calidad de vida no se ve afectada (incluyendo la esfera de la pareja, actividades físicas y relaciones sociales), si bien hay pacientes que muestran ansiedad o miedo a la recaída⁹⁶.

La supervivencia a largo plazo no difiere significativamente con respecto a la población general, incluso considerando el potencial riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Sin embargo, la mortalidad es mayor en los pacientes mayores y en aquellos con colitis extensas durante los dos primeros años tras el diagnóstico.

Diagnóstico

Al igual que se indicó previamente para la enfermedad de Crohn, la correcta realización de la anamnesis y la exploración física, junto con un alto índice de sospecha, permitirán orientar hacia el diagnóstico de colitis ulcerosa. De la misma forma que ocurre en la enfermedad de Crohn, los criterios diagnósticos propuestos por Lennard-Jones se usan para clasificar a los pacientes (Tabla 11), al igual que una clasificación en función del área colónica afecta (Tabla 12).

Actualmente no hay ninguna prueba que dé un diagnóstico certero de esta enfermedad este se basa en la combinación de, principalmente, hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos (si bien los análisis sanguíneos, de heces, coprocultivos y técnicas radiológicas son de mucha utilidad, sobre todo en determinados escenarios clínicos). Las entidades clínicas con las que hacer un diagnóstico diferencial se resumen en la tabla 10.

Diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa	
Causas infecciosas	<i>Aeromonas hydrophila</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Chlamydia</i> spp
	<i>Clostridium difficile</i>
	Citomegalovirus
	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 y otras enterohemorrágicas
	Virus del herpes simple
	<i>Listeria monocytogenes</i>
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	<i>Salmonella</i> spp.
	Esquistosomiasis
	<i>Shigella</i> spp
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
	Causas no infecciosas
Enfermedad de Behçet	
Enfermedad de Crohn	
Colitis por desuso	
Diverticulitis	
Fármacos y tóxicos (quimioterapia, penicilamina)	
Colitis eosinofílica	
Enfermedad injerto contra huésped	
Colitis isquémica	
Colitis microscópica (colitis colágena y linfocítica)	
Colitis neutropénica	
AINEs	
Colitis por radiación	
Úlcera rectal solitaria	

Tabla 10. Principales entidades clínicas para el diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa

Criterios diagnósticos de Lennar-Jones para colitis ulcerosa⁴⁸	
Criterios clínicos	Rectorragia
	Diarrea crónica (10% estreñimiento)
	Dolor abdominal
	Manifestaciones extraintestinales compatibles
Criterios radiológicos	Cambios mucosos: <ul style="list-style-type: none"> • Mucosa granular • Úlceras espiculares o "en botón de camisa" • Pseudopólipos
	Cambios de calibre: <ul style="list-style-type: none"> • Estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro) • Acortamiento del colon • Pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	Mucosa eritematosa, granular, edematosa o friable
	Exudado o ulceraciones
	Hemorragia al roce o endoscópica
	Pseudopólipos y pólipos
	Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante del recto
Criterios anatomopatológicos	Mayores: <ul style="list-style-type: none"> • Inflamación exclusiva de la mucosa • Úlceras superficiales • Distorsión de las criptas • Microabscesos • Depleción de células caliciformes
	Menores: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado inflamatorio crónico difuso • Aumento de la vascularización mucosa • Metaplasia de las células de Paneth • Atrofia mucosa • Hiperplasia linfoide

Tabla 11. Criterios de Lennar-Jones para el diagnóstico de colitis ulcerosa

Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa	
E1	Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (límite superior no supera la unión recto-sigmoidea)
E2	Colitis izquierda: afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
E3	Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.

Tabla 12. Clasificación de la colitis ulcerosa según su extensión

Evaluación de la actividad

Evaluar la actividad es clave para establecer el pronóstico y el tratamiento del paciente en un momento dado de su evolución. Al contrario que en la enfermedad de Crohn, donde hay una escala de uso mayoritario para valorar la actividad inflamatoria, no existe un instrumento validado de forma general para calcularla en la colitis ulcerosa. La mayoría de los índices que se han propuesto incluyen datos clínicos, endoscópicos o histológicos, y contienen *ítems* poco específicos, lo que hace que pacientes con síndrome de intestino irritable (patología sin base

inflamatoria conocida) puedan obtener puntuaciones altas en dichos cuestionarios. Además, muchos de ellos no han sido validados de forma prospectiva.

Uno de los más usados es el índice de Truelove-Witts (figura 4), que es puramente clínico y traduce bastante bien el grado de afectación en pacientes con colitis extensas (si bien puede que no traduzca la gravedad de los pacientes con afectación muy distal⁹⁷, para lo que se diseñó el Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI, tabla 13), que también contiene parámetros endoscópicos y anatómo-patológicos.

Variable	3 puntos	2 puntos	1 punto
Nº deposiciones	> 6 <input type="checkbox"/>	4-6 <input type="checkbox"/>	< 4 <input type="checkbox"/>
Sangre en las deposiciones	++/+++ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	- <input type="checkbox"/>
Hb (g/l) Hombre	< 10 <input type="checkbox"/>	10-14 <input type="checkbox"/>	> 14 <input type="checkbox"/>
Hb (g/l) Mujer	< 10 <input type="checkbox"/>	10-12 <input type="checkbox"/>	> 12 <input type="checkbox"/>
Albúmina (g/l)	< 30 <input type="checkbox"/>	30-32 <input type="checkbox"/>	> 32 <input type="checkbox"/>
Fiebre (°C)	> 38 <input type="checkbox"/>	37-38 <input type="checkbox"/>	< 37 <input type="checkbox"/>
Taquicardia	> 100 <input type="checkbox"/>	80-100 <input type="checkbox"/>	< 80 <input type="checkbox"/>
VSG	> 30 <input type="checkbox"/>	15-30 <input type="checkbox"/>	< 15 <input type="checkbox"/>
Leucocitos	> 13000 <input type="checkbox"/>	10000-13000 <input type="checkbox"/>	< 10000 <input type="checkbox"/>
Potasio (mEq/l)	< 3 <input type="checkbox"/>	3-3,8 <input type="checkbox"/>	> 3,8 <input type="checkbox"/>

Figura 5. Índice de Truelove-Witts, extraído del formulario entregado a los pacientes

Se considerará inactivo cuando el total sea menor de 11 puntos, brote leve entre 11 y 15 puntos, brote moderado entre 16 y 21 puntos, y brote grave a partir de 22 puntos.

Índice de Mayo	0	1	2	3
Frecuencia de las deposiciones	Normal	1-2/día > normal	3-4/día > normal	5/día > normal
Sangrado rectal	No	Manchas	Sangrado obvio	Sangre en su mayoría
Mucosa	Normal	Friabilidad leve	Friabilidad moderada	Sangrado espontáneo
Evaluación global del médico	Normal	Leve	Moderada	Grave
Valoración global	Síntomas	Endoscopia	Médico	Total
Leve	1-3	1	1	3-5
Moderada	3-6	2	2	6-10
Grave	> 6	> 2	3	> 10

Tabla 13. Índice de Mayo o UCDAI para valorar la actividad inflamatoria en la colitis ulcerosa

Con mayor frecuencia que en la enfermedad de Crohn, los hallazgos endoscópicos no siempre se correlacionan con los síntomas, lo que hace que las decisiones de tratamiento se basen principalmente en la clínica del paciente (sí tiene utilidad la endoscopia para valorar la respuesta al tratamiento y descartar otras complicaciones).

Además de la gradación en leve, moderada y grave, existe el concepto de colitis fulminante, cuando el paciente muestra datos de toxicidad como fiebre mayor de 38.5°C, taquicardia, distensión abdominal, datos de peritonitis aguda y leucocitosis; junto con evidencia radiológica de dilatación de colon trasverso de más de 6 cm. En estos casos hay que tener mucha precaución con los estudios endoscópicos (relativamente contraindicados).

Tratamiento

Tratamiento médico

Como ocurre en la enfermedad de Crohn, los objetivos del tratamiento médico son inducir la remisión, mantener esta remisión, permitir una adecuada nutrición, mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir las complicaciones de la enfermedad (sobre todo la cirugía) y del propio tratamiento. A la hora de realizar la aproximación terapéutica a un paciente con colitis ulcerosa se deben tener en cuenta múltiples factores, como los resumidos en la figura 6.

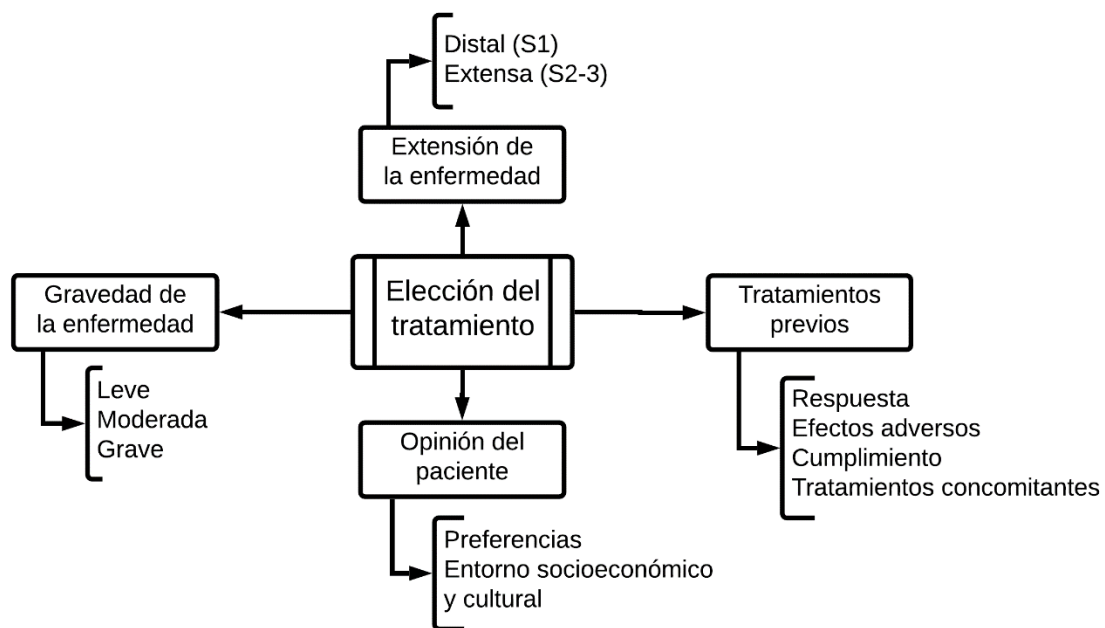


Figura 6. Factores principales a considerar al elegir tratamiento en la colitis ulcerosa

Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos, en sus distintas formulaciones, constituyen la base del tratamiento, tanto del brote agudo como de mantenimiento, en la colitis ulcerosa.

El primer aminosalicilato fue la sulfasalazina, que se absorbe principalmente en el colon (90%), al igual que la mesalazina (derivado posterior y el más usado actualmente y que con algunas de sus formulaciones consiguen una liberación del 99% de la dosis a nivel colónico) que a dosis de entre 3 y 6 g/día, induce remisión en un 39-62% de pacientes con brotes leves o moderados⁹⁸. Se ha demostrado que la mesalazina es igual de eficaz a sulfasalazina para inducir remisión, al igual que las distintas formulaciones de mesalazina⁹⁹, por lo que estas últimas son

más utilizadas, dado su mejor tolerancia. Sus efectos secundarios, que suelen ser leves, se muestran en la Tabla 14.

Por otro lado, se prescriben como tratamiento de mantenimiento, a dosis entre 2 y 4 g/día. Además de sus múltiples formulaciones orales, los aminosalicilatos también están disponibles para su uso tópico como enema, espuma rectal o supositorios, que se pueden usar de forma concomitante al tratamiento oral o en monoterapia en colitis izquierdas. En comparación con los glucocorticoides tópicos, los enemas de mesalazina se consideran más eficaces¹⁰⁰.

Efectos secundarios de los distintos aminosalicilatos	
Dosis-dependientes	Alopecia
	Anorexia
	Dolor lumbar
	Malabsorción de folato (sulfasalazina)
	Cefalea
	Náuseas, vómitos y dispepsia
Dosis-independiente	Agranulocitosis, anemia aplásica
	Artralgias
	Colitis
	Fiebre
	Alveolitis fibrosante, eosinofilia pulmonar
	Anemia hemolítica
	Hepatitis
	Hipersensibilidad cutánea
	Infertilidad masculina (sulfasalazina)
	Pancreatitis
	Pericarditis, miocarditis

Tabla 14. Efectos secundarios de los principales aminosalicilatos usados en práctica clínica

Los aminosalicilatos podrían provocar una inhibición de la proliferación de los linfocitos T, de la presentación de antígenos a las células T, de la producción de anticuerpos por los linfocitos B, de la adhesión de neutrófilos y macrófagos; y por el descenso de los niveles de IL-1 y TNF. Por otro lado, secuestran radicales libres e inhiben la ciclooxigenasa y la producción de prostaglandina E2 (principalmente por una disminución en la actividad de los linfocitos NF-Kb).

Glucocorticoides

Al igual que en otras muchas enfermedades autoinmunes, los corticoides se emplean para el tratamiento de los brotes moderados o graves de colitis ulcerosa, a dosis de 40 mg / día (dosis mayores de 60 mg/kg no han demostrado mayor eficacia, con el consiguiente aumento de los efectos secundarios)¹⁰¹. No está claro que la adición de mesalazina al tratamiento corticoideo aporte beneficio, sin embargo, dado el buen perfil de seguridad que presentan estos aminosalicilatos, en la práctica clínica diaria se usan conjuntamente.

Tal y como ocurre en la enfermedad de Crohn, los corticoides no han podido demostrar eficacia para el mantenimiento de la colitis ulcerosa, por lo que en pacientes cortico-dependientes (aquellos que necesitan corticoides de forma continuada para inducir la remisión o no son capaces de conseguir la retirada de los mismos) hay que añadir un fármaco ahorrador de corticoides para conseguir mantener la remisión.

La budesonida no ha demostrado eficacia en estudios controlados con respecto a prednisona en colitis ulcerosa⁵⁵.

Inmunomoduladores

Azatioprina y 6-mercaptopurina

A pesar de ser bastante utilizada en la práctica clínica habitual como tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa, la eficacia de la azatioprina para esta enfermedad es controvertida y muchos de los datos han sido extrapolados de los estudios en la enfermedad de Crohn⁹². Sí que se ha demostrado eficacia de la azatioprina en los pacientes que han necesitado ciclosporina para conseguir inducir la remisión en un brote grave, de cara a disminuir las tasas de colectomía a medio y largo plazo.

La dosis es igual a la usada en la enfermedad de Crohn (2-3 mg/kg/día para azatioprina y 1-1.5 mg/kg/día en el caso de la 6-mercaptopurina), con el manejo y perfil de efectos secundarios descritos previamente.

Ciclosporina

La ciclosporina es un potente inhibidor de la inmunidad celular y actualmente se usa para casos graves de colitis ulcerosa, refractarios al tratamiento con corticoides, obteniéndose una respuesta clínica rápida. Dado que este fármaco tiene una estrecha ventana terapéutica, es muy importante la monitorización de sus niveles plasmáticos, para mantenerlos entre 200 y 400 ng/ml. Hay que tener especial precaución en aquellos pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina disminuido y con niveles de colesterol sanguíneos inferiores a 120 mg/dl¹⁰². Sus múltiples efectos secundarios se resumen en la tabla 15.

Efectos secundarios ciclosporina
Anafilaxia
Diarrea
Alteraciones hidroelectrolíticas
Hiperplasia gingival
Cefalea
Hepatotoxicidad
Hirsutismo
Infecciones
Náuseas y vómitos
Infecciones oportunistas
Parestesias
Insuficiencia renal
Convulsiones
Temblor

Tabla 15. Efectos secundarios más frecuentes de la ciclosporina

Se han descrito tasas de mortalidad entre 1.8-2.8% durante el tratamiento con ciclosporina, más de la mitad debido a infecciones¹⁰³, debiéndose realizar profilaxis frente a *Pneumocystis carinii* con trimetropim-sulfametoxazol.

Otros inmunomoduladores

El metotrexato se postuló inicialmente como un fármaco eficaz tanto oral como de forma intravenosa, sin embargo, estudios posteriores no consiguieron demostrar dicha eficacia, por lo que no se considera como terapia estándar en estos momentos¹⁰⁴.

Hay series de casos que exponen el tratamiento exitoso con mofetil micofenolato o con tacrolimus, sin embargo, ante la ausencia de series grandes de pacientes y, sobre todo, ensayos clínicos aleatorizados, tampoco se recomienda su uso de forma sistemática.

Antibióticos, probióticos, prebióticos y simbióticos

El uso principal de los antibióticos hoy en día es el tratamiento de las complicaciones infecciosas que presente la evolución de la enfermedad.

Del mismo modo, no hay una clara evidencia de que el uso sistemático de probióticos, prebióticos o simbióticos aporte beneficio en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Nicotina

Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la nicotina a dosis altas es eficaz el tratamiento del brote de colitis ulcerosa (no lo ha demostrado en cuanto al mantenimiento). Sin embargo, dado que el beneficio clínico es menor que con los aminosalicilatos y que la tolerancia es bastante peor, no se recomienda su uso¹⁰⁵.

Heparina

Además de su acción anticoagulante, la heparina posee propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, que no se han observado en los anticoagulantes orales clásicos (warfarina o acenocumarol). Por otro lado, la administración intravenosa de heparina se asocia a complicaciones hemorrágicas graves.

Actualmente, está indicado el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (de administración subcutánea) en el brote agudo de colitis ulcerosa (también de enfermedad de Crohn) ya que disminuye el riesgo protrombótico de esta fase de la enfermedad¹⁰⁶.

Terapia biológica

Fármacos anti-TNF- α

Al igual que en la enfermedad de Crohn, los altos niveles tisulares y séricos de TNF objetivados en los pacientes con colitis ulcerosa han propiciado ensayos clínicos que han demostrado gran utilidad de este grupo de fármacos (más de 2 veces mayor eficacia que con placebo). Tanto infliximab como adalimumab son útiles en el tratamiento del brote y en el mantenimiento de la remisión libre de corticoides. Además de estos dos fármacos, también está aprobado el golimumab para el tratamiento de brote y mantenimiento en la colitis ulcerosa, con algo menos de eficacia y con un perfil de seguridad similar^{64,107}.

Fármacos anti-integrinas

De forma análoga a lo que sucede en la enfermedad de Crohn, el uso de vedolizumab en la colitis ulcerosa se considera una alternativa terapéutica a un nivel similar al resto de fármacos biológicos. En los estudios de registro y en los de práctica clínica se observan mejores resultados, tanto en la inducción como en el mantenimiento, que en la enfermedad de Crohn¹⁰⁸.

Granulocitoaféresis

La colitis ulcerosa se caracteriza por la activación e infiltración de leucocitos en la mucosa colónica, por lo que se planteó la hipótesis que la disminución de los linfocitos circulantes podría mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Hay varios métodos comerciales disponibles, con ensayos pequeños y series de casos con número algo mayor de pacientes¹⁰⁹, con resultados controvertidos. Actualmente se recomienda su uso en pacientes en los que se prevea mala evolución y que no puedan ser candidatos a fármacos biológicos.

Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones más frecuentes de tratamiento quirúrgico (tabla 16) son la enfermedad grave refractaria al tratamiento médico o cuando los efectos secundarios de éste sean importantes y otras situaciones especiales. En general, la técnica quirúrgica recomendada (si la situación clínica lo permite y es técnicamente posible) es la realización de una proctocolectomía con reservorio ileo-anal en uno o varios tiempos.

Indicación de cirugía en pacientes con colitis ulcerosa
Displasia o cáncer colorrectal
Hemorragia colónica incontrolable
Perforación colónica
Retardo del crecimiento
Efectos secundarios del tratamiento médico
Enfermedad refractaria al tratamiento médico
Complicación sistémica recurrente o no manejable
Megacolon tóxico

Tabla 16. Indicaciones de tratamiento quirúrgico en pacientes con colitis ulcerosa

Manifestaciones extraintestinales

Además de por el órgano al que afectan, las manifestaciones extraintestinales se clasifican por su asociación o no con la actividad inflamatoria. Algunas de ellas aparecen coincidiendo con un brote de la enfermedad intestinal (es decir, con relación a la actividad colónica), pero otras pueden ocurrir antes, durante o después de una exacerbación de la enfermedad intestinal. Las manifestaciones que aparecen junto con la inflamación colónica suelen mejorar con el tratamiento de ésta^{110,111}.

Las manifestaciones articulares se han descrito en el apartado correspondiente de la enfermedad de Crohn. En la Tabla 17 se enumeran las principales manifestaciones extraintestinales asociadas a la colitis ulcerosa.

Manifestaciones extraintestinales comunes de la colitis ulcerosa¹¹⁰	
Cutáneas y orales	Estomatitis angular
	Estomatitis aftosa
	Eritema nodoso
	Úlceras orales
	Psoriasis
	Pioderma gangrenoso
	Pioestomatitis vegetante
	Síndrome de Sweet
Oculares	Conjuntivitis
	Epiescleritis
	Enfermedad vascular retiniana
	Escleritis
	Uveítis, iritis
Musculoesqueléticas	Espondilitis anquilosante
	Osteomalacia
	Osteonecrosis
	Osteopenia
	Osteoporosis
	Artropatía periférica
	Sacroileitis
Hepatobiliares	Hepatitis autoinmune
	Colangiocarcinoma
	Pericolangitis
	Colangitis esclerosante primaria
	Esteatosis hepática
Hematológicas	Anemia de trastorno crónico
	Anemia hemolítica autoinmune
	Hipercoagulabilidad
	Anemia ferropénica
	Leucocitosis / trombocitosis
	Leucopenia / trombopenia

Tabla 17. Principales manifestaciones extraintestinales asociadas a la colitis ulcerosa

Cutáneas y orales

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes en la colitis ulcerosa están relacionadas con el tratamiento médico, e incluyen reacciones de hipersensibilidad, fotosensibilidad y erupciones urticariales, sobre todo con la sulfasalacina y, en menor medida, con la mesalazina. Los pacientes con corticoides desarrollan frecuentemente acné.

También es común la aparición de eritema nodoso (en relación a actividad inflamatoria intestinal) y el pioderma gangrenoso (también suele aparecer con actividad colónica, pero puede persistir una vez remitida ésta).

Oftalmológicas

La epiescleritis se ha descrito dentro de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn.

La uveítis se manifiesta como un dolor ocular agudo o subagudo, con visión borrosa, fotofobia y cefalea. Su relación con la actividad intestinal es menos directa y se considera una urgencia oftalmológica.

Hepatobiliares

Una elevación moderada de las transaminasas y enzimas de colestasis (3-5 veces el límite superior de la normalidad) es frecuente en brotes graves y suelen volver a sus niveles normales una vez resuelto éste.

La complicación hepatobiliar más grave es la colangitis esclerosante primaria, que consiste en una inflamación crónica del árbol biliar que conlleva fibrosis y finalmente cirrosis y fallo hepático. Es completamente independiente de la actividad colónica y los pacientes que la padecen tienen gran riesgo de desarrollar colangiocarcinoma y cáncer colorrectal.

Riesgo cardiovascular

Definición y epidemiología

A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la causa más frecuente de mortalidad. El incremento de esta mortalidad se produjo durante el siglo XX, en lo que se ha dado a llamar la transición epidemiológica, que muestra el cambio de causas de mortalidad, desde enfermedades infecciosas y desnutrición, a las asociadas con las patologías cardiovasculares. Los avances industriales, técnicos y sociales han mejorado los sistemas de salud pública, reduciéndose principalmente la mortalidad infantil y por causas infecciosas. Los países más desarrollados se sitúan en la llamada “época de las enfermedades degenerativas tardías”, donde las principales causas de muerte continúan siendo las cardiovasculares (hasta un 40%) y el cáncer¹¹². La evolución de las principales causas de muerte, las principales ECV y el porcentaje de muerte atribuible a estas se indican en la Tabla 18. Por otro lado, en la Figura 7 se reflejan las causas más importantes de muerte en España en los últimos años.

Etapa	Descripción	Muertes por ECV (%)	Tipo predominante de ECV
Peste y hambre	Predominio de desnutrición y de enfermedades infecciosas como causa de muerte	<10	Cardiopatía reumática, miocardiopatías infecciosas y por desnutrición
	Altas cifras de mortalidad de lactantes y niños		
	Esperanza media de vida corta		
Recesión de pandemias	La mejoría en la nutrición y la salud pública	10-35	Valvulopatía reumática, hipertensión, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular (de modo predominante hemorrágicas)
	Disminución de mortalidad por desnutrición e infección		
	Disminución acelerada en la mortalidad de lactantes y niños		
Enfermedades degenerativas y causadas por el ser humano	Incremento de la ingestión de grasas y calorías y disminución de la actividad física	35-65	CHD y apoplejías (isquémica y hemorrágica)
	Aparición de hipertensión y aterosclerosis		
	Mejoría en la esperanza de vida		
	La mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles supera a la mortalidad por desnutrición y enfermedades infecciosas		
Enfermedades degenerativas tardías	ECV y cáncer constituyen las causas principales de mortalidad y morbilidad;	40-50	CHD, apoplejía e insuficiencia cardiaca congestiva
	Mejoría en el tratamiento y en las estrategias de prevención retrasan la aparición de las enfermedades y prolongan la supervivencia		
	Disminución de la mortalidad por ECV ajustada a edades		
	La ECV afecta a personas cada vez más ancianas		
Inactividad y obesidad	El sobrepeso y la obesidad aumentan con rapidez alarmante	33	CHD, apoplejía e insuficiencia cardiaca, congestiva, vasculopatía periférica
	Aumento de prevalencia de diabetes e hipertensión		
	Disminución del tabaquismo a cifras que se mantienen estables		
	Solo una minoría de la población sigue las recomendaciones de práctica de actividad física		

Tabla 18. Etapas de la transición epidemiológica (Adaptado de AR Omran: *The epidemiology transition: a theory of epidemiology of population change. Milbank Mem Fund Q 49:509, 1971 and SJ Olshansky, AB Ault: The fourth stage of epidemiology transition. The age of delayed degenerative diseases. Milbank Q. 64:355, 1986*)

	Total	Mujeres %	Variación interanual % Causas
Todas las causas	410.611	49,1	-2,8
Enfermedades del sistema circulatorio	119.778	53,8	-3,6
Tumores	112.939	39,2	1,4
Enfermedades del sistema respiratorio	46.812	44,0	-9,7
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	25.236	61,3	-2,3
Trastornos mentales y del comportamiento	20.980	65,9	-1,7
Enfermedades del sistema digestivo	20.096	47,3	-1,3
Causas externas de mortalidad	15.668	37,4	3,9

Figura 7. Defunciones según las principales causas de muerte. 2016. Fuente: INE, https://www.ine.es/prodyser/espa_cifras/2018/20/

Prevención primaria y secundaria

La prevención primara se aplica a personas que no padecen enfermedad cardiovascular clínica y se pretende retrasar o evitar su aparición. Por el contrario, la prevención secundaria hace referencia a aquellas prácticas que se aplican para evitar la recurrencia de la enfermedad cardiovascular en personas que ya la presentan.

De forma global, ambos tipos de prevenciones son muy similares. Las diferencias principales entre ambas son el objetivo del colesterol LDL y el uso de aspirina. El objetivo de colesterol LDL y de la prescripción de aspirina es menos estricto en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa. Por otro lado, se recomienda el uso de ácido acetil salicílico en todas las personas con enfermedad coronaria¹¹³.

Dado que las personas que han tenido ya un evento cardiovascular tienen más riesgo de presentar otro que la población teóricamente sana en este sentido, la prevención secundaria es más eficiente (más rentable y fácil de aplicar).

Factores de riesgo cardiovasculares (RCV)

Los cambios que se producen en la incidencia y prevalencia de las enfermedades cardiovasculares dependen en gran medida de cambios cronológicos y regionales en los comportamientos y los factores de riesgo, que muestran gran correlación con la mortalidad cardiovascular.

Edad

Se considera la edad como uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca. Por ello, es el más importante mediador del RCV a corto plazo (5-10 años). Los varones con más de 45 años y las mujeres con más de 55 (por el efecto de la menopausia) se consideran ya un factor de riesgo para enfermedad coronaria y cada 10 años de edad aportarían un efecto similar a padecer hipertensión o diabetes. En general, se considera que los factores de riesgo tradicionales son más importantes en personas jóvenes¹¹⁴. El grupo más importante que identificar entre los menores de 50 años es el que presenta historia familiar de ECV prematura, en el que hay que investigar la existencia de factores de riesgo y tratarlos adecuadamente.

La gestión del RCV en personas mayores, sobre todo los más ancianos, es un tema controvertido. Las últimas guías, en general, recomiendan hablar con los pacientes sobre la calidad de vida y la vida potencial ganada, así como los dilemas éticos de tratar el riesgo inherente al envejecimiento y las inevitables incertidumbres sobre el beneficio¹¹⁵.

Sexo

El riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular es prácticamente 2 veces superior en varones menores de 60 años en comparación con las mujeres del mismo grupo de edad. Sin embargo, el riesgo va aumentando más rápidamente en las mujeres y, en torno a los 80 años, se iguala¹¹⁶.

A su vez, diversas complicaciones obstétricas (preeclampsia e hipertensión de la gestación) y el síndrome de ovario poliquístico, se asocian a un mayor riesgo de ECV tardía. De esta forma, se recomienda cribado periódico de HTA y DM en mujeres con antecedentes de preeclampsia e HTA inducida por embarazo y de DM si antecedentes de síndrome de ovario poliquístico o DM gestacional^{117,118}.

Raza y grupo étnico

La incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular varían considerablemente en distintos grupos étnicos. Se considera que los negros tienen hasta 2 veces más riesgo de accidente cerebrovascular que los blancos (en estudios de población estadounidense), mientras que los asiáticos parece ser el grupo que menor riesgo tiene de padecer enfermedad coronaria. Gran parte de estos hallazgos se atribuyen a diferencias en los perfiles de los factores de riesgo. No obstante, parece que el estilo de vida y otros factores ambientales influyen más que la procedencia étnica en el riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que los inmigrantes adoptan el mismo riesgo que la población oriunda en dos generaciones¹¹⁹.

Los datos sobre RCV entre inmigrantes son escasos y de calidad variable, por lo que no hay ninguna tabla de riesgo de ECV que funcione adecuadamente en todos los grupos y es necesario utilizar sistemas de puntuación de riesgo específicos para cada etnia. En inmigrantes de primera generación se pueden aplicar los siguientes factores de corrección con el sistema SCORE¹²⁰:

- Sur de Asia: multiplicar el riesgo x 1,4
- África subsahariana y Caribe: multiplicar el riesgo x 1,3
- Asia occidental: multiplicar el riesgo x 1,2
- Norte de África: multiplicar el riesgo x 0,9
- Asia oriental o Sudamérica: multiplicar el riesgo x 0,7

Con todo ello, se necesitan más estudios de RCV entre las minorías étnicas que residen en Europa.

Hipertensión arterial (HTA)

Es un factor de riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, edema agudo de pulmón, enfermedad renal y fibrilación auricular. También es uno de los motivos principales de consulta ambulatoria, afectando a más de 1000 millones de personas en todo el mundo y se prevé que para 2025 afecte a unos 1500 millones¹¹². La prevalencia de la HTA es de aproximadamente 30-40% de personas adultas de edad > 18 años, aumentando progresivamente durante el envejecimiento¹²¹.

Se define como una tensión o presión arterial en consulta igual o superior a 140/90 mmHg, valores para los cuales se ha demostrado, en estudios aleatorizados, beneficio clínico del tratamiento farmacológico. En función de la medición de la tensión arterial obtenida, se clasificará al paciente en un grupo u otro (Tabla 19). Hay muchos datos epidemiológicos que indican una relación positiva continua entre el riesgo de muerte por enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular con valores de presión sistólica y diastólica bajos (alrededor de 115/75 mmHg)¹¹⁷.

Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial en consulta (mmHg)			
Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90
HTA: hipertensión arterial.			
<i>La categoría se define por el valor más alto de presión arterial, ya sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada debe clasificarse en grados 1, 2 o 3 según los valores de presión arterial en los intervalos indicados.</i>			

Tabla 19. Definición y clasificación de las cifras de presión arterial obtenidas en consulta

El diagnóstico de la hipertensión arterial puede ser complejo y complicado, dado que generalmente se manifiesta de forma asintomática y por la propia variabilidad de la cifra de tensión arterial en cada situación¹²² (Tabla 20). Además, en muchas ocasiones, el tratamiento requiere la toma de varios fármacos (incluso 3 o más) y la monitorización frecuente tanto de la tensión arterial como de los posibles efectos secundarios de los medicamentos administrados, hacen que el seguimiento y la educación de los pacientes sea difícil.

Clasificación hipertensión arterial			
Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Presión arterial en consulta	≥ 140	y/o	≥ 90
Presión arterial domiciliaria	≥ 135	y/o	≥ 85
Presión arterial ambulatoria			
Diurna (despierto)	≥ 135	y/o	≥ 85
Nocturna (dormido)	≥ 120	y/o	≥ 70
24 h	≥ 130	y/o	≥ 80

Tabla 20. Definiciones de hipertensión en función de los valores en consulta y fuera de ella

En general, los pacientes que desarrollan hipertensión arterial antes de los 50 años presentan hipertensión sistólica y diastólica combinada (tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg y tensión arterial diastólica mayor de 90 mmHg), principalmente por la vasoconstricción arterial. Por otro lado, los pacientes mayores de 50 años tienden a presentar hipertensión sistólica aislada (valores de tensión arterial sistólica mayores de 140 mmHg, con tensión arterial diastólica incluso por debajo de 80 mmHg), probablemente secundario a la menor distensibilidad de las grandes arterias sistémicas¹¹⁴.

De forma global, la hipertensión es más frecuente en hombres menores de 50 años. A partir de esta edad, la tendencia se invierte y las mujeres la padecen más frecuentemente. Esto apuntaría a un posible papel protector de los estrógenos¹¹⁶.

Etiopatogenia

En la inmensa mayoría de los casos (90-95%) no es posible identificar una única causa que se pueda tratar específicamente, en lo que se suele llamar hipertensión primaria o esencial¹¹⁷. A pesar de esto, los pacientes hipertensos tienen una serie de características

comunes que contribuyen a aumentar la tensión arterial, como el consumo excesivo de calorías, sal o alcohol, teniendo una relación lineal directa con el índice de masa corporal. En el Framingham Heart Study se estimó que la obesidad es la responsable de hasta el 60% de los nuevos casos de hipertensión¹²³.

En la hipertensión, se produce una activación de las vías que favorecen la vasoconstricción y la excreción renal de sodio, implicándose mecanismos hormonales, renales y vasculares. Aún se investiga sobre cómo la obesidad puede provocar hipertensión¹²⁴, aunque hay evidencias de que hay relación entre la expansión del volumen plasmático con la hiperactividad simpática, lo que llevaría a una acción compensatoria para quemar grasa, pero también lleva a una vasoconstricción periférica, retención renal de sodio y agua (e hipertensión).

Evaluación de la hipertensión

La evaluación de la hipertensión se debe basar en los siguientes objetivos:

- Valoración exacta de la tensión arterial: en la consulta, la tensión arterial se debe medir al menos 2 veces, una vez que el paciente haya permanecido en reposo unos 5 minutos, sentado, con la espalda apoyada en el respaldo del asiento y con el brazo descubierto y a la altura del corazón¹¹⁷. Además, hay que tener en cuenta que los dispositivos automáticos no están validados para las determinaciones de la PA en pacientes con FA. Además de esto, es importante el control ambulatorio de la tensión arterial, ya que sus mediciones pueden variar notablemente a lo largo del día, de hecho, las nuevas recomendaciones de las sociedades científicas lo postulan como una herramienta trascendental. En función de la situación, los valores mínimos para el diagnóstico de hipertensión arterial varían, como se muestra en la Tabla 20.
- El diagnóstico de la HTA debe basarse en, al menos, 2 tomas de PA por visita. Si la PA está aumentada solo ligeramente, se aconseja realizar mediciones repetidas en varios meses para conseguir una definición aceptable del valor “habitual” de PA del paciente y decidir sobre la necesidad de iniciar tratamiento antihipertensivo¹¹⁷.
- La monitorización de la PA en domicilio por el propio paciente suele dar resultados más bajos que la medida en la consulta y la diferencia aumenta a medida que la de la consulta es más alta. Las mediciones de PA en domicilio permiten monitorizar los efectos del tratamiento y mejorar el cumplimiento farmacológico¹²⁵.
- Estratificación del riesgo cardiovascular: si bien el riesgo cardiovascular aumenta conforme lo hace la cifra de tensión arterial, también se aumenta en gran medida si coexisten más factores de riesgo cardiovasculares. Alrededor del 75% de pacientes hipertensos presentan hipercolesterolemia y el 25% son diabéticos¹²³.
- Identificación y tratamiento de las causas de hipertensión secundaria: en general, la realización de pruebas complementarias específicas no está justificada en la práctica clínica habitual. Sí que es necesario indagar más en los casos en que la evaluación inicial exponga hallazgos significativos, en función de la gravedad de la hipertensión o sea resistente a varios fármacos o requiera hospitalización¹¹⁷. Los hallazgos y las pruebas más habituales se muestran en la Tabla 21.

DIAGNÓSTICO SOSPECHADO	CLAVES CLÍNICAS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Nefropatía crónica	FG estimada < 60 ml/min/1,73m ² Relación albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g	Ecografía renal
Enfermedad vasculorrenal	Nueva elevación de la creatinina sérica, marcada elevación de la creatinina sérica con inhibidores de la ECA o ARA, hipertensión resistente a fármacos, edema pulmonar relámpago, soplo abdominal o en el costado	Ecografía renal (riñón atrófico), angiografía por TC o RM, angiografía invasiva
Coartación de la aorta	Pulso en el brazo > pulso en la pierna, PA en el brazo > PA en la pierna, soplos cardíacos, muescas costales en radiografía de tórax	Angiografía por RM, ETE, angiografía invasiva
Aldosteronismo primario	Hipopotasemia, hipertensión resistente a fármacos	Renina y aldosterona plasmáticas, aldosterona y potasio en orina de 24 h tras una carga oral de sal, muestra de vena suprarrenal
Síndrome de Cushing	Obesidad troncal, estrías moradas anchas y pálidas, debilidad muscular	Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, cortisol en orina tras dexametasona, TC suprarrenal
Feocromocitoma	Paroxismos de hipertensión, palpitaciones, sudoración y palidez, diabetes	Metanefrinas plasmáticas, metanefrinas y catecolaminas en orina de 24 h, TC o RM abdominal
Apnea del sueño obstructiva	Ronquido fuerte, cuello ancho, obesidad, somnolencia	Polisomnografía

Tabla 21. Indicaciones de realización de pruebas complementarias en función de la sospecha clínica y de los hallazgos previos¹²⁶

Prevención y tratamiento de la hipertensión

Son muchos los cambios que serían necesarios para intentar modificar el desarrollo de la hipertensión de forma global en la población. Las modificaciones del estilo de vida son una herramienta eficaz (aunque difícil de continuar a largo plazo) para la reducción de la tensión arterial y mejorar el perfil de riesgo cardiovascular de cualquier persona. Reducir el consumo de sal y aumentar el de verduras, frutas y pescado, junto con la práctica de ejercicio físico de forma regular son los pilares donde se asientan las recomendaciones¹²⁶. La tabla 22 muestra el riesgo de padecer eventos cardiovasculares adversos comparando los demás factores de riesgo con las cifras de tensión arterial. De esta forma, la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico no depende solo del valor de PA, sino también del RCV total.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
\geq 3 FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
ECV sintomática, ERC de grado \geq 4 o diabetes con daño orgánico/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Tabla 22. Riesgo de eventos cardiovasculares adversos en función de los demás factores de riesgo y medida de tensión arterial¹¹⁷

Los cambios en el estilo de vida están recomendados en todos los pacientes con PA subóptima, incluidos los que tienen hipertensión enmascarada, ya que pueden reducir las dosis de fármacos necesaria para conseguir el control de la PA. La principal intervención en el hipertenso es la restricción del consumo de sal acompañado de dietas ricas en frutas y verduras, con bajo contenido en lácteos, colesterol y grasas saturadas (por su efecto reductor de la PA aumentando el consumo de potasio)¹²⁷.

Hay múltiples fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial y su uso y combinación dependerán del paciente y las comorbilidades que presenta. En general, se recomienda que el objetivo sea tener unas cifras de tensión arterial menores de 140/90 (en los pacientes ancianos o que no toleren bien los tratamientos, es aceptable que sea inferior a 150/90)¹²⁸.

De forma general, se suele recomendar iniciar el tratamiento con un antagonista del calcio (que ofrece más protección para accidente cerebrovascular y es mejor tolerado) unido o no a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Si el paciente presenta hipertrofia ventricular izquierda, el uso de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA-II) aporta mayor beneficio que los otros fármacos¹²². Los IECA y ARA-II son particularmente eficaces en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda, la microalbuminuria y la proteinuria y el desarrollo de enfermedad renal terminal¹²⁸. Se recomienda el uso de algunos fármacos en condiciones específicas al demostrar mayor eficacia en tipos específicos de daño orgánico en estudios clínicos¹¹⁷.

Se prefiere el uso de fármacos con eficacia de 24 horas y la simplificación del tratamiento mejora la adherencia terapéutica. El uso de betabloqueantes como primera elección ha sido cuestionado y no están indicados en pacientes hipertenso con múltiples factores de riesgo metabólico debido a que inducen aumento de peso, tienen efectos adversos en el metabolismo lipídico y aumentan la incidencia de DM comparados con otros tratamientos antihipertensivos.

Esto no se aplica a los vasodilatadores como el carvedilol o el nebivolol. Los diuréticos tiazídicos a dosis elevadas también tienen efectos dislipémicos y diabetogénicos¹²⁹.

En pacientes ancianos y frágiles, hay que tener especial precaución a la hora de aumentar el tratamiento o del control de los objetivos de tensión arterial, ya que puede provocar episodios de hipotensión y reacciones farmacológicas adversas¹³⁰. A su vez, hay que tener precaución con el uso de IECA y ARA-II en mujeres en edad fértil por sus posibles efectos teratogénicos.

La mayoría de los pacientes necesitará un tratamiento combinado para el control de la PA. La reducción de la PA al combinar 2 antihipertensivos de clases diferentes es aproximadamente 5 veces superior a la obtenida doblando la dosis de un solo fármaco y puede disminuir los efectos secundarios de cualquiera de ellos. Las combinaciones con evidencia en disminuir el riesgo cardiovascular en estudios son: diurético con IECA, ARA-II o calcioantagonista. Hasta en un 15-20% de hipertensos hay que combinar 3 antihipertensivos para lograr un control eficaz de la PA. La combinación más aceptada es un ARA-II o IECA con calcioantagonista y diurético¹²⁷.

Hasta uno de cada cinco hipertensos presenta hipertensión resistente (tensión arterial no controlada con tres fármacos hipotensores, incluyendo un diurético; o controlada con cuatro o más fármacos). En muchos de estos casos hay una causa identificable que puede solucionar esta falsa resistencia. En aquellos que se comprueba la verdadera resistencia, está indicado realizar un estudio amplio para descartar causas secundarias, pudiendo añadir al tratamiento un β -bloqueante vasodilatador, eplerenona o espironolactona¹²⁷.

Obesidad

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en los países occidentales industrializados y genera un coste sanitario que sigue incrementándose. Si bien durante las últimas décadas la prevalencia de obesidad ha ido aumentando, en algunos países, como Estados Unidos, parece que se está alcanzando cierta estabilidad, mientras que, en otros, como España, la tendencia continúa siendo alcista, aunque en menor medida. La prevalencia de obesidad es muy diferente según las etnias y estatus socio-económico (a veces es difícil separar ambos, ya que hay poblaciones que en determinados países son marginadas, lo que hace que pueda haber un factor de confusión¹³¹).

El índice de masa corporal continúa siendo el método recomendado, y el más utilizado, para clasificar el peso con relación a la talla en los adultos. Su cálculo es sencillo, siendo la fórmula: $IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2 (\text{m}^2)}$. La tabla 23 muestra la clase de obesidad en función del IMC.

CLASE DE OBESIDAD		IMC (kg/m ²)
Peso inferior al normal		< 18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso		25-29,9
Obesidad	I	30-34,9
Obesidad	II	35-39,9
Obesidad extrema (mórbida)		≥ 40

Tabla 23. Clasificación de la obesidad según IMC¹³²

El riesgo de desarrollar problemas de salud en relación con un exceso de tejido adiposo aumenta de forma continua una vez superado un IMC > 25. No obstante, puede haber pacientes con un IMC > 25 que sea debido a un exceso de masa muscular (que se suele reconocer a simple

vista), para lo cual es útil el perímetro de la cintura, establecido como menor de 102 cm para hombres y de 88 cm de para mujeres¹³³. Las personas con un IMC > 25 que superen los límites de medida de la cintura deberían recibir consejo para perder peso y evaluar si necesitan estudios adicionales. Otro punto importante de la grasa corporal es su distribución: la grasa almacenada en el abdomen (grasa abdominal) conlleva mayor riesgo que la grasa subcutánea. Las principales complicaciones clínicas del aumento de peso corporal son el aumento de la PA, la dislipemia, la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica, el estado protrombótico y la albuminuria, así como la aparición de DM y eventos CV (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, fibrilación auricular y accidentes cerebrovasculares)¹²⁴.

Etiopatogenia

Hay una importante base genética y constitucional para el desarrollo de obesidad a la que se unen unos factores ambientales concretos. Esta susceptibilidad a la obesidad es un rasgo típicamente poligénico (hay algún síndrome de obesidad monogénico). En estudios de asociación pangenómica se han identificado varios genes que se asocian a un IMC alto, como el gen asociado a la masa grasa y obesidad (*FTO*) o el gen receptor de melanocortina 4 (*MC4R*)¹³⁴. Sin embargo, con lo averiguado hasta ahora, solo se podría explicar una variación inferior a un 1% del IMC, lo que indica dicha herencia poligénica y una gran importancia de los factores ambientales¹³⁴.

También se ha demostrado que hay una serie de factores ambientales que pueden dar lugar a efectos epigenéticos sobre la regulación del peso corporal y otros problemas de salud en relación a la obesidad, a través de metilación o acetilación del ADN o remodelación de la cromatina¹³⁵.

El consumo de alimentos ricos en calorías provoca una mayor ingesta de energía y los alimentos ricos en grasa además suelen tener alta densidad energética (los adultos responden al volumen de los alimentos más que a su contenido energético), a lo que se une el aumento del tamaño de las raciones. El descenso en la variabilidad de alimentos consumidos, junto con el abuso de comidas precocinadas y azucaradas en exceso también contribuyen a aumentar la obesidad¹³⁶.

El sedentarismo predominante en nuestra sociedad, con la automatización de múltiples tareas (tanto laborales como domésticas), unido a los cambios del ocio (aumento de los dispositivos electrónicos, internet...) ha supuesto que la actividad física se reduzca en gran medida. Hay datos que indican que un mayor tiempo dedicado a actividades sedentarias se asocia con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad, independientemente de la realización de ejercicio físico tradicional¹³⁷. La Tabla 24 resume los cambios más importantes en la dieta y la actividad física que contribuyen a aumentar la obesidad.

DIETA	ACTIVIDAD
↑ Densidad energética de los alimentos	↑ Conducta sedentaria
↑ Tamaño de las raciones	↓ Actividades de la vida diaria
↑ Variedad (dulces y aperitivos)	↓ Actividad física laboral
↑ Alimentos más apetecibles	
↑ Disponibilidad	
↓ Coste	
↑ Bebidas calóricas (bebidas edulcoradas)	

Tabla 24. Factores ambientales que favorecen la obesidad¹³⁸

El peso corporal es un proceso que está regulado de forma muy compleja, modificando la ingesta y el gasto energético mediante procesos conscientes e inconscientes. El exceso de

energía ingerida se almacena predominantemente en los adipocitos en forma de triglicéridos. Llegado cierto momento, los adipocitos comienzan a almacenar más grasa, produciéndose una hipertrofia adipocítica (aumento del tamaño) y, posteriormente, una hiperplasia adipocítica (aumento del número)¹³⁹. Hay personas que tienden a acumular grasa mediante la hiperplasia adipocítica, que, si se une a una respuesta inflamatoria, tienen más probabilidades de ser resistentes a la insulina. La leptina¹⁴⁰ es una citoquina que se produce de forma casi exclusiva en los adipocitos y se ha demostrado que tiene efectos a nivel del sistema nervioso central sobre la ingesta de alimentos.

La ingesta se puede afectar por el hambre (necesidad de ingerir alimentos), hartazgo (sensación de llenado e incapacidad para comer más) y saciedad (sensación de no tener hambre), que parece ser reguladas de forma independiente por hormonas como la grelina, colecistoquinina o leptina¹⁴¹.

Por otro lado, el gasto energético tiene unos límites muy amplios en función del tamaño corporal y de la actividad. El índice metabólico basal y el índice metabólico en reposo, que traducen el gasto energético “mínimo” representa el mayor porcentaje de consumo de energía en las personas sedentarias (hasta el 80%) y traduce el consumo de los distintos tejidos del organismo, principalmente la masa magra¹⁴². También la digestión, absorción y metabolismo de los alimentos consumen cantidades diferentes de energía, conocido como efecto térmico de los alimentos. Finalmente, el gasto energético en la actividad física es el producto de la cantidad de trabajo realizado por la eficiencia de la persona en dicho trabajo.

Ya se ha hecho referencia en varias ocasiones a los cambios ambientales en los países occidentales que se han producido durante los últimos 50 años, que han provocado un desbalance entre el consumo calórico y el gasto energético (por disminución de la actividad física).

Complicaciones metabólicas de la obesidad

Las complicaciones metabólicas están relacionadas, además de con la masa magra total, con la distribución de la grasa en la parte central o superior del cuerpo. La regulación de la lipólisis en el tejido adiposo depende sobre todo de la insulina (inhibición) y las catecolaminas (estimulación), aunque también de la hormona del crecimiento, el cortisol o el péptido natriurético auricular¹⁴³.

- **Resistencia a la insulina:** La resistencia a la insulina es un término que define la capacidad de la insulina para estimular la captación y para inhibir la liberación de glucosa hacia la circulación. Esta resistencia determina una hiperinsulinemia que puede acabar produciendo una diabetes mellitus tipo 2.
- **Insuficiencia de las células de los islotes y diabetes mellitus tipo 2:** la descompensación de las células β pancreáticas y el consiguiente estado de hiperglucemia es uno de los puntos clave del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Se cree que el aumento de ácidos grasos libres o la producción excesiva de polipéptido amiloide en el islote provoca esta descompensación en las células β .
- **Hipertensión:** el efecto de la hiperinsulinemia para aumentar la absorción renal de sodio puede favorecer la hipertensión a través del aumento del volumen sanguíneo circulante, además de las alteraciones de la resistencia vascular que provoca la obesidad.
- **Dislipemia:** la obesidad de la parte superior del cuerpo y la diabetes mellitus tipo 2 se asocian a aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol HDL y mayor proporción de colesterol LDL

El fenotipo “obesidad metabólicamente sana”¹³⁶ se define como la obesidad que no está acompañada de otros factores de RCV. Algunos estudios argumentan que son resistentes a las complicaciones metabólicas; sin embargo, las personas con obesidad metabólicamente sana tienen mayor mortalidad que los metabólicamente sanos con peso normal. Debido a ello, los últimos estudios respaldan que se trata de una fase transitoria que se mueve hacia trastornos glucometabólicos.

Tratamiento

Hay que considerar la obesidad como una enfermedad crónica y contemplar un tratamiento a largo plazo, como ocurre con los demás factores de riesgo cardiovasculares. En la medida en que los factores ambientales contribuyen al estado de sobrepeso, el paciente tiene que aprender a mantener unos cambios en el estilo de vida para que la pérdida de peso sea permanente.

Reducir el aporte energético es la medida más eficaz para perder peso (una reducción de la ingesta de 500 kcal/día permitiría una pérdida de hasta 0.45 kg de grasa semanales). Es clave la reducción de la densidad energética de los alimentos (que va pareja a la reducción de la grasa de los mismos) y, puesto que ninguna dieta ha demostrado superioridad frente a otra, es preferible recomendar alguna que reduzca los alimentos de alto contenido en hidratos de carbono, bajo contenido en fibra y que aumenten aquellos con alto contenido en agua y fibra (frutas, verduras y legumbres)¹⁴⁴. El paradigma actual de dieta se basa en la dieta mediterránea¹⁴⁵, pero hay que tener en cuenta las preferencias del paciente y su situación socio-económica a la hora de recomendarla.

El aumento de la actividad física a largo plazo, sea con la actividad de la vida diaria o con un ejercicio regular es esencial para evitar la recuperación del peso. Además de sus efectos sobre el peso, la actividad física disminuye la mortalidad cardiovascular y proporciona un mejor estado de humor y cognición¹³⁷.

En la actualidad el tratamiento farmacológico¹³³ está reservado para pacientes con una obesidad grave (IMC > 37) y que hayan fracasado al tratamiento con los cambios en el estilo de vida. La cirugía bariátrica se ofrece a aquellos pacientes que tampoco responde a los fármacos (o son intolerantes) y con complicaciones médicas que se beneficiarían también de la pérdida de peso.

Criterios diagnósticos de la diabetes			
	NORMAL	ALTERACIÓN (PREDIABETES)	DIABETES
Concentración de glucosa en ayunas (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Concentración de glucosa a las 2 h de la PTGO (mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
HbA 1c (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5
PTGO = prueba de tolerancia a la glucosa oral.			

Tabla 25. Criterios diagnósticos de la diabetes. Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8-S16.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un trastorno crónico caracterizado por una regulación metabólica anómala, por el aumento de las concentraciones de glucosa en sangre, y por el riesgo de complicaciones vasculares neuropáticas. Según el contexto clínico del paciente, la diabetes puede ser un proceso agudo con riesgo vital, una complicación de la gestación o un cuadro crónico de evolución gradual, con riesgo de complicaciones secundarias. La **¡Error! No se**

encuentra el origen de la referencia. muestra los criterios diagnósticos actuales para la diabetes, mientras que la Tabla 26 expone las principales diferencias entre la diabetes tipo 1 y 2.

La diabetes mellitus tipo 1 puede manifestarse a cualquier edad, aunque suele aparecer en las 2 primeras décadas de la vida. Este tipo es más frecuente en países europeos (principalmente en el norte de Europa), donde se está produciendo un aumento de la incidencia significativo, lo que sugiere una participación ambiental sobre una predisposición genética.

La diabetes mellitus tipo 2 afecta a unos 366 millones de personas a nivel mundial¹³¹ y el aumento de su prevalencia va directamente relacionado al envejecimiento de la población, la obesidad y los hábitos de vida sedentarios.

Clasificación de la diabetes		
	TIPO 1	TIPO 2
Edad de aparición	Infancia o adulto joven, aunque se puede manifestar a cualquier edad	Mediana edad o ancianos, pero puede aparecer en niños y adolescentes obesos
Antecedentes familiares/factores genéticos	Riesgo genético definido, pero la mayor parte de los casos, esporádicos	Importante componente genético, poligénico en la mayoría de los casos
Desencadenantes ambientales	Desconocidos en gran medida	Obesidad, sedentarismo
Necesidad de tratamiento con insulina	Universal	Variable
Frecuencia entre los pacientes diabéticos	5-10%	~90%
Trastornos asociados	Autoinmunidad, sobre todo tiroidea, otros trastornos endocrinos	Hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico

Tabla 26. Diferencias principales entre la diabetes tipo 1 y 2

Etiopatogenia

La fisiología de la insulina incluye a los combustibles metabólicos, neurotransmisores y otras hormonas. Se sintetiza en las células β pancreáticas y su principal regulador es la glucosa.

La diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por hiperglucemia secundaria a disminución de la síntesis de insulina circulante consecuencia de la destrucción de las células β pancreáticas de base inmunológica, que se puede confirmar por la ausencia total o casi total de péptido C.

La diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, se caracteriza por hiperglucemia secundaria a defectos variables en la secreción o acción de la insulina (resistencia a la insulina). En función de la alteración que predomine, varía el perfil metabólico del paciente. La relación entre IMC y diabetes tipo 2 es lineal, aunque la vida sedentaria y la dieta también contribuyen al riesgo, independientemente del IMC. El aumento de la masa de tejido adiposo altera la secreción de insulina a través de varios mecanismos, entre los que destacan la alteración del metabolismo de los ácidos grasos, la acumulación de triglicéridos en el hígado y la inflamación sistémica leve crónica¹⁴⁶. En el tejido adiposo se producen distintas citoquinas proinflamatorias y que interfieren en la señalización de la insulina, como la resistina¹⁴⁷.

Tratamiento

A la hora de valorar el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus, es muy importante el enfoque multifactorial. El control intensivo de la hiperglucemia reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y, en menor medida, el RCV. Sin embargo, los objetivos en

personas de edad avanzada, frágiles, con DM de larga evolución y que tengan enfermedad cardiovascular establecida, deben ser menos estrictos¹³².

En la diabetes mellitus tipo 1, el tratamiento se basa en la administración de insulina exógena junto a cambios en el estilo de vida (dieta y actividad física). Se recomienda un objetivo de HbA1c de 6.5-7.5%¹⁴⁸.

En la diabetes mellitus tipo 2, dado que se asocia generalmente a obesidad, el primer escalón de tratamiento será los cambios del estilo de vida ya mencionados previamente¹³⁸. En estos casos, la práctica de ejercicio físico aeróbico de forma regular mejora el control de la glucosa, aunque no se acompañe de pérdida de peso. A pesar de su eficacia, estos cambios en el estilo de vida no suelen ser suficientes y ha aparecido en las últimas décadas un gran arsenal farmacológico para estos pacientes, además de la administración de insulina. El fármaco más utilizado, por su seguridad y eficacia es la metformina¹⁴⁹, que se considera tratamiento de primera línea si se tolera bien y no está contraindicada, tras evaluar la función renal. En pacientes con DM-2 y ECV, se debe considerar el uso precoz de un inhibidor del SGLT2 (cotransportador 2 de sodio-glucosa) para reducir la mortalidad total. Se deben considerar unos objetivos de HbA1c < 6.5% tanto al diagnóstico como a lo largo de la evolución, excepto en paciente con DM de larga evolución, ancianos, frágiles o con ECV establecida, que seremos menos estrictos¹¹⁸.

Complicaciones metabólicas¹⁵⁰

- **Hipoglucemia:** la causa más frecuente de hipoglucemia es la iatrogénica, produciendo una gran alteración de la calidad de vida y un riesgo potencial de complicaciones graves. Sobre todo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o con hipoglucemias frecuentes, la clínica no se relaciona con los niveles de glucemia.
- **Estados hiperglucémicos:** la cetoacidosis diabética y el coma hiperglucémico hiperosmolar son las dos complicaciones agudas hiperglucémicas más graves. La cetoacidosis diabética se asocia a la diabetes tipo 1, mientras que el coma hiperglucémico hiperosmolar lo hace con la tipo 2 y ambas tienen una mortalidad de entre un 5-15%¹⁵¹, sobre todo en edades extremas de la vida.
- **Retinopatía diabética:** es una complicación muy prevalente y patognomónica, que afecta a más del 50% de diabéticos evolucionados y constituye una causa de ceguera prevenible, causada principalmente por desprendimiento de retina.
- **Nefropatía diabética:** es la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal (hasta el 50% en determinados países) y no se ha reducido a pesar de los avances en el control glucémico o la hipertensión. Antes de haber un deterioro de la función renal, la nefropatía diabética se puede detectar por la presencia de albuminuria y debe hacerse cribado sistemático a todos los pacientes.
- **Neuropatía diabética:** puede manifestarse con diversos síndromes, como una radiculoplexopatía, neuropatía autónoma, mononeuritis múltiple o polineuropatía simétrica distal (la más frecuente).
- **Pie diabético:** es consecuencia de la alteración sensitiva por una neuropatía periférica y reducción de la perfusión tisular en el contexto de la aterosclerosis de grandes vasos o disfunción microvascular, que provoca la aparición de úlceras, infecciones y finalmente, la amputación del miembro inferior.

Enfermedad cardiovascular en la diabetes

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de morbimortalidad en los pacientes diabéticos¹⁵². En general, las características de la enfermedad cardiovascular no se diferencian de los pacientes no diabéticos, solo que aparecen a edades más tempranas.

Su patogenia es compleja e intervienen múltiples factores. Los factores metabólicos, como la hiperglucemia, resistencia a la insulina, dislipemia y el aumento de la concentración de ácidos grasos libre contribuyen a la aterogénesis. El incremento de la oxidación y glucooxidación de las lipoproteínas aumenta la aterogenicidad y fomenta la formación de células espumosas. La disfunción endotelial, alteración clave en la aterosclerosis y que se ha vinculado al síndrome metabólico, se asocia con la hiperglucemia y la resistencia a la insulina. Por último, la inflamación sistémica que aumenta en la obesidad y diabetes acelera la aterosclerosis¹⁵³.

De esta forma, el tratamiento intensivo de la PA en la DM, con TAS < 140 mmHg disminuye el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Un valor de TAS < 130 mmHg disminuye aún más el riesgo de accidente cerebrovascular, retinopatía y albuminuria. La reducción lipídica es esencial en el paciente con diabetes, tanto tipo 1 como 2, por lo que se recomienda tratar con estatinas a todos los diabéticos mayores de 40 años y aquellos más jóvenes seleccionados como alto riesgo¹¹⁸. No se recomienda el tratamiento antiplaquetario (AAS) para personas con DM que no tengan enfermedad cardiovascular¹⁵⁰.

Trastornos del metabolismo lipídico

Como la mayoría de los factores de riesgo cardiovasculares, con la globalización y la adopción del estilo de vida occidental, los trastornos del metabolismo de los lípidos siguen siendo uno de los problemas más comunes de la población. La dislipemia y, en concreto la hipercolesterolemia, tiene un papel esencial en el desarrollo de ECV^{154,155}.

El metabolismo de los lípidos incluye¹⁵⁶:

- **Colesterol:** componente esencial de las membranas celulares eucariotas y precursor de las hormonas esteroideas y de la vitamina D. La mayor parte del colesterol es transportado en forma de cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad), de forma que numerosos estudios han evidenciado una relación estrecha y gradual entre el colesterol total, el cLDL y el RCV: cada 1,0 mmol/l de reducción de cLDL se asocia a una disminución del 20-25% en la mortalidad por ECV. La concentración de cHDL (colesterol unido a lipoproteínas no de alta densidad) baja se asocia de manera independiente al aumento de RCV. La combinación de triglicéridos moderadamente elevados y HDL bajo es común en paciente con DM2, obesidad abdominal, resistencia a la insulina y sedentarios. La actividad física y los cambios en el estilo de vida son más importantes en aumentar la concentración de cHDL en comparación con el tratamiento farmacológico.
- **Triglicéridos:** tipo de lípidos formados por una molécula de glicerol y tres ácidos grasos. Usados sobre todo en el tejido muscular y en las situaciones de ayuno. La hipertrigliceridemia es un factor independiente del RCV, aunque su asociación es más débil que en la hipercolesterolemia.
- **Lipoproteínas:** proteínas que transportan el colesterol y los triglicéridos. Compuestas por un núcleo, de ésteres de colesterol y de triglicéridos, y una membrana, con colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas. La lipoproteína (a) —Lp(a)— es una lipoproteína de baja densidad a la que se une otra proteína llamada apolipoproteína (a). Una concentración elevada de Lp(a) se asocia a un aumento de RCV y accidente cerebrovascular isquémico.
- **Apolipoproteínas:** son moléculas anfipáticas que interactúan con los lípidos del núcleo de las lipoproteínas y con el plasma sanguíneo. La principal apoproteína aterogénica es la apolipoproteína B (apoB), marcador de riesgo similar al cLDL.
- **Receptores y proteínas:** diversas moléculas intervienen en el metabolismo de los lípidos, como es el receptor de lipoproteínas de baja densidad, proproteína convertasa de tipo subtilisina, proteína relacionada con el receptor de las

lipoproteínas de baja densidad, receptor depurador B1, lipoproteína lipasa... que realizan funciones de formación y degradación de lipoproteínas y transporte y metabolismo de lípidos.

La evaluación de un paciente con sospecha o enfermedad del metabolismo de los lípidos incluye una anamnesis minuciosa y una exploración física completa, con especial atención a los trastornos secundarios que ciertas enfermedades producen o los fármacos que toma la persona en cuestión. La Tabla 27 describe las principales enfermedades o tratamientos y su asociación con los trastornos del metabolismo lipídico¹⁵⁷.

Diabetes	Contribuyente habitual de dislipidemia. Los lípidos anormales rara vez se normalizan con el control de la glucemia
Obesidad	Son frecuentes las cifras elevadas de triglicéridos y las bajas de HDL; las de LDL pueden estar elevadas en algunos casos y disminuyen con la pérdida de peso
Hipotiroidismo	La hormona tiroidea regula varios pasos en el metabolismo de los lípidos, incluida la expresión del receptor de las LDL y la actividad de la LPL
Alcohol	Puede causar hipertrigliceridemia en los pacientes propensos, pero una ingesta leve está unida a un riesgo menor de vasculopatía
Nefropatía	LDL aumentada en el síndrome nefrótico, hipertrigliceridemia en la nefropatía terminal
Hepatopatía obstructiva	Puede asociarse a concentraciones de colesterol sumamente altas; existen algunas pruebas de que enfermedades como la cirrosis biliar primaria no se asocian a un aumento de complicaciones vasculares a pesar de la dislipidemia
Diuréticos	LDL aumentadas con dosis altas. La práctica habitual de utilizar dosis bajas de tiazidas disminuye las complicaciones de vasculopatías y tiene efectos mínimos sobre los lípidos
Antagonistas de los receptores β-adrenérgicos	La inhibición de la LPL probablemente aumente los triglicéridos y disminuya las HDL
Esteroides anabolizantes	Pueden dar lugar a una concentración de HDL sumamente baja (< 10 mg/dl)
Estrógenos	Exacerban la hipertrigliceridemia cuando se administran por vía oral; este efecto no se observa con los estrógenos por vía tópica
Inhibidores de la proteasa	Aumentan los triglicéridos y disminuyen la concentración de HDL, especialmente en el contexto de la lipodistrofia asociada al VIH
Exceso de glucocorticoides	Aumenta los triglicéridos y disminuye la concentración de HDL, probablemente relacionado con la exacerbación de la resistencia a la insulina
Antipsicóticos	Aumentan los triglicéridos y disminuyen la concentración de HDL, probablemente relacionado con el aumento de la adiposidad y de la resistencia a la insulina
Retinoides	Aumentan los triglicéridos
Lupus eritematoso diseminado	La inflamación crónica puede aumentar el riesgo de vasculopatía independientemente de los efectos sobre el metabolismo de los lípidos
Porfiria aguda intermitente	Muchos fármacos empleados para tratar los trastornos de los lípidos pueden provocar episodios de dolor abdominal

Tabla 27. Principales enfermedades o tratamientos y su asociación con los trastornos del metabolismo lipídico

La determinación de los niveles de colesterol y triglicéridos se realiza en un análisis sanguíneo convencional, tras un ayuno de 8 a 12h. Generalmente, además de los valores de colesterol y triglicéridos, también se ofrecen los de colesterol HDL y se calculan – generalmente

– los de colesterol LDL. Se desconoce qué valores de lípidos se considerarían normales, aunque las guías clínicas más importantes recomiendan mantener el nivel de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl y los de colesterol por debajo de 200 mg/dl. En función del escenario clínico, se valora el inicio de tratamiento con estatina como se muestra en la Tabla 28.

El LDL se puede medir directamente, pero en la mayoría de estudios y laboratorios se calcula utilizando la fórmula de Friedwald $cLDL (mg/dl) = CT - (cHDL + TG/5)$ ó $cLDL (mmol/l) = CT - (cHDL + TG/2.21)$ ¹⁵⁸.

Tanto los métodos directos como el cálculo pueden verse sesgados con concentraciones elevadas de triglicéridos. El colesterol remanente (colesterol total – [cHDL - cLDL]) también está relacionado con la aterosclerosis en numerosos estudios. El no-cHDL comprende el cLDL, el que está unido a lipoproteínas de densidad intermedia, el colesterol remanente y las VLDL; por lo tanto, recoge toda la información de las lipoproteínas proaterogénicas, con lo que predice el RCV incluso mejor que el cLDL. Otras ventajas adicionales son que se ve afectado por niveles altos de triglicéridos ni requiere ayuno antes de su determinación. De esta forma, el no-cHDL puede tener un papel como diana terapéutica¹⁵⁹.

Previo al inicio del tratamiento, es necesario identificar y excluir los casos de dislipemia secundaria a otras enfermedades (hipotiroidismo, abuso de alcohol, DM, síndrome de Cushing, enfermedades hepáticas y renales) o algunos fármacos. En estos casos, al tratar la enfermedad de base, mejorará la dislipemia sin necesidad de tratamiento.

Los objetivos del tratamiento se basan principalmente en la disminución intensiva del colesterol LDL, ya que los estudios han demostrado que reduce la incidencia de eventos cardiovasculares (sobre todo como prevención secundaria)¹⁶⁰. En la mayoría de pacientes con indicación de tratamiento hipolipemiante basado en el cálculo de RCV, el objetivo continúa siendo una concentración de cLDL menor de 100 mg/dl. En aquellos pacientes con muy alto RCV el objetivo es un cLDL menor de 70 mg/dl. En los casos en los que la muestra no se haya recogido en ayunas, los objetivos terapéuticos de no-cHDL serían menor de 100 mg/dl, menor de 130 mg/dl, menor de 145 mg/dl en caso de RCV muy alto, alto, moderado-bajo respectivamente¹⁶¹.

Los beneficios del tratamiento dependerán del riesgo basal: cuanto mayor sea el RCV, mayor será el beneficio de la reducción del colesterol. No existen diferencias en relación al sexo, edad ni antecedentes de DM. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) el tratamiento hipolipemiante tiene efecto beneficioso y en algunos casos reduce la velocidad de pérdida de función renal¹⁶¹.

Las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A reductasa) son los fármacos más usados para conseguir este objetivo y presentan una alta eficacia y un bajo perfil de efectos adversos. Las estatinas deben usarse como tratamiento de primera elección para pacientes con hipercolesterolemia o hiperlipemia combinada (reducen la morbimortalidad cardiovascular, la necesidad de intervenciones coronarias, detienen la progresión de la aterosclerosis, reducen la concentración de triglicéridos y pueden disminuir el riesgo de pancreatitis). El tratamiento con estatinas se asocia a un aumento del riesgo de DM (aumento de la glucemia y de la HbA1c) y es dependiente de la dosis, en parte asociado a un ligero aumento de peso, de ahí la importancia de la adherencia a los cambios en el estilo de vida. Sin embargo, los beneficios de estos fármacos contrarrestan los riesgos en la mayoría de los pacientes¹⁵⁶.

En prevención primaria, si bien los datos beneficiosos son menos contundentes, se deben usar en grupos de pacientes seleccionados, como aquellos que tengan varios factores de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y los que presentan concentraciones de colesterol LDL relativamente altas y niveles de PCR elevados¹⁶⁰.

Tratamientos recomendados para el colesterol según las directrices del ACC/AHA de 2013¹²⁹	
Tratamiento recomendado con estatinas	Tratamiento con estatinas no recomendado
Pacientes con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Adultos con insuficiencia renal terminal
Adultos con colesterol LDL > 190 mg/dl	Pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases II, III o IV según la NYHA
Pacientes con diabetes de tipo 1 o 2 y colesterol LDL ≥ 70 mg/dl	Adultos > 75 años sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica
Adultos con colesterol LDL ≥ 70 mg/dl y riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica ≥ 7,5%	

Tabla 28. Recomendaciones de tratamiento para la hipercolesterolemia

Otros hipolipemiantes son las resinas de intercambio aniónico (secuestradores de ácidos biliares), los fibratos, el ácido nicotínico (niacina), los inhibidores selectivos de la absorción del colesterol (ezetimiba) y los inhibidores de la PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/quelixina tipo 9). En el caso de la ezetimiba, se recomienda en terapia combinada con las estatinas en los casos en los que no se alcanza el objetivo con la dosis máxima tolerada de estatina. En general no se utilizan en monoterapia excepto en casos concretos de pacientes que no toleran las estatinas. Los secuestradores de ácidos biliares se toleran mal y suelen aumentar la concentración plasmática de triglicéridos. Los fibratos y niacina disminuyen los triglicéridos y aumentan el cHDL. Los ácidos omega-3 se utilizan para reducir los triglicéridos. Sin embargo, el uso de estos fármacos no está recomendado por su escasa evidencia en la prevención de la enfermedad CV. Respecto a las nuevas dianas terapéuticas (inhibidores de PCSK9) disminuyen la concentración de cLDL hasta en un 60%, tanto en monoterapia como en combinación con estatinas¹⁵⁹.

La elevación del colesterol LDL es un factor de riesgo importante, sobre todo para la enfermedad coronaria, de tal forma que el aumento de 1 mg/dl en el LDL se asocia a un aumento del 1% de dichas patologías. Los niveles bajos de colesterol HDL y la elevación de la concentración de triglicéridos también se asocian a un mayor riesgo de enfermedad coronaria¹⁶¹.

Tabaquismo

El consumo de tabaco origina, de media, unos 5 millones de fallecimientos anuales y, de estos, alrededor de 1.6 millones son debidos a causas cardiovasculares. Es un trastorno adictivo letal: una persona que ha fumado toda la vida tiene un 50% de probabilidad de morir por el tabaco y se calcula que va a perder una media de 10 años de vida, siendo la causa del 50% de todas las muertes evitables de fumadores, la mitad de ellas por enfermedad cardiovascular. A su vez, el riesgo de los fumadores menores de 50 años es 5 veces mayor que el de los no fumadores⁸². Aunque tradicionalmente se ha asociado el consumo de tabaco a los países más industrializados, en las últimas décadas, esta tendencia se está cambiando hacia los países menos desarrollados, probablemente por las campañas de salud pública y medidas legislativas de los países industrializados.

Es también importante el papel del tabaquismo pasivo, calculándose que en 2011 causó unas 600000 muertes en personas no fumadoras¹⁶². También en este sentido las medidas reguladoras en países occidentales han contribuido a disminuir su impacto.

El tabaquismo tiene efectos deletéreos, independientemente de cómo se haga: todos los tipos de tabaco son perjudiciales, incluso mediante pipa de agua. Fumar aumenta el desarrollo de aterosclerosis y los eventos trombóticos, afecta a la función endotelial, los procesos oxidativos e inflamatorios, la actividad plaquetaria y la función vasomotora⁷².

Se debe aconsejar el abandono del tabaco a todos los fumadores, no hay límite de edad para su beneficio; del mismo modo hay que evitar el tabaquismo pasivo. Algunas ventajas de dejar de fumar son casi inmediatas y otras requieren más tiempo: el RCV de los exfumadores está en una zona intermedia entre fumadores y aquellos que nunca han fumado¹⁶³.

El primer paso tras conocer el consumo de tabaco en el paciente, consiste en recomendaciones y apoyo motivacional acordando una estrategia para dejar de fumar y organizando un programa de seguimiento. El apoyo profesional puede aumentar las posibilidades del abandono del tabaquismo. Si con ello no es suficiente, se deben ofrecer ayudas farmacológicas como terapias de sustitución con nicotina (chicles, parches transdérmicos, nebulizador nasal, inhaladores, pastillas sublinguales), vareniciclina (agonista parcial del receptor de nicotina) y bupropion, por separado o en combinación¹⁶³. Los cigarrillos electrónicos liberan nicotina sin la mayor parte de los productos químicos del tabaco y probablemente son menos perjudiciales; sin embargo, su evidencia es muy escasa por los pocos estudios clínicos. El apoyo de la pareja y la familia es importante, al igual que las intervenciones conductuales tanto a nivel individual como grupal. No existen datos fiables sobre la eficacia de otras técnicas como la acupuntura, acupresión, tratamiento con láser, hipnosis o electroestimulación¹⁶⁴.

Como conclusión, el riesgo de enfermedad cardiovascular es aproximadamente el doble en las personas fumadoras que en los exfumadores y en no-fumadores, mientras que los fumadores pasivos pueden tener hasta un 30% más de riesgo de presentar enfermedad coronaria. Es importante reseñar que la prohibición de fumar se ha asociado a la reducción de un 20% de coronariopatía. Se necesitan ayudas para dejar de fumar más eficaces, seguras y con mejor relación coste-eficacia.

Dieta

La cantidad de calorías consumida por persona aumenta conforme lo hace el nivel de desarrollo de la región. El incremento de consumo de grasas animales saturadas, grasas vegetales hidrogenadas (que contienen ácidos grasos aterogénicos) y azúcares sencillos, junto con el descenso de la ingesta de alimentos de origen vegetal se relacionan directamente con el incremento de las enfermedades cardiovasculares¹⁴⁵.

“Una dieta y un estilo de vida saludables son las mejores armas para luchar contra la enfermedad cardiovascular” aparece como encabezado en la página web de la American Heart Association, en el apartado de salud. No obstante, a la hora de encontrar unas recomendaciones generales sobre qué componentes debe tener una dieta saludable surgen controversias y cambios de opinión a lo largo de la historia reciente. Es importante señalar que es muy complicado extraer conclusiones de los estudios en este sentido ya que en muchas ocasiones se necesitan estudios muy amplios y de gran tiempo de seguimiento¹⁴⁵.

Las frutas y verduras siempre se han considerado alimentos que mejoran la salud y esta aseveración se apoya en múltiples estudios de cohorte prospectivos que muestran asociación uniforme entre el aumento de consumo de frutas y verduras y la reducción del riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Probablemente las verduras tengan un mayor efecto protector que las frutas. Aunque se recomienda una ingesta actual de 5 raciones de fruta o verdura diarias, el consumo de cualquier cantidad de este grupo de alimentos aporta beneficio¹⁶⁵.

El término «fibra de la dieta» engloba una amplia variedad de moléculas, cuyas características estructurales y funcionales pueden presentar grandes diferencias. Se tiende a clasificar las fibras como “insolubles” o “solubles”, en función del proceso de digestión que sufren y de la interacción con el intestino que presentan. A la fibra soluble, se le ha atribuido la capacidad de secuestrar moléculas de colesterol y glucosa, así como la reducción del colesterol LDL en sangre¹⁶⁶.

El consumo leve-moderado de alcohol, sobre todo de vino tinto, se han asociado a una disminución del riesgo de enfermedad coronaria y un aumento de los niveles de colesterol HDL¹⁴⁵. Estos efectos beneficiosos se han atribuido principalmente a los polifenoles que contiene.

El aceite de oliva y otros alimentos ricos en grasas, como el pescado azul, han pasado de ser alimentos acusados de aumentar el riesgo cardiovascular a recomendarse en una dieta “cardio-saludable”¹⁶⁷, principalmente a por su contenido en ácidos grasos omega 3.

Más recientemente, el centro de interés ha pasado de los alimentos concretos a los patrones alimentarios, y la dieta mediterránea es el modelo mejor conocido y que mejor respaldo tiene en estudios recientes. Concretamente, el estudio PREDIMED ha puesto de manifiesto, con el nivel más alto de evidencia científica, que la dieta mediterránea es, de hecho, saludable para el corazón¹⁴⁵.

La dieta mediterránea tradicional es un modelo de alimentación que se considera equilibrado y saludable. Las características que apoyan sus beneficios y reconocimiento son: sobria, variada, atractiva, permisiva, eficaz, barata, accesible, versátil, placentera y capaz de proporcionar el óptimo aporte nutricional.

Las principales características del patrón de dieta mediterránea tradicional son:

- Consumo abundante de alimentos vegetales (cereales integrales, frutas, hortalizas, legumbres, frutos secos, semillas y aceitunas)
- Aceite de oliva como fuente principal de grasa
- Consumo entre moderado y alto de pescados y mariscos.
- Consumo moderado de huevos y carne de ave.
- Consumo moderado de lácteos (en la forma de queso y yogur).
- Uso habitual de hierbas y especias variadas, como, limón, vinagre, ajo, romero, perejil, etc.
- Bajo consumo de carne roja (principalmente ovina y caprina), pasteles y grasa saturada.
- Consumo moderado de alcohol, principalmente en forma de vino durante las comidas.
- Consumo de alimentos frescos, de transformación mínima, locales y de temporada.

Actividad física

El sedentarismo que se asocia con la industrialización, con la mecanización de las tareas exigentes físicamente y el cambio en los patrones de ocio hace que las enfermedades asociadas a la inactividad física aumenten, como son las enfermedades cardiovasculares¹⁶⁸.

La práctica habitual de ejercicio es un añadido importante a la realización de una dieta equilibrada para perder y mantener el peso, mejorando el metabolismo lipídico y de la glucosa, además de reducir la tensión arterial. En pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio se asocia a disminución de la mortalidad. Se debe recomendar un ejercicio aeróbico moderado o vigoroso, al menos 3-5 veces a la semana, aunque es preferible realizarlo a diario. Para adultos mayores con riesgo de caídas, los ejercicios neuromotores ayudan a mejorar el equilibrio y las habilidades motoras (tai-chi, yoga o actividades con pelotas o raquetas para mejorar la coordinación mano-ojo)¹⁶⁸. Las personas que solo practican ejercicio ocasionalmente tienen mayor riesgo de eventos coronarios agudos y muerte súbita. Las personas sedentarias y las que tienen factores de RCV deben empezar la actividad física aeróbica con una intensidad baja e ir avanzando gradualmente.

Enfermedad renal crónica

Inflamación

Como se expondrá posteriormente, hay evidencias que apuntan a que el aumento de la concentración de marcadores inflamatorios se asocia a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, lo que concuerda con el concepto de que la aterosclerosis es un proceso con base inflamatoria¹⁶⁹. La concentración PCR, el marcador inflamatorio por excelencia, se asocia con el riesgo futuro de enfermedades cardiovasculares, si bien su importancia parece menor que la del resto de FRCV clásicos. Se ha visto que los genotipos que se asocian a niveles de PCR elevados no presentan mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, por lo que podría ser que la PCR no fuera directamente la responsable de su desarrollo, pero sí un marcador que podría estratificar el riesgo.

Se han evaluado los niveles de PCR en función del riesgo futuro, de tal forma que valores de PCR < 1.0 µg/ml se asume que es bajo riesgo. Entre 1.0-2.99 µg/ml sería riesgo intermedio y valores > 3 µg/ml se consideran de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes que no han padecido previamente ninguna.

Otros factores que influyen en el RCV¹¹⁵

- **Enfermedad o insuficiencia renal crónica (ERC):** se define como un filtrado glomerular persistente inferior a 60 ml/minuto/1.73m² o por la presencia de albuminuria¹⁷⁰. La HTA, DM y dislipemia son frecuentes en los pacientes con ERC. La mortalidad cardiovascular aumenta de manera exponencial conforme disminuye el filtrado glomerular. De esta forma, la enfermedad renal terminal se asocia a un RCV muy elevado. A su vez, el aumento de la excreción de albúmina también se ha asociado al RCV¹¹².
- **Gripe:** puede desencadenar un evento cardiovascular. El riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en algunos estudios es más de 4 veces superior después de una infección respiratoria, teniendo un riesgo mayor los primeros 3 días.
- **Periodontitis:** algunos estudios han relacionado la enfermedad periodontal con la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular
- **Tratamiento oncológico:** los pacientes que sobreviven al cáncer tras terapia oncológica o radioterapia tienen un RCV aumentado. Este riesgo se correlaciona con los tratamientos administrados y sus dosis: cardiotoxicidad por antraciclinas, fármacos como flurouracilo, bevacizumab, sorafenib o sunitinib pueden inducir un efecto isquémico directo. Estos efectos pueden ser irreversibles o parcialmente reversibles y pueden aparecer muchos años después de la exposición al tratamiento.
- **Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS):** existe una clara relación entre el SAOS y la HTA, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca.
- **Disfunción eréctil:** definida como una incapacidad constante para alcanzar y mantener una erección satisfactoria para la actividad sexual. Afecta casi al 40% de los varones mayores de 40 años y su frecuencia aumenta con la edad. La disfunción eréctil y la ECV comparten una base fisiopatológica y algunos factores de riesgo, como la edad, dislipemia, HTA, resistencia a la insulina y DM, tabaquismo, obesidad, síndrome metabólico, sedentarismo y depresión. A su vez, algunos estudios asocian la disfunción eréctil a ECV asintomática, a la que puede preceder en una media de 3 años.
- **Factores psicosociales:** se recomiendan intervenciones conductuales multimodales para integrar la educación sobre la salud, el ejercicio físico y la psicoterapia para manejar los factores psicosociales y poder hacer frente a la ECV.

Antecedentes familiares

La enfermedad coronaria temprana en un familiar de primer grado (< 55 años en varones y < 65 años en mujeres) se asocia a un aumento de riesgo¹⁷¹. Esto puede ser debido a un mayor riesgo genético a padecer directamente dichas enfermedades, a padecer los factores de riesgo mencionado o bien coincidencias en el estilo de vida u otros factores ambientales. Diversos marcadores genéticos se asocian a un aumento del RCV¹¹⁹, sin embargo, su uso en la práctica clínica no está recomendado

Valoración del riesgo cardiovascular

Como se ha expuesto previamente, la coexistencia de factores como la hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad o tabaquismo presentan un efecto sinérgico en el paciente, elevando su riesgo cardiovascular, por lo que es esencial poder identificarlos y tratarlos de la forma adecuada. Conocer los factores de riesgo que presenta el paciente permite realizar una valoración global del riesgo, basándonos en los sistemas de estratificación extraídos de los grandes estudios prospectivos, como la cohorte de Framingham¹²⁰. Con estos métodos se obtiene un cálculo del riesgo absoluto de tener un evento cardiovascular en los siguientes 10 años.

Según esta estratificación, los pacientes pueden ser clasificados desde muy alto riesgo hasta bajo riesgo, según se expone en la Tabla 29. A su vez, todas las personas deben subdividirse en dos poblaciones (cada una con su tabla de riesgo correspondiente) en función del área geográfica donde habiten. En este sentido, España, como la mayoría de los países de Europa y la cuenta mediterránea, se sitúa entre las zonas de bajo riesgo¹⁷².

Clasificación	Riesgo de padecer ECV en 10 años
Muy alto riesgo	≥ 10 %
Riesgo alto	5-9 %
Riesgo moderado	1-4 %
Bajo riesgo	< 1 %

Tabla 29. Clasificación del riesgo cardiovascular

Para conocer el riesgo cardiovascular de una persona se necesita saber la edad, el sexo, el hábito tabáquico, tensión arterial y cifra de colesterol total. Con esto, en función de la tabla que se escoja, se podrá calcular el riesgo individual. Algunos pacientes, por sus características particulares, serán siempre clasificados como de muy alto riesgo, independientemente de los datos anteriores, como son¹⁴⁸:

- Pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y documentada, infarto de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización arterial (percutánea o quirúrgica), accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad arterial periférica.
- Pacientes con diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) que presenten cualquier otro factor de riesgo cardiovascular o con lesiones de órgano diana.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/minuto/1.73m²).

Por otro lado, se consideran pacientes de alto riesgo¹⁴⁸:

- Aquellos con un factor marcadamente elevado, como son personas con dislipemia familiar o hipertensión arterial grave.
- Diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) sin factores de riesgo cardiovascular ni daño en órgano diana.

- Insuficiencia renal crónica moderada (tasa de filtración glomerular entre 30 y 50 ml/minuto/1.73m²).

Como la mayoría de los sistemas de clasificación de pacientes, en ocasiones hay otras variables que no se recogen en ellos y también influyen. En el caso de los sistemas de riesgo cardiovascular, las personas con sedentarismo o aquellas obesas (sobre todo con obesidad central) presentan un riesgo mayor que el calculado por estas tablas. También las tablas infraestiman el riesgo de las personas con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, los que tienen cifras de colesterol HDL bajas o altas de triglicéridos de forma aislada o aquellos socialmente excluidos.

Existen distintos métodos para el cálculo del riesgo cardiovascular, algunos de ellos adaptados a la población española, como el REGICOR y el SCORE.

Las condiciones que debería cumplir un método ideal serían^{123,173}:

- Medir el riesgo cardiovascular global y no sólo el riesgo cardiovascular, para disminuir la morbimortalidad cardiovascular tras la intervención con fármacos antihipertensivos o hipolipemiantes.
- Estar basado en población española o mediterránea (en nuestro caso), ya que no todas las poblaciones tienen igual riesgo cardiovascular. De hecho, dentro de nuestro país existen diferencias importantes de tasas de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular entre comunidades autónomas, por lo que incluso deberíamos tener distintas tablas calibradas que tuvieran en cuenta este hecho.
- Incluir el rango de edad de nuestro paciente. No se pueden usar tablas en menores de 30 años o mayores de 79 años, ya que ninguna tabla las contempla. En edades fuera de rango la única opción es incluir al paciente con la edad más próxima que figura en la tabla aunque sin saber realmente si el resultado es válido.
- Tener en cuenta el colesterol HDL, ya que en España tenemos valores moderadamente altos de esta variable lipídica, lo que podría explicar, en parte, la tasa baja de morbimortalidad coronaria de nuestro país.
- Tener en cuenta todos los FRCV posibles, incluso la diabetes.
- Ser fácil de aplicar en la práctica clínica diaria, ya que de lo contrario no se va utilizar.

Las recomendaciones de las grandes sociedades sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular se van actualizando continuamente, en función de las evidencias científicas que surgen. Así en la última edición de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (2016) sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica aconsejan lo siguiente¹⁴⁸:

- La prevención cardiovascular (PCV) se define como un conjunto coordinado de acciones, a nivel poblacional o individual, que tienen por objeto eliminar o minimizar el impacto de las enfermedades cardiovasculares. En comparación con las guías previas de 2012, se realiza un mayor énfasis en un enfoque basado en la población, en las intervenciones específicas de la enfermedad y de la mujer, las personas más jóvenes y las minorías étnicas.
- Destaca la intervención antitabáquica siempre, la importancia y duración del ejercicio aeróbico (150 min en intensidad moderada y 75 min de alta intensidad semanales).
- Reflexiones sobre cardiotoxicidad de terapia antineoplásica.
- Se desestima la indicación del ácido acetil salicílico en prevención primaria.

- Incide en el papel del policomprimido (una única pastilla con varios principios activos) como medio para aumentar la adherencia al tratamiento y mejorar el control de los factores de riesgo

Aún existen controversias o están por resolverse: escasa evidencia en población joven, mujeres, ancianos y minorías étnicas; y son necesarios más estudios sobre seguridad de deshabitación tabáquica.

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EII), factores de riesgo cardiovascular y riesgo trombótico

El síndrome metabólico se define como un conjunto de cinco factores de riesgo cardiovascular: obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia (incluyendo aquí la hipertrigliceridemia)¹⁷⁴. Cada uno de estos factores aumenta la mortalidad global y también aumenta el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y diabetes mellitus tipo 2.

Hay un vínculo bastante bien establecido entre distintas enfermedades inflamatorias del aparato digestivo y el síndrome metabólico, como es la esteatosis hepática no alcohólica o esteatohepatitis¹⁷⁵. Recientemente también se han identificado algunas vías fisiopatológicas entre el síndrome metabólico y la enfermedad inflamatoria intestinal crónica¹⁴⁷.

La inflamación en general y la proteína C reactiva (PCR) en particular están estrechamente relacionadas con la aterosclerosis, participando en todas sus etapas. La PCR causa disfunción endotelial, impide el proceso de reparación del propio endotelio y favorece la formación de la placa ateromatosa y su ruptura¹⁷⁶. Este incremento de riesgo es comparable al que aportan los FRCV clásicos. Además, el descenso de las cifras de PCR retrasa la progresión de las lesiones ateroscleróticas y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes^{156,177,178}.

Como la EII se caracteriza por una inflamación sistémica más o menos continuada, esto puede afectar a numerosos órganos, entre ellos, el aparato cardiovascular. Por un lado, el engrosamiento de la íntima carotídea observado en pacientes jóvenes con EII sugiere el desarrollo temprano de aterosclerosis¹⁷⁹. Además, la EII es un factor de riesgo para eventos trombóticos y embólicos, que normalmente ocurren en el sistema venoso profundo y vascularización pulmonar, aunque también hay casos descritos de infartos de miocardio debido a trombosis arteriales coronarias. Una de las vías tanto de la aterosclerosis como de la EII es la señalizada por el CD40¹⁴⁷, por lo que todo en su conjunto apuntan a que hubiera un factor de riesgo adicional para los pacientes con EII en comparación con la población general.

El intentar esclarecer este hecho podría ser clave, ya que en caso de demostrar una mayor incidencia de FRCV o de eventos adversos cardiovasculares en la población con EII obligaría al personal encargado de su manejo a tratar de forma más agresiva tanto la enfermedad como los FRCV subyacentes.

Fisiopatología del síndrome metabólico

El tejido adiposo, y particularmente el tejido adiposo visceral, parece tener un papel fundamental en la fisiopatología del síndrome metabólico. Se ha demostrado que este tejido adiposo no solo almacena ácidos grasos, sino que también juega un puesto clave en el balance corporal energético.

De esta manera, cuando se produce una situación de exceso en el aporte de calorías, los adipocitos se vuelven hipertróficos, lo que lleva a una obesidad central. Si esta situación se perpetúa y supera su capacidad de almacenamiento, los adipocitos entran bajo estrés oxidativo y comienzan una serie de cascadas inflamatorias y de retroalimentación positiva. Esta situación provoca unos niveles alterados de adipocinas (producidas por los adipocitos), con un aumento de los niveles de resistina, leptina, vaspina, visfatina, apelina y quemerina y el descenso de los niveles de adiponectina, zinc- α 2-glicoproteína y omentina^{139,143}. Algunas de estas hormonas tienen efectos beneficiosos y contrarrestan los cambios fisiopatológicos, sin embargo, la mayoría de ellas propician la alteración y continúan desarrollando la cascada.

Además de todo lo descrito, los adipocitos hipertróficos comienzan a secretar IL-6, TNF- α y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), que inicia la reacción inflamatoria¹⁸⁰. A consecuencia de esto, el tejido circundante comienza a reclutar monocitos y promueve la

diferenciación a macrófagos proinflamatorios (M1). Estos M1 infiltran el tejido adiposo visceral e integran sus vías metabólicas con los adipocitos (las llamadas estructuras en corona), propiciando una inflamación crónica de bajo grado. Esta población, identificada como CD-11c+ y CD206+, expresa niveles muy altos de integrinas y otras citoquinas proinflamatorias¹⁸¹. Así pues, el paciente va a desarrollar una resistencia a la insulina como consecuencia de una acumulación lipídica, lipotoxicidad, señalización inflamatoria y factores transcripcionales como el NF- κ B.

Factores comunes entre EIIc y el síndrome metabólico

Hay varios factores que son comunes entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome metabólico (Figura 8. Papel de algunas citoquinas y sus niveles en el síndrome metabólico, la EIIc y la ECV):

- **Inmunidad:** el sistema inmunológico es clave tanto en el síndrome metabólico como en la EIIc. En el síndrome metabólico, la respuesta inmunológica se desencadena por un desbalance energético y, al infiltrar los macrófagos el tejido adiposo visceral, se convierten en parte de una vía inmunológica que se perpetúa. Por otro lado, en la EIIc, tanto la inmunidad específica como la no específica contribuyen en la patogénesis (hay autoanticuerpos específicos y una respuesta aumentada a la flora intestinal).
- **Inflamación:** la inflamación crónica observada en ambos procesos es el resultado de la activación de vías comunes. Mientras que, en el síndrome metabólico, la inflamación es crónica y de una manera estable, en la EIIc el desarrollo de brotes se relaciona con mayor actividad inflamatoria.
- **Adipocinas:** la inflamación, bien en el síndrome metabólico o en la EIIc, afecta al tejido adiposo y altera la secreción de adipocina. La EIIc se asocia con altos niveles de resistina, vifastina y baja leptina^{182,183}. En la enfermedad de Crohn activa, los niveles de adiponectina bajan en comparación con los niveles observados en fases de remisión. En el síndrome metabólico, las diferencias en los niveles son más pronunciadas, dado que el tejido adiposo es clave para su desarrollo y prácticamente todos los grupos de adipocinas se expresan de forma errónea. Recientemente, se ha visto que, en ambas entidades, los niveles de omentina están disminuidos¹⁵³.

Aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares: la aterogénesis y, como resultado, las enfermedades cardiovasculares, son las complicaciones más asociadas al síndrome metabólico. Puesto que la inflamación sistémica contribuye a la aterogénesis, parecería lógico esperar un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con EIIc¹⁸⁴.

Hasta ahora, el tratamiento del síndrome metabólico se basa en contrarrestar cada aspecto de la enfermedad por separado, sin ningún tratamiento específico en conjunto. Quizá, el mejor tratamiento dirigido para el síndrome metabólico es el cambio en el estilo de vida, sin embargo, conseguir esto en la práctica clínica es muy complicado y poco práctico a largo plazo¹⁷⁴.

Dado que se ha visto que los tratamientos para la EIIc, sobre todo con fármacos anti-TNF- α ¹³⁸, producen cambios profundos en la respuesta inflamatoria y modifican algunas manifestaciones del síndrome metabólico (el perfil lipídico o las cifras de tensión arterial), las propuestas para abordajes conjuntos se están investigando.

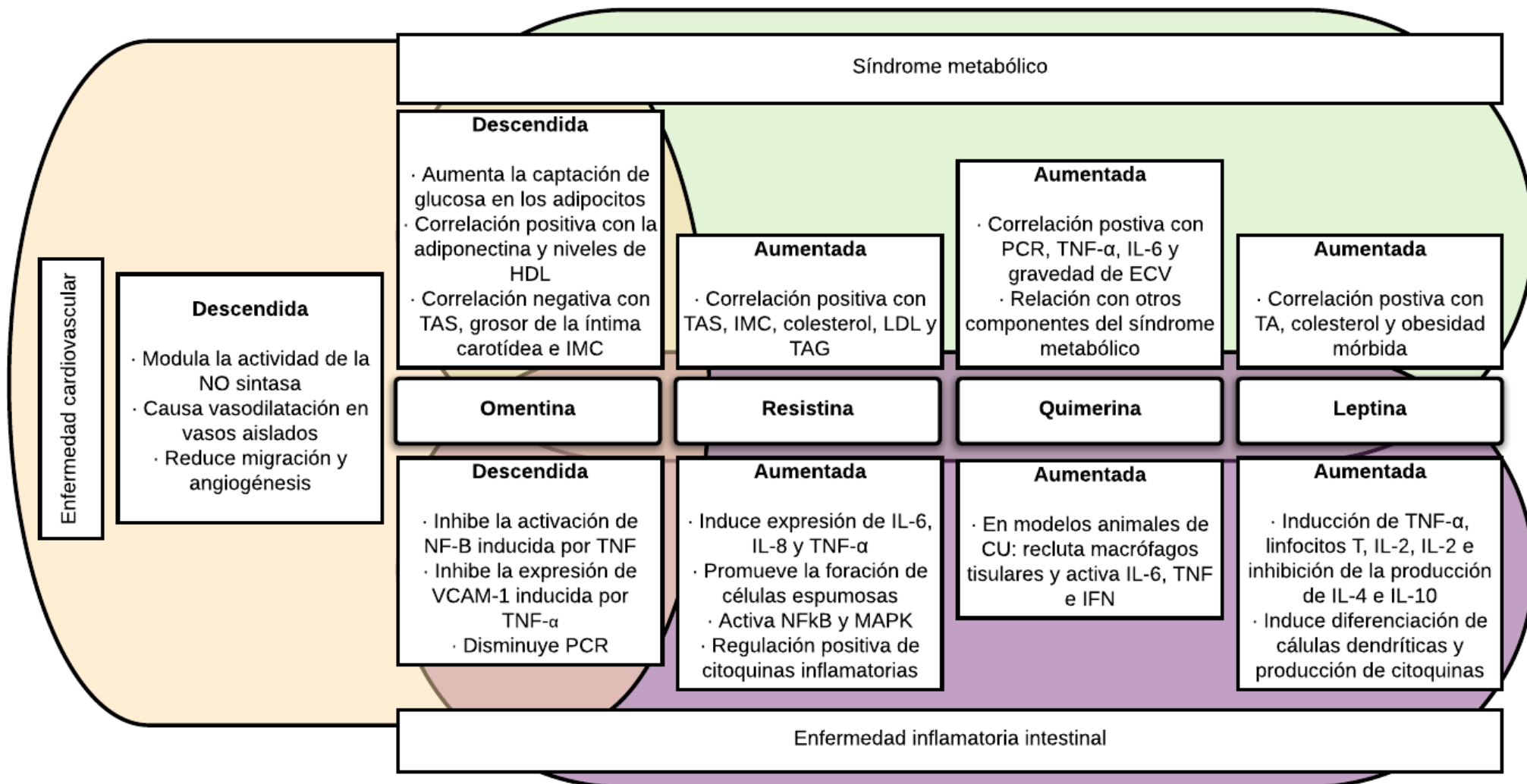


Figura 8. Papel de algunas citoquinas y sus niveles en el síndrome metabólico, la EIIC y la ECV

Disfunción endotelial y riesgo cardiovascular en EIIC

En los últimos años se ha encontrado una evidencia creciente que sugiere la participación de las células del endotelio vascular intestinal (una línea celular no inmunológica) en la patogénesis y el desarrollo de la EIIC¹⁷⁹. Los cambios provocados en la estructura y función del endotelio son producidos por una red de quimoquinas, citoquinas y factores de crecimiento inflamatorios¹⁸⁵. Se ha visto que la microvasculatura de los pacientes con EIIC muestra una disfunción endotelial endotelio-dependiente, con una vasodilatación dependiente de un descenso del óxido nítrico y de la actividad de la óxido nítrico sintasa, que produce un estado oxidante¹⁸⁶.

Por otro lado, también se sabe que el proceso de aterogénesis se inicia con una leve discontinuidad en la superficie luminal del endotelio que lleva a cambios en su función¹⁸⁷. El concepto de disfunción endotelial incluye una alteración de sus funciones, como el control del tono vascular y el tráfico leucocitario que supervisa la adhesión plaquetaria y la formación del trombo.

Se ha comprobado que hay una relación independiente entre la EIIC y la alteración de la dilatación mediada por flujo (FMD)¹⁷⁹, que es una medida no invasiva de la función endotelial validada. Dicha disfunción endotelial se ha encontrado en estadios iniciales de aterosclerosis en una cohorte del Framingham Offspring Study, así como en varias patologías inflamatorias como vasculitis sistémicas, tiroiditis de Hashimoto, psoriasis y artritis reumatoide.

Obesidad y EIIC

La epidemia de obesidad que va creciendo, sobre todo en los países más industrializados, se asocia de forma directa tanto con la aparición de eventos cardiovasculares adversos y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, así como una evolución peor de ambos grupos de patologías. Si bien clásicamente la EIIC se había asociado a bajo peso¹⁸⁸, recientemente se ha visto que se ha igualado con respecto al resto de la población, o incluso superándola en prevalencia¹⁸⁹⁻¹⁹².

La creciente adopción de la dieta occidental y las diferencias en el consumo de comida entre áreas de baja y alta incidencia, incluyendo las cantidades ingeridas, pueden ser importantes. La obesidad se asocia frecuentemente a las dietas occidentales y lleva a una hipertrofia excesiva de los adipocitos, que genera un estado proinflamatorio a través de la producción de distintas citoquinas, incluyendo IL-1 β , IL6, IL-8, TNF α y PCR¹⁴⁶. Estas citoquinas están elevadas en pacientes con EIIC, especialmente el TNF α , cuyos fármacos neutralizadores tienen un papel clave en el tratamiento. Otros estudios han sugerido que la obesidad se asocia a aumento de los marcadores inflamatorios a nivel intestinal y de la permeabilidad intestinal¹⁹³, ambos hechos claves en la EIIC y que hay grupos que la toman como teoría etiopatogénica entre la obesidad y EIIC (la exposición continuada del intestino a sustancias tóxicas y la translocación bacteriana podrían desencadenar la enfermedad intestinal, Figura 9).

Un estudio europeo mostró que no había asociación con el desarrollo de EIIC¹⁹⁴, pero otro estadounidense encontró que los pacientes obesos tenían más riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn¹⁸⁸.

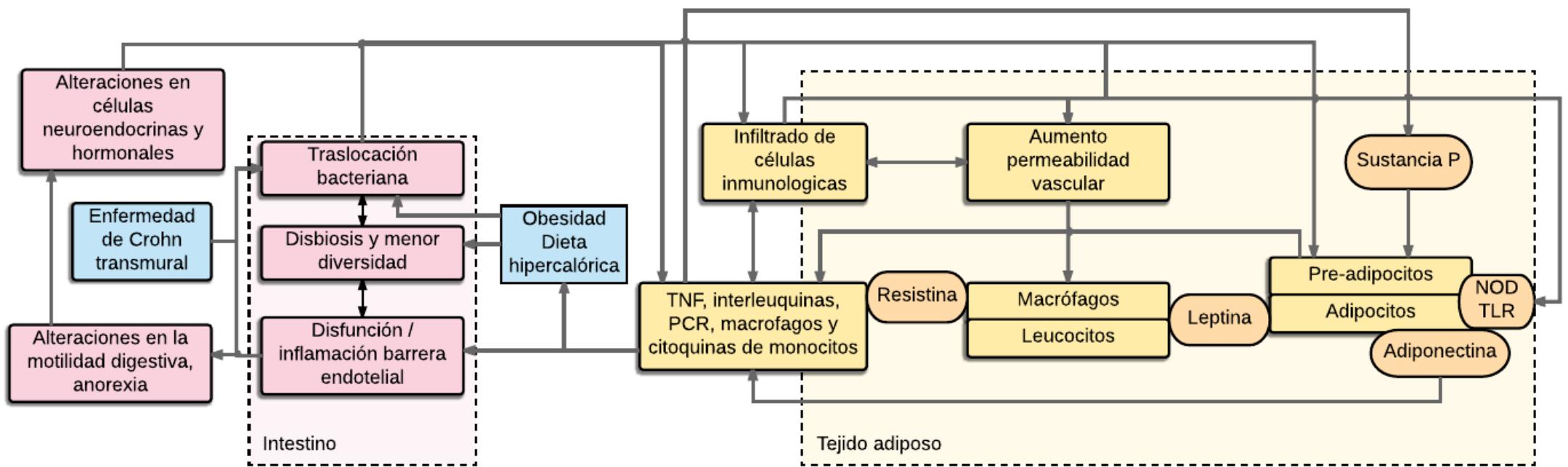


Figura 9. Interacción intestino y tejido adiposo; obesidad y EII^C¹⁸⁹.

Se han asociado los valores altos de IMC con peor calidad de vida (obesidad grado II y III, en comparación con normal o bajo peso). También hay diferencias entre los niveles de PCR en función del IMC, siendo mayor en aquellos con obesidad grado III¹⁹⁵. Como grupo poblacional, las mujeres mayores tienen más probabilidad de padecer algún grado de obesidad. Del mismo modo, la obesidad se ha relacionado con la pérdida de respuesta temprana a infliximab. Curiosamente, los pacientes con sobrepeso presentaban las mejores puntuaciones en los test de calidad de vida¹⁹⁶.

En otro estudio, sus datos sugieren que la aparición de EIC en los pacientes obesos es más tardía y se asociaba a antecedentes familiares de EIC¹⁹⁷. Así mismo, los pacientes con sobrepeso y obesidad necesitaron menos tratamiento con antibióticos, corticoides o fármacos anti-TNF (una vez iniciado el anti-TNF, los pacientes obesos tienen más probabilidad de tener que aumentar dosis del fármaco para continuar con la respuesta), con menores tasas de cirugías y hospitalizaciones, siendo las diferencias mayores en enfermedad de Crohn. Los investigadores postulan dos posibles causas para estos hallazgos, por un lado, que la obesidad haga que la EIC sea más leve y, por otro, que el presentar un IMC bajo sea consecuencia de una enfermedad no controlada (por lo tanto, más probable que evolucione).

Comparación del riesgo cardiovascular en otras enfermedades autoinmunes sistémicas y en la EIC

Si bien la asociación de riesgo cardiovascular con la EIC es controvertida, con datos a favor y en contra de esta hipótesis, la relación entre riesgo cardiovascular y otras enfermedades autoinmunes sistémicas está demostrada.

En el caso de la artritis reumatoide, el incremento del riesgo cardiovascular no se puede explicar completamente por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Como se ha referido, las citoquinas proinflamatorias y el estado de inflamación sistémica juegan un rol crucial en la aterosclerosis acelerada y provocando los eventos cardiovasculares.

En comparación con enfermos de artritis reumatoide, los pacientes con EIC presentan unos valores elevados de muchos parámetros inflamatorios séricos y del factor de von Willebrand, pero en rango similar a los de artritis, exceptuando la PCR, que es más baja. Además, los FRCV son más prevalentes en los pacientes con artritis reumatoide. Del mismo modo, en ambas patologías, la presencia de estos FRCV se asocia con la elevación de marcadores inflamatorios. Así pues, el hecho de que los pacientes con artritis reumatoide tengan mayores eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular puede deberse a que ya de base, tienen más FRCV y, por otro lado, a unos valores de PCR más elevados en comparación con los afectados por EIC⁷⁸.

Otros estudios han demostrado que los pacientes con lupus eritematoso sistémico^{155,201}, síndrome de Sjögren²⁰², esclerosis sistémica o psoriasis presentan mayor riesgo de tener enfermedades cardiovasculares de forma prematura. Especialmente alarmante es el caso de mujeres jóvenes con lupus eritematoso sistémico, que presentan prácticamente 50 veces más riesgo de padecer dicha patología cardiovascular²⁰³. Esta alta incidencia de enfermedades cardiovasculares no parece que se explique por la presencia de los FRCV clásicos, por lo que también se postula que la inflamación subyacente como la responsable.

También hay estudios que apuntan a una peor recuperación de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas cuando se ven sometidos a un cateterismo cardiaco tras un evento isquémico, produciéndose nuevos infartos de miocardio y necesidad de repetir cateterismos. Sin embargo, esto no se ha demostrado hasta la fecha en pacientes con EIC²⁰⁴.

Si hay diferencia entre las moléculas implicadas en distintas enfermedades inflamatorias y los niveles de estas, su participación en el proceso de aterosclerosis, así como la obtención de

unos marcadores de disfunción endotelial útiles en este contexto, es un tema con mucha investigación básica y clínica por delante.

Relación entre EIIC y riesgo cardiovascular

Hasta ahora no hay una evidencia clara de que los pacientes con EIIC tengan más riesgos de tener eventos adversos cardiovasculares y, por extensión, mayor mortalidad cardiovascular, al menos de forma global²⁰⁵. Hay estudios que refieren mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares, mientras que otros equiparan el riesgo con el de la población general²⁰⁶.

Es importante incidir en la limitación de la mayoría de los estudios publicados, sobre todo en cuanto al tamaño muestral y el tiempo de seguimiento, lo que puede afectar a los resultados obtenidos²⁰⁵.

Por otro lado, como se ha indicado previamente, la EIIC es una enfermedad muy heterogénea y probablemente los mecanismos implicados en unos pacientes sean diferentes a los de otros. De esta forma, si en unos pacientes el riesgo cardiovascular estuviera elevado, mientras que, en otros disminuido, al analizarlos globalmente, no se hallarían diferencias. En cuanto a los estudios de mortalidad, puede producirse un falso negativo, ya que si, a pesar de tener eventos cardiovasculares, no mueren de éstos (por ejemplo, por ser más jóvenes), no se habrían registrado. Por último, dado que la EIIC afecta a personas jóvenes, pudiera ser que, con tiempos de seguimiento cortos no se pudieran identificar los eventos cardiovasculares (necesitarían más tiempo para aparecer)²⁰⁷⁻²¹².

Esta ausencia de relación en estudios clásicos entre EIIC y FRCV podría explicarse también por la tendencia observada en algunos pacientes con EIIC a presentar bajo IMC y perfil lipídico³⁵, que podría contrarrestar el efecto negativo de la inflamación. También, el seguimiento de los pacientes con EIIC y la formación médica puede hacer que se reconozcan antes los FRCV y se inicie un tratamiento eficaz, que disminuya el riesgo. En el caso de la colitis ulcerosa, la menor prevalencia de fumadores se podría asociar con una menor incidencia de eventos cardiovasculares. Por último, también puede ser posible que la inflamación en la EIIC no produjera aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares²¹³.

En un meta-análisis reciente, se analizan de forma individualizada los estudios disponibles hasta la fecha sobre eventos tromboembólicos y mortalidad cardiovascular, con los siguientes resultados²¹⁴:

- **Tomboembolismo venoso:** El riesgo de presentar tromboembolismo venoso está aumentado en un 96% en comparación con la población general, tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios, presentando estos últimos aún mayor riesgo. Esto se puede explicar por el uso cada vez más sistemático de las HBPM en pacientes hospitalizados.
- **Trombosis venosa profunda:** Existe un aumento del riesgo (RR 2.42; IC 95%, 1.95-3.28) de presentarlos, independientemente de la EIIC que tenga el paciente.
- **Tromboembolismo arterial:** De forma global, no parece existir un aumento del riesgo de trombosis arterial en los pacientes con EIIC. Tampoco parece haber mayor riesgo en función de la EIIC diagnosticada. No obstante, si se excluyen los estudios de pacientes hospitalizados, se encuentra un modesto aumento del riesgo (RR 1.28; IC 95%, 1.16-1.42).
- **Cardiopatía isquémica:** En conjunto, no existiría un riesgo mayor de padecer cardiopatía isquémica. Sin embargo, en algunos de los estudios analizados, que solo incluían pacientes con EIIC, el riesgo de cardiopatía isquémica estaba

aumentado (RR 1.35; IC 95%, 1.19-1.52). Este riesgo no se demostró en pacientes hospitalizados, independientemente del tipo de EIIC.

- **Accidente cerebrovascular:** No se encontraron diferencias del riesgo con respecto a los controles poblacionales.
- **Enfermedad arterial periférica:** El riesgo de padecer enfermedad arterial periférica parece ser equiparable al de la población general.
- **Isquemia mesentérica:** Se evidenció un aumento del riesgo importante (RR 3.46; IC 95%, 1.78-6.74) de presentar isquemia mesentérica en los pacientes con EIIC.
- **Mortalidad cardiovascular:** No se encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad cardiovascular, en comparación con el resto de la población, ni para enfermedad de Crohn, ni para colitis ulcerosa.

De nuevo, los autores hacen referencia a la menor incidencia de FRCV clásicos en estos grupos de pacientes, sugiriendo que podría ser la inflamación crónica el factor responsable del desarrollo de estos eventos²¹⁵. Por otro lado, vuelven a señalar que la población con EIIC suele ser más joven en comparación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas (sobre todo en comparación con artritis reumatoide), por lo que esto también puede influir a la hora de analizar a los pacientes.

Poco antes de este análisis, otro meta-análisis, en este caso incluyendo a pacientes con EIIC en brote (o activa, definiéndose como evidencia clínica de inflamación), concluyendo que los pacientes en brote presentaban mayor riesgo de cardiopatía isquémica, ACV y muerte por causa cardiovascular. Los autores postulan que este incremento de riesgo sea debido a la presencia de inflamación sistémica, que provocaría la aterotrombosis, siendo el riesgo mayor en la enfermedad de Crohn, con respecto a colitis ulcerosa. También concluyen que el riesgo de cardiopatía isquémica y ACV es prácticamente idéntico al de la población general en periodos sin actividad inflamatoria^{208-210,216}.

Estos datos aparentemente contradictorios se pueden explicar, además de por los factores etiopatogénicos referidos al principio de este apartado, por las diferencias entre los pacientes de unos estudios a otros. Los primeros estudios poblacionales^{205,217} que investigaban esta posible relación, donde se concluía que no había mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares, analizaban pacientes que se habían manejado de una forma muy distinta a como se hace actualmente, sobre todo en cuanto al uso de fármacos biológicos (que tienen efectos antiinflamatorios muy potentes a nivel sistémico), lo que hace que la historia natural de la enfermedad fuera distinta y que estas conclusiones puedan no ser aplicables a otros grupos de pacientes.

Objetivos

- Estudiar las características de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal de los pacientes en seguimiento en la consulta de Digestivo del área de salud de Plasencia.
- Estudiar los factores epidemiológicos de los pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal en relación con sus factores de riesgo cardiovascular y, si los hubiera, de eventos cardiovasculares.
- Relacionar los distintos factores epidemiológicos que se han asociado con los eventos cardiovasculares en los pacientes de nuestra muestra
- Identificar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares en nuestra muestra de pacientes.
- Intentar relacionar la prevalencia de dichos factores de riesgo con el tipo de enfermedad intestinal, su patrón o el tratamiento que reciben para ella.
- Evaluar el control de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos en nuestra muestra.
- Estudiar la calidad de vida de los pacientes con EIIC en nuestra área y su relación con el tipo de enfermedad o el tratamiento recibido.
- Investigar si los FRCV influyen en la calidad de vida de los pacientes con EIIC.

Material y método

Tipo de estudio: estudio trasversal, descriptivo.

Población: pacientes del área de salud de Plasencia en seguimiento en la consulta monográfica de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Virgen del Puerto (Plasencia) durante los meses de noviembre 2017 a julio 2018.

Muestra: los sujetos incluidos fueron seleccionados a través de un método no probabilístico de conveniencia. La muestra estuvo constituida por los pacientes del área de salud de Plasencia, que acudieron a la consulta monográfica de enfermedad inflamatoria intestinal y que, tras explicar los objetivos y los métodos del estudio, quisieron participar voluntariamente. Finalmente se incluyeron 148 pacientes.

Criterios de inclusión:

- Acudir a la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Virgen del Puerto.
- Estar diagnosticado de una enfermedad inflamatoria intestinal según criterios de Lennard Jones (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)
- Aceptar participar de forma voluntaria en el estudio
- Firmar el consentimiento informado
- Disponer de la mayor parte de los valores analíticos en controles recientes (1-6 meses previos a la consulta)

Criterios de exclusión:

- Rechazo a participar en el estudio
- No registro de cifras de tensión arterial sistólica o diastólica, peso o talla.
- Seguimiento irregular en consulta, definido como no asistencia a más de 1/3 de las consultas programadas.
- Mala adhesión al tratamiento, reconocida por el paciente o a través de la dispensación hospitalaria o receta electrónica.

Variables estudiadas

Datos sociodemográficos	Edad
	Sexo
	Estado civil
	Nivel de estudios
Antecedentes personales	Diagnóstico de hipertensión arterial, o tratamiento activo específico para hipertensión arterial
	Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2, o estar en tratamiento activo específico para cualquiera de ellas
	Accidente cerebrovascular agudo
	Enfermedad tromboembólica
	Cardiopatía isquémica
	Diagnóstico de hipotiroidismo o estar en tratamiento activo para ello
	Insuficiencia renal crónica
	Esteatosis hepática
Tabaquismo activo (número de cigarrillos / día) o previo	

	Profesional a cargo del seguimiento de los factores de riesgo cardiovascular
	Otras enfermedades autoinflamatorias
Antecedentes familiares (familiares de primer grado -padres, hermanos o hijos-) con diagnóstico	Enfermedad cardiovascular
	Hipertensión arterial
	Diabetes mellitus tipo 1 o 2
	Dislipemia
Clasificación y estadio de la enfermedad inflamatoria intestinal	Clasificación de Montreal y CDAI (en pacientes con enfermedad de Crohn)
	Clasificación de Montreal e índice de Truelove-Witts (colitis ulcerosa)
	Número de brotes
	Brotos último año
	Gravedad último brote
	Número de cirugías
	Tipo de cirugía
	Motivo de cirugía (diagnóstica o complicación posterior)
	Tratamiento actual y previo
	Manifestaciones extraintestinales
Parámetros fisiológicos	Tensión arterial sistólica
	Tensión arterial diastólica
	Frecuencia cardíaca
	Peso
	Talla
	Índice de masa corporal
Parámetros de laboratorio	Hemoglobina
	Volumen corpuscular medio
	Plaquetas
	Velocidad de sedimentación globular
	Fibrinógeno
	Glucosa
	Ácido úrico
	Albúmina
	Colesterol total, colesterol HDL y LDL
	Triglicéridos
	Hierro, ferritina y transferrina
	Proteína C reactiva
	Vitamina D
	Calprotectina fecal
Parámetros de calidad de vida	Puntuación CCVEIIC9
	Puntuación WHOQOL-BREF y subescalas
Cálculo del riesgo cardiovascular	Sistema REGICOR

Tabla 30. Variables estudiadas

Procedimiento

Antes de iniciar el estudio se confeccionó un protocolo de evaluación que estaba compuesto por:

- Hoja informativa y consentimiento informado

- Hoja de recogida de variables fisiológicas (frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica, peso y talla), estatus de fumador y antecedentes personales y familiares de FRCV y eventos cardiovasculares.
- Cuestionario CDAI en aquellos pacientes que padecieran enfermedad de Crohn (página 84).
- Cuestionario de actividad en colitis ulcerosa en aquellos pacientes que padecieran colitis ulcerosa (página 85).
- Cuestionario CCVEII9 (página 86).
- Cuestionario WHOQOL-BREF (página 88).

Esquema del procedimiento

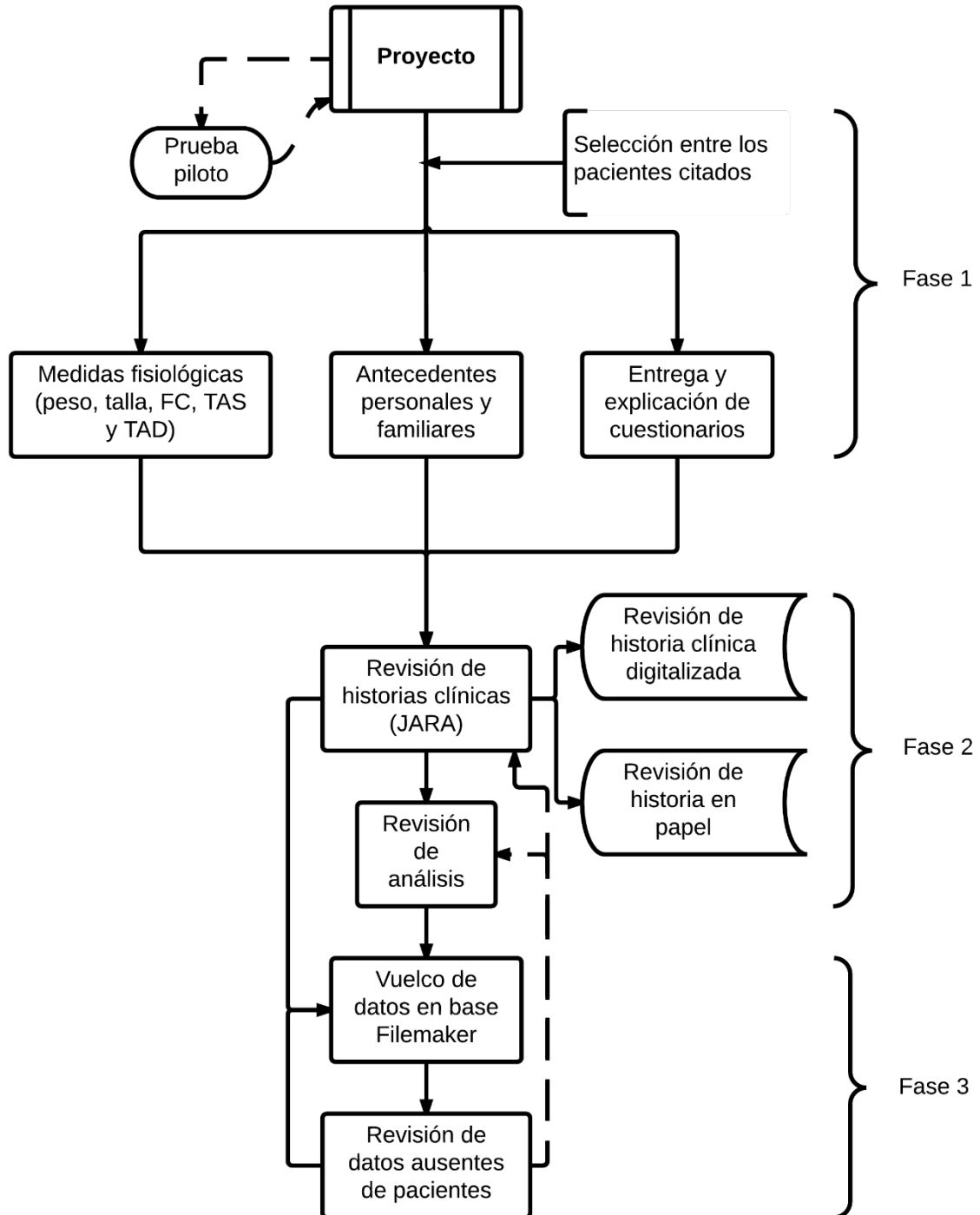


Figura 10. Esquema de las fases del estudio

Prueba piloto

Con el objetivo de valorar la viabilidad de la investigación y los posibles problemas que pudieran surgir, se realizó una prueba piloto con 15 pacientes. A todos estos pacientes se les explicó el proyecto, así como las variables fisiológicas que se pretendían recoger y se les hizo entrega de los cuestionarios.

Tras devolver los cuestionarios, se les preguntó acerca de los mismos: si habían tenido dificultades para su comprensión y si les había resultado complicado completarlos. Con sus respuestas, se modificaron y se corrigieron las partes que se consideraron convenientes.

También se valoró las deficiencias de las hojas de recogida de datos en cuanto a antecedentes y sobre la enfermedad inflamatoria intestinal, así como los ítems de la base de datos, corrigiéndose o ampliándose los que fueron necesarios.

Fase 1

Previamente al día de la consulta, se revisaban las historias clínicas de los pacientes citados para preparar los cuestionarios a entregar. Así pues, se evaluaba si los pacientes cumplían los criterios de Lennard-Jones⁴⁸ y se confeccionaban los cuestionarios con los índices de actividad de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Una vez que el paciente aceptaba participar en el estudio, se recogían las medidas fisiológicas (tensión arterial, frecuencia cardiaca, peso y talla) y se realizaba una entrevista sobre los factores de riesgo cardiovasculares personales y familiares y el hábito tabáquico. Después, se explicaban individualmente cada cuestionario y la forma de rellenarlos. Por último, se les acompañaba hacia la otra consulta para su cumplimentación.

Fase 2

La fase 2 comenzaba una vez que se habían registrado las medidas fisiológicas del paciente y entregados los cuestionarios. Se procedió a recoger los datos sobre la enfermedad inflamatoria intestinal, el resto de los antecedentes personales y el tratamiento actual de cada paciente.

Por último, se recogieron los valores analíticos requeridos revisando el sistema informático centralizado.

Fase 3

Se confeccionó una base de datos con el programa FileMaker®, que recogía todas las variables a estudio, para facilitar la entrada de los datos recogidos y poder hacer los cambios pertinentes que fueran necesarios. Al introducir los datos recogidos previamente en la base de datos, hubo casos en que faltaban al menos uno de ellos. En estos, se volvió a revisar la historia clínica o los análisis según procediera para rellenar, si fuera posible, los datos ausentes.

Instrumentos y técnicas de valoración

Hoja de recogida de antecedentes y variables fisiológicas

Esta hoja se rellenaba exclusivamente por el único médico responsable de la consulta, lo que disminuye la variabilidad en la recogida de datos y clasificación de estos. Además, de esta forma, se podía explicar qué patologías se estaban recogiendo de forma específica y se aseguraba que las medidas fisiológicas se tomaban según el protocolo establecido.

En esta hoja de recogida se anotaron los siguientes datos:

- Antecedentes personales de:
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes mellitus tipo 1 o 2
 - Dislipemia
 - Evento cardiovascular
 - Enfermedad cerebrovascular aguda
- Antecedentes en familiares de primer grado de:
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes mellitus tipo 1 o 2
 - Dislipemia
 - Evento cardiovascular
 - Enfermedad cerebrovascular aguda
- Estatus de fumador
 - Fumador activo
 - Número de cigarrillos al día
 - Exfumador
 - No fumador
- Variables fisiológicas
 - Peso
 - Talla
 - Índice de masa corporal
 - Frecuencia cardíaca
 - Tensión arterial sistólica y diastólica

Cuestionarios entregados

Se transcribieron los índices más usados para valorar la actividad clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal y la calidad de vida para mostrarlos en forma de cuestionario y que fuera fácil de rellenar.

Los pacientes rellenaron el cuestionario tras la consulta, en otra adyacente a la de enfermedad inflamatoria intestinal, con la presencia del acompañante que hubiera estado en la consulta. En caso de dudas, consultaban con la enfermera presente en la consulta o, en su caso, con el médico.

Si por falta de tiempo no pudiera ser rellenado inmediatamente tras la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal, se les ofreció la posibilidad de rellenarlo de forma ambulatoria y devolverlo cuando les fuera posible. Por problemas logísticos y para garantizar la protección de datos, no se les ofreció la posibilidad de enviarlos por correo postal ni electrónico.

En ningún caso ni el médico ni la enfermera de la consulta rellenaron el cuestionario.

Índice de actividad de la enfermedad de Crohn

El índice de actividad de la enfermedad de Crohn²¹⁸ fue diseñado y validado en 1975 por el National Cooperative Crohn's Disease Study Group y es el índice más usado en ensayos clínicos y el resto literatura científica para valorar la actividad inflamatoria de los pacientes con enfermedad de Crohn.

Consta de 18 variables predictoras que, por una ecuación de regresión múltiple, se simplifica numéricamente en 8 variables, cada una ponderada, que se muestran en la tabla 31.

Variable clínica o de laboratorio	Factor corrector
Numero de heces líquidas o blandas diarias en los últimos 7 días	x2
Dolor abdominal	x5
Estado general (de 0 a 4)	x7
Complicaciones asociadas	x20
Toma de antidiarreicos u opiáceos para la diarrea	x30
Presencia de masa abdominal (0-3)	x10
Hematocrito (<0,47 en hombre y <0,42 en mujeres)	x6
Desviación del peso normal (%)	x1
<p>Así, en función de la puntuación obtenida, se clasificarán:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisión: ≤ 150 puntos • Actividad leve: 151-219 puntos • Actividad moderada: 220-450 puntos • Actividad grave: > 450 puntos 	

Tabla 31. Ponderación de los distintos apartados del índice de actividad de la enfermedad de Crohn y clasificación según la puntuación

Las ventajas que aporta este índice es que es el índice clínico que se usa con más frecuencia, por lo que se podría considerar como el “patrón oro”. También ha sido validado en numerosos ensayos clínicos y se ha evaluado su eficacia para asesorar, además de actividad aguda, la eficacia del tratamiento, entre otros. Valora aspectos importantes de la enfermedad como es la diarrea y el dolor abdominal (que es la principal queja que presentan los pacientes en brote) y pone en valor alguna de las manifestaciones extraintestinales que asocia. Además, introduce en la ecuación el “estado general” (si bien con un factor de ponderación relativamente bajo), una variable sobre calidad de vida que es básica a la hora de evaluar a estos pacientes.

No obstante, también presenta algunas desventajas, como es la necesidad de realizar una exploración física, tener unos análisis recientes y una báscula. También se necesita algún instrumento para su cálculo (ya hay aplicaciones móviles y en la web que facilitan la tarea). Por otro lado, pacientes cuyos síntomas principales sean los asociados a la enfermedad perianal pueden arrojar puntuaciones bajas en este índice a pesar de tener actividad. Como cualquier índice clínico, la subjetividad juega un papel importante y la percepción de la enfermedad puede hacer contestar con valores mayores que reflejen una falsa mayor puntuación. Tampoco incluye variables más usadas para medir la actividad inflamatoria como son la VSG, PCR o más recientemente, la calprotectina fecal.

Para este estudio, se usó una calculadora electrónica disponible en: http://www.qxmd.com/calculate/calculator_337/crohn-s-disease-activity-index-cdai (también se usó su versión de la aplicación móvil, por facilidad de manejo, <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.qxmd.calculate&hl=en>)

Índice de actividad en colitis ulcerosa

El índice de Truelove y Witts es, con seguridad, el índice clínico de actividad más usado en los trabajos publicados sobre colitis ulcerosa²¹⁹. Se describió originalmente en 1955 como parte de un estudio sobre la eficacia de la prednisona oral en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa. A pesar de ser el más usado, ni este índice, ni ningún otro está universalmente aceptado como el estándar para medir la actividad de la colitis ulcerosa.

La principal ventaja que aporta el índice de Truelove y Witts, además de su uso extendido, es su simplicidad. En su versión modificada presenta 9 variables, cada una de ellas tabulada con una puntuación de 1 punto (más leve) a 3 puntos (más grave). Este índice incluye

variables clínicas (número de deposiciones, presencia de sangre en las heces), de laboratorio (hemoglobina, albúmina, VSG, leucocitos y potasio) y variables fisiológicas (fiebre y frecuencia cardíaca). Estas variables y su puntuación se exponen en la Tabla 32. Es un índice que tiene una fácil aplicación en la consulta y también permite ver la evolución del paciente con los cambios de tratamiento y el tiempo.

Refleja con bastante fiabilidad la actividad inflamatoria de un paciente con colitis ulcerosa, sobre todo aquellos que presentan una afectación colónica extensa (Montreal S3) aunque puede infravalorar la actividad de las formas menos extensas de colitis (que generalmente no acuden con tanta diarrea o alteraciones analíticas).

Puntuación		3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones		> 6	4 - 6	< 4
Sangre en las deposiciones		++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)	Hombre	<10	10 - 14	>14
	Mujer	<10	10 - 12	>12
Albúmina (g/l)		<30	30 - 32	>32
Fiebre (° C)		>38	37 - 38	<37
Taquicardia		>100	80 - 100	<80
VSG		>30	15 - 30	<15
Leucocitos (x 1000 mg/dl)		>13	10 - 13	<10
Potasio		<3	3-3.8	>3.8
Tras la suma de los nueve parámetros se obtendrá una puntuación que corresponderá a:				
<ul style="list-style-type: none"> • Inactivo: < 11 • Brote leve: 11-15 • Brote moderado: 16-21 • Brote grave: 22-27 				

Tabla 32. Variables del índice de Truelove-Witts, con la clasificación según el resultado obtenido

Cuestionario de calidad de vida CCVEII-9

El cuestionario CCVEII-9²²⁰ es específico para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, se validó en la tesis doctoral de MJ Alcalá en 2003, y ha sustituido a la anterior versión de CCVEII-36²²¹.

La reducción del número de preguntas (de 36 a 9) permite que sea un instrumento útil en la práctica clínica a la vez que permite evaluar las mismas áreas de la calidad de vida que evaluaba el modelo anterior. Esta reducción del número de cuestiones fue obtenida mediante un análisis de Rasch y ha mostrado su validez de forma prospectiva en estudios sobre calidad de vida en comparación con el modelo de 36 preguntas. Se seleccionaron las preguntas que predecían con mayor exactitud el total de la puntuación, evitando el resto.

Con este instrumento, se puede evaluar los distintos aspectos de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo las dimensiones emocional, social, sistémica e intestinal. Además, este cuestionario es válido tanto para pacientes con enfermedad de Crohn como de colitis ulcerosa. A diferencia de otros índices utilizados, éste se centra en factores sociales o emocionales que impactan más en la calidad de vida del paciente que los propios síntomas físicos.

En alguna de las preguntas la respuesta que se solicita al paciente es en comparación con lo que esta persona consideraría normal o aceptable. Por esto, también sirve para ver la evolución de la calidad de vida en las últimas semanas.

El cuestionario CCVEII-9 presenta 9 preguntas de opción única, puntuadas del 1 al 7, teniendo todas ellas el mismo valor final. El test se debe rellenar completamente para que el resultado sea válido. Una vez completo, se suman las puntuaciones de cada ítem y el total (que abarca desde 9 puntos hasta 63) se transforma en una escala porcentual a través de una tabla determinada (tabla 33).

Su simplicidad, reproducibilidad y concordancia con otros índices establecidos en la enfermedad de Crohn hace que en la página web de GETECCU ofrezcan este cuestionario como el único en lo que se refiere a calidad de vida (bajo el epígrafe “Índices de actividad EII: hemos recopilado los índices de actividad y cuestionarios de calidad de vida universalmente reconocidos, para ponerlos a tu disposición”).

Tabla de transformación de puntuación para el cuestionario reducido CCVEII-9				
Directa (suma de ítems)	Final (puntuación %)	Directa (suma de ítems)	Final (puntuación %)	
63	100	35	55,4	
62	93,1	34	54,8	
61	86,3	33	54,2	
60	82,3	32	53,5	
59	79,4	31	52,9	
58	77,1	30	52,2	
57	75,2	29	51,6	
56	73,6	28	50,9	
55	72,1	27	50,2	
54	70,8	26	49,5	
53	69,6	25	48,7	
52	68,5	24	48	
51	67,5	23	47,2	
50	66,5	22	46,3	
49	65,6	21	45,4	
48	64,7	20	44,4	
47	63,9	19	43,3	
46	63,1	18	42	
45	62,3	17	40,6	
44	61,5	16	38,9	
43	60,8	15	36,7	
42	60,1	14	34	
41	59,4	13	30,3	
40	58,7	12	25,1	
39	58	11	18,2	
38	57,4	10	8,3	
37	56,7	9	0	
36	56,1			

Tabla 33. Conversión de la puntuación obtenida en el cuestionario CCVEII-9

Como inconveniente, el hecho de estar tan simplificado puede hacer que los aspectos que se valoran no sean los adecuados en todos los pacientes, obteniendo puntuaciones mayores

en algunos de ellos, aun presentando una alteración significativa de su calidad de vida con respecto a la enfermedad.

Cuestionario de calidad de vida WHOQOL-BREF

El cuestionario sobre calidad de vida WHOQOL-BREF²²² se diseñó por la organización mundial de la salud a partir del WHOQOL-100²²³. El WHOQOL-100 permite una evaluación detallada de cada aspecto en relación a la calidad de vida. Sin embargo, el WHOQOL-100 puede ser demasiado largo para el uso cotidiano, dado que tiene cien preguntas. La versión reducida contiene un total de 26 preguntas que incluyen la evaluación de estos 24 aspectos de la calidad de vida y además dos preguntas sobre la valoración global de la calidad de vida y la valoración general de la salud.

Dada la validación que ha tenido, el cuestionario puede ser usado en ambos sexos, con una edad amplia y tanto en personas teóricamente sanas como enfermas y proporciona información de la calidad de vida con una medición puntual, y también en la misma si se realiza tras algún tipo de intervención. El hecho de que haya sido validado en población española implica que los resultados que arroja son válidos para los pacientes en los que se va a aplicar y permite compararlo con otras poblaciones tanto españolas como del entorno geográfico.

Como evalúa de forma independiente las cuatro áreas (mostradas en la tabla 34), permite el manejo específico de alguna de ellas si estuviera deteriorada de forma importante con respecto al resto.

Dominios del cuestionario WHOQOL-BREF	
Salud física	Actividades de la vida diaria
	Dependencia de fármacos y cuidados médicos
	Energía y cansancio
	Movilidad
	Dolor y disconfort
	Sueño y descanso
	Capacidad de trabajo
Psicológico	Imagen y apariencia corporal
	Sentimientos negativos
	Sentimientos positivos
	Autoestima
	Espiritualidad, religión y creencias personales
	Pensamiento, aprendizaje, memoria y concentración
Relaciones sociales	Relaciones personales
	Soporte social
	Actividad sexual
Ambiente	Recursos económicos
	Libertad y seguridad física
	Acceso y calidad del sistema sanitario y social
	Ambiente en el hogar
	Oportunidades para aprender y adquirir capacidades
	Participación y oportunidades de ocio
	Entorno físico (contaminación, ruido, tráfico y clima)
	Trasporte

Tabla 34. Dominios que se evalúan en el WHOQOL-BREF

Además de los cuatro aspectos de la calidad de vida, las dos preguntas generales (sobre la calidad de vida general y sobre la salud global) se deben analizar de forma separada. La puntuación en cada dominio muestra la percepción individual en dicho dominio. La puntuación se relaciona directamente con la calidad de vida (a mayor puntuación, mayor calidad de vida). Hay dos formas de mostrar la puntuación, por un lado, se puede transformar la puntuación de cada dominio en un rango de 4 a 20, que sería equiparable al de WHOQOL-100. Por otro lado, se puede calcular la puntuación de cada dominio en escala de 0 a 100 y posteriormente realizar la media para el cálculo global. Este último método fue el que se eligió para este estudio. Las equivalencias de la conversión se exponen en las tablas 35 y 36.

Si más de un 20% de las preguntas (es decir, 5), no han sido contestadas, el test no se considera válido. Del mismo modo, si en un dominio no se han contestado más de 2 preguntas, no se debe considerar para el análisis.

Dominio 1			Dominio 2		
Puntuación obtenida	Puntuación trasformada		Puntuación obtenida	Puntuación trasformada	
	4-20	0-100		4-20	0-100
7	4	0	6	4	0
8	5	6	7	5	6
9	5	6	8	5	6
10	6	13	9	6	13
11	6	13	10	7	19
12	7	19	11	7	19
13	7	19	12	8	25
14	8	25	13	9	31
15	9	31	14	9	31
16	9	31	15	10	38
17	10	38	16	11	44
18	10	38	17	11	44
19	11	44	18	12	50
20	11	44	19	13	56
21	12	50	20	13	56
22	13	56	21	14	63
23	13	56	22	15	69
24	14	63	23	15	69
25	14	63	24	16	75
26	15	69	25	17	81
27	15	69	26	17	81
28	16	75	27	18	88
29	17	81	28	19	94
30	17	81	29	19	94
31	18	88	30	20	100
32	18	88			
33	19	94			
34	19	94			
35	20	100			

Tabla 35. Ajuste de las puntuaciones obtenidas en los dominios del WHOQOL-BREF (primera parte)

Dominio 3			Dominio 4		
Puntuación obtenida	Puntuación trasformada		Puntuación obtenida	Puntuación trasformada	
	4-20	0-100		4-20	0-100
3	4	0	8	4	0
4	5	6	9	5	6
5	7	19	10	5	6
6	8	25	11	6	13
7	9	31	12	6	13
8	11	44	13	7	19
9	12	50	14	7	19
10	13	56	15	8	25
11	15	69	16	8	25
12	16	75	17	9	31
13	17	81	18	9	31
14	19	94	19	10	38
15	20	100	20	10	38
			21	11	44
			22	11	44
			23	12	50
			24	12	50
			25	13	56
			26	13	56
			27	14	63
			28	14	63
			29	15	69
			30	15	69
			31	16	75
			32	16	75
			33	17	81
			34	17	81
			35	18	88
			36	18	88
			37	19	94
			38	19	94
			39	20	100
			40	20	100

Tabla 36. Ajuste de las puntuaciones obtenidas en los dominios del WHOQOL-BREF (segunda parte)

Para su correcta puntuación, hay que recodificar algunas preguntas en negativo, como son las preguntas 3, 4 y 26.

Instrumentos y protocolos usados para la medida de variables fisiológicas

Báscula y tallímetro seca 703.

La recogida de los datos correspondientes al peso y la altura de los pacientes se realizó con la báscula y tallímetro seca 703. Este aparato se encuentra en la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia (Cáceres).

10.DATOS TÉCNICOS



Datos técnicos seca 703	
Dimensiones <ul style="list-style-type: none"> • Fondo • Ancho • Alto 	520 mm 360 mm 930 mm
Peso propio	17 kg
Margen de temperatura	+10° C hasta +40°C
Altura de los números	25 mm
Suministro de corriente	Pilas Equipo de alimentación (opcional)
Consumo de electricidad <ul style="list-style-type: none"> • con el módulo inalámbrico desactivado • con el módulo inalámbrico activado 	aprox. 32 mA aprox. 50 mA
Duración máxima con pilas <ul style="list-style-type: none"> • con el módulo inalámbrico desactivado • con el módulo inalámbrico activado 	aprox. 5.600 minutos Equipo de alimentación recomendado
EN 60 601-1: <ul style="list-style-type: none"> • aparato con aislamiento de protección, clase de protección II: • aparato electromédico, tipo B: 	 
Carga máxima <ul style="list-style-type: none"> • Campo parcial de pesaje 1 • Campo parcial de pesaje 2 	150 kg / 330 lbs / 24 sts 300 kg / 660 lbs / 47 sts
Carga mínima	2 kg
División de precisión <ul style="list-style-type: none"> • Campo parcial de pesaje 1 • Campo parcial de pesaje 2 	50 g / 0.1 lbs 100 g / 0.2 lbs
Campo de tara	300 kg
Precisión <ul style="list-style-type: none"> • de 0 a 70 kg • 70 kg hasta carga máxima • de 0 a 150 lbs • 150 lbs hasta carga máxima • de 0 a 11 sts • 11 sts hasta carga máxima 	±100 g ±0,15% ±0.2 lbs ±0,15% ±0.2 lbs ±0.2 lbs

Figura 11. Datos técnicos de la báscula utilizada
(https://www.seca.com/fileadmin/documents/manual/seca_man_703_int.pdf)

12.2 Datos técnicos de medición

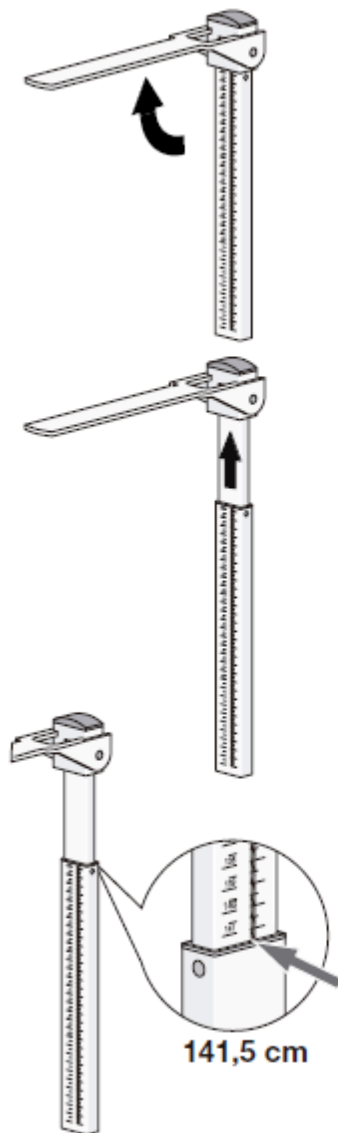
Datos técnicos de medición	
Margen de medición 1	6 cm - 130,5 cm 2 3/8 pulgadas - 51 3/8 pulgadas
Margen de medición 2	130,5 cm - 230 cm 90 4/8 pulgadas - 51 3/8 pulgadas
División	1 mm 1/8 pulgadas
Precisión	mejor \pm 5 mm mejor \pm 2/8 pulgadas

Figura 12. Datos técnicos del tallímetro utilizado
(https://www.seca.com/fileadmin/documents/manual/seca_man_703s_704s_int_update.pdf)

El procedimiento para el pesado y tallado de los pacientes fue siempre el mismo:

- La medición se realizaba con el paciente vestido, sin objetos que supusieran un peso adicional.
 - En el caso de que llevara puesto un pantalón, se indicaba que vaciase los bolsillos.
- Siempre descalzo o con calcetines
- Para el peso se tomaba la medida registrada, una vez que estaba subido a la báscula y sin apoyo ninguno
- Para la altura, se situaba al paciente, con los pies en la báscula y orientado en sentido contrario al medidor de longitud, indicándole que intentara colocarse lo más erguido posible. En esta parte de la medición, se permitía ayuda en caso de que el paciente no pudiera mantenerse en pie.

6.2 Medir personas a partir de 130,5 cm de estatura



1. Bascular la lengüeta de medición hacia arriba hasta que encaje en posición horizontal.
2. Extraer el elemento telescópico superior hasta que el paciente se pueda colocar cómodamente debajo de la lengüeta de medición.
3. Pedir al paciente que se coloque debajo de la lengüeta de medición.
 - Posicionar la espalda hacia el metro de longitudes
 - Postura recta del cuerpo
 - Talones en el tope para los talones
 - Cabeza recta: Línea de Frankfurt paralela a la lengüeta de medición
4. Desplazar hacia abajo el elemento telescópico superior hasta que la lengüeta de medición se apoye en la cabeza del paciente.
5. Leer el resultado de la medición en el canto de lectura (canto de lectura 2) del elemento telescópico inferior (en este caso: 141,5 cm).
6. Pedir al paciente que se separe del metro de longitudes.
7. Desplazar el elemento telescópico superior a la posición más baja.
8. Abatir la lengüeta de medición.

Figura 13. Instrucciones para la medición, según el fabricante (https://www.seca.com/fileadmin/documents/manual/seca_man_703s_704s_int_update.pdf)

Monitor DASH 3000. GH Healthcare

La recogida de los datos correspondientes a la monitorización hemodinámica: tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y frecuencia cardiaca, se realizó mediante monitor DASH 3000 GENERAL ELECTRIC (Figura 14).



Figura 14. Imagen del monitor DASH 3000 utilizado (http://www3.gehealthcare.es/es-es/productos/categorias/monitores_de_paciente#)

Especificaciones técnicas

Especificaciones del producto	
Pantalla	
Tamaño	Dash 3000: 8,4 pulgadas, Dash 4000: 10,4 pulgadas, Dash 5000: 12,1 pulgadas
Tipo	Pantalla LCD de matriz activa a color. Dash 3000 y 4000: 640 x 480 ppp, Dash 5000: 800 x 600 ppp
Número de trazos	7 como máximo
Número de segundos por trazo	4,9 a 25 mm/s
Velocidad de barrido	6,25; 12,5 o 25 mm/s (con la barra de borrado)
Mandos	
Mando TrimKnob®	
Cinco teclas físicas	Silenciador de alarma estándar, Imprimir, NBP act./desact, Todo en ceros y Enc/ Apag. Dash 5000 incluye las vistas Trends (Tendencias), NBP Auto, Admit/ Discharge (Admisión/Alta), Standby (En espera) y vista principal
Opción de mando a distancia	Disponible
Alarmas	
Categorías	Estado del paciente y estado del sistema
Prioridad	4 niveles - crisis, advertencia, consejo y mensaje
Notificación	Auditiva y visual
Configuración	Por defecto e individual
Desactivación	1 minuto, sólo la alarma en curso
Pausa	5 minutos en el modo Adulto UCI, 3 minutos en el modo Neonatal UCI y 5 minutos, 15 minutos o inactivo en el modo de quirófano.
Volumen por defecto	70dB medidos a 1 metro.

Figura 15. Especificaciones técnicas (I) del monitor DASH 3000 utilizado (http://www3.gehealthcare.es/es-es/productos/categorias/monitores_de_paciente#)

ECG	
Derivaciones estándar disponibles	I, II, III, V, aVR, aVL y aVF
3 derivaciones	I, II o III
5 derivaciones	I, II, III, V, AVR, AVL, y AVF
10 derivaciones	I, II, III, AVR, AVL, AVF, V1, V2, V3, V4, V5 y V6
Derivaciones analizadas simultán.	I, II, III y V (modo de derivaciones múltiples)
Fallo de la derivación	Identifica la derivación que ha fallado
Alarmas	Límites superior e inferior del ritmo cardiaco seleccionables por el usuario
Especificaciones de entrada	
Gama del voltaje	de $\pm 0,5$ mV a ± 5 mV
Anchura de la señal	de 40 ms a 120 ms (Q a S)
Gama del ritmo cardiaco	de 30 a 300 lpm
Impedancia de entrada	Modo común > 10 M Ω a 50/60 Hz Diferencial > 2,5 M Ω de cd a 60 Hz Rechazo del modo común 90 dB como mínimo a 50 o 60 Hz
Especificaciones de salida	
Respuesta del impulso	Para un impulso de 3 mV aplicado para 100 ms Desplazamiento consecutivo al impulso < 0,1 mV Pendiente consecutiva al impulso < 0,3 mV/s
Respuesta de frecuencia	La respuesta de visualizaciones no permanentes está limitada por la resolución para 40 Hz (-3 dB) a 25 mm/s. Los límites de la frecuencia superior especificada pueden variar de ± 2 Hz.
Modo de diagnóstico	de 0,67 Hz (+0,4 dB) a 100 Hz (-3 dB)
Conformidad con las normas	
nacionales de China	de 1,0 Hz (+0,4 dB) a 75 Hz (-3 dB)
Modo de vigilancia	de 0,67 (+0,4 dB) a 40 Hz (-3 dB)
Modo moderado	de 0,67 (+0,4 dB) a 25 Hz (-3 dB)
Modo máximo	de 5,0 Hz (-0,3 dB) a 25 Hz (-3 dB)
Ruido	< 30 μ V (con relación a la entrada)
Detección y rechazo del marcapasos	
Gama del voltaje de entrada	de ± 2 mV a ± 700 mV
Anchura del pulso de entrada	de 0,1 ms a 2 ms
Tiempo de ascenso	de 10 μ s a 100 μ s
Sobreoscilación o suboscilación	2 mV (máx)
Deriva de la línea de base	< 0,5 mV por hora con ± 700 mV, 2 ms
Pulso del marcapasos	Aplicado

Figura 16. Especificaciones técnicas (II) Monitor DASH 3000 utilizado (http://www3.gehealthcare.es/es-es/productos/categorias/monitores_de_paciente#)

Oximetría de pulso	
Parámetros vigilados	Saturación de la arteria en oxígeno (SpO ₂) y frecuencia del pulso periférico (PPR)
Gama de SpO ₂	Nellcor 1-100%; Masimo 30-100%; GE Ohmeda 30-100%
Gama del PPR	Nellcor 20-300 LPM; Masimo 25-240 LPM; GE Ohmeda 30-250
Precisión	La precisión real depende de la sonda. Consulte las especificaciones del fabricante.
Nellcor	SpO ₂ ± 2 dígitos (70-100% SpO ₂)
Masimo	SpO ₂ $\pm 2\%$ Adultos/Pediatría (70 -100% SpO ₂);
GE Ohmeda	SpO ₂ $\pm 2\%$ (70-100% SpO ₂), SpO ₂ $\pm 3\%$ Neonatos, $\leq 69\%$ no especificado
PPR	± 3 latidos por minuto
Alarmas	Límites superior e inferior seleccionables por el usuario para SpO ₂ y PPR

Figura 17. Especificaciones técnicas (III) Monitor DASH 3000 utilizado (http://www3.gehealthcare.es/es-es/productos/categorias/monitores_de_paciente#)

Tensión arterial no invasiva para DINAMAP®	
Tecnología	DINAMAP clásico y SuperSTAT™ (SuperSTAT sólo se puede utilizar con Masimo y Nellcor SpO ₂)
Técnica de medición	Oscilométrica
Parámetros visualizados	Tensiones sistólica, diastólica y media, hora de la última medición
Modos de medición	Modos Adulto ICU y de quirófano; manual, automático y estático; modo , neonatal: manual y automático
Sistólico	
Adulto	30-285 mmHg
Pediatría	30-235 mmHg
Neonatal	30-140 mmHg
Presión arterial media	
Adulto	20-260 mmHg
Pediatría	20-220 mmHg
Neonatal	20-125 mmHg
Diastólico	
Adulto	10-220 mmHg
Pediatría	10-210 mmHg
Neonatal	10-110 mmHg
Pulsos, visualizados en tendencias tabulares o visualización de 3 ondas	
Adulto	30-200 lpm
Pediatría	30-200 lpm
Neonatal	30-200 lpm
Otras especificaciones	
Precisión total del sistema	Es igual o superior a las normas SP 10-1992 AAMI
Duración del ciclo automático	0-4 horas
Longitud de los tubos	Adulto: 3,65 m, neonatal: 2,44 m
Desinflado automático del brazal	La duración del ciclo excede 3 minutos (90 segundos en neonatal), modo French - la duración del ciclo excede 2 minutos (60 segundos en neonatal), apagado, o la presión del brazal excede 294 mmHg (±6 mmHg) adulto, 250 (±5 mmHg) pediatría, 147 (±3 mmHg) neonatal
Tamaños del brazal	Muslo, adulto corpulento, adulto, adulto pequeño, niño, niño pequeño y neonatal, tamaños n° 5 - n° 1 y tamaños largos que hacen juego
Alarmas	Límites superior e inferior seleccionables por el usuario para las tensiones sistólica, diastólica y media

Figura 18. Especificaciones técnicas (IV) Monitor DASH 3000 utilizado (http://www3.gehealthcare.es/es-productos/categorias/monitores_de_paciente#)

La toma de tensión arterial y frecuencia cardíaca se realizó según las recomendaciones de las guías internacionales²²⁴, esto es: una vez que el paciente llevaba sentado más de cinco minutos, en situación de reposo, con la espalda apoyada en el respaldo del asiento, las piernas sin cruzar y el brazo descubierto.

Se procedía a tomar 2 mediciones consecutivas en el brazo derecho. En el caso en el que la medición fuera errónea o diera una medida alterada, se volvía a tomar 2 veces en el brazo izquierdo. Se registró la última medición tomada.

Recogida de datos de la enfermedad inflamatoria intestinal y demás antecedentes

La recogida del resto de los antecedentes y de los datos referidos a la enfermedad inflamatoria intestinal se recogieron a partir de la historia clínica del paciente. Se accedió a dicha historia clínica a través del Sistema informático del Servicio Extremeño de Salud -JARA-. Este sistema informático permite el acceso a todos los documentos generados por los profesionales de sistema sanitario público de Extremadura desde aproximadamente 2010. Así pues, cualquier consulta, prueba radiológica o endoscópica posterior a esta fecha, está registrada en el mismo.

Además de consultar los datos de esta base, también se revisaron en cada caso los documentos de la historia clínica digitalizada (documentos en papel o manuscritos que, por su naturaleza, no son accesibles mediante el sistema informático JARA).

Por último, en aquellos pacientes que no dispusieran aún de historia clínica digitalizada, se revisaron manualmente todos los documentos de las historias en soporte en papel.

El objetivo de esta revisión sistemática fue tener la certeza de que cualquier documento con relación al paciente que fuera de interés para el estudio quedara revisado.

Valores analíticos

Los valores analíticos recogidos fueron obtenidos de los análisis que los pacientes se habían realizado, de forma ambulatoria, para la consulta a la que acudían.

De forma habitual, para cada consulta se suele solicitar:

- Hemograma
- VSG
- Coagulación
- Bioquímica con:
 - Glucosa
 - Urea y creatinina
 - Ácido úrico
 - Proteínas totales
 - Bilirrubina total y directa
 - Sodio, potasio, calcio y fosfato
 - GOT, GPT, GGT y FA
 - PCR
- Metabolismo del hierro
 - Hierro sérico
 - Ferritina
 - Transferrina

De forma semestral (variando en función de la necesidad de seguimiento o por el estado de la enfermedad inflamatoria intestinal), se solicitan:

- Metabolismo lipídico
 - Colesterol total
 - Colesterol HDL
 - Colesterol LDL (calculado)
 - Triglicéridos
- Vitamina D (25-hidroxi-vitamina D)
- Calprotectina fecal
- Función tiroidea
 - TSH
 - T4

En el caso de que no se tuviera análisis para la consulta referida (identificándolos como aquellos que se realizaron en el mes anterior a la misma), y si el paciente no presentaba cambios clínicos (el paciente refería encontrarse “bien”), ampliábamos la búsqueda a los tres meses previos a la fecha de la consulta. En el caso de que en estos tres meses no estuvieran los resultados del metabolismo lipídico o vitamina D se permitió buscar análisis en los últimos seis – nueve meses y se consideraron válidos si el paciente había permanecido estable durante este periodo de tiempo. No se recogieron los resultados analíticos que no cumplían estos criterios temporales.

Los valores normales y las unidades son las utilizadas por el laboratorio del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia (Cáceres), que se adecúan a los estándares de calidad internacionales (Tabla 37).

Descripción	Unidad	Rango
Hemoglobina	g/l	120/160
Volumen corpuscular medio	fl	78-102
Plaquetas	X10 ⁶ /l	150000-450000
Volumen plaquetar medio	fl	6-12
VSG	mm	1-30
Fibrinógeno	g/L	1.5-4.5
Glucosa	mg/dl	60-100
Ácido úrico	mg/dl	2.4-5.7
Albúmina	g/dl	3.5-5.2
Colesterol	mg/dl	100-200
Colesterol HDL	mg/dl	45-65
Colesterol LDL (calculado)	mg/dl	0-130
Hierro	µg/ml	37-145
Ferritina	ng/ml	13-150
Transferrina	mg/dl	200-360
IST	%	15-45
PCR	mg/l	0-5
25-hidroxi-vitamina D	Ng/ml	>30
Calprotectina fecal	mg/kg	<150

Tabla 37. Valores normales de los parámetros analíticos recogidos

Cálculo del riesgo cardiovascular: REGICOR

La tabla de riesgo de Framingham calibrada para España, basada en el registro poblacional de infarto de Gerona (REGICOR)^{172,173}. Estas tablas se han adaptado a las características de la población española mediante un proceso de calibración bien contrastado y se han validado en población española. Permiten estimar el riesgo de un acontecimiento coronario (angina, infarto de miocardio con o sin síntomas, mortal o no) a 10 años.

En estas tablas (Figuras 18, 19, 20 y 21) se tienen en cuenta las siguientes variables: edad (35-74 años), sexo, tabaco, CT y presión arterial sistólica/diastólica (TAS/TAD); hay tablas específicas para pacientes diabéticos. Valores de colesterol HDL < 35 mg/dl incrementan el riesgo un 50%, de modo que el riesgo real del paciente es el dado por las tablas y multiplicado por 1,5; si el colesterol HDL es > 60 mg/dl (1,6 mmol/l) el riesgo se reduce en el 50%.

Para estimar el riesgo debe seleccionarse la tabla correspondiente a la presencia o ausencia de diabetes, el consumo de tabaco, el sexo y la edad del paciente. A continuación, debe buscarse la intersección de su presión arterial sistólica y diastólica con su colesterol total buscando la columna de valor central \pm 20 mg/dL (\pm 0,5 mmol/L) que incluya el valor deseado. El valor inscrito en la casilla hallada por este procedimiento indica el riesgo a 10 años, y el fondo pertenece al código de colores cuya leyenda se encuentra al pie de las tablas.

Al igual que en la ecuación de Framingham²²⁵, se considera alto riesgo a pacientes con un riesgo \geq 20% a los 10 años. Una de las limitaciones de estas fórmulas predictivas es que no consideran algunos factores de riesgo descritos recientemente, en particular la proteína C reactiva, pero también la homocisteína, la lipoproteína (a), el fibrinógeno y otros marcadores de inflamación. Otra limitación es que tampoco se incluyen variables que reflejen el control de los factores de riesgo, como el tratamiento antihipertensivo o hipolipemiante.

Los datos de los estudios de validación indican que REGICOR es la más válida de las funciones de riesgo disponibles en España para población de 35 a 74 años. Predice adecuadamente la tasa real de acontecimientos coronarios a 5 años en población de toda España.

Se recomienda utilizar los siguientes puntos de corte para tomar decisiones terapéuticas sobre tratamiento:

- < 5%: Riesgo bajo
- 5 - 9,9%: Riesgo moderado
- 10 - 14,9%: Riesgo alto
- \geq 15%: Riesgo muy alto

Hombres sin diabetes

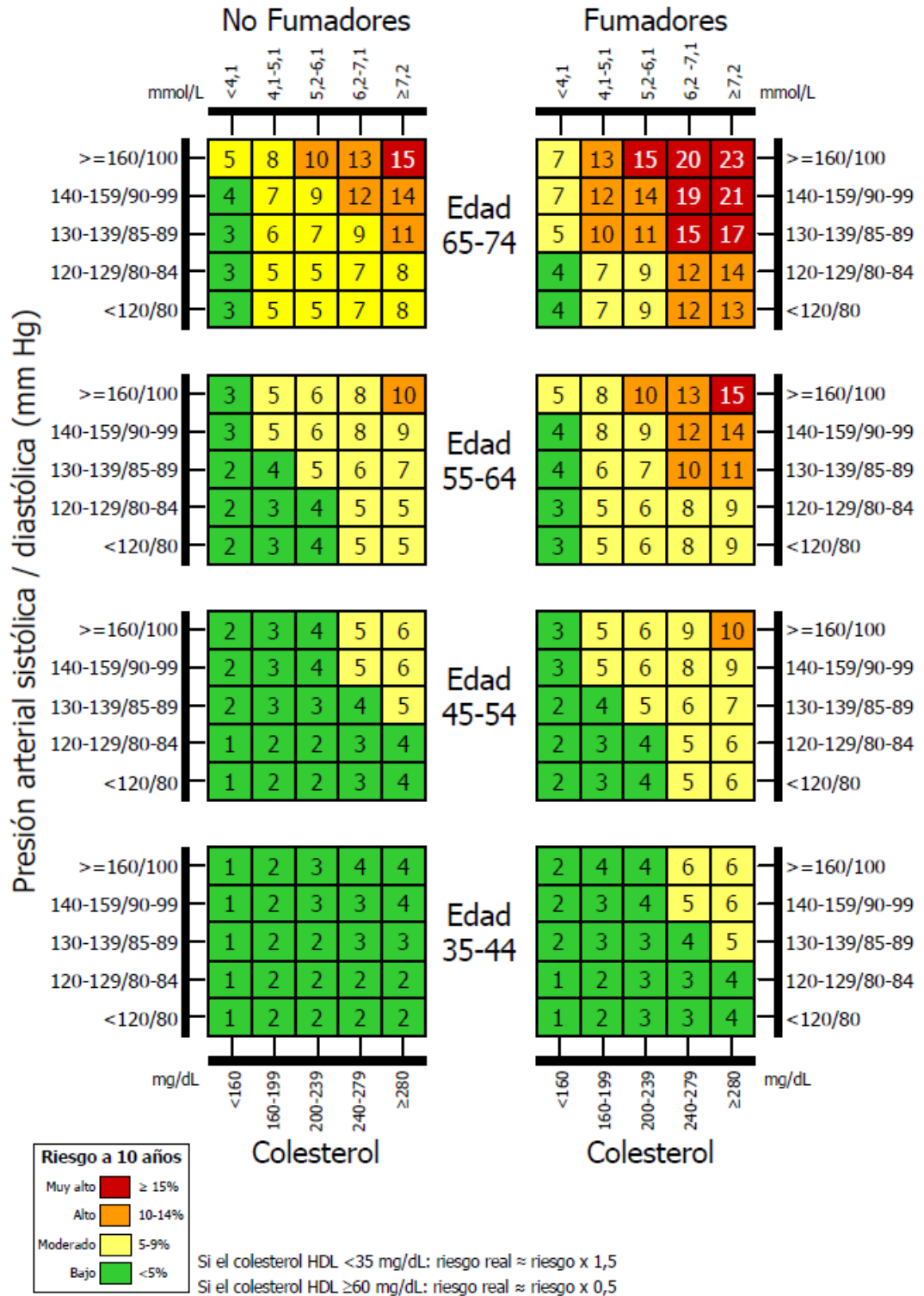


Figura 19. Estimación del riesgo cardiovascular para hombres no diabéticos según REGICOR

Mujeres sin diabetes

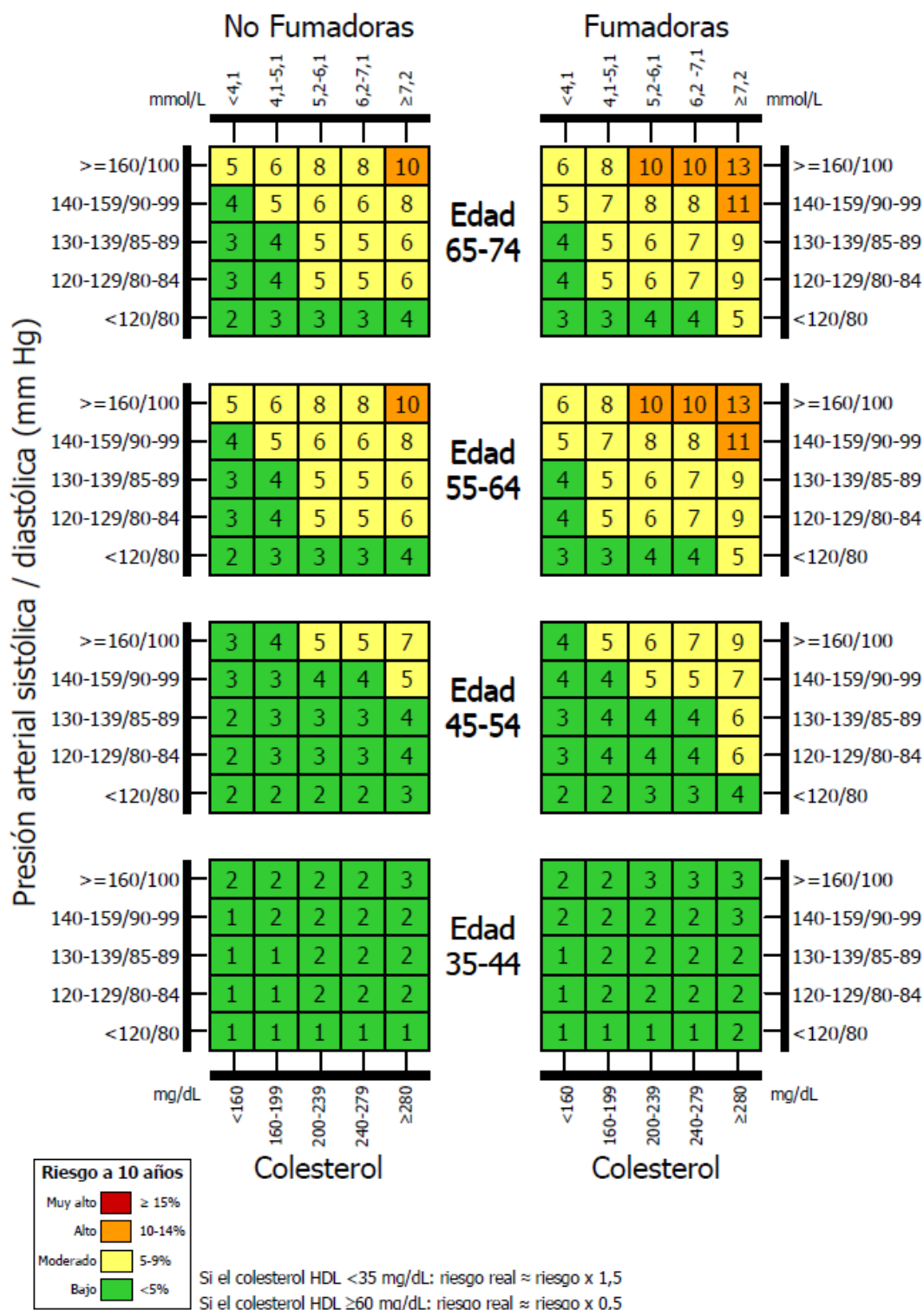
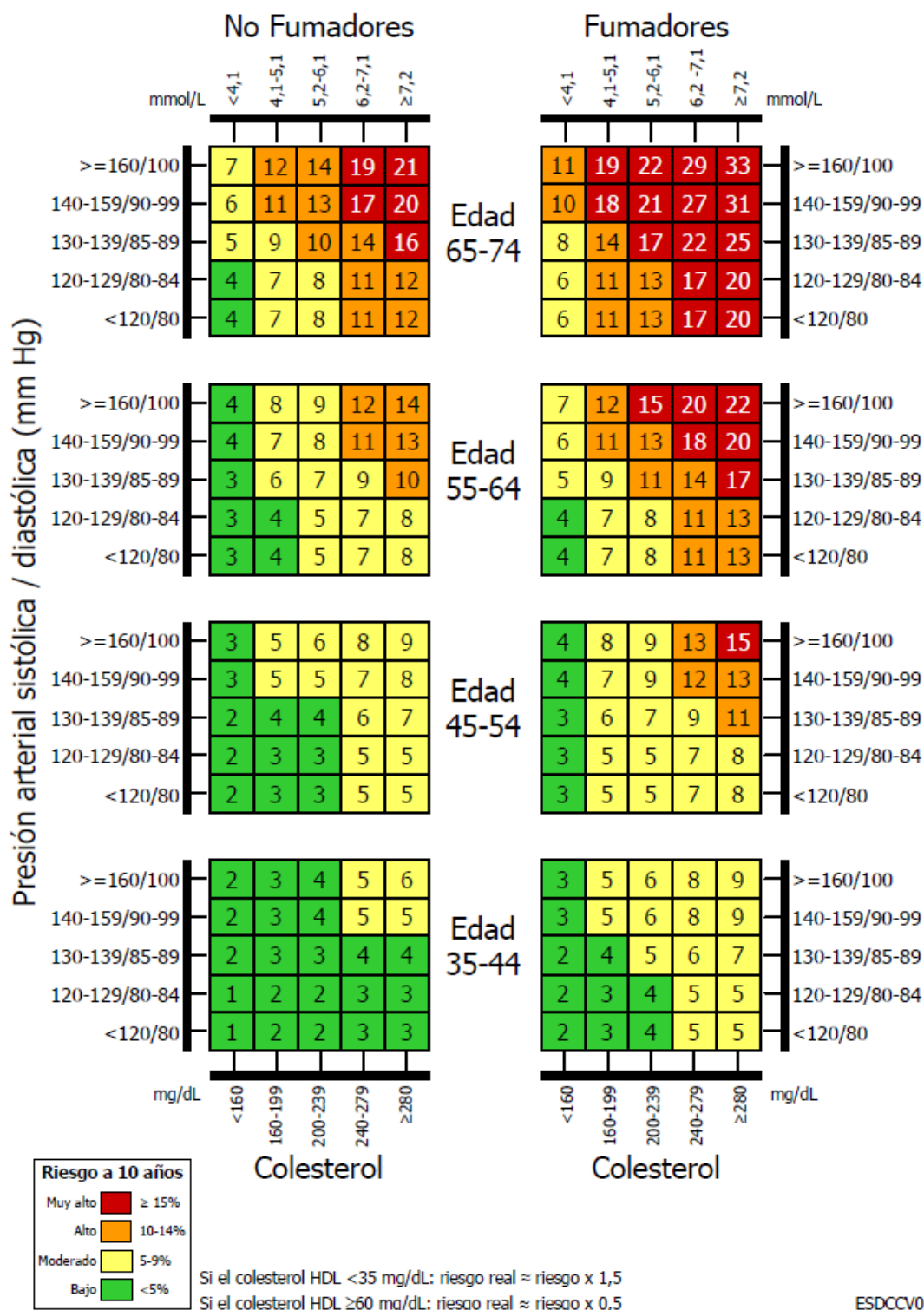


Figura 20. Estimación del riesgo cardiovascular para mujeres no diabéticas según REGICOR

Hombres con diabetes



ESDCCV0175

Figura 21. . Estimación del riesgo cardiovascular para hombres diabéticos según REGICOR

Mujeres con diabetes

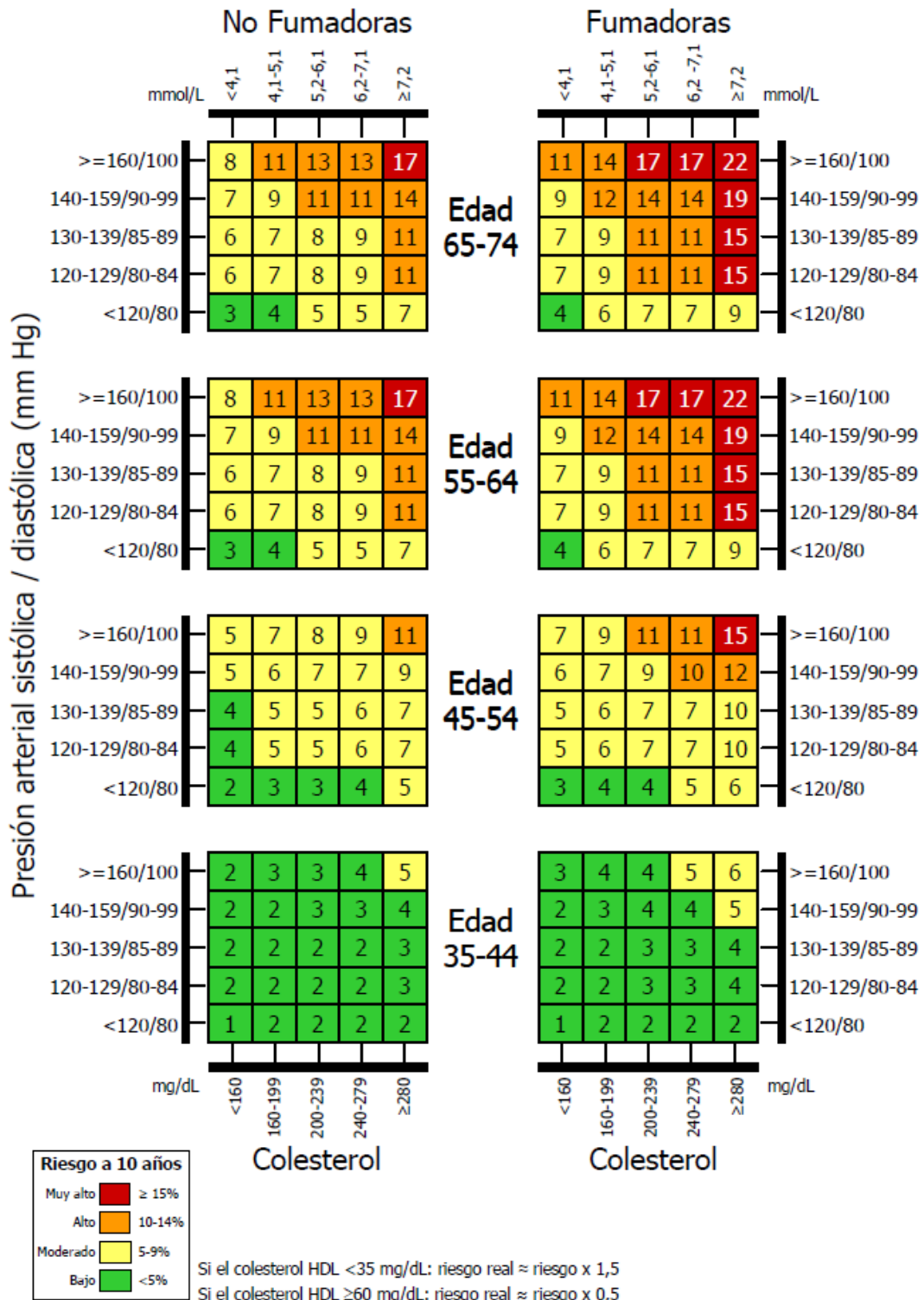


Figura 22. Estimación del riesgo cardiovascular para mujeres diabéticas según REGICOR

Para el cálculo del porcentaje del riesgo cardiovascular se usó una calculadora online desarrollada por los mismos autores que las tablas expuestas, disponible en versión en castellano en: <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1>

Cuatro razones inclinan la balanza a favor de recomendar la utilización de las tablas del REGICOR:

- Corrigen la sobreestimación del riesgo de la tabla clásica de Framingham (Anderson)
- Estiman el “riesgo coronario”
- Sus resultados se adecuan a las evidencias
- Son flexibles.

En cambio, las del proyecto SCORE¹²⁰ (otras tablas muy usadas para estos cálculos) calculan un riesgo similar a las de Anderson (sobreestimación) y usan un inédito “riesgo de mortalidad cardiovascular”.

Definición de las variables

Definición de brote

Para definir el brote actual, se consideró el punto de corte establecido en el índice para EC (150 puntos) y CU (11 puntos) respectivamente.

Para categorizar el brote en el año previo, se revisó específicamente los comentarios de evolución en la historia clínica o los cambios en el tratamiento realizados en este contexto. No se consideró brote, aunque el paciente lo refiriera así, si no hubo ajustes en el tratamiento.

Clasificación según el grado de insuficiencia renal

Se usó la clasificación clásica basada en el filtrado glomerular estimado¹²¹.

Categorías de insuficiencia renal según el filtrado glomerular		
Estadio IRC	FG (ml / min / 1,73 m2)	Descripción
1	≥90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal y ligero descenso del FG
3A	45-59	Descenso ligero - moderado del FG
3B		
4		
5	15-29	Descenso grave de FG
5D	<15	Prediálisis
	Diálisis	Diálisis

Tabla 38. Clasificación de la insuficiencia renal según el filtrado glomerular

Clasificación según el índice de masa corporal

El índice de masa corporal continúa siendo el método recomendado, y el más utilizado, para clasificar el peso con relación a la talla en los adultos. Su cálculo es sencillo, siendo la fórmula: $IMC = \frac{peso (kg)}{altura^2 (m^2)}$. Se usó la definición de la OMS para la clasificación de los pacientes según su IMC¹³².

CLASE DE OBESIDAD		IMC (kg/m ²)
Peso inferior al normal		< 18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso		25-29,9
Obesidad	I	30-34,9
Obesidad	II	35-39,9
Obesidad extrema (mórbida)	III	≥ 40

Tabla 39. Clasificación de la obesidad según el IMC

Clasificación según las cifras de tensión arterial

Los pacientes se clasificaron según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología²²⁴.

Definiciones y clasificación de las cifras de presión arterial en consulta (mmHg)			
Categoría	Sistólica		Diastólica
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90
HTA: hipertensión arterial.			
<i>La categoría se define por el valor más alto de presión arterial, ya sea sistólica o diastólica. La HTA sistólica aislada debe clasificarse en grados 1, 2 o 3 según los valores de presión arterial en los intervalos indicados.</i>			

Tabla 40. Clasificación de la hipertensión arterial según las cifras obtenidas en consulta

Clasificación de diabetes según la glucemia basal

Se usó la clasificación dada por la Asociación Americana de Diabetes, que es la utilizada en la mayor parte del mundo¹³².

Criterios diagnósticos de la diabetes			
	Normal	Alteración (prediabetes)	Diabetes
Concentración de glucosa en ayunas (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Concentración de glucosa a las 2 h de la PTGO (mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
HbA 1c (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

Tabla 41. Criterios diagnósticos de la diabetes (Modificado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes Care. 2015;38(Suppl 1):S8-S16)

Clasificación según el cálculo del riesgo cardiovascular

Siguiendo las recomendaciones de las tablas REGICOR¹⁷³ se clasificó a los pacientes según el cálculo de riesgo cardiovascular que presentaban de la siguiente forma:

- <5%: bajo
- 5-9%: moderado
- 10-14%: alto
- ≥ 15%: muy alto

Consideraciones éticas

Se obtuvo el visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica de Cáceres y posteriormente por la Comisión de Bioética y Bioseguridad de la Universidad de Extremadura. También se consiguió el permiso de la Gerencia del Área de Salud de Plasencia y de la Dirección Médica del Hospital Virgen del Puerto.

En el presente estudio, se cumplieron los principios de la declaración de HELSINKI y sus revisiones posteriores (Declaración de Seúl, 2008) para estudios en humanos, el Convenio del

Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y de la Biomedicina, la Declaración de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, la legislación para tal fin vigente en España y la Unión Europea y Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, BOE 274 de 15 de noviembre de 2002; Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; BOE 298 de 14 de diciembre de 1999; Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, BOE 17 de 19 de enero de 2008), sobre investigación biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; BOE 159 de 4 de julio de 2007).

A todos los pacientes se les explicó verbalmente y se les entregó copia escrita de los objetivos del estudio, asegurándoles la confidencialidad de sus datos y haciendo hincapié en que la decisión de no participar no condicionaba la actuación médica posterior en la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal.

Análisis de los datos estadísticos

Los datos obtenidos fueron volcados a una base de datos realizada en Filemaker versión 14 y posteriormente analizados mediante el programa SPSS versión 23.

Las técnicas estadísticas utilizadas comprenden:

- Análisis descriptivo.
- Análisis comparativo:
 - Test t de Student, o de Welch, o Mann-Whitney (el que sea más adecuado en cada caso) para la comparación de dos muestras cuantitativas independientes.
 - Tablas de contingencia para estudiar la relación entre variables cualitativas: prueba chi-cuadrado de Pearson cuando se dan las condiciones para ello o test exacto de Fisher, en otro caso.
 - Análisis de la varianza (ANOVA) y Pruebas Post-hoc de Tukey para variables cuantitativas (comparaciones múltiples).
 - Estudio de correlación y regresión lineal entre las variables cuantitativas.

Resultados

Descripción de la muestra

A continuación, se procede a detallar los resultados del estudio.

De los 283 pacientes a los que se les ofreció participar (todos los que asistieron a la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal del hospital Virgen del Puerto de Plasencia, Cáceres entre los meses de noviembre 2016 a julio 2017) aceptaron participar 163 (57.6 %). Siendo las principales objeciones el anonimato de los datos, el tiempo para rellenar los cuestionarios y la presunta complejidad de estos. De los que aceptaron participar, cumplieron el resto de los criterios de inclusión 148 pacientes (52.3% del total). Esto se resume en la Figura 23.

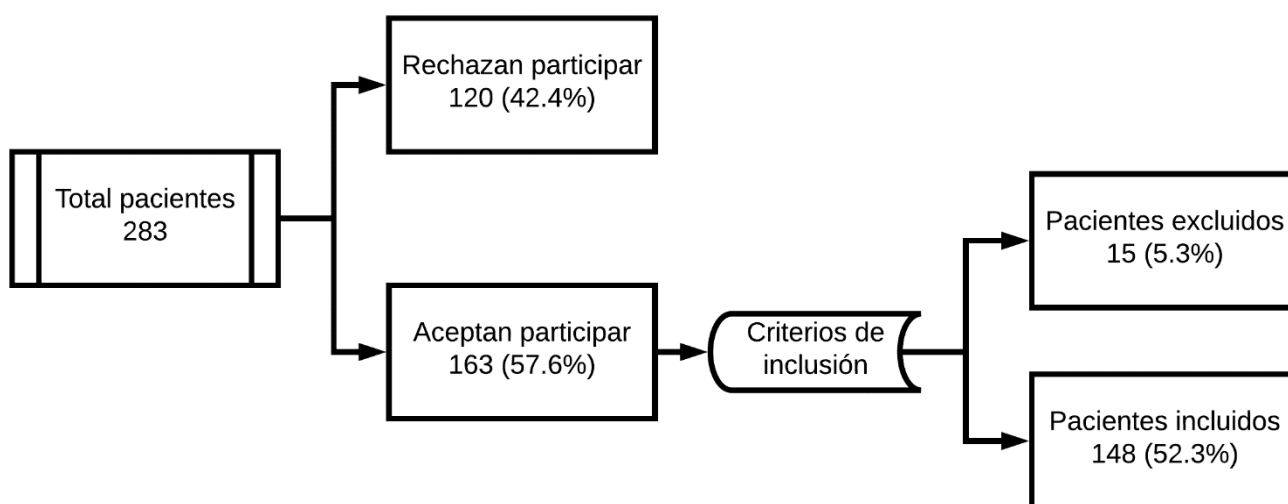


Figura 23. Diagrama de flujo con los pacientes evaluados y que finalmente participaron en el estudio.

Análisis del global de la muestra

De los 148 pacientes incluidos, 77 eran hombres (50.2%) y 71 mujeres (48%), con una edad media de 48.08 años (48.6 para mujeres y 47.6 para hombres, sin diferencias significativas, Tabla 42).

	Mujer	Hombre	Sig
Edad (años)	48.6	47,6	0,67
Tiempo de evolución (meses)	127.6	131,9	0,77

Tabla 42. Edad y tiempo de evolución medios en función del sexo

Padecían enfermedad de Crohn 58 pacientes (39.2%) y colitis ulcerosa 90 (60.8%), con un tiempo de evolución medio de 129.8 meses. El tiempo medio de evolución para los pacientes con enfermedad de Crohn fue de 130.8 meses y de los de colitis ulcerosa de 129.2 meses (Tabla 43).

	EC	CU	Sig
Edad (años)	45,3	49,9	0,08
Tiempo de evolución (meses)	130,8	129,2	0,92

Tabla 43. Edad y tiempo de evolución en función del tipo de EIIC

Tras analizar el nivel de estudios (Figura 24), 26 pacientes habían cursado estudios universitarios (18.4%), 47 pacientes tenían un nivel de estudios medios (33.3%), 59 habían cursado estudios obligatorios (41.8%) y 9 pacientes referían “ninguno” (6.38%).

En cuanto a su estado civil (Figura 25), había 32 pacientes solteros (22.7%), la mayoría dijeron estar casados o con pareja estable (95, 67.4%) 6 divorciados (5.7%) y 8 viudos (4.3%).

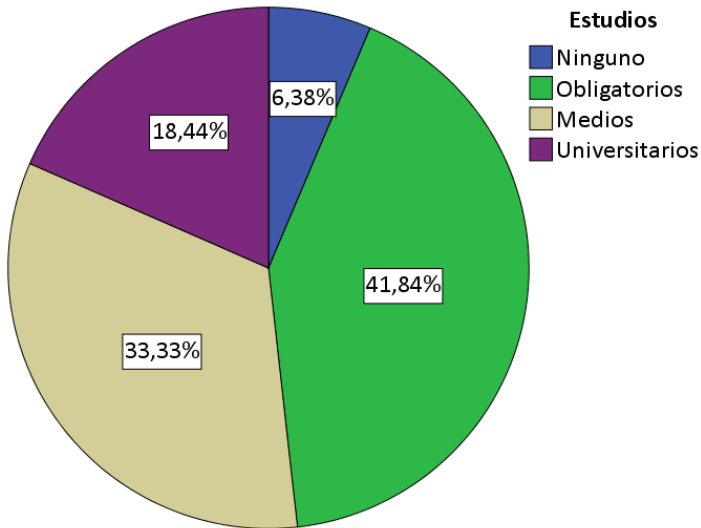


Figura 24. Clasificación según nivel de estudios

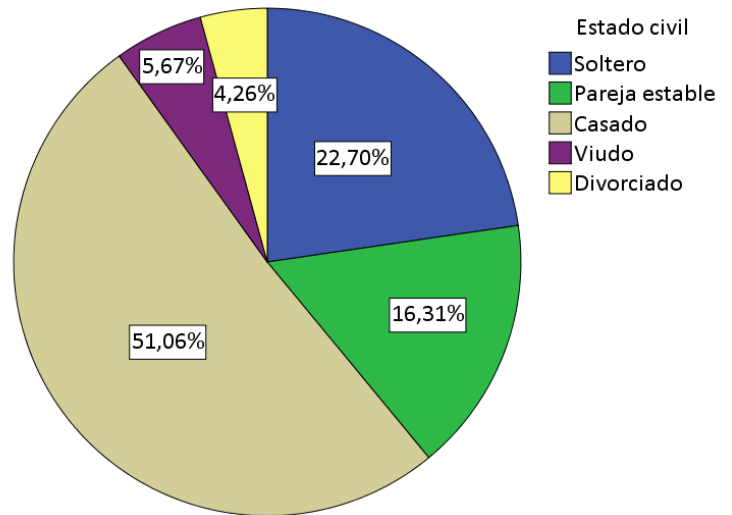


Figura 25. Clasificación según estado civil

Manifestaciones extraintestinales. 45 pacientes (30.4%) estaban diagnosticados de alguna manifestación extraintestinal asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. Las manifestaciones extraintestinales se resumen en la Tabla 44, por orden de frecuencia.

Tipo	N (%)
Manifestaciones articulares	34 (23%)
Artralgias	15
Espondilitis anquilosante	7
Artritis periférica	6
Sacroileítis	6
Manifestaciones hepatobiliares	10 (6.7%)
Hipertransaminasemia	7
Cirrosis biliar primaria	1
Colangitis autoinmune	1
Hepatitis autoinmune	1
Manifestaciones dermatológicas	7 (4.7%)
Pioderma gangrenoso	2
Psoriasis	2
Eritema nodoso	1
Epidermolisis ampollosa	1
Paniculitis granulomatosa	1
Manifestaciones orales	3 (2%)
Estomatitis aftosa	3
Manifestaciones Oculares	1 (0.7%)
Uveítis	1

Tabla 44. Clasificación de las manifestaciones extraintestinales

La asociación con otras enfermedades autoinmunes y conectivopatías fue del 5.4%, con 8 pacientes diagnosticados (excluyéndose aquellos que se había interpretado como manifestación extraintestinal).

Análisis del global de las variables fisiológicas

En la Tabla 45, se resumen los parámetros analíticos más importantes recogidos, con la significación estadística. Los valores de albúmina, colesterol total y LDL, hierro y vitamina D fueron mayores en los pacientes con colitis ulcerosa, mientras que la cifra de triglicéridos en estos pacientes fue menor. No se encontraron diferencias importantes en el resto de los parámetros.

Parámetro	Media	Tipo EII		Sig	Sexo		Sig
		EC	CU		Mujer	Hombre	
Hb	14.8	14.8	14.9	0.59	14,0	15,6	<0,01
Plaquetas	255918.9	262551.7	251644.4	0.37	273704	239519	<0,01
VSG	13.6	14.7	12.9	0.43	18	10	<0,01
Fibrinógeno	4.19	4.33	4.11	0.15	4,27	4,12	0,34
Glucosa	94.3	93.3	94.9	0.59	94	95	0,77
Ácido úrico	4.64	4.56	4.69	0.58	4,19	5,05	<0,01
Albúmina	4.08	3.94	4.17	0.02	4,04	4,12	0,62
Colesterol	186.5	175.8	193.6	0.04	193	181	0,04
C-HDL	58.7	57.4	59.6	0.44	63	55	<0,01
C-LDL	110.2	102.4	115.5	0.02	110,5	109,9	0,92
Triglicéridos	101.5	116.0	92.1	0.01	105	98	0,38
Fe	91.0	89.2	92.2	0.04	84	97	0,05
Ferritina	108.6	116.3	103.6	0.42	84,5	131,2	<0,01
Transferrina	265.9	269.9	263.2	0.42	268	264	0,67
PCR	4.75	4.79	4.73	0.97	4,26	5,20	0,49
Vit. D	29.6	26.0	32.2	0.04	27,9	31,0	0,29
Calprotectina	195.5	157.8	220.9	0.35	226	167	0,37
TAS	131,5	133,8	132,9	0.45	131,5	134,2	0,38
TAD	78,2	79	78,7	0.67	78,2	79,1	0,59
FC	78,6	74,9	76,4	0.05	76,3	76,5	0,91
IMC	25,66	26,43	26,13	0.38	25,62	26,60	0,21
RCV	3.2	3	4	0.12	3	4	0,08

Tabla 45. Parámetros analíticos y su distribución según el tipo de EII y el sexo

Del mismo modo, se resumen los resultados de las medidas fisiológicas y antropométricas de los pacientes en la consulta, donde únicamente se observaron diferencias en la frecuencia cardíaca (mayor en la enfermedad de Crohn). No hubo diferencias significativas en el IMC entre ambos sexos, si bien los hombres pesaban más y eran más altos que las mujeres, en una proporción similar.

En base a la talla y al peso se calculó el IMC (Tabla 46 y 47), obteniendo que la mayoría de los pacientes en la muestra tenían un IMC normal (69, 46.6%), 46 pacientes presentaban sobrepeso (31.1%) y 28 se catalogaron como obesos (19%, de éstos, 21 tenían obesidad grado I). Se encontraron diferencias ($p < 0.05$) entre CU y EC en la distribución por grupos según el IMC

y la Figura 26 muestra que los pacientes con colitis ulcerosa tienden a un mayor IMC. Sin embargo, no hay diferencias entre el tipo de EIIC y el sobrepeso (p 0.74, Tabla 48). Tampoco había diferencias entre hombres y mujeres en ninguno de los casos (p 0.62, Tabla 48).

		Tipo EIIC					
		Global		EC		CU	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Clasificación IMC	Bajo peso	5	3,40%	4	6,90%	1	1,10%
	Normal	69	46,60%	26	44,80%	43	47,80%
	Sobrepeso	46	31,10%	16	27,60%	30	33,30%
	Obesidad I	21	14,20%	12	20,70%	9	10,00%
	Obesidad II	6	4,10%	0	0,00%	6	6,70%
	Obesidad III	1	0,70%	0	0,00%	1	1,10%
		p = 0.05					

Tabla 46. Distribución del IMC en cada tipo de EIIC

		Sexo			
		Mujer		Hombre	
		Recuento	%	Recuento	%
Clasificación IMC	Bajo peso	3	4,2%	2	2,6%
	Normal	34	47,9%	35	45,5%
	Sobrepeso	22	31,0%	24	31,2%
	Obesidad I	9	12,7%	12	15,6%
	Obesidad II	3	4,2%	3	3,9%
	Obesidad III	0	0,0%	1	1,3%
		p = 0.91			

Tabla 47. Distribución del IMC según sexos

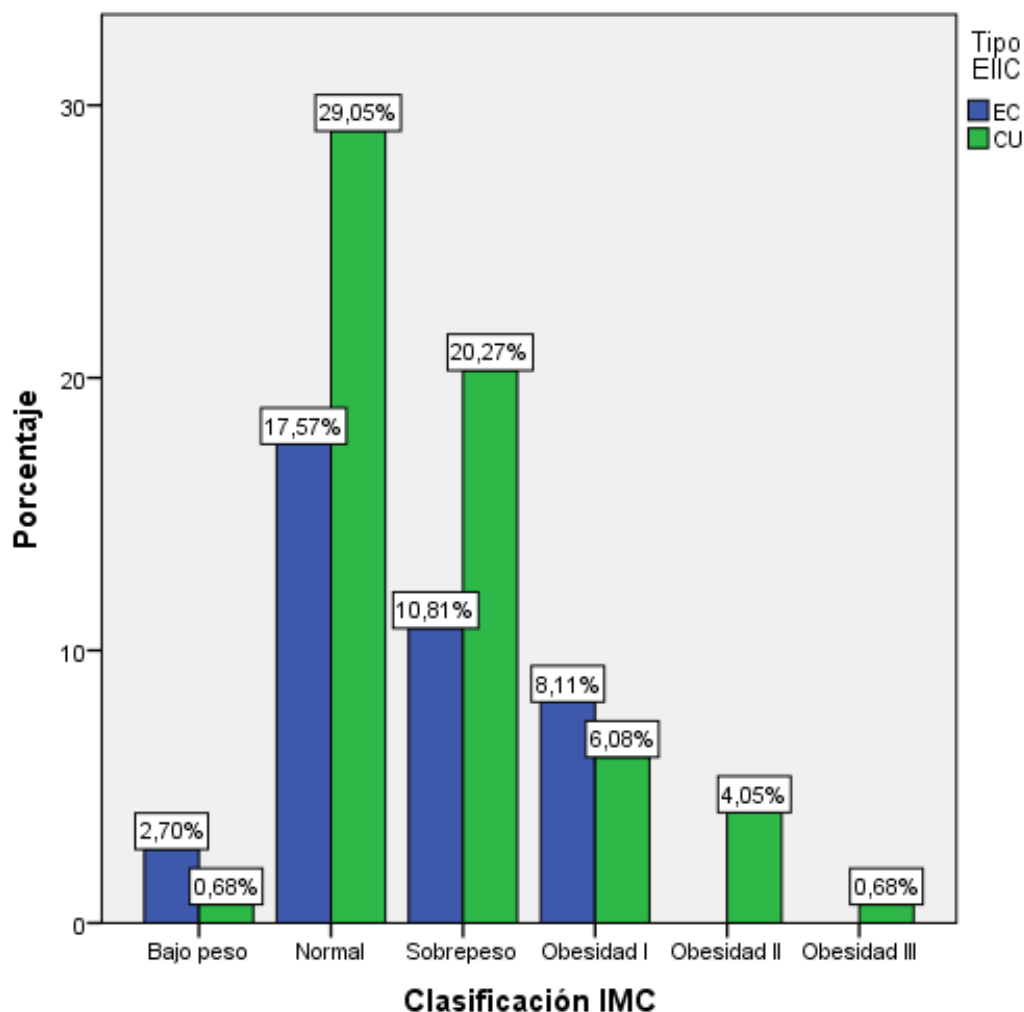


Figura 26. Distribución del IMC según EIIIC

Sobrepeso		No		Sí		p
Tipo EIIIC	EC	30	20,3%	28	18,9%	
	CU	44	29,7%	46	31,1%	
	Total	74	50,0%	74	50,0%	
Sexo	Mujer	37	25,0%	34	23,0%	0.62
	Hombre	37	25,0%	40	27,0%	
	Total	74	50,0%	74	50,0%	

Tabla 48. Pacientes con sobrepeso según el tiempo de EIIIC y el sexo

Análisis del global de los FRCV y enfermedad cardiovascular

De forma general, 118 pacientes (79.7%) tenía al menos un FRCV. Como muestra la Figura 27, había 43 pacientes (29.1%) con solo un FRCV, 25 con dos (16.9%), 37 con 3 (25%) y 13 pacientes que presentaban 4 FRCV analizados (8.8%). Ningún paciente presentaba los 5 FRCV analizados. Aunque había diferencias en el número de FRCV según el tipo de EIIIC ($p < 0.01$), la relación con esta era muy débil (correlación de Spearman -0.12 , no significativo $-p = 0.08$ —, Figura 28). La distribución por sexos era similar ($p = 0.12$).

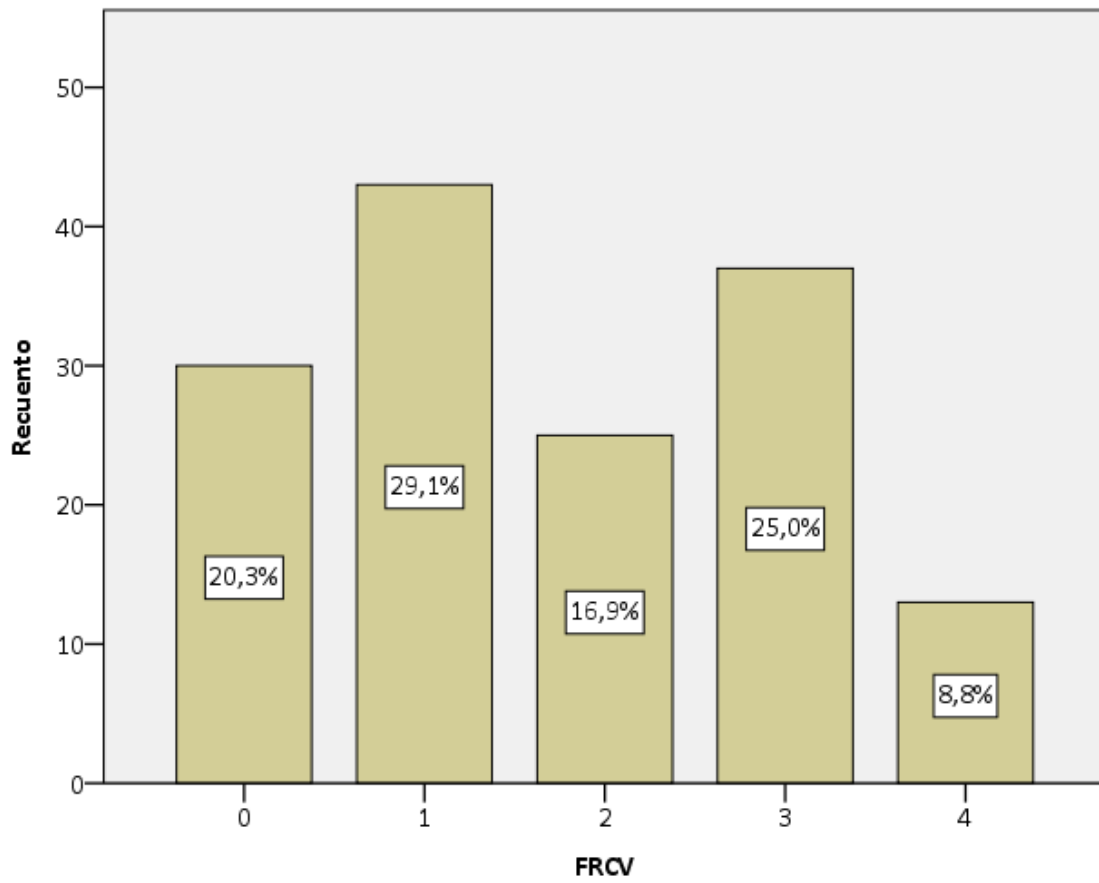


Figura 27. Distribución del número de FRCV

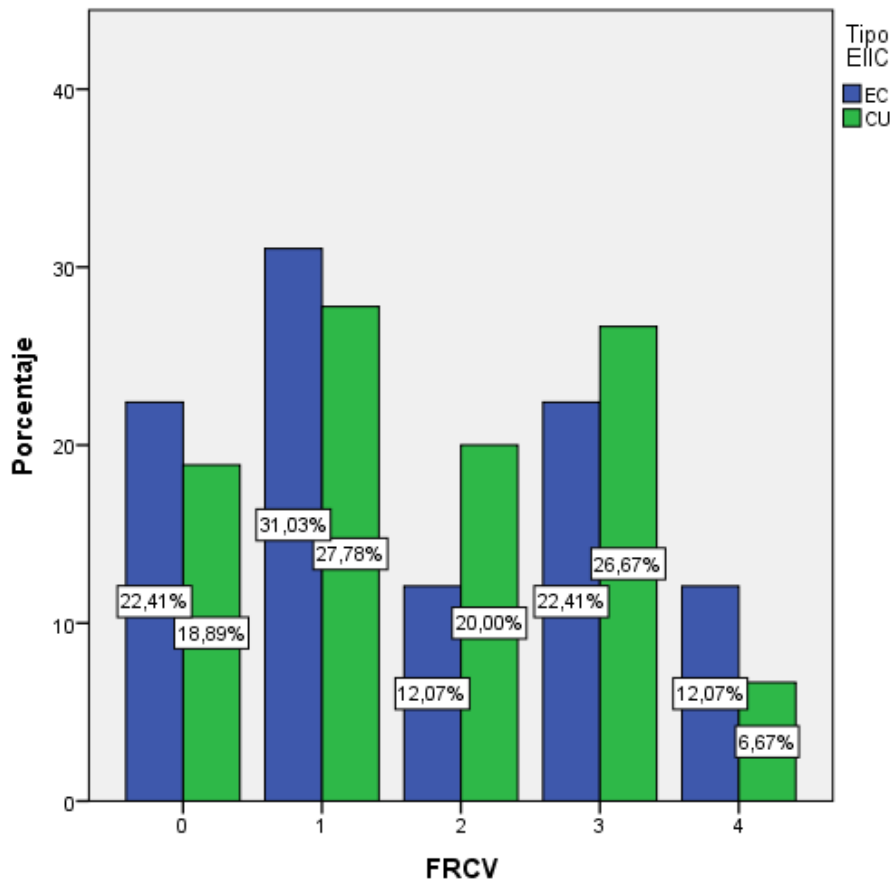


Figura 28. Distribución del número de FRCV según tipo de EIIIC

Analizando cada FRCV de forma separada, 69 pacientes cumplían criterios diagnósticos de hipertensión (46.6%), 35 de los cuales no estaban diagnosticados previamente (50.7% del total de hipertensos). 15 pacientes tenían criterios diagnósticos de diabetes mellitus (10.1%) y 6 de ellos no tenían constancia (40% del total de diabéticos). 65 pacientes padecían algún tipo de dislipemia (47.1%) y 31 de ellos desconocían el diagnóstico (47.7% del total de dislipémicos). 83 pacientes nunca habían fumado (56.1%), 29 pacientes habían sido fumadores (19.6%) y 33 eran fumadores activos (19.6%). El único FRCV que varió entre ambas EIIIC fue el tabaquismo activo, más frecuente en la EC ($p < 0.01$), mientras que la dislipemia fue más frecuente en mujeres que en hombres ($p = 0.04$).

		Tipo EIIIC						p
		EC		CU		Global		
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
Hipertensión	No	34	58,6%	45	50,0%	79	53,4%	0,31
	Sí	24	41,4%	45	50,0%	69	46,6%	
DM	No	53	91,4%	80	88,9%	133	89,9%	0,63
	Sí	5	8,6%	10	11,1%	15	10,1%	
Dislipemia	No	34	60,7%	39	47,6%	73	52,9%	0,13
	Sí	22	39,3%	43	52,4%	65	47,1%	
Sobrepeso	No	29	51,8%	44	48,9%	73	50,0%	0,74
	Sí	27	48,2%	46	51,1%	73	50,0%	
Fumador activo	No	37	63,8%	77	85,6%	114	77,0%	<0,01
	Sí	21	36,2%	13	14,4%	34	23,0%	

Tabla 49. Distribución de cada FRCV según el tipo de EIIIC

		Sexo				
		Mujer		Hombre		p
Hipertensión	No	37	52,1%	42	54,5%	0,77
	Sí	34	47,9%	35	45,5%	
DM	No	62	87,3%	71	92,2%	0,33
	Sí	9	12,7%	6	7,8%	
Dislipemia	No	30	44,1%	43	61,4%	0,04
	Sí	38	55,9%	27	38,6%	
Sobrepeso	No	37	52,1%	37	48,1%	0,62
	Sí	34	47,9%	40	51,9%	
Fumador activo	No	51	71,8%	63	81,8%	0,15
	Sí	20	28,2%	14	18,2%	

Tabla 50. Distribución de cada FRCV según el sexo

		Tipo EIIIC						p
		Global	%	EC	%	CU	%	
Fumador	No	83	56,10%	22	37,90%	61	67,80%	< 0.01
	Sí	33	22,30%	20	34,50%	13	14,40%	
	Exfumador	29	19,60%	16	27,60%	13	14,40%	

Tabla 51. Estatus de fumador según tipo de EIIIC

		Sexo						p
		Global	%	Mujer	%	Hombre	%	
Fumador	No	83	56,10%	37	52,10%	46	59,70%	0.22
	Sí	33	22,30%	20	28,20%	13	16,90%	
	Exfumador	29	19,60%	12	16,90%	17	22,10%	

Tabla 52. Estatus de fumador según sexo

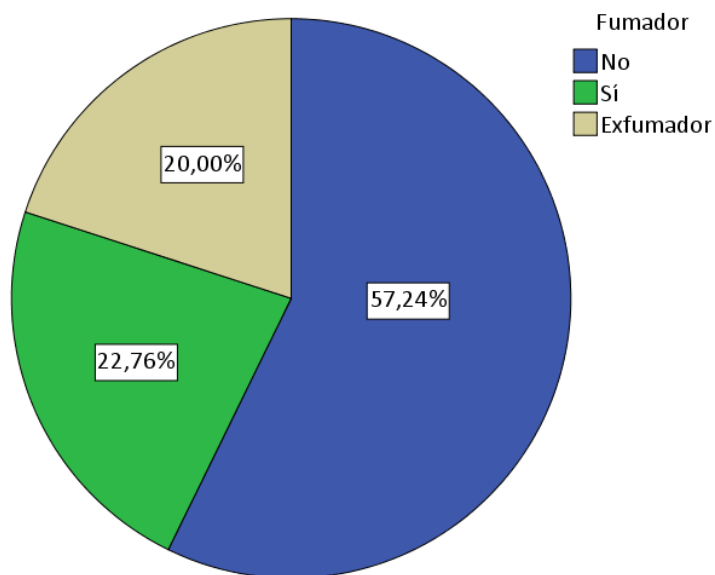


Figura 29. Estatus de fumador en la población

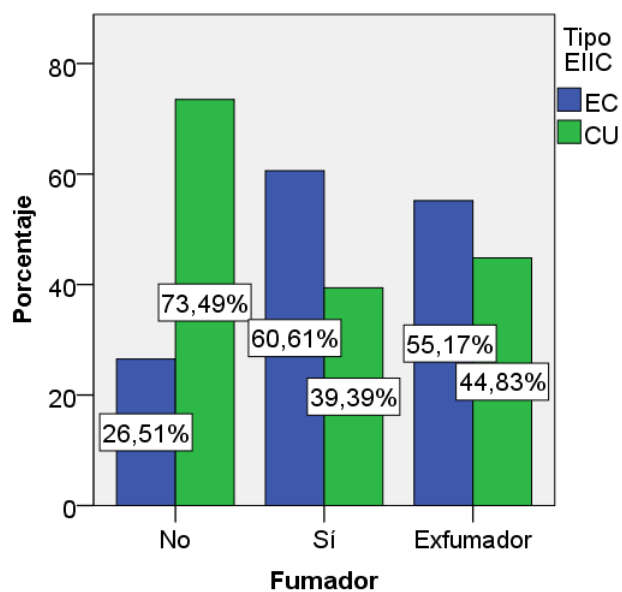


Figura 30. Condición de fumador según el tipo de EIIIC

13 pacientes tenían esteatosis hepática (8.8%) y 10 pacientes padecían hipotiroidismo (6.8%). 12 pacientes estaban diagnosticados de algún grado de IRC (8.1%, 9 con grado G2 y 3 con G3a).

Por otro lado, 2 pacientes habían padecido ACV, un paciente tenía cardiopatía isquémica y 2 estaban diagnosticados de enfermedad tromboembólica.

A la pregunta de quién seguía los FRCV, 44 pacientes manifestaron que “ningún médico” (48% de los afectados), mientras que sí presentaban seguimiento de estos 47 (mayoritariamente por el médico de atención primaria).

En total, 35 pacientes reconocieron antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular (23.6%): ACV (14, 9.5%), IAM (16, 10.8%) o ambos (5, 3.4%). Preguntados por los FRCV en los familiares de primer grado, refirieron antecedentes de hipertensión 42 pacientes (28.6%), de dislipemia 33 (22.4%) y de diabetes mellitus 34 (23.1%).

Clasificados por su riesgo cardiovascular global (Figura 31), la mayoría de los pacientes presentaba un riesgo bajo (el 30% tenía un 1%, el mínimo calculable), siendo la media poblacional de 3.3% (mediana 3%). No hubo diferencias entre el tipo de EICC ni el sexo (Tabla 53 y 54). La edad presentaba una relación directa con el riesgo cardiovascular calculado ($p < 0.01$, Figura 32), pero no así el tiempo de evolución de la enfermedad inflamatoria ($p = 0.23$).

El haber presentado un brote en el año previo no se relacionó con un aumento del RCV ($p = 0.57$). Tampoco los marcadores de inflamación se relacionaron con cambios en el RCV ($p = 0.09$ para PCR y $p = 0.24$ para calprotectina).

		Tipo EICC						p
		Global		EC		CU		
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
REGICOR	<5%	109	73,60%	47	81,00%	62	68,90%	0.61
	5-9%	25	16,90%	8	13,80%	17	18,90%	
	10-14%	1	0,70%	0	0,00%	1	1,10%	
	≥15%	3	2,00%	1	1,70%	2	2,20%	

Tabla 53. Clasificación del RCV por REGICOR según el tipo de EICC

		Sexo						P
		Global		Mujer		Hombre		
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
REGICOR	<5%	109	73,60%	56	78,90%	53	68,80%	0.25
	5-9%	25	16,90%	12	16,90%	13	16,90%	
	10-14%	1	0,70%	0	0,00%	1	1,30%	
	≥15%	3	2,00%	0	0,00%	3	3,90%	

Tabla 54. Clasificación del RCV por REGICOR según el sexo

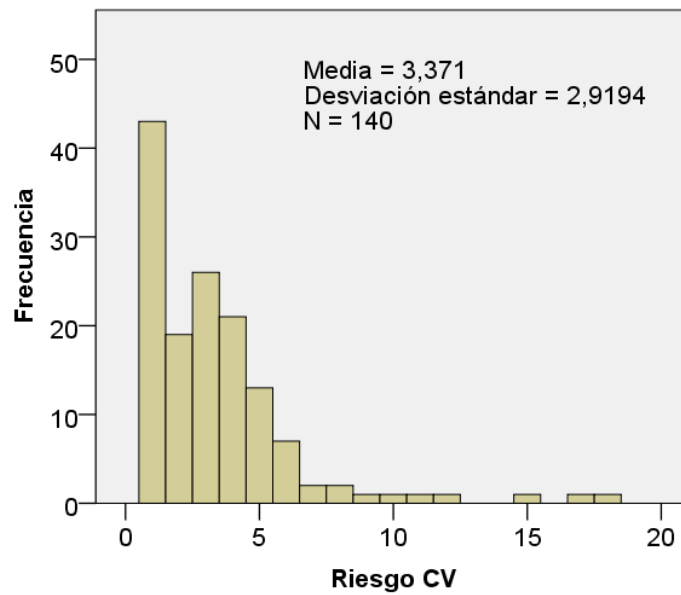


Figura 31. Riesgo cardiovascular en la población analizada

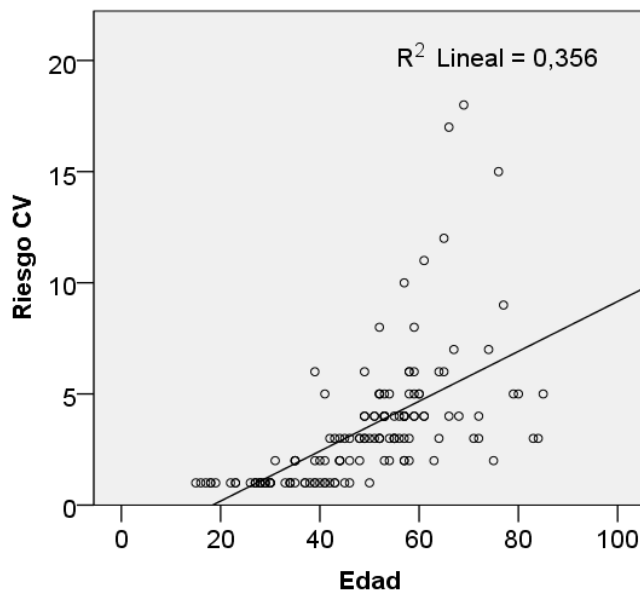


Figura 32. Relación entre el RCV y la edad

Análisis del global de los tratamientos utilizados

En el momento de la recogida de datos y de forma global, los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos (119, 80.4%), azatioprina o 6-mercaptopurina (50, 33.8%), metotrexato (7, 4.7%), infliximab (23, 15.6%), adalimumab (20, 13.6%) y corticoides (44, 29.7%). Previamente, 15 pacientes habían estado en tratamiento con aminosalicilatos (10.1%), 29 con azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato (19.6%), 8 con algún fármaco biológico (5.4%) y 91 habían tomado corticoides (61.5%).

El tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y de los factores de riesgo investigados antihipertensivos (30 pacientes, 20.3%), incluía estatinas (21, 14.3%), anticoagulantes (3, 2%) y antiagregantes (1, 0.7%). Otros tratamientos frecuentes incluían IBP (65, 43%), suplementos de vitamina D (49, 33.1%), antidepresivos (25, 16.9%) y levotiroxina (8, 5.4%).

Análisis del global de la calidad de vida

141 pacientes completaron ambos cuestionarios de calidad de vida (7 pacientes no completaron los tests, por lo que no se incluyen en estos análisis). Sobre una puntuación máxima de 100, la media obtenida en el CCVEII-9 fue de 65.7, mientras que para el WHOQOL-BREF fue de 64.87. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones totales en función del tipo de EICC, aunque sí las hubo en los apartados de calidad de vida, calidad de salud, dominio 1 y dominio 4 del WHOQOL-BREF. Por otro lado, las mujeres registraron puntuaciones significativamente más bajas en ambos cuestionarios y en gran parte de los dominios del WHOQOL-BREF. La Tabla 55 muestra las medias de las puntuaciones en función del tipo de EICC y del sexo y si hay relación. Las puntuaciones de ambos test estaban relacionadas directamente (Figura 33), así como las de los subdominios del WHOQOL-BREF entre ellas y con las puntuaciones globales (todas $p < 0.01$). Dentro de los dominios del WHOQOL-BREF, el que más se relaciona con el CCVEII-9 es el dominio 1 (tanto en el R^2 univariante 0.35, como al ser el único factor que permanece en el análisis multivariante, $p < 0.01$).

	Global	EC	CU	p	Mujer	Hombre	p
CCVEII-9	65,7	65,0	66,2	0.45	63,2	68,1	<0.01
WHOQOL-BREF	64,87	62,55	66,42	0.09	62,37	67,15	0.03
WQ calidad vida	3,3	3,16	3,46	0.04	3,23	3,44	0.15
WQ calidad salud	3,0	2,79	3,06	0.05	2,72	3,16	<0.01
WQ dominio 1	60,3	56	63	0.04	56	65	<0.01
WQ dominio 2	64,9	64	66	0.51	61	68	0.01
WQ dominio 3	67,4	66	68	0.45	66	68	0.50
WQ dominio 4	67,0	64	69	0.04	66	67	0.64

Tabla 55. Relación de la puntuación en los test de calidad de vida y el tipo de EICC y sexo

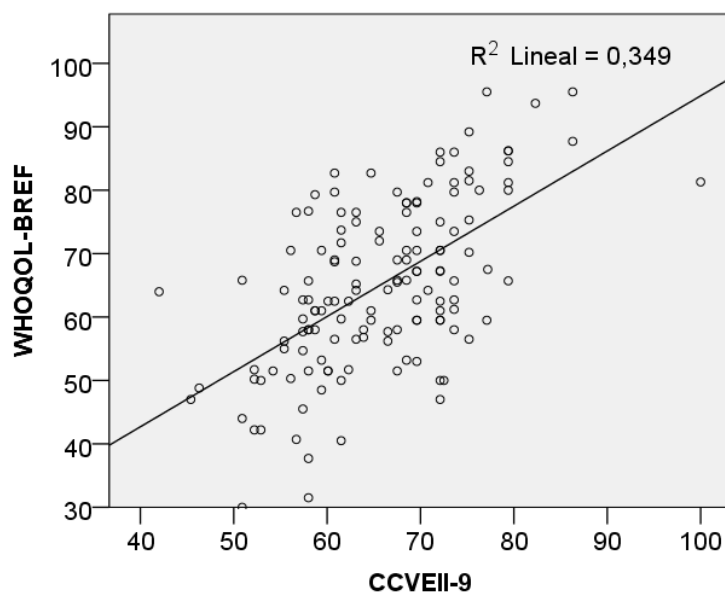


Figura 33. Relación entre la puntuación de ambos tests de calidad de vida

La Tabla 56 muestra la significación de la relación de los distintos FRCV y los cuestionarios de calidad de vida.

	CCVEII-9	WHOQOL-BREF
HTA	0,46	0,08
DM	0,5	0,29
DLP	0,09	0,06
Sobrepeso	0,27	0,01
Fumador activo	0,03	0,19
Algún FRCV	0,01	<0,01

Tabla 56. Relación entre los FRCV y los cuestionarios de calidad de vida

El IMC no se relacionó con la calidad de vida ($p = 0.08$), sin embargo, padecer cualquier tipo de sobrepeso se asocia a un descenso en los parámetros de ésta por el WHOQOL-BREF (Figura 34) y no con el CCVEII-9. Del mismo modo, la calidad de vida se reducía al padecer algún FRCV (Figura 354) y con el número de FRCV padecidos ($p < 0.01$ para el WHOQOL-BREF —Figura 36—, $p = 0.14$ para CCVEII-9).

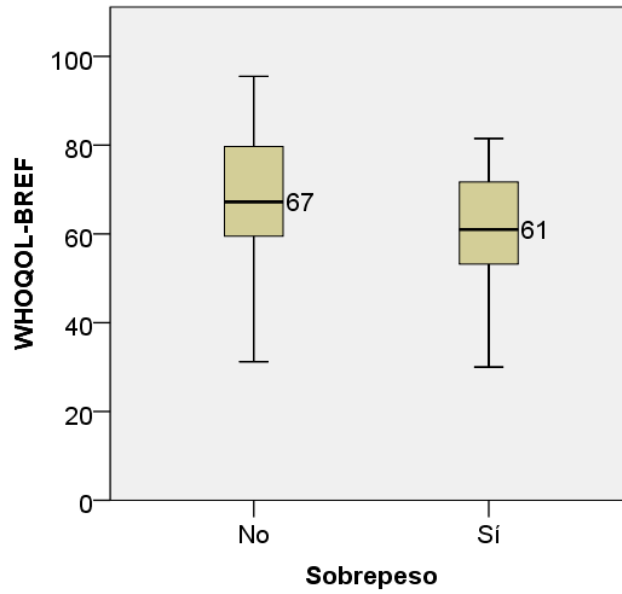


Figura 34. Media de puntuación del WHOQOL-BREF en pacientes que padecían o no sobrepeso

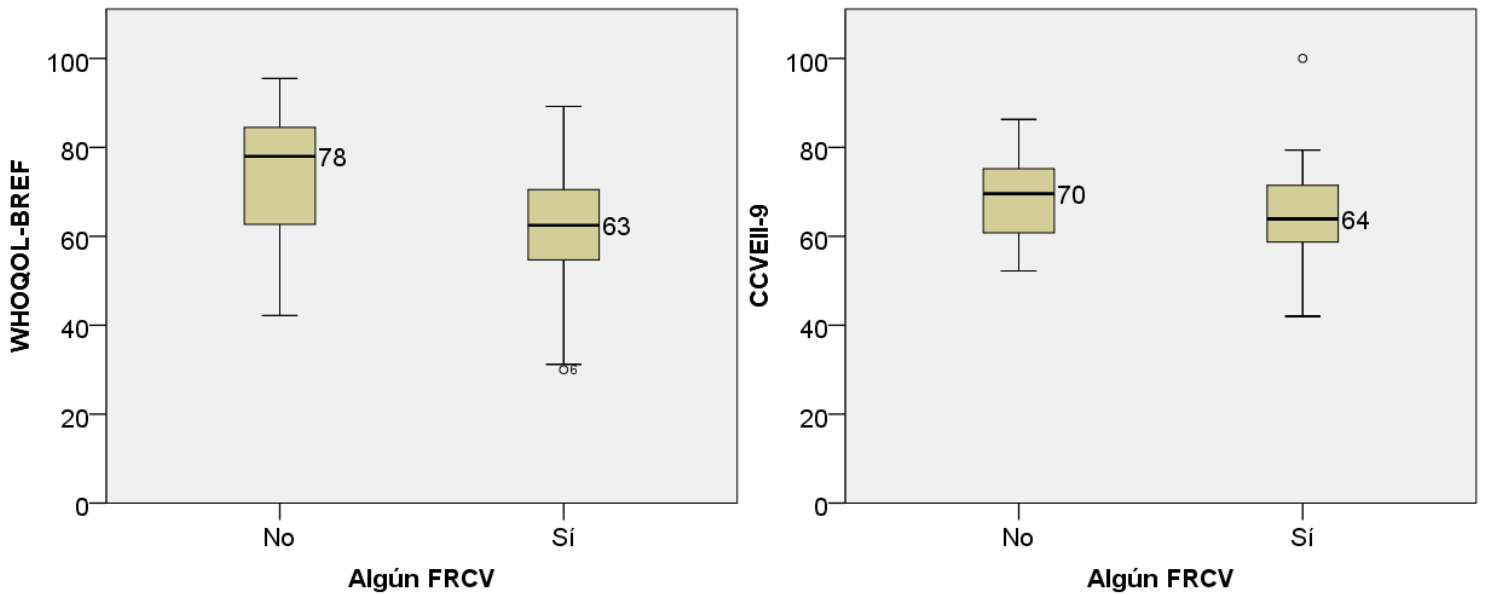


Figura 35. Media de puntuación de los tests de calidad de vida en función de padecer o no algún FRCV

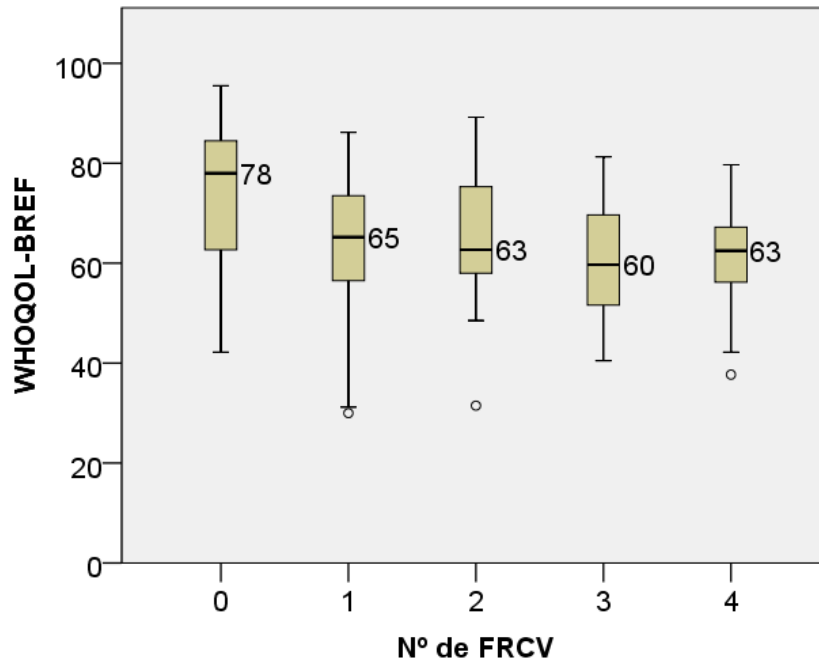


Figura 36. Media de puntuación del WHOQOL-BREF en función del número de FRCV padecidos

El nivel de estudios afectaba a la calidad de vida de los pacientes, siendo mayor a mayor nivel de estudios ($p = 0.02$) y objetivándose diferencias significativas entre los pacientes que no habían cursado estudios obligatorios y el resto (Figura 37). También había las mismas diferencias en los dominios 2/psicológico ($p = 0.02$) y 4/ambiental ($p = 0.01$).

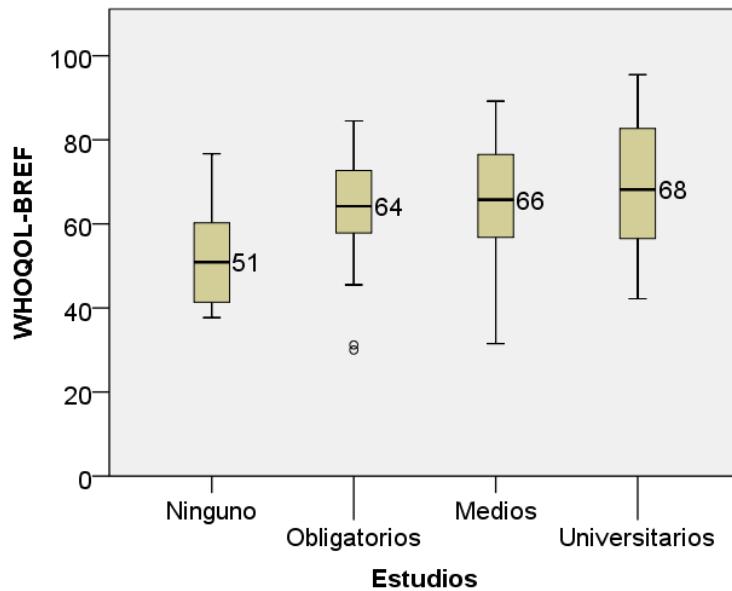


Figura 37. Media de la puntuación den el WHOQOL-BREF según el nivel de estudios

Análisis de los pacientes con enfermedad de Crohn

Como se indicó anteriormente, en la muestra se identificaron a 58 pacientes con enfermedad de Crohn. De éstos, 30 son mujeres (51.7%) y 28 son hombres (48.3%), con una edad media de 45.33 años y un tiempo de evolución medio de 130 meses.

El tiempo de evolución se relacionó con el número de brotes ($p = 0.03$, relación directa débil, $<10\%$), pero no pareció afectar a la puntuación en los tests de calidad de vida ($p = 0.90$ para el CCVEII-9 y $p = 0.79$ para el WHOQOL-BREF).

La Tabla 57 muestra la distribución de la muestra según clasificación de Montreal de enfermedad de Crohn. Se utilizó el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) como medida del control de la patología, obteniendo una media de 109.75.

		n	%
EC-A	A1	4	6,9%
	A2	42	72,4%
	A3	12	20,7%
EC-L	L1	17	29,3%
	L2	9	15,5%
	L3	32	55,2%
EC-B	B1	33	57,9%
	B2	12	21,1%
	B3	12	21,1%
EC Af. alta	No	56	96,6%
	L4	2	3,4%
EC perianal	No	47	81,0%
	p	11	19,0%

Tabla 57. Distribución de los pacientes con EC según la clasificación de Montreal

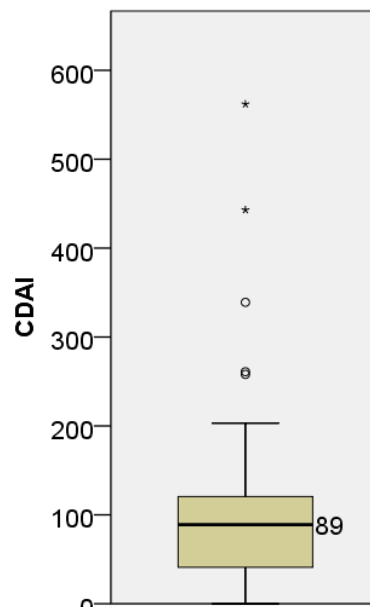


Figura 38. Distribución de la puntuación CDAI en los pacientes con EC

Considerando el punto de corte en 150 para establecer el criterio de brote, 12 pacientes lo superaban (20.7%). Del mismo modo, durante el año anterior a la fecha de consulta, 18 pacientes (31%) habían sido diagnosticados de brote y recibido tratamiento para el mismo (Figura 39). Consecuentemente, la media de CDAI de estos 18 pacientes era significativamente superior a la de aquellos que no habían tenido brote durante el año anterior ($p < 0.01$, 82 contra 171.7 puntos, Figura 39).

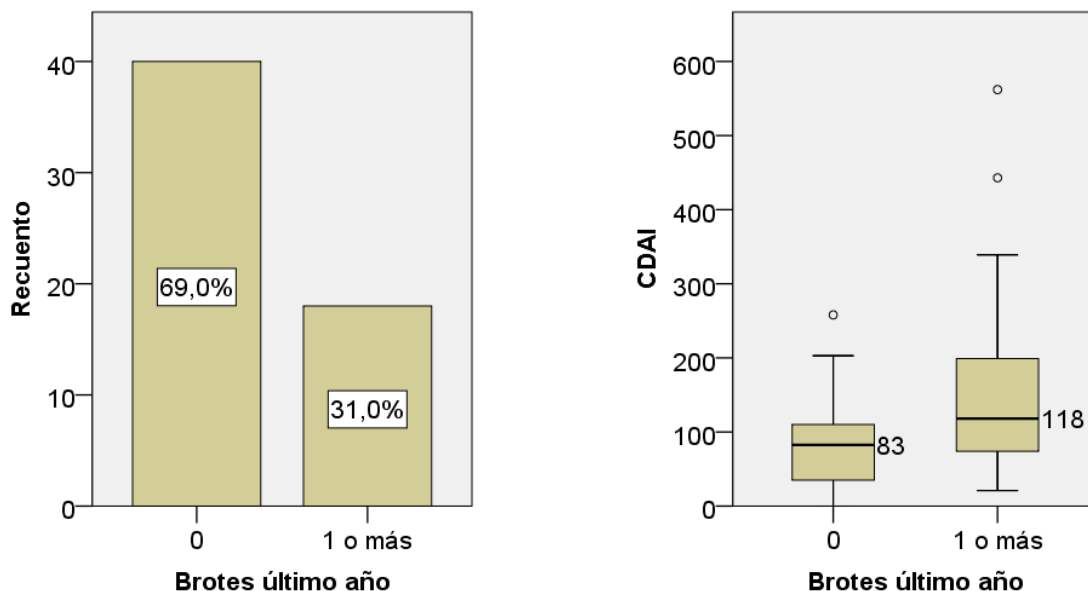


Figura 39. Porcentaje de pacientes que habían tenido algún brote en el último año y la distribución en su puntuación CDAI

La mediana del número de brotes fue de 2 (RI = 3), mientras que la de hospitalizaciones fue 1 (RI = 1). Excluyendo las cirugías de la enfermedad perianal, 21 pacientes habían tenido que ser intervenidos al menos una vez (36.2%): en 9 de ellos la cirugía se produjo en el momento del diagnóstico de la enfermedad (42.9%), mientras que en 10 pacientes la complicación se produjo mientras estaban ya en seguimiento (47.6%). 2 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en el momento de diagnóstico y de una complicación posterior).

22 pacientes presentaban alguna manifestación extraintestinal (38.6%). De las otras patologías asociadas recogidas, 6 pacientes padecían hipotiroidismo (10.3%), 3 pacientes tenían algún grado de IRC (5.1%) y 6 esteatosis hepática (10.3%). 5 pacientes habían sido diagnosticados de otra enfermedad autoinmune sistémica o conectivopatía no relacionada con la EIIC (8.6%).

Análisis de las variables fisiológicas en los pacientes con enfermedad de Crohn

Los valores analíticos y las variables fisiológicas tomadas en la consulta se han descrito en la Tabla 45.

En la Tabla 58 se recoge la media de los diferentes parámetros analíticos y fisiológicos obtenidos según el sexo, la presencia de brote en el año anterior y haber obtenido una puntuación CDAI > 150. Las mujeres con respecto a los hombres presentaron resultados diferentes en la hemoglobina (media de 14 frente a 15.6 mg/dl, $p < 0.01$), VSG (media de 20 frente a 9 mm/h, $p < 0.01$) y ácido úrico (media de 4.11 frente a 5.04 mg/dl, $p < 0.01$). Haber tenido un brote en el último año pareció afectar a los valores de glucosa (media de 95.1 frente a 89.4 mg/dl, $p = 0.04$). En el caso de los pacientes con CDAI > 150, hubo diferencias en la cifra

de colesterol total (media de 191.9 frente a 174.5 mg/dl, $p < 0.01$), colesterol HDL (media de 57.1 frente a 62.8 mg/dl, $p = 0.08$), colesterol LDL (media de 115.8 frente a 98.3 mg/dl, $p < 0.01$), transferrina (media de 259.4 frente a 279.2 mg/dl, $p = 0.01$) y calprotectina (media de 139 frente a 328.2 mg/dl, $p = 0.05$).

	Sexo			Brotos en el último año			CDAI>150		
	Mujer	Hombre	p	No	Sí	p	No	Sí	p
Hb	14,0	15,6	<0,01	14,8	15,4	0.32	14,8	14,8	0.90
Plaquetas	273267	251071	0,31	253642,9	223666,7	0.84	253225,5	264688,9	0.37
VSG	20	9	<0,01	12,3	22,4	0.99	14,4	11,9	0.32
Fibrinógeno	4,48	4,17	0,24	4,08	4,4	0.33	4,21	4,16	0.78
Glucosa	94	93	0,76	92,5	128,8	0.04	95,8	90,6	0.10
Ácido úrico	4,11	5,04	<0,01	4,66	5,2	0.15	4,68	4,55	0.57
Albúmina	3,88	4,02	0,24	4,17	4,15	0.73	4,08	4,07	0.93
Colesterol	182	168	0,17	194,5	182,2	0.35	191,9	174,5	<0.01
C-HDL	58	57	0,82	59,4	61,7	0.82	57,1	62,8	0.08
C-LDL	107,2	96,8	0,89	118,2	75,4	0.66	115,8	98,3	<0.01
Triglicéridos	125	105	0,23	88,8	142,8	0.28	102,6	96,8	0.52
Fe	79	100	0,06	92,1	93,2	0.97	91,1	91,2	0.99
Ferritina	90,8	143,6	0,054*	101,5	132,5	0.23	113,9	96,9	0.28
Transferrina	265	276	0,43	261,2	289,8	0.86	259,4	279,2	0.01
PCR	3,98	5,65	0,44	4,16	12,67	0.23	4,79	4,73	0.97
Vit. D	27,4	24,5	0,56	32,4	29,7	0.45	28,6	31,4	0.39
Calprotectina	201	111	0,22	224,8	153,8	0.18	139	328,2	0.05
TAS	127	136	0,1	132	129	0.57	130	134	0.56
TAD	78	78	0,89	77	80	0.40	78	78	0.91
FC	80	78	0,47	77	81	0.25	78	78	0.90
IMC	25,69	25,64	0,97	26,4	24,0	0.06	26,0	25,3	0.68
RCV (%)	2.97	2.77	0.77	2.82	3	0.80	2.71	3.18	0.60

Tabla 58. Valores medios de las variables analíticas y fisiológicas según el sexo, la existencia de brote en el último año y una puntuación CDAI>150

Los pacientes con un brote en el año previo tenían diferencias en el peso con respecto al resto ($p = 0.04$, media de 74.8 frente a 66.2 Kg), sin que alcanzara significación la diferencia del IMC ($p = 0.06$, media de 26.4 frente a 24). No hubo diferencias significativas de estos valores en el caso de los pacientes con CDAI > 150.

El peso medio de este grupo fue de 72.1 kg y la talla de 167 cm, lo que hace que el IMC medio sea de 25.6 kg/m². Por grupos según el IMC (Figura 40), casi la mitad superaban un IMC de 25 (27, 46.6%), 15 pacientes tenían sobrepeso (26.8%) y 12 presentaban obesidad grado I (21.4%), sin haber ningún paciente con obesidad grado II o III. El tiempo de evolución se relacionó con el IMC ($p 0.02$, relación directa débil, 10%).

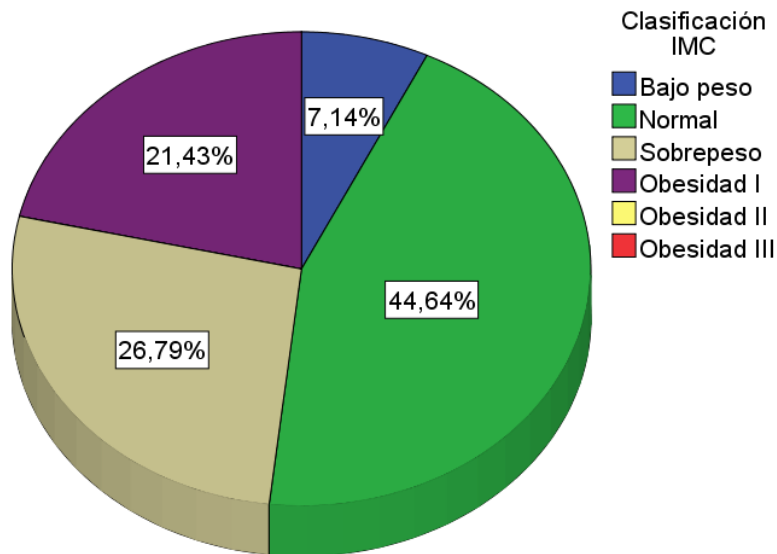


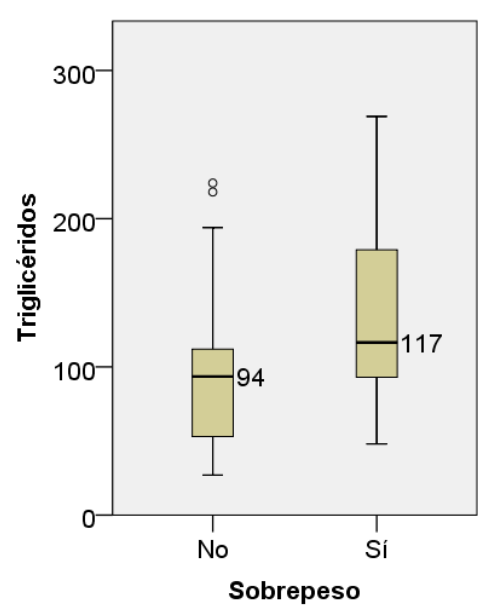
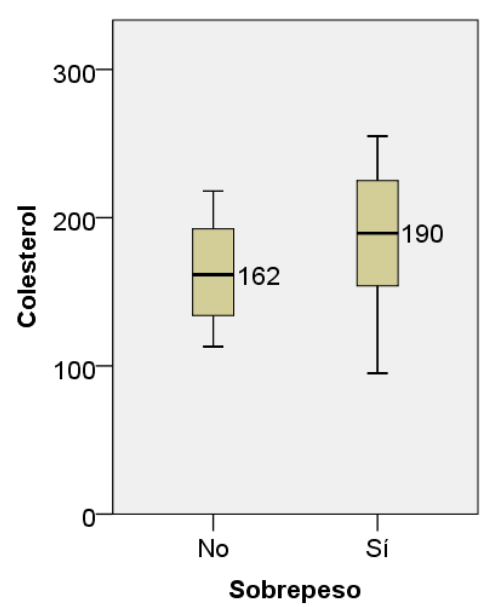
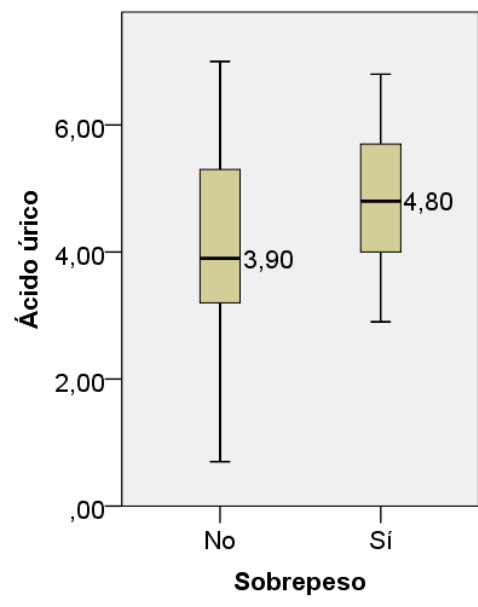
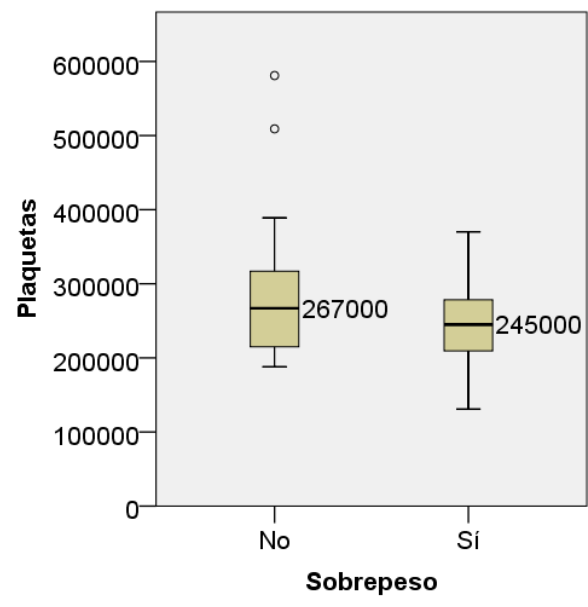
Figura 40. Porcentaje de pacientes clasificados según su IMC

Las personas con cualquier tipo de sobrepeso (IMC > 25) presentaban distintos valores analíticos en comparación con los que tenían un IMC < 25 (Tabla 59), con resultados significativos en las plaquetas ($p = 0.02$, media de 289379 frente a 238444 $10^3/L.$), ácido úrico ($p = 0.04$, media de 4.18 frente a 4.90 mg/dl), colesterol ($p = 0.02$, media de 164 frente a 188 mg/dl), triglicéridos ($p = 0.02$, media de 97 frente a 137 mg/dl), TAS ($p < 0.01$, media de 123 frente a 139 mmHg), TAD ($p < 0.01$, media de 74 frente a 83 mmHg) y en el RCV medido por REGICOR ($p < 0.01$, media de 1.9 frente a 3.1%). La representación gráfica de estos valores significativamente diferentes se muestra en la Figura 41.

	Sobrepeso		
	No	Sí	p
Hb	14.6	14.8	0.46
Plaquetas	289379	238444	0.02
VSG	13	18	0.20
Fibrinógeno	4.39	4.32	0.81
Glucosa	92	95	0.50
Ácido úrico	4.18	4.90	0.04
Albúmina	3.90	3.99	0.49
Colesterol	164	188	0.02
C-HDL	59	55	0.38
C-LDL	93.8	111.5	0.08
Triglicéridos	97	137	0.02
Fe	93	84	0.42
Ferritina	107.9	118.5	0.68
Transferrina	262	279	0.26
PCR	4.75	5.07	0.89
Vit. D	25.6	26.6	0.84

Calprotectina	148	179	0.69
TAS	123	139	<0.01
TAD	74	83	<0.01
FC	78	80	0.68
RCV	1.9	3.1	<0.01

Tabla 59. Valores medios de las variables obtenidas en función de presentar o no sobrepeso



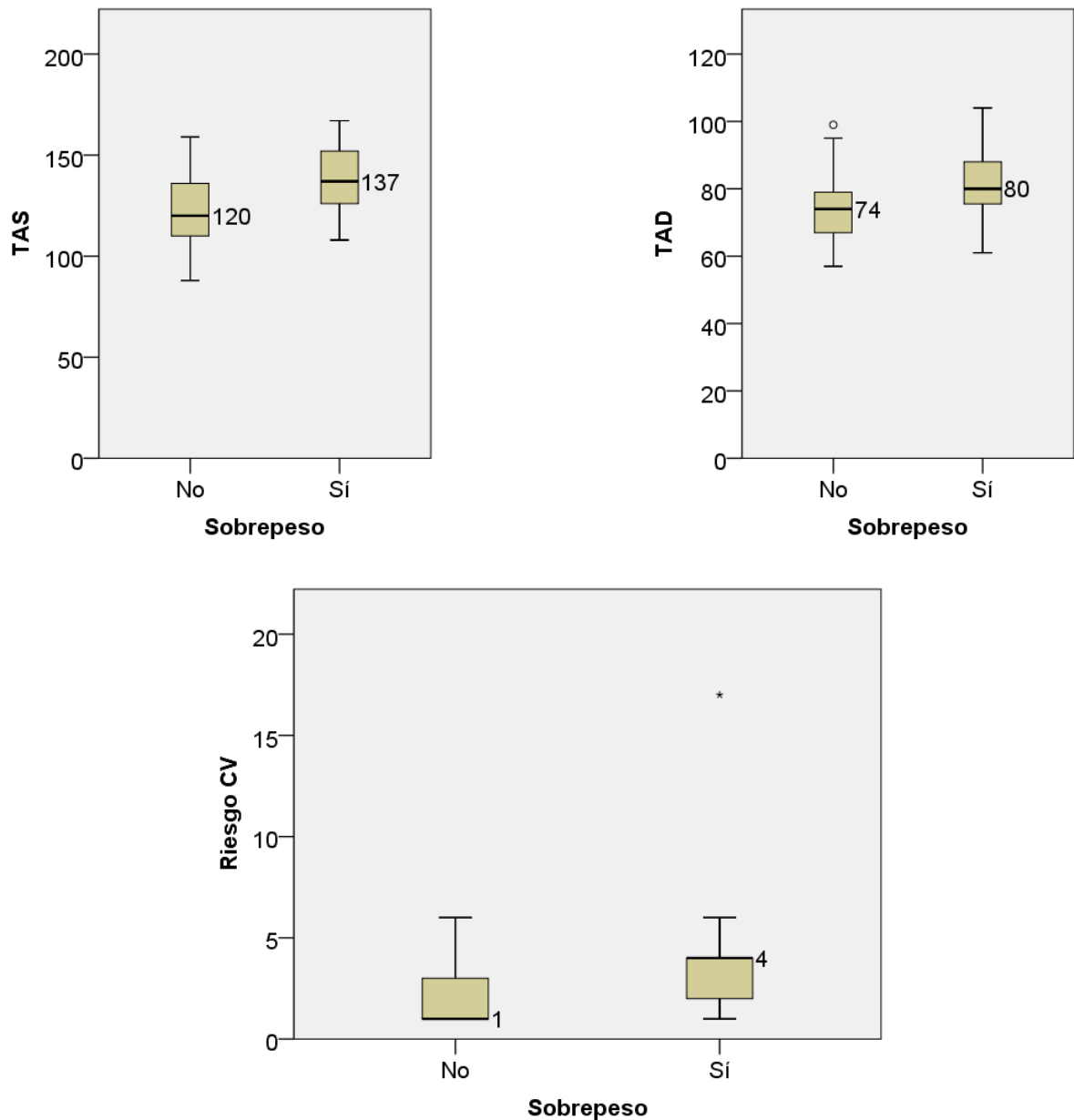


Figura 41. Representación de las variables valor medio significativamente diferente en función del sobrepeso

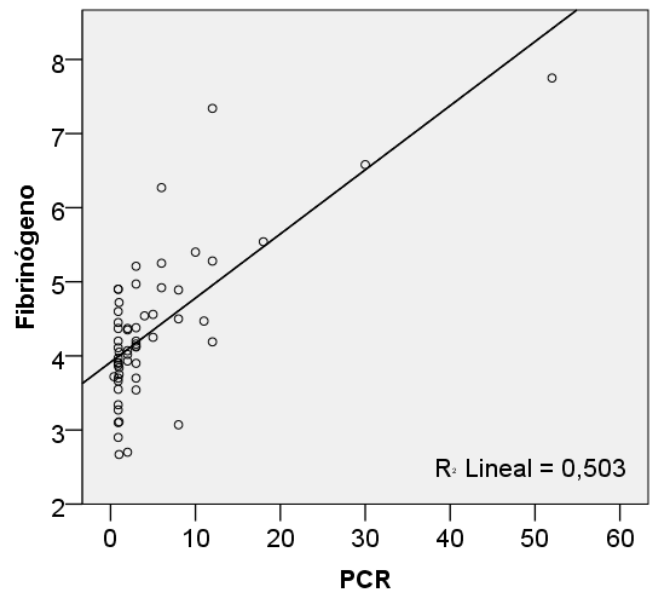
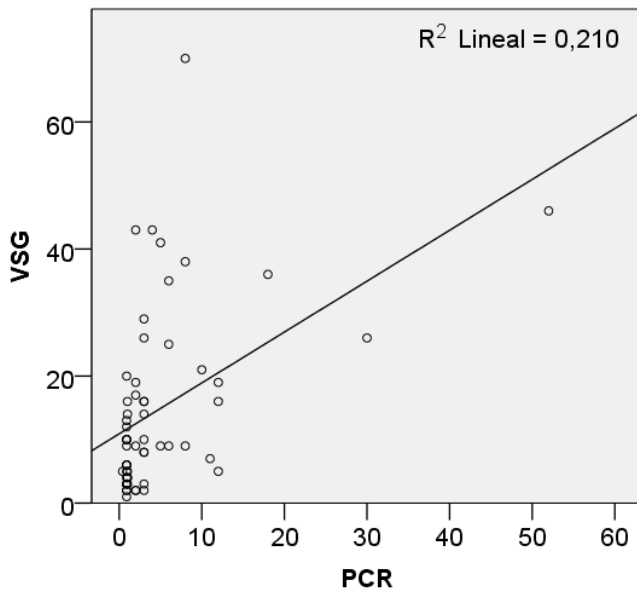
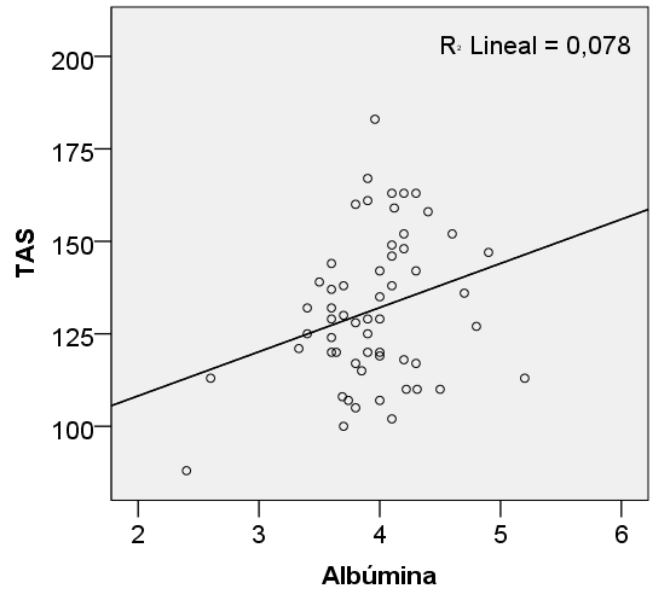
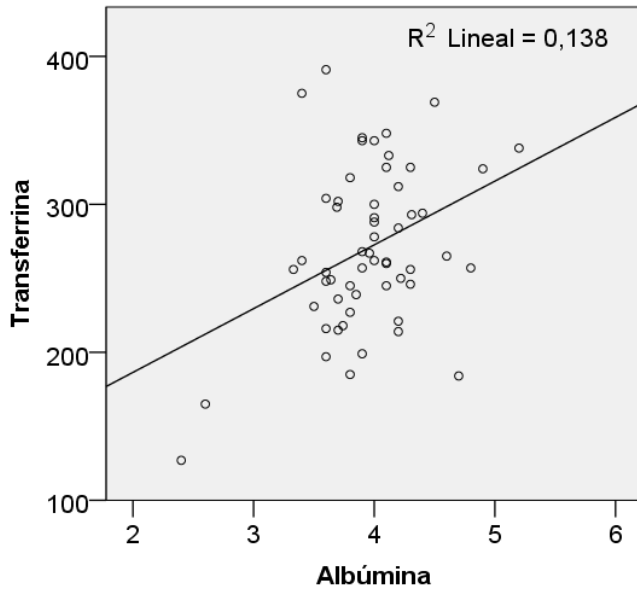
Análisis de parámetros analíticos destacados en los pacientes con enfermedad de Crohn

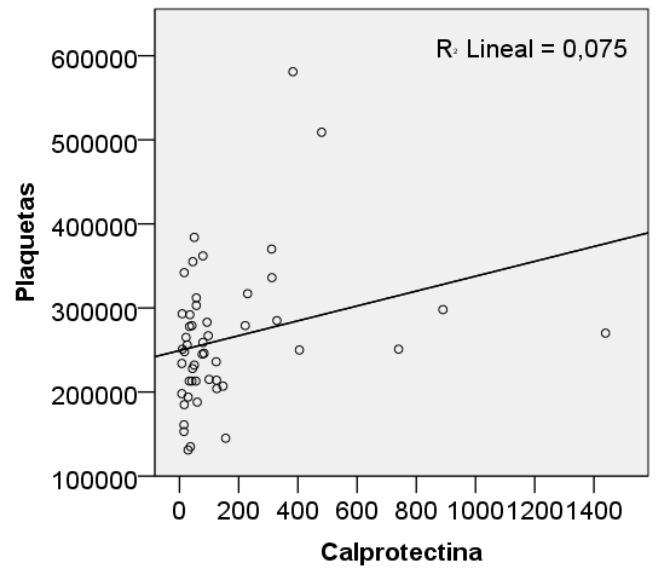
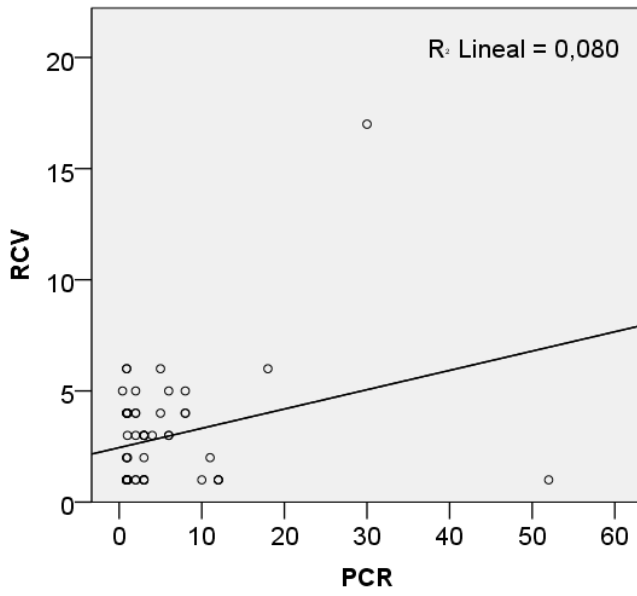
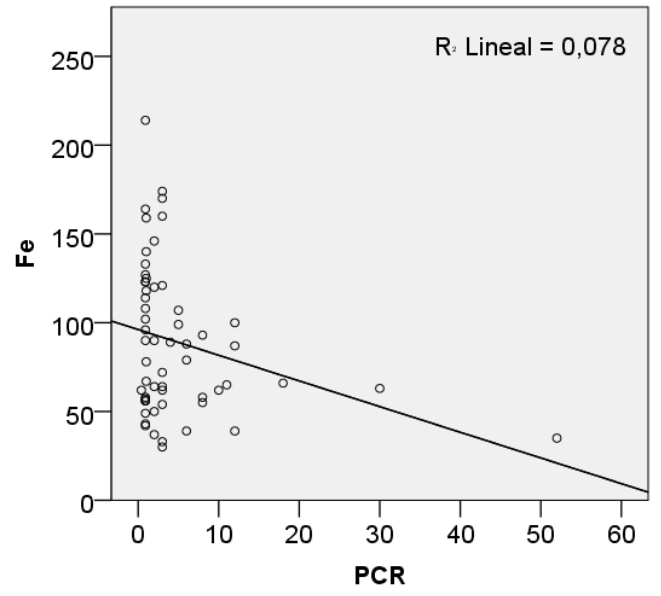
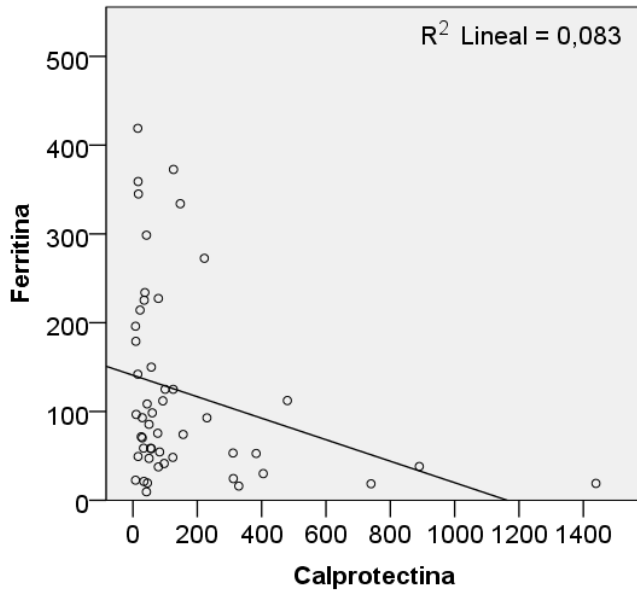
Se compararon los valores de albumina, PCR y calprotectina por ser indicadores de actividad inflamatoria o daño crónico en la enfermedad de Crohn y los niveles de vitamina D, a la que se ha atribuido un efecto inmunomodulador, con el resto de los parámetros (Tabla 60).

La albúmina se relacionó con los niveles de transferrina ($p < 0.01$, relación directa débil, $R^2 = 0.14$) y TAS ($p = 0.03$, relación directa débil, $R^2 = 0.08$). La PCR se relacionó con los niveles de VSG ($p < 0.01$, relación directa débil, $R^2 = 0.21$), fibrinógeno ($p < 0.01$, relación directa, $R^2 = 0.5$), ácido úrico ($p = 0.02$, relación inversa débil, $R^2 = 0.1$), hierro ($p = 0.03$, relación inversa débil, $R^2 = 0.08$) y riesgo CV ($p = 0.03$, relación directa débil, $R^2 = 0.08$). La calprotectina se relacionó las plaquetas ($p = 0.05$, relación directa débil, $R^2 = 0.08$), triglicéridos ($p < 0.01$, relación directa débil, $R^2 = 0.27$), hierro ($p = 0.01$, relación, $R^2 = 0.12$), ferritina ($p = 0.04$, relación inversa débil, $R^2 = 0.08$), FC ($p < 0.01$, relación directa débil, $R^2 = 0.14$) y CCVEII-9 ($p = 0.03$, relación inversa débil, $R^2 = 0.1$).

Comparación	Albúmina (R ²)	PCR (R ²)	Calprotectina (R ²)	Vit. D (R ²)
Hb	0,06	0.84	0.08	0.91
Plaquetas	0,12	0.19	0.05 (0.08)	0.36
VSG	0,77	<0.01 (0.21)	0.97	0.64
Fibrinógeno	0,70	<0.01 (0.50)	0.07	0.50
Glucosa	0,81	0.57	0.94	0.29
Ácido úrico	0,69	0.02 (0.10)	0.31	0.65
Albúmina		0.14	0.14	0.27
Colesterol	0,31	0.56	0.69	0.56
C-HDL	0,21	0.12	0.92	0.35
C-LDL	0,57	0.76	0.98	0.87
Triglicéridos	0,72	0.95	<0.01 (0.27)	0.64
Fe	0,68	0.03 (0.08)	0.01 (0.12)	0.35
Ferritina	0,96	0.77	0.04 (0.08)	0.34
Transferrina	<0,01 (0.14)	0.98	0.93	0.30
PCR	0,14		0.47	0.59
Vit. D	0,27	0.59	0.96	
Calprotectina	0,14	0.47		0.95
TAS	0,03 (0.08)	0.57	0.92	0.94
TAD	0,09	0.92	0.85	0.31
FC	0,57	0.16	<0.01 (0.14)	0.80
IMC	0,39	0.37	0.39	0.55
CCVEII-9	0,50	0.57	0.03 (0.10)	0.99
WHOQOL-BREF	0,19	0.10	0.11	0.86
WQ calidad vida	0,20	0.06	0.04	0.29
WQ calidad salud	0,77	0.01	<0.01	0.31
WQ dominio 1	0,18	0.04	0.07	0.36
WQ dominio 2	0,56	0.29	0.1	0.95
WQ dominio 3	0,04	0.14	0.75	0.47
WQ dominio 4	0,50	0.36	0.07	0.36
Riesgo CV	0,11	0.03 (0.08)	0.97	0.82
Edad	0,73	0.65	0.12	0.96
T evolucion	0.49	0.31	0.80	0.86

Tabla 60. Comparación de los valores de albúmina, PCR, calprotectina y vitamina D con el resto de los parámetros





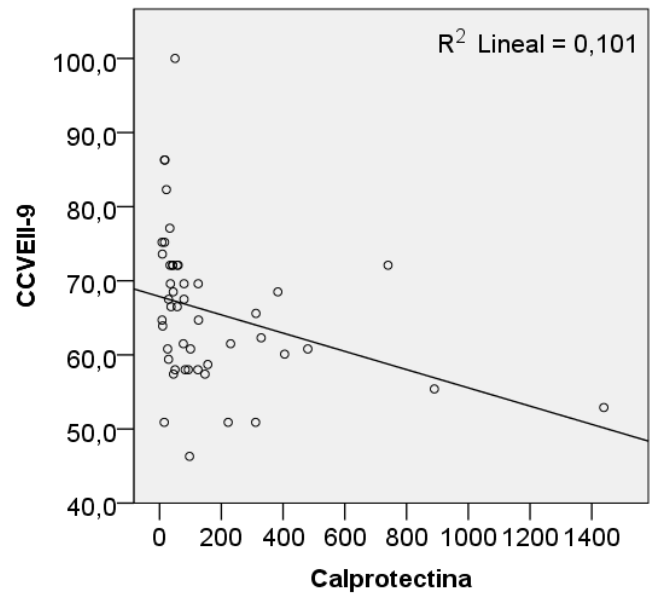
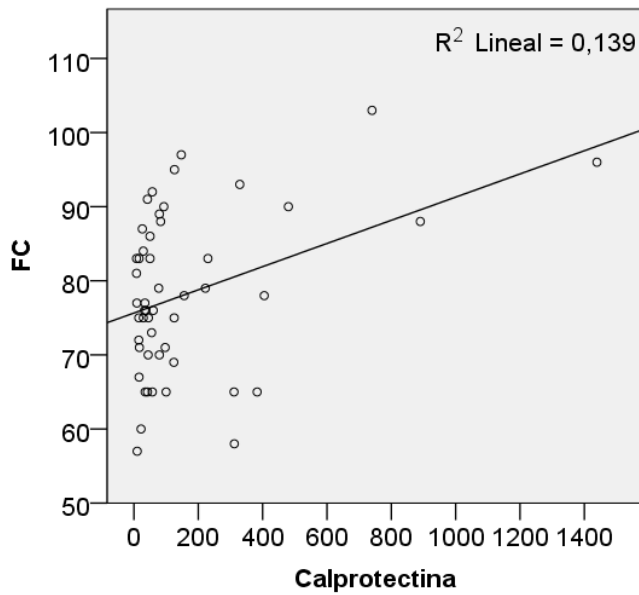
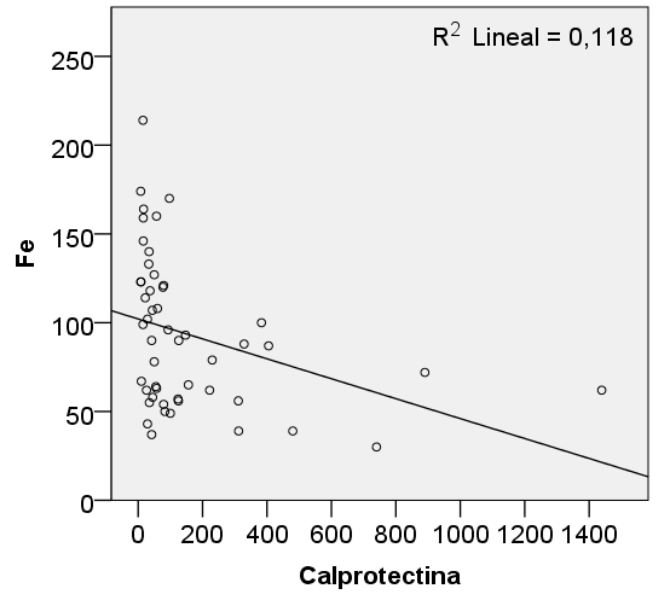
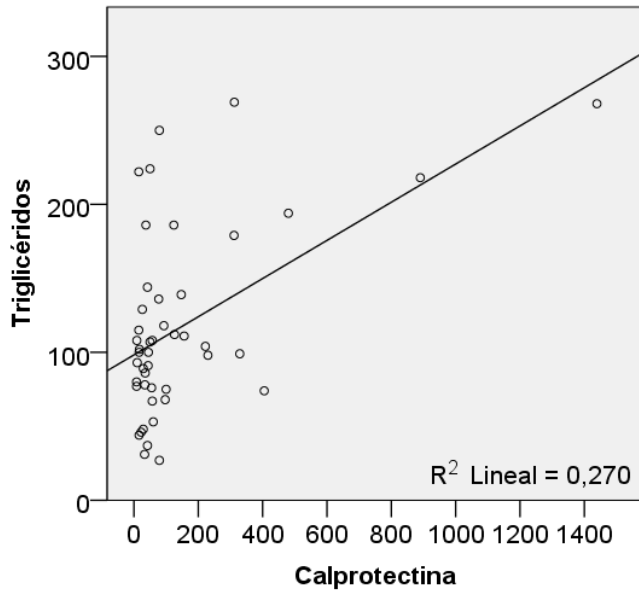


Figura 42. Representación de la correlación de los valores analíticos (PCR, Fibrinógeno, calprotectina) con significación estadística

No hubo diferencias entre los niveles de albúmina, PCR, calprotectina y vitamina D de los pacientes con algún FRCV y los que no presentaban ninguno. Individualmente, los valores de albúmina presentaban una relación positiva con el padecer HTA y los fumadores tenían un valor medio de PCR mayor (Tabla 61 y Figura 43).

FRCV analizado	Albúmina	PCR	Calprotectina	Vit. D
Hipertensión	0.05	0.82	0.57	0.34
Diabetes	0.67	0.79	0.41	0.95
Dislipemia	0.56	0.81	0.32	0.33
Sobrepeso	0.49	0.89	0.70	0.84
Fumador activo	0.65	0.03	0.39	0.12

Tabla 61. Significación de las relaciones entre los parámetros analíticos (albúmina, PCR, calprotectina y vitamina D) y los FRCV

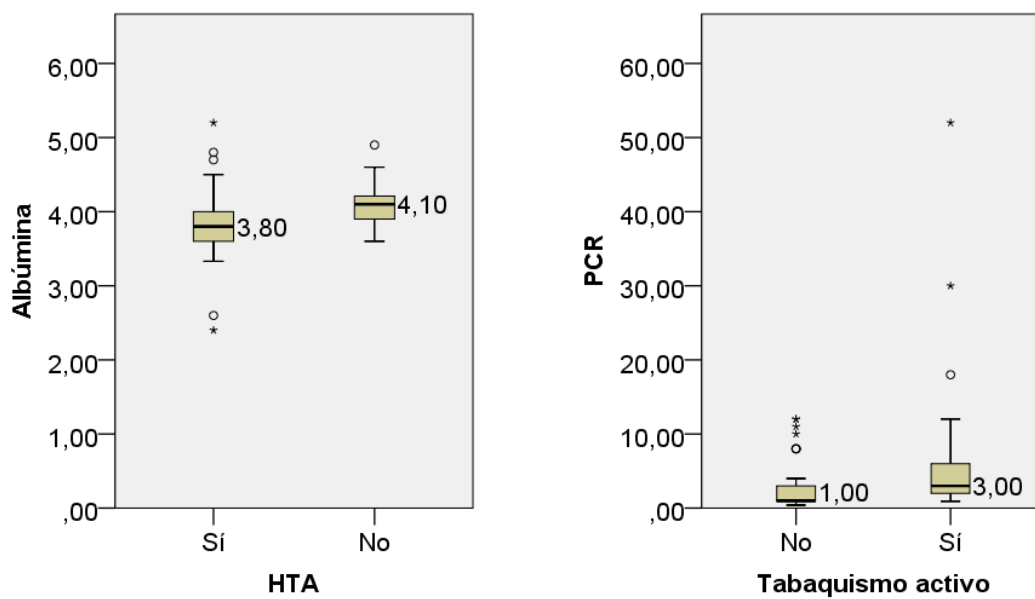


Figura 43. Representación de la relación de los parámetros analíticos (albúmina y PCR) y los FRCV, con significación estadística (HTA y tabaquismo)

Análisis de los FRCV y enfermedad cardiovascular en los pacientes con enfermedad de Crohn

11 pacientes tenían antecedentes familiares de evento cardiovascular mayor (18.9%), siendo 6 de IAM, 4 de ACV y un paciente tenía antecedentes familiares de ambos. 19 pacientes presentaban antecedentes familiares de HTA (23.8%), 15 de DLP (25.9%) y 15 de DM (25.9%).

En total, 45 pacientes (77.6%) padecían al menos un FRCV (detallados en Tabla 62). La Tabla 63 muestra las frecuencias de cada FRCV. Tenían HTA 24 (41.4%, siendo en la mitad de ellos no conocida), DM 5 pacientes (8.6%, 3 de ellos no conocida (60%)) y alguna dislipemia 22 pacientes (40%, no conocida en 9 (40.9%)). Había 20 pacientes que eran fumadores activos (34.5%), mientras que 16 eran exfumadores (27.6%).

		Recuento	%
Nº de FRCV	0	13	22,4%
	1	18	31,0%
	2	7	12,1%
	3	13	22,4%
	4	7	12,1%
Algún FRCV	No	13	22,4%
	Sí	45	77,6%

Tabla 62. Clasificación de pacientes según padecían FRCV

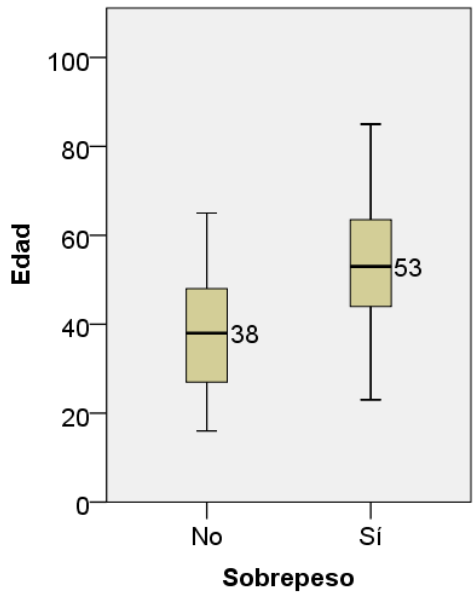
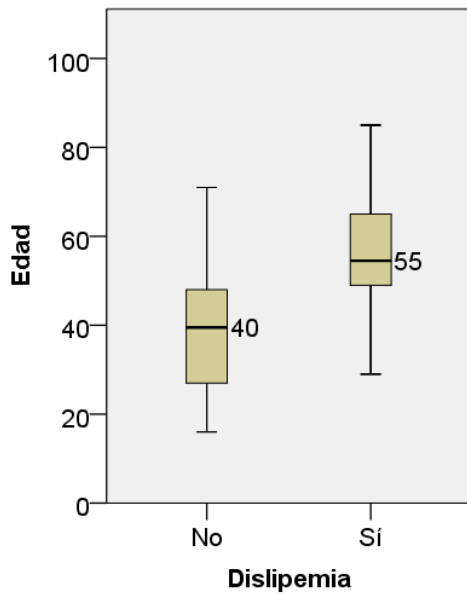
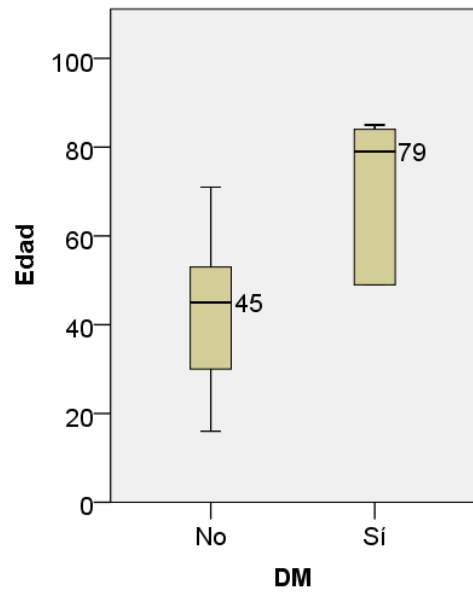
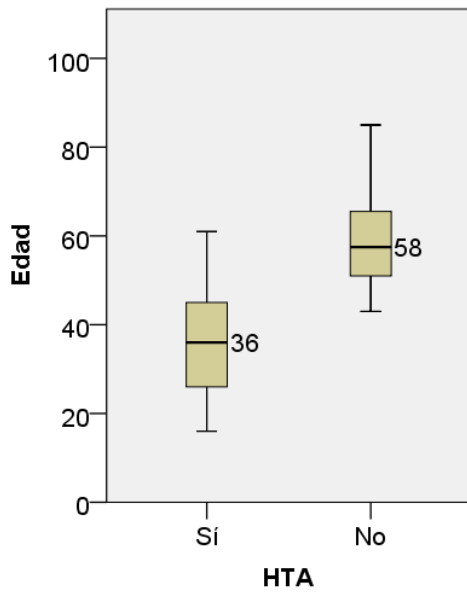
		Recuento	%
Hipertensión	No	34	58,6%
	Sí	24	41,4%
Diabetes Mellitus	No	53	91,4%
	Sí	5	8,6%
Dislipemia	No	33	60,0%
	Sí	22	40,0%
Fumador	No	22	37,9%
	Sí	21	34,5%
	Exfumador	15	27,6%

Tabla 63. Clasificación de pacientes según cada FRCV analizado

La edad se asoció a padecer alguno de los factores de RCV estudiados, pero no así el tiempo de evolución. Los pacientes con más edad tenían más probabilidad de padecer cualquier FRCV a excepción de ser fumador activo. Del mismo modo, el mayor tiempo de evolución se asoció a padecer hipertensión arterial y sobrepeso (Tabla 64 y Figura 44).

	Edad	Tiempo evolución
Tener FRCV	<0.01	0.26
HTA	<0.01	<0.01
DM	<0.01	0.91
Dislipemia	<0.01	0.43
Fumador activo	0.65	0,38
Sobrepeso	<0.01	0.01

Tabla 64. Significación de la relación entre los FRCV y la edad y el tiempo de evolución de la EC



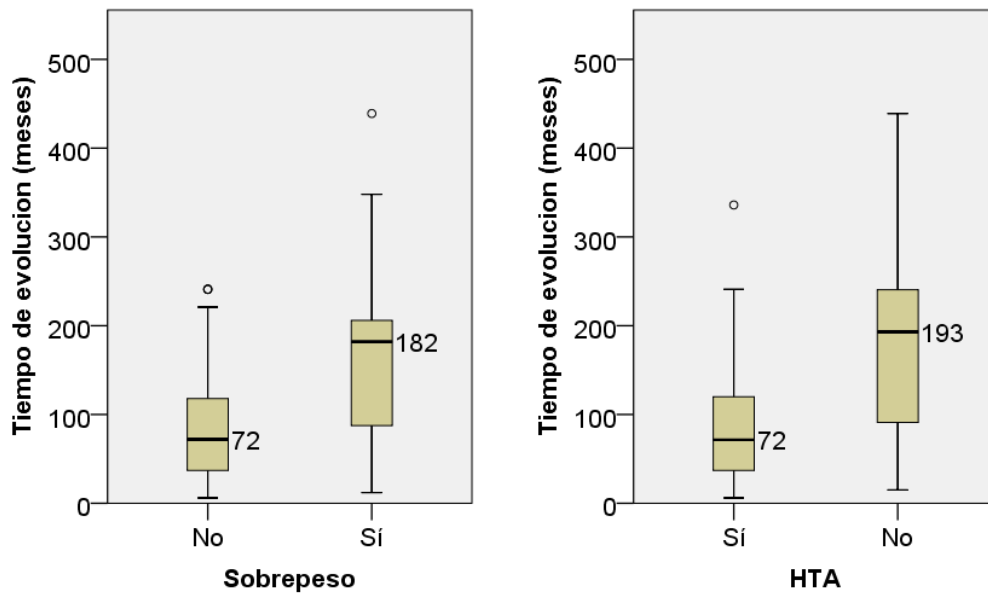


Figura 44. Representación gráfica de las relaciones significativas entre edad y tiempo de evolución con cada FRCV

Por otro lado, se estudió si los FRCV tenían alguna relación entre sí (Tabla 65). Tener hipertensión se asoció a padecer dislipemia y al sobrepeso, al igual que la diabetes se relacionó con la dislipemia. La dislipemia se asoció, además de con la hipertensión y con la diabetes, con el sobrepeso. Los porcentajes relativos de cada grupo se muestran en la Tabla 66. El tabaquismo no se asoció con el resto de los FRCV analizados.

	Hipertensión	DM	Dislipemia	Fumador activo	Sobrepeso
Hipertensión		0.07	<0.01	0.70	<0.01
DM	0.07		<0.01	0.43	0.13
Dislipemia	<0.01	<0.01		0.67	0.01
Fumador activo	0.70	0.43	0.67		0.72
Sobrepeso	<0.01	0.13	0.01	0.72	

Tabla 65. Relación entre los distintos FRCV

		Dislipemia		Sobrepeso	
		No	Sí	No	Sí
HTA	Sí	81,8%	18,2%	69,7%	30,3%
	No	30,4%	69,6%	26,1%	73,9%
DM	No	66,7%	33,3%		
	Sí	0,0%	100,0%		
Sobrepeso	No	77,8%	22,2%	100,0%	0,0%
	Sí	44,4%	55,6%	0,0%	100,0%

Tabla 66. Distribución de los porcentajes de los FRCV con asociación significativa

Tener un CDAI > 150 no se relacionó con ninguno de los FRCV analizados. Por el contrario, había mayor proporción de fumadores entre los pacientes que habían tenido un brote en el año previo (Tabla 67 y Figura 45).

FRCV	Brote último año	CDAI>150
Hipertensión	0.77	0.89
DM	0.57	0.30
Dislipemia	0.69	0.87
Fumador activo	0.04	0.92
Sobrepeso	0.34	0.51

Tabla 67. Relación entre haber tenido un brote en el año previo o CDAI>150 y los FRCV

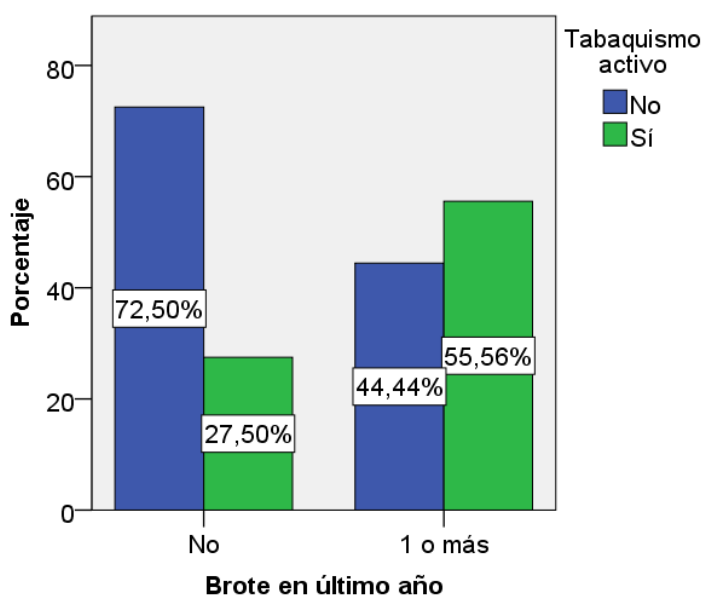


Figura 45. Porcentaje de pacientes con brote en el último año y si él, separados según fueran fumadores o no

Únicamente 1 paciente con enfermedad de Crohn había presentado un ACVA (1.7%), 1 paciente había sufrido un IAM (1.7%) y 2 pacientes tenían enfermedad tromboembólica (3.4%).

De este subgrupo de pacientes con algún FRCV, 17 tenían un seguimiento activo de los mismos (29.3%).

En general el riesgo cardiovascular de esta población es bajo (Figura 46), estando la mayoría (23 pacientes, 39.7%) en un riesgo estimado del 1% (el menor posible). Por este motivo, la mediana del grupo se situó en el 2.5%. De esta forma, una gran parte del grupo se situó en “bajo riesgo” según la escala REGICOR (83.9%, Figura 46).

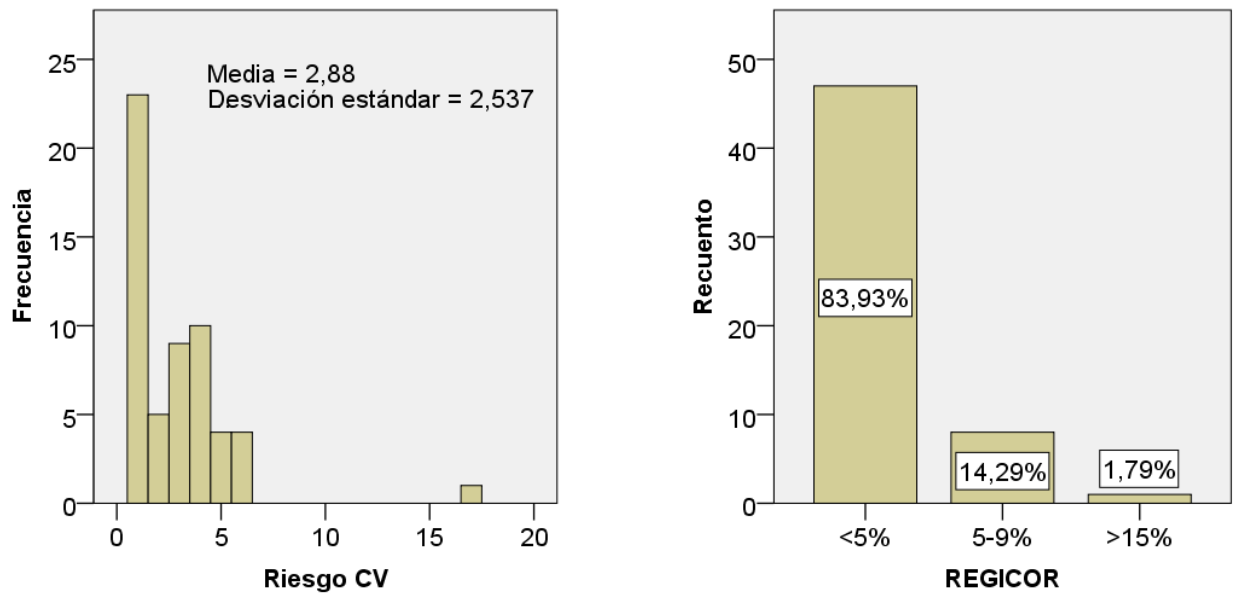


Figura 46. Histograma del RCV y clasificación según REGICOR de los pacientes con EC

No se apreció relación entre el grupo de riesgo cardiovascular calculado por REGICOR y el hecho de presentar un CDAI > 150 ($p = 0.059$, probablemente por los pocos pacientes), pero sí que hubo un mayor porcentaje de pacientes en un grupo de mayor riesgo cardiovascular entre aquellos que habían presentado un brote en el año previo ($p = 0.02$, Figura 47).

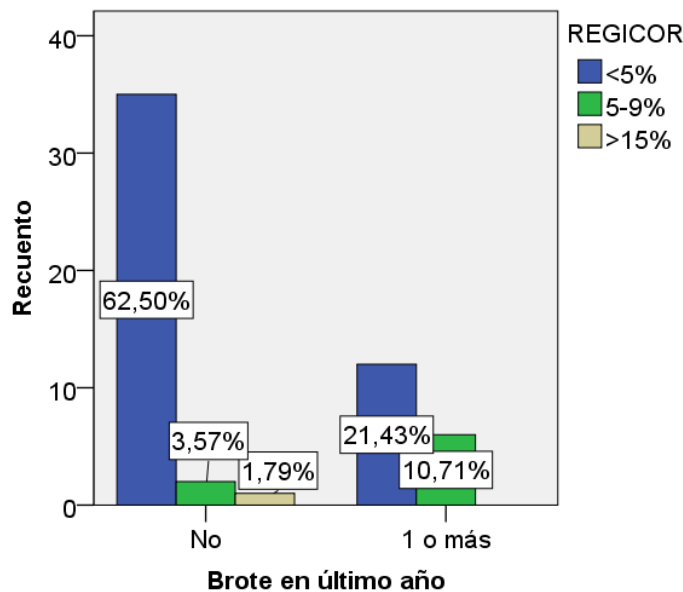


Figura 47. Clasificación del RCV según REGICOR de los pacientes en función de haber tenido un brote en el año previo o no

Como ya se ha expuesto antes, la PCR se relacionó con el RCV de forma directa ($p < 0.01$, $R^2 = 0.08$). Lo mismo sucede con los valores de PCR entre los grupos de riesgo ($p = 0.01$, Figura 48), que tienden a ser superiores cuanto mayor es el grupo de riesgo (no se pueden realizar análisis post-hoc por los pocos pacientes en uno de los grupos).

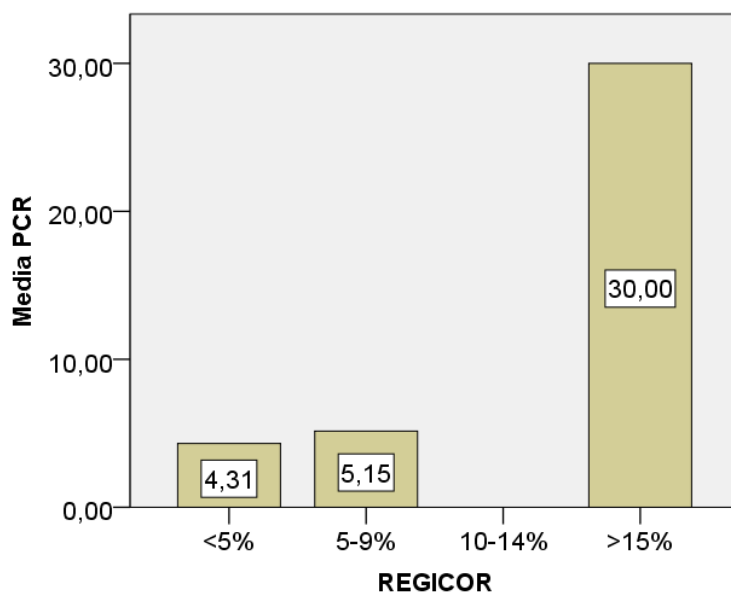


Figura 48. Representación de la media del valor de PCR en función del riesgo según REGICOR

El uso de antidepresivos se asoció con mayor RCV ($p = 0.01$, media de 2.67 frente a 3.8 en los que tomaban antidepresivos, Figura 49), sin que este aumento de riesgo fuera suficiente para que se modificara su distribución por grupos en los intervalos marcados por REGICOR ($p = 0.30$).

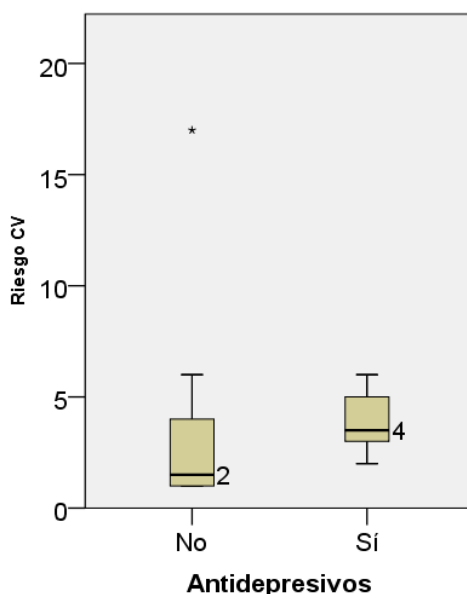


Figura 49. Riesgo cardiovascular en función de la toma de antidepresivos

Análisis de los tratamientos utilizados en los pacientes con enfermedad de Crohn

En el momento de la recogida de datos, 37 pacientes (63.8%) estaban en tratamiento con aminosalicilatos (8 pacientes -13.8%- habían estado previamente), 28 pacientes (48.3%) tomaban azatioprina o 6-mercaptopurina, mientras que 4 (6.9%) usaban metotrexato para el control de la enfermedad (16 pacientes -27.6%- habían estado previamente con azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato). En el grupo de fármacos biológicos, 16 pacientes (27.5%) estaban siendo tratados con infliximab (6 de ellos recibían dosis intensificada), 13 (22.4%)

recibían adalimumab (2 con dosis intensificada) y 1 paciente (1.7%) se trataba con vedolizumab. 3 pacientes (5.2%) habían estado previamente con uno o varios tratamientos biológicos y se había suspendido. En el momento del estudio, 5 pacientes (8.6%) estaban en tratamiento con corticoides (prednisona o budesonida), mientras que 42 (72.4%) lo habían recibido en algún momento previo. 4 pacientes (6.9%) recibían quelantes biliares como tratamiento adyuvante.

Los pacientes en tratamiento con antiTNF (adalimumab o infliximab) tenían mayor probabilidad de presentar algún FRCV (siendo solo el tabaquismo el único FRCV con diferencia significativa), como muestra la Tabla 66 y Figura 50.

Tratamiento con antiTNF	p
Algún FRCV	0.02
HTA	0.83
DM	0.58
Dislipemia	0.83
Tabaquismo activo	0.02
Sobrepeso	0.41

Tabla 68. Significación de la relación del tratamiento con antiTNF y los FRCV

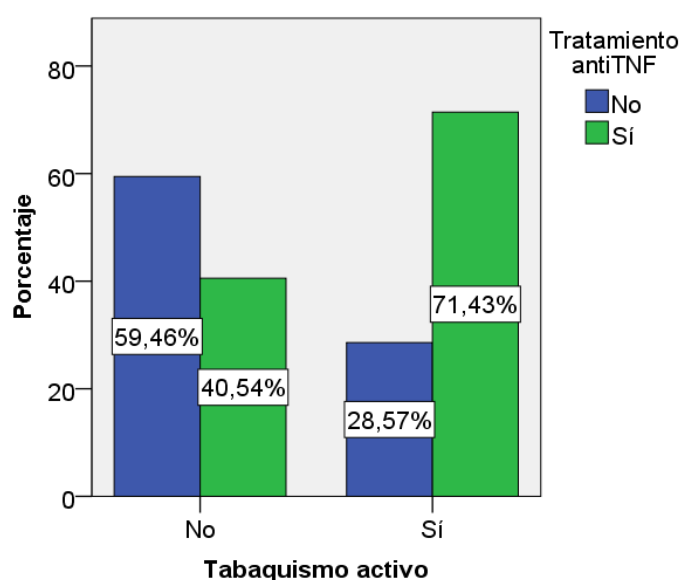


Figura 50. Clasificación de pacientes según su hábito tabáquico y el tratamiento anti-TNF

Para el tratamiento de los factores de riesgo o enfermedad cardiovascular, 7 pacientes (12.1%) consumían estatinas, 11 (19%) tomaban antihipertensivos y 3 pacientes (5.2%) estaban anticoagulados. Ningún paciente de este grupo tomaba antiagregantes plaquetarios. Esto deja a 15 pacientes con hipercolesterolemia y a 13 hipertensos exclusivamente con tratamiento dietético o sin tratamiento alguno. Además de esto, la mitad de los pacientes de este grupo (29) tomaba algún inhibidor de la bomba de protones, 21 pacientes recibían tratamiento sustitutivo con vitamina D (36.2%), 5 personas tomaban levotiroxina (8.6%), y 10 seguían algún tipo de tratamiento ansiolítico o antidepresivo (17.2%).

Análisis de la calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Crohn

57 pacientes completaron de forma correcta los cuestionarios de calidad de vida (un paciente no lo hizo completo por lo que en estos análisis queda excluido). La puntuación media del CCVEII-9 fue de 65.02 y la del WHOQOL-BREF de 62.54 (Tabla 69). Únicamente un paciente puntuó el máximo en el CCVEII-9, no siendo así en el WHOQOL-BREF).

Cuestionario / dominio	Puntuación media	Puntuación máxima
CCVEII-9	65.02	100
WHOQOL-BREF	62.54	100
WHOQOL-BREF calidad de vida	3.16	5
WHOQOL-BREF calidad de salud	2.79	5
WHOQOL-BREF dominio 1 (salud física)	56.32	100
WHOQOL-BREF dominio 2 (salud psicológica)	63.82	100
WHOQOL-BREF dominio 3 (relaciones sociales)	66	100
WHOQOL-BREF dominio 4 (ambiente)	64.18	100

Tabla 69. Media de puntuación en los cuestionarios de calidad de vida de los pacientes con EC

Ningún paciente obtuvo la puntuación máxima en la calidad de salud, ni en el dominio 2 del WHOQOL-BREF.

La correlación del CCVEII-9 con el WHOQOL-BREF y sus dominios fue significativa, así como entre todos los dominios del WHOQOL-BREF (en todos los casos, $p < 0.01$, Tabla 70 y Figura 51)

CCVEII-9	R ²
WHOQOL-Bref	0.52
Calidad de vida	0.37
Calidad salud	0.32
Dominio 1	0.52
Dominio 2	0.42
Dominio 3	0.23
Dominio 4	0.42

Tabla 70. Correlaciones entre el CCVEII-9 y WHOQOL-BREF y sus dominios

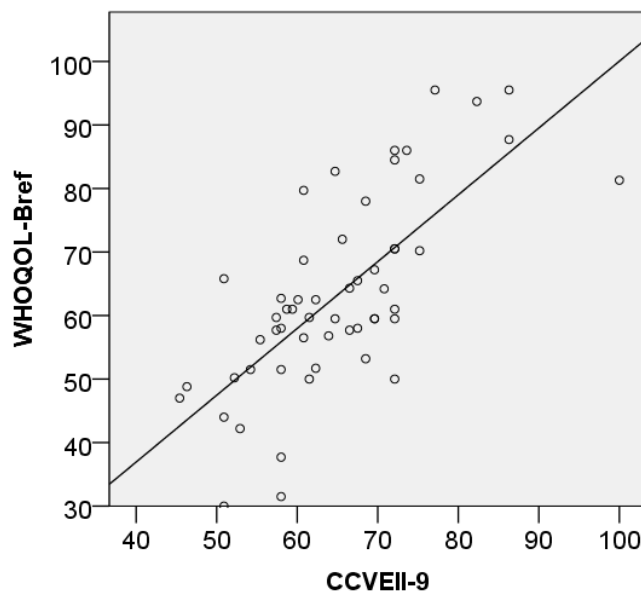


Figura 51. Representación de la correlación entre el WHOQOL-Bref y el CCVEII-9

En el análisis multivariante con los dominios del WHOQOL-Bref, el único que permanece significativo es el dominio 1 o salud física ($R^2 = 0.52$, Figura 52).

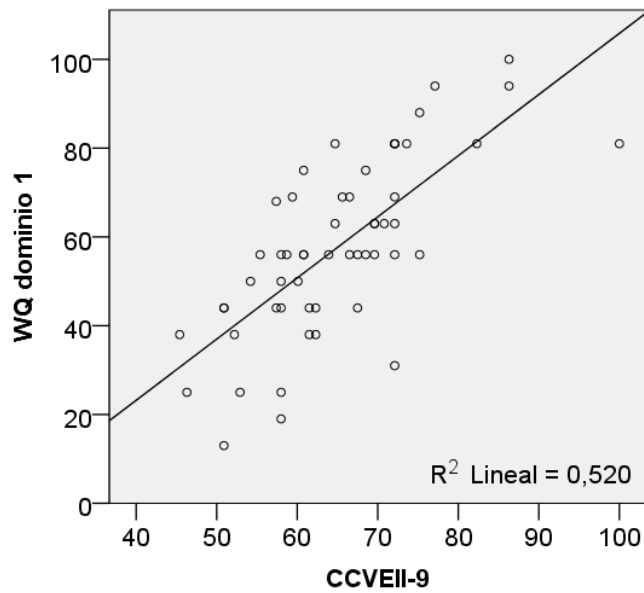


Figura 52. Representación de la correlación entre el CCVEII-9 y el dominio 1 del WHOQOL-Bref

Ambos índices de calidad de vida presentaron una correlación lineal inversa muy similar con el CDAI (Tabla 71 y Figura 53 y 54). Sin embargo, al poner el punto de corte en CDAI > 150 no se alcanzó la significación estadística, probablemente por los pocos pacientes que lo cumplían ($p = 0.11$ para CCVEII-9 y $p = 0.06$ para WHOQOL-BREF, siendo significativos los dominios 1 — $p = 0.04$ — y 2 — $p = 0.03$ —).

CDAI	p	R ²
CCVEII-9	<0.01	0.21
WHOQOL-Bref	<0.01	0.19
Calidad de vida	<0.01	0.17
Calidad salud	<0.01	0.32
Dominio 1	<0.01	0.25
Dominio 2	<0.01	0.17
Dominio 3	0.05	0.07
Dominio 4	0.01	0.11

Tabla 71. Correlaciones entre los tests de calidad de vida y el CDAI

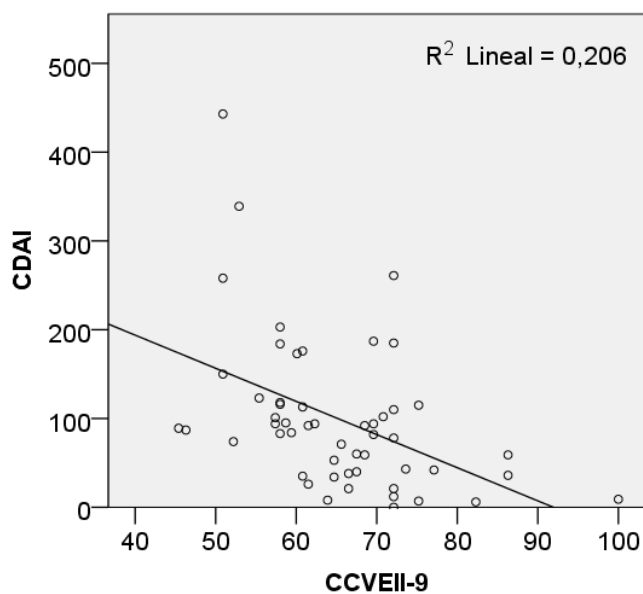


Figura 53. Representación de la correlación entre el CCVEII-9 y el CDAI

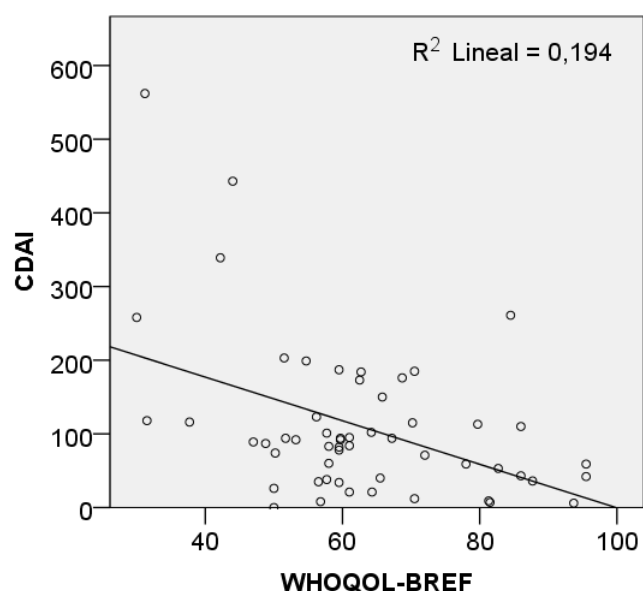


Figura 54. Representación de la correlación del WHOQOL-BREF con el CDAI

La Tabla 72 expone los resultados obtenidos al comparar ambos test con los parámetros fisiológicos obtenidos y los valores analíticos más relevantes. Las relaciones halladas fueron las siguientes (la representación de los valores analíticos que mostró el análisis multivariante — aunque no alcanzó significación estadística— se expone en las Figura 55 y 56):

- CCVEII-9 y triglicéridos: relación inversa débil (11%)
- CCVEII-9 y hierro: relación directa débil (9%)
- WHOQOL-BREF y VSG: relación inversa débil (10%)
- WHOQOL-BREF y colesterol: relación inversa débil (8%)
- WHOQOL-BREF y triglicéridos: relación inversa débil (7%)
- WHOQOL-BREF y hierro: relación directa débil (8%)
- WHOQOL-BREF e IMC: relación inversa débil (9%)

Parámetros	CCVEII-9 (R ²)	WHOQOL-Bref (R ²)
Hb	0.33	0.31
Plaquetas	0.91	0.53
VSG	0.72	0.02 (0.1)
Fibrinógeno	0.10	0.07
Glucosa	0.67	0.35
Ácido úrico	0.18	0.07
Albúmina	0.50	0.19
Colesterol	0.14	0.04 (0.08)
C-HDL	0.50	0.78
C-LDL	0.27	0.09
Triglicéridos	0.01 (0.11)	0.05 (0.07)
Hierro	0.02 (0.09)	0.03 (0.08)
Ferritina	0.44	0.14
PCR	0.56	0.09
Vitamina D	0.99	0.86
Calprotectina	0.02 (0.1)	0.11
TAS	0.41	0.26
TAD	0.93	0.09
FC	0.49	0.23
Peso	0.44	0.22
IMC	0.95	0.02 (0.09)
Multivariante	TAG (0.16)	VSG y TAG (0.19)

Tabla 72. Significación de la comparación de cada valor analítico con los tests de calidad de vida y su correlación en caso de ser significativa

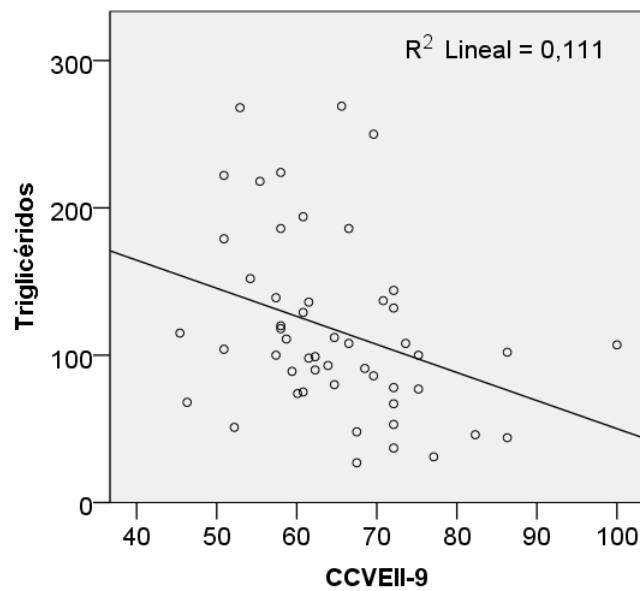


Figura 55. Representación de la correlación entre el CCVEII-9 y los triglicéridos

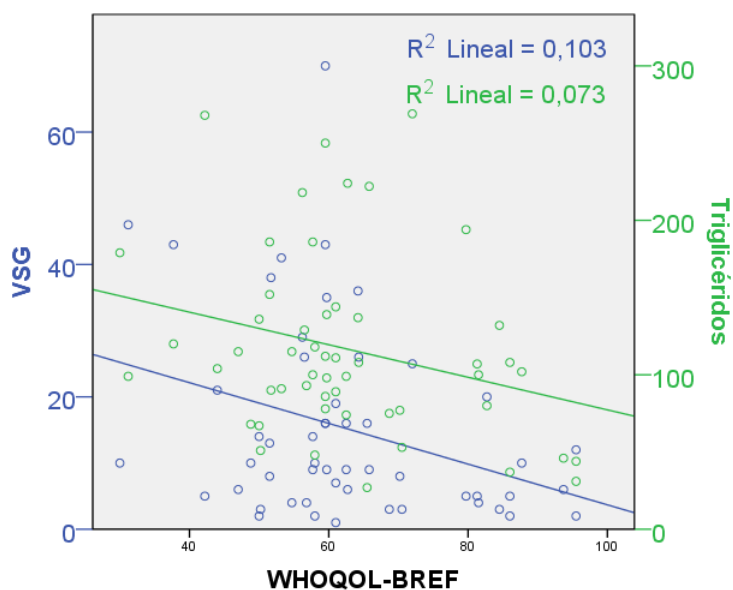


Figura 56. Representación de la correlación entre el WHOQOL-BREF y la VSG y los triglicéridos

Con estar diagnosticado de algún FRCV, la puntuación de ambos tests (y sus dominios) se veía reducida (media de 72.6 frente a 62.7 en el CCVEII-9 y de 80.4 frente a 57.3 en el WHOQOL-BREF, Tabla 73) y, aunque no alcanzaba significación estadística, había una tendencia a presentar una menor calidad de vida según el número FRCV padecidos (Figura 57). Individualmente, el padecer HTA o sobrepeso (Figura 58) afectaba al WHOQOL-BREF de forma negativa.

	Algún FRCV	HTA	DM	Dislipemia	Tabaquismo activo	Sobrepeso
CCVEII-9	<0.01	0.23	0.25	0.21	0.17	0.95
WHOQOL-Bref	<0.01	0.04	0.09	0.09	0.19	<0.01
Calidad de vida	<0.01	0.03	0.19	0.13	0.04	0.19
Calidad salud	<0.01	0.17	0.02	0.14	0.02	0.22
Dominio 1	<0.01	0.07	0.03	0.17	0.06	0.05
Dominio 2	<0.01	0.07	0.2	0.15	0.11	0.01
Dominio 3	<0.01	0.08	0.27	0.14	0.83	<0.01
Dominio 4	<0.01	0.17	0.21	0.19	0.42	0.01

Tabla 73. Significación estadística de la comparación de los test de calidad de vida con los FRCV

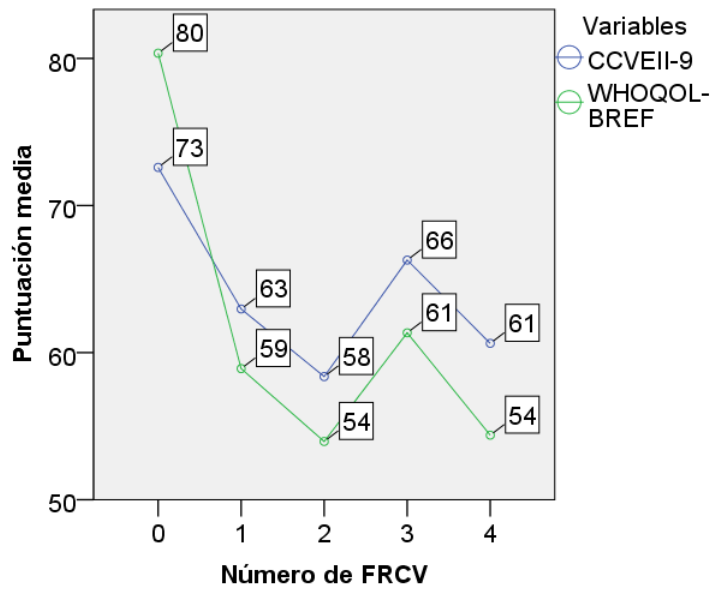


Figura 57. Representación de la puntuación media de los tests de calidad de vida en función del número de FRCV

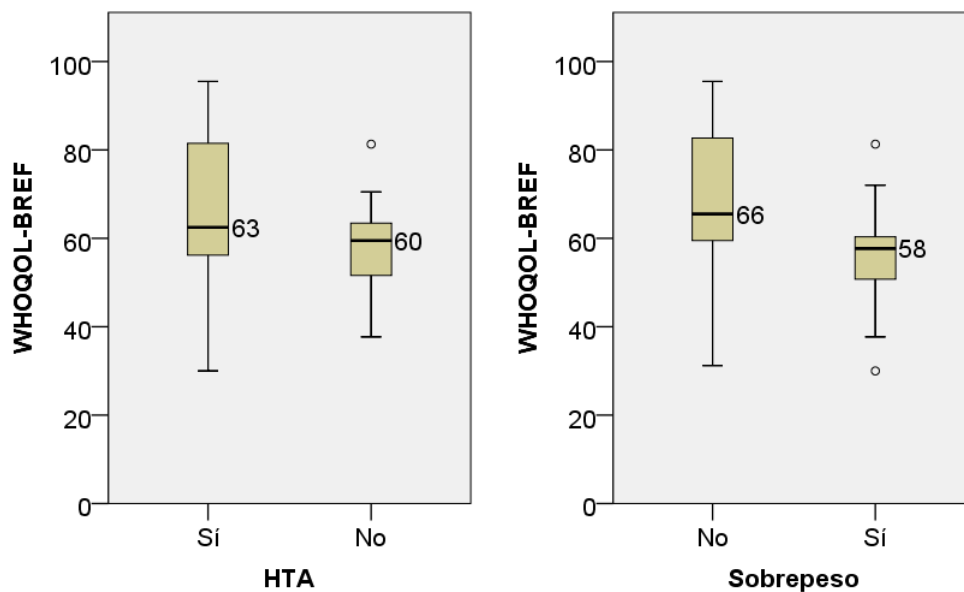


Figura 58. Representación de los valores de HTA y sobrepeso en relación a la puntuación en el WHOQOL-BREF

El aumento del riesgo cardiovascular no influye en los resultados de los test de calidad de vida ($p = 0.62$ para CCVEII-9 y $p = 0.13$ para WHOQOL-BREF) ni en sus dominios. Tampoco había diferencias en las puntuaciones de los test de calidad de vida en función del grupo de riesgo REGICOR en el que se encontraran los pacientes ($p = 0.86$ para CCVEII-9 y $p = 0.25$ para WHOQOL-BREF).

Aparentemente, el estar en tratamiento biológico no se asoció con modificaciones en las puntuaciones de los tests de calidad de vida ($p = 0.25$ para CCVEII-9 y $p = 0.33$ para WHOQOL-BREF). Tampoco hubo diferencias en la puntuación de calidad de vida en cuanto al estado civil ($p = 0.96$ para CCVEII-9 y $p = 0.63$ para WHOQOL-BREF) ni para el nivel de estudios en el CCVEII-9 ($p = 0.17$). La media de la puntuación del WHOQOL-BREF varió entre los grupos según el nivel

de estudios, observando una tendencia (no significativa) a valores mayores en aquellos con estudios superiores (Figura 59).

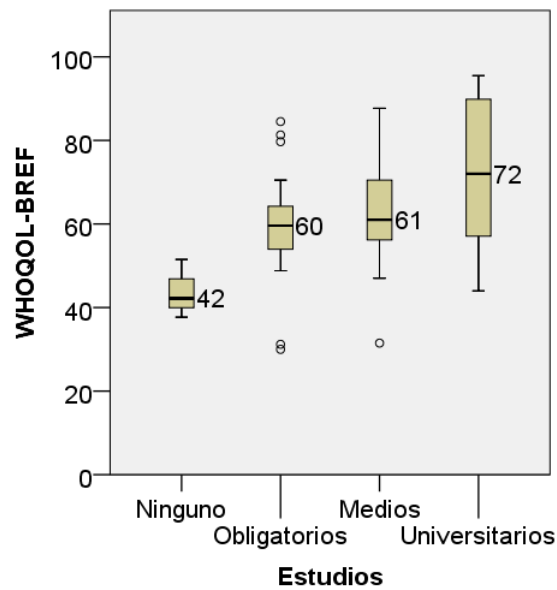


Figura 59. Representación de los valores del WHOQOL-BREF según el nivel de estudios referido

Por último, los pacientes que estaban en tratamiento ansiolítico o antidepresivo obtuvieron peores puntuaciones en ambos tests de calidad de vida y en los subdominios (Tabla 74 y Figura 60).

	Antidepresivos		
	No	Sí	p
CCVEII-9	66.57	58.08	0.01
WHOQOL-Bref	64.78	52.04	0.01
Calidad de vida	3.21	2.90	0.37
Calidad salud	2.87	2.40	0.09
Dominio 1	59.21	42.70	0.02
Dominio 2	66.17	52.80	0.03
Dominio 3	68.21	55.60	<0.01
Dominio 4	65.43	58.30	0.15

Tabla 74. Media de la puntuación en los tests de calidad de vida y significación de la relación entre estos y la toma de antidepresivos

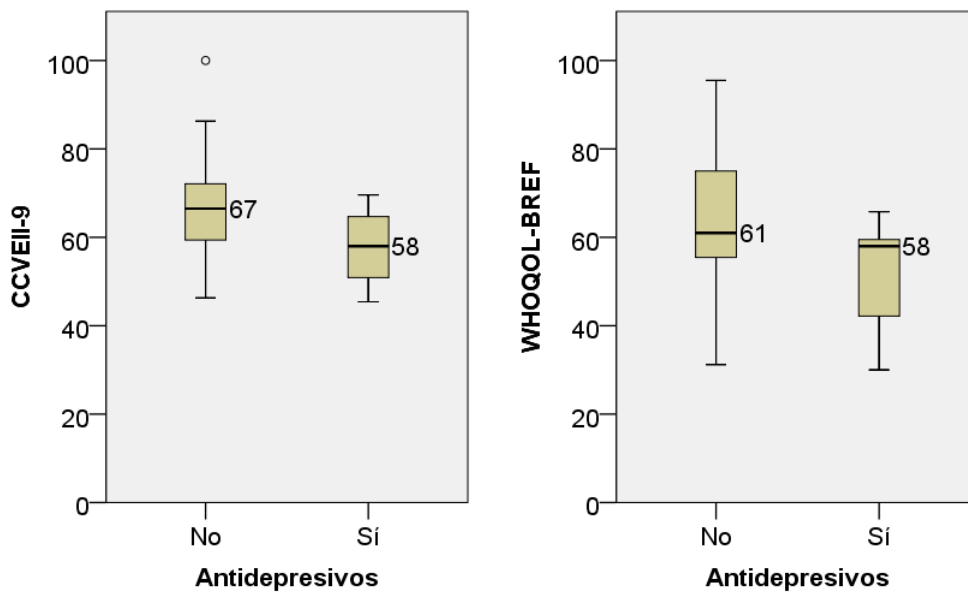


Figura 60. Representación de la distribución de la puntuación de los test de calidad de vida en función de la toma de antidepresivos

Análisis de los pacientes con colitis ulcerosa

En la muestra analizada, 90 pacientes con colitis ulcerosa cumplían criterios para ser incluidos. Presentaban una edad media global de 49.86 años y un tiempo de evolución de 129.22 meses. 41 pacientes eran mujeres (45.6%).

El tiempo de evolución solo parece tener relación con el número de brotes ($p = 0.01$, de forma directa, aunque débil, 0.07 —Figura 61—) y no parece afectar a la calidad de vida ($p = 0.09$ para el CCVEI-9 y $p = 0.19$ para el WHOQOL-BREF).

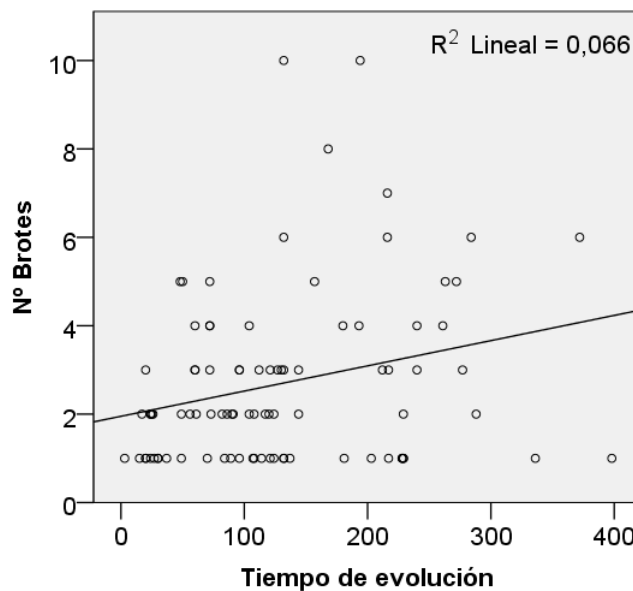


Figura 61. Representación de la relación entre el tiempo de evolución y el número de brotes padecidos

Según la clasificación de Montreal para la extensión de la colitis ulcerosa, 26 pacientes (28.9%) tenían proctitis ulcerosa, 28 (31.1%) colitis izquierda y 35 (40%) padecían una colitis extensa. La extensión de la enfermedad se relacionó con la edad ($p = 0.01$), con una tendencia (no significativa) a presentar una extensión mayor en los pacientes más jóvenes (Figura 62), pero no con el tiempo de evolución de la enfermedad ($p = 0.92$). La puntuación de la calidad de vida era similar en los 3 grupos ($p = 0.77$ para el CCVEII-9 y $p = 0.79$ para el WHOQOL-BREF). Un total de 6 pacientes habían sido intervenidos a causa de la colitis ulcerosa (2 casos fueron en el momento del diagnóstico y 4 como complicación posterior).

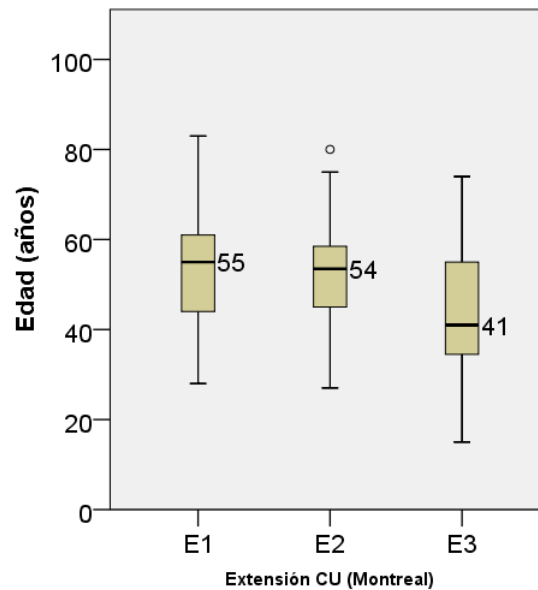


Figura 62. Representación de la distribución de la edad en función de la extensión de la colitis ulcerosa

Se valoró la actividad de la enfermedad usando el índice de Truelove-Witts (Figura 63), obteniendo un resultado medio de 9.75 (DT = 1.23), con 10 pacientes que superaban los 11 puntos (11%), considerado el valor de corte para considerar un brote. La media de hospitalizaciones fue 0.52 (DT = 0.89). La mediana del número de brotes fue de 2 (RI = 3). Durante el año anterior a la consulta, 23 pacientes (32%) habían presentado al menos un brote de su EII y como consecuencia estos pacientes puntuaban más alto ($p < 0.01$) en el índice de Truelove (10.35 frente a 9.52 puntos, Figura 63). Del mismo modo, más pacientes obtuvieron una puntuación superior a 11 entre los que habían tenido un brote en el año previo que aquellos que no ($p = 0.04$).

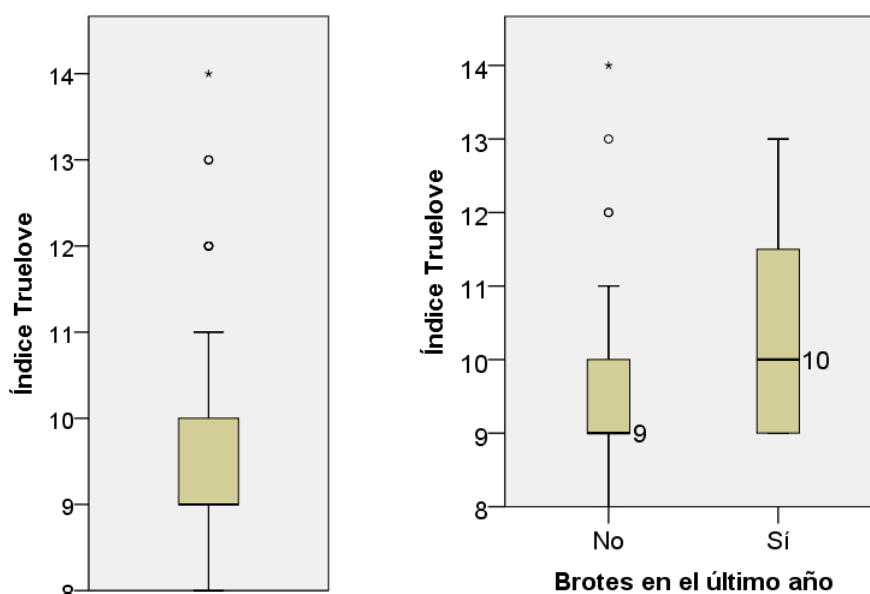


Figura 63. Representación de la puntuación en el índice de Truelove en la población con CU y en función de haber presentado un brote en el año previo o no

23 pacientes presentaban alguna manifestación extraintestinal asociada (25.6%). 9 pacientes (10%) tenían algún grado de insuficiencia renal (8 pacientes con G2 y 1 con G3a) y 7 (7.8%) estaban diagnosticados de esteatosis hepática. 4 pacientes (4.4%) tenían hipotiroidismo. Por último, 3 pacientes (3.3%) presentaban otra enfermedad autoinmune sistémica, no relacionada con su EII.

Análisis de las variables fisiológicas en los pacientes con colitis ulcerosa

Los valores analíticos y las variables fisiológicas tomadas en la consulta se han descrito en la Tabla 41. En la Tabla 75 se muestran las medias de las variables analíticas y de las mediciones en consulta en función del sexo, de haber presentado un brote en el año previo y de haber obtenido una puntuación igual o superior a 11 puntos en el índice de Truelove. La Figura 64 expone la representación de las variables con medias significativamente distintas en función de haber presentado un brote en el último año y tener un índice de Truelove igual o superior a 11 puntos.

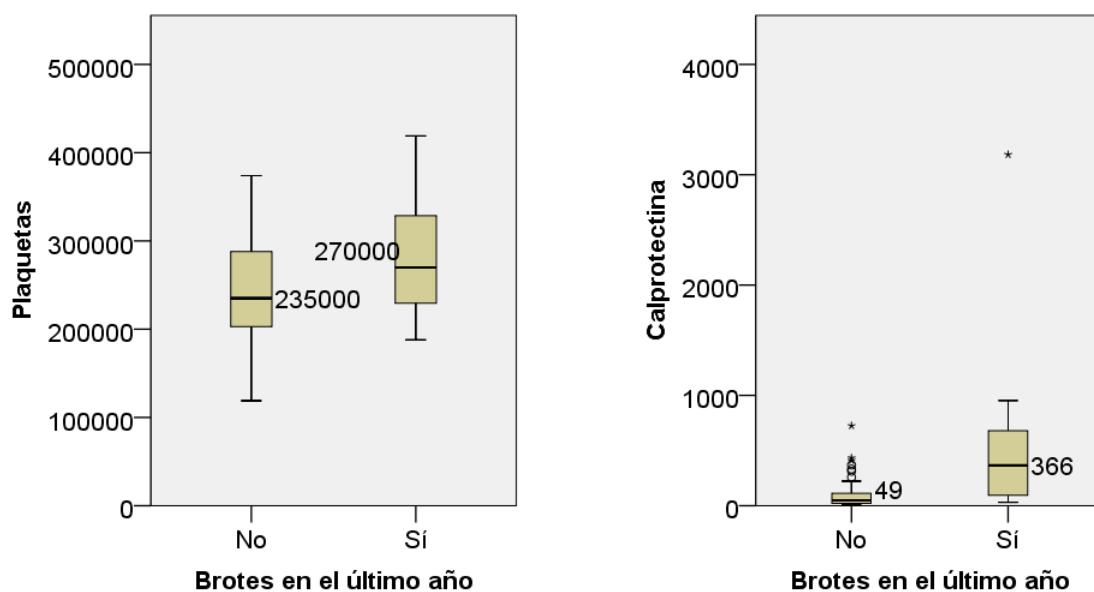
Las mujeres y los hombres presentaron valores medios diferentes en las cifras de hemoglobina ($p < 0.01$, media de 14 frente a 15.6 mg/dl), plaquetas ($p < 0.01$, media de 274024 frente a 232918 mg/dl), VSG ($p = 0.01$, media de 17 frente a 10 mm/h), ácido úrico ($p = 0.01$, media de 4.25 frente a 5.05 mg/dl), colesterol ($p = 0.03$, media de 201 frente a 188 mg/dl), cHDL ($p < 0.01$, media de 67 frente a 53 mg/dl), ferritina ($p = 0.01$, media de 79.8 frente a 123.9 mg/dl) y vitamina D ($p = 0.03$, media de 28.3 frente a 35.3 mg/dl).

Los pacientes que no habían tenido un brote en el año previo y aquellos que sí diferían en los valores de plaquetas ($p = 0.01$, media de 243138 frente a 279500 mg/dl), calprotectina ($p = 0.01$, media de 104 frente a 515 mg/dl) y TAS ($p = 0.01$, media de 137 frente a 126 mmHg).

Por último, los pacientes que tenían un índice de Truelove menor de 11 frente al resto tuvieron resultados diferentes en los valores de hemoglobina ($p = 0.02$, media de 15.1 frente a 14.2 mg/dl, esperable, puesto que se usa para su cálculo), VSG ($p = 0.03$, media de 11 frente a 19 mm, también esperable, porque es un parámetro del índice), cHDL ($p = 0.04$, media de 58 frente a 67 mg/dl) y calprotectina ($p < 0.01$, media de 144 frente a 544 mg/dl).

	Sexo		p	Brotos en el último año		p	Índice Truelove \geq 11		p
	Mujer	Hombre		No	Sí		No	Sí	
Hb	14,0	15,6	<0.01	15,0	14,6	0.19	15,1	14,2	0.02
Plaquetas	274024	232918	<0.01	243138	279500	0.01	251493	269765	0.29
VSG	17	10	0.01	13	13	0.90	11	19	0.09
Fibrinógeno	4,12	4,09	0.90	4,05	4,24	0.37	4,09	4,25	0.49
Glucosa	94	96	0.66	97	90	0.13	94	92	0.70
Ácido úrico	4,25	5,05	<0.01	4,76	4,53	0.46	4,80	4,22	0.11
Albúmina	4,16	4,17	0.86	4,17	4,14	0.72	4,15	4,21	0.53
Colesterol	201	188	0.03	195	191	0.58	194	199	0.48
cHDL	67	53	<0.01	58	64	0.25	58	67	0.04
cLDL	113,0	117,7	0.49	117,1	112,1	0.51	118,9	113,6	0.51
Triglicéridos	90	94	0.70	95	79	0.08	88	94	0.53
Fe	88	95	0.37	94	89	0.57	92	91	0.94
Ferritina	79,8	123,9	<0.01	109,4	88,1	0.23	104,3	96,7	0.69
Transferrina	270	258	0.14	258	275	0.07	259	274	0.16
IST	23,7	34,3	0.08	31,3	27,9	0.61	33,0	25,5	0.29
PCR	4,47	4,94	0.78	4,32	5,94	0.41	4,21	6,26	0.36
Vit. D	28,3	35,3	0.03	29,9	37,4	0.12	32,8	30,8	0.65
Calprotectina	245	200	0.65	104	515	0.01	144	544	<0.01
TAS	135	133	0.71	137	126	0.01	134	135	0.94
TAD	78	80	0.59	80	77	0.25	79	80	0.74
FC	74	76	0.36	74	78	0.12	74	77	0.38
IMC	25,57	27,15	0.11	26,82	25,47	0.24	26,55	26,57	0.98
RCV (%)	2.89	4.37	0.02	3.42	1.81	0.03	3.46	1.77	0.08

Tabla 75. Valores medios de las variables obtenidas en función del sexo, haber presentado un brote en el último año y presentar un índice de Truelove igual o superior a 11 puntos



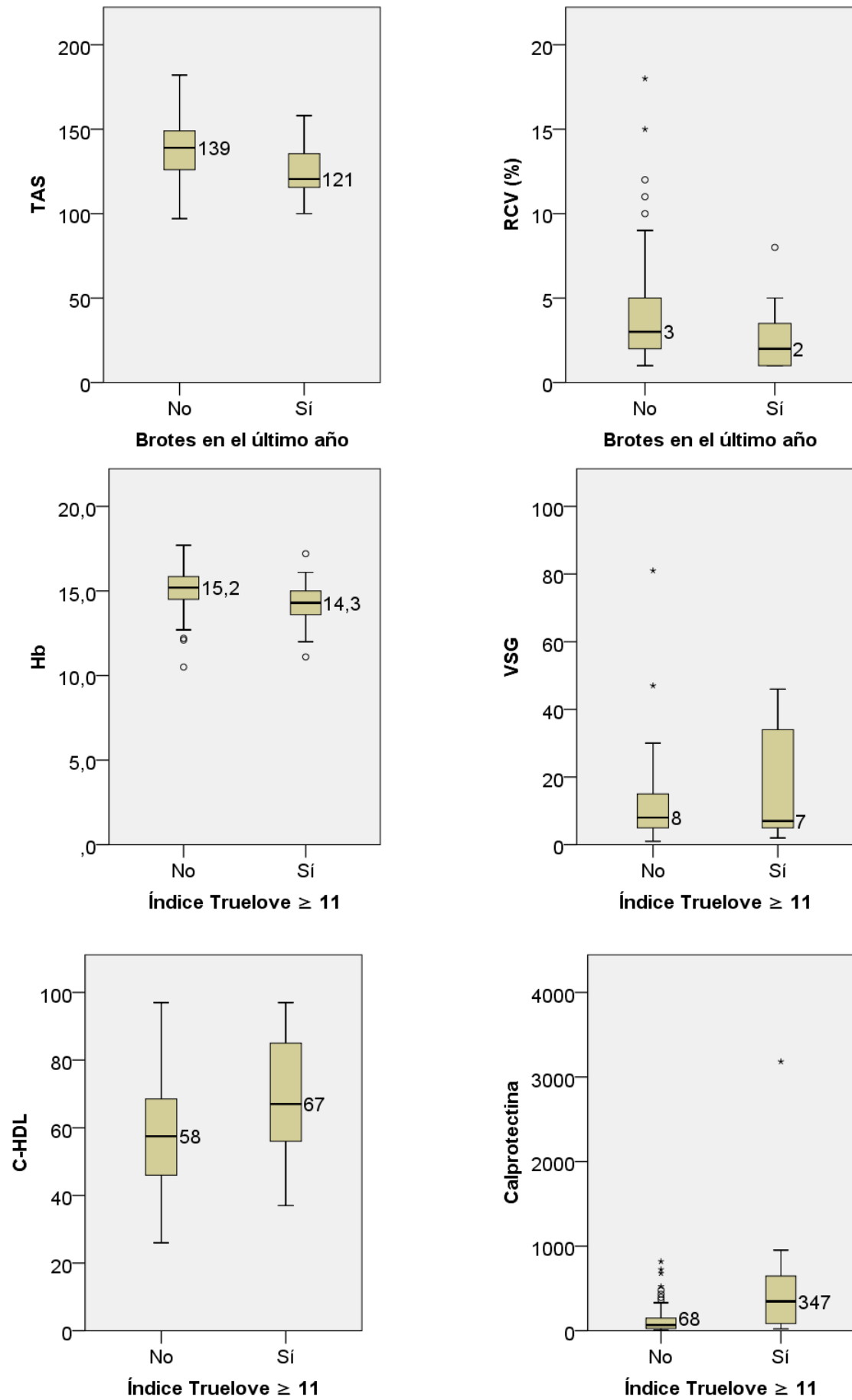


Figura 64. Representación de los valores analíticos con estadísticamente significativos en función de los valores de actividad inflamatoria

En función de la clasificación basada en el IMC (Tabla 76 y Figura 65), una ligera mayoría de pacientes padecían algún tipo de sobrepeso (46, 51.1%), presentando gran parte de éstos (30 pacientes) sobrepeso.

		Nº	%
Clasificación IMC	Bajo peso	1	1,1%
	Normal	43	47,8%
	Sobrepeso	30	33,3%
	Obesidad I	9	10,0%
	Obesidad II	6	6,7%
	Obesidad III	1	1,1%

Tabla 76. Clasificación de los pacientes con CU según su IMC

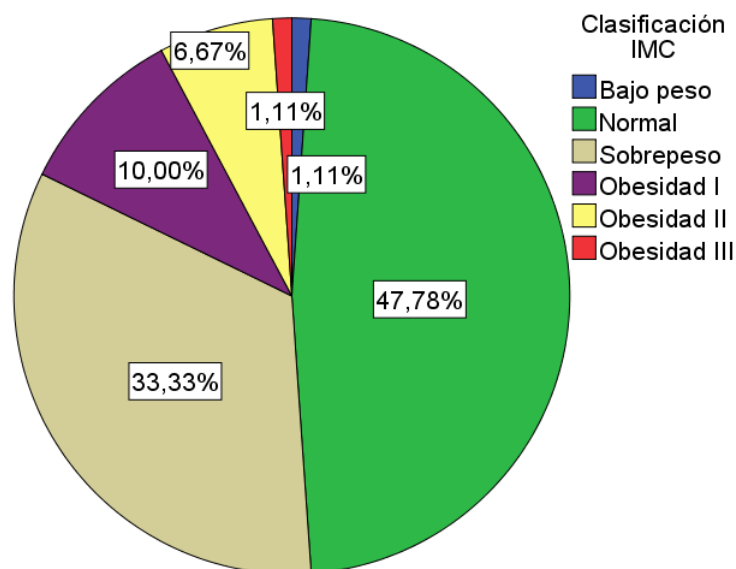
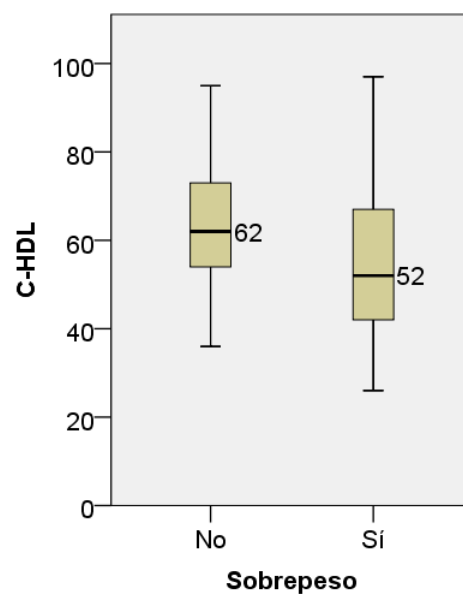
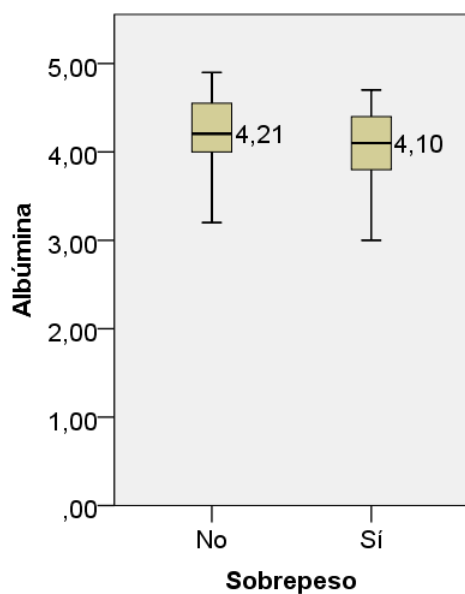


Figura 65. Representación de los pacientes con CU en función de su IMC

Los pacientes sin sobrepeso, en comparación con los que sí lo presentaban (Tabla 77), tenían valores diferentes de albúmina ($p = 0.04$, media de 4.25 frente a 4.09 mg/dl), cHDL ($p = 0.02$, media de 64 frente a 56 mg/dl) y cLDL ($p = 0.03$, media de 108.2 frente a 123.1 mg/dl), TAS ($p < 0.01$, media de 128 frente a 139 mmHg) y TAD ($p < 0.01$, media de 74 frente a 83 mmHg). Representados en la Figura 77.

	Sobrepeso		
	No	Sí	Sig
Hb	14,7	15,0	0.29
Plaquetas	257682	245870	0.38
VSG	14	12	0.39
Fibrinógeno	4,01	4,20	0.30
Glucosa	91	98	0.08
Ácido úrico	4,45	4,94	0.07
Albúmina	4,25	4,09	0.04
Colesterol	191	196	0.46
C-HDL	64	56	0.02
C-LDL	108,2	123,1	0.03
Triglicéridos	88	96	0.40
Fe	98	86	0.12
Ferritina	103,8	103,4	0.97
Transferrina	263	263	0.99
PCR	4,24	5,19	0.59
Vit. D	31,6	32,8	0.74
Calprotectina	249	191	0.55
TAS	128	139	<0.01
TAD	74	83	<0.01
FC	74	76	0.4
RCV (%)	2.68	4.67	<0.01

Tabla 77. Media de los valores analíticos en función de tener o no sobrepeso



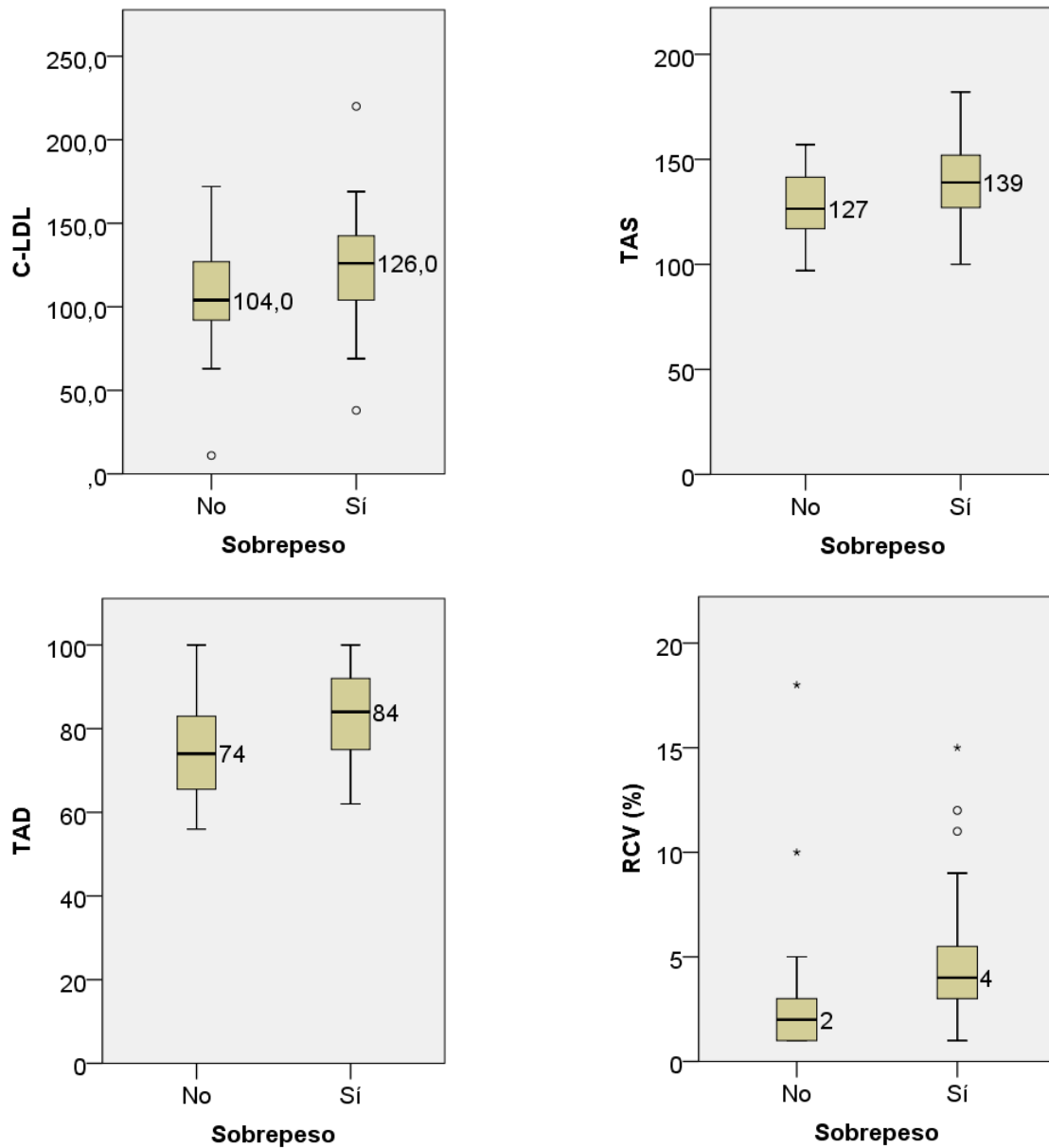


Figura 66. Representación de los valores con diferencias significativas en función del sobrepeso

La distribución por sexos fue similar en el grupo con sobrepeso que en el que no lo tenía ($p = 0.41$, Tabla 78).

		Sexo			
		Mujer		Hombre	
		N	%	N	%
Sobrepeso	No	22	53,7%	22	44,9%
	Sí	19	46,3%	27	55,1%

Tabla 78. Clasificación del sobrepeso en función del sexo en los pacientes con CU

Análisis de parámetros analíticos destacados en los pacientes con colitis ulcerosa

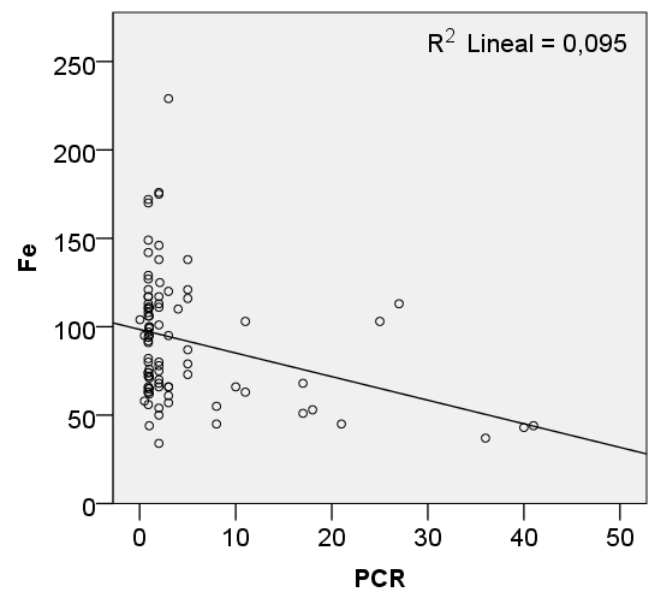
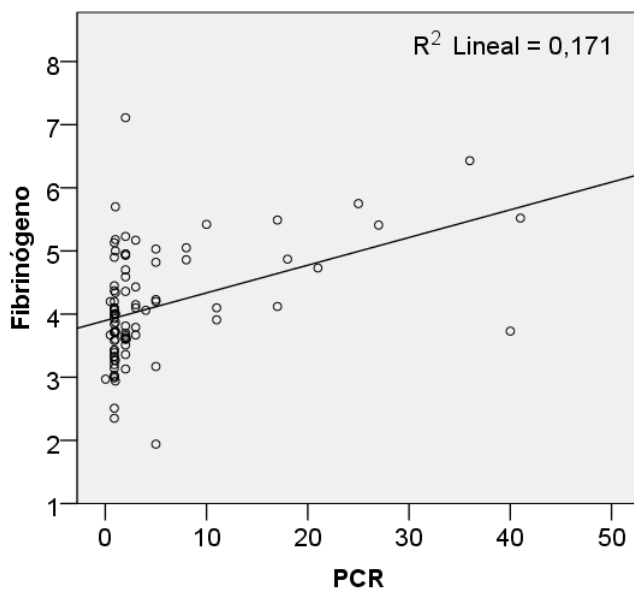
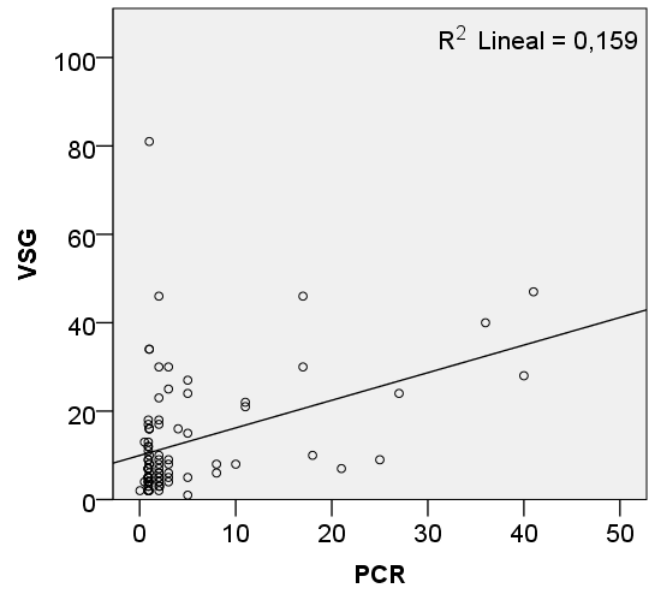
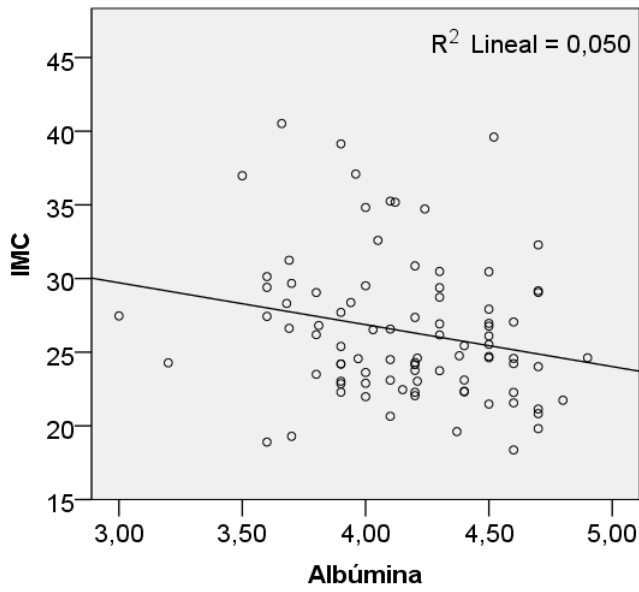
Se compararon los valores de albumina, PCR y calprotectina por ser indicadores de actividad inflamatoria o daño crónico en la enfermedad de Crohn y los niveles de vitamina D, por tener un efecto inmunomodulador, entre otros. La significación de la relación se muestra en la Tabla 79 y la representación de los valores con significación estadística en la Figura 67.

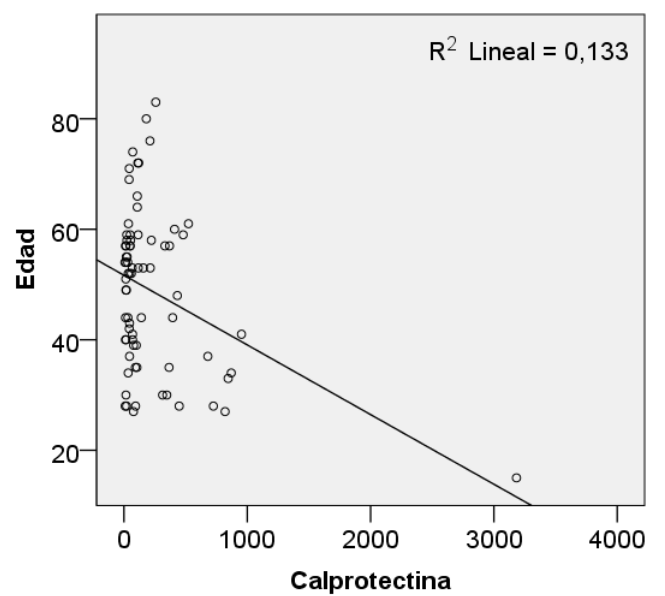
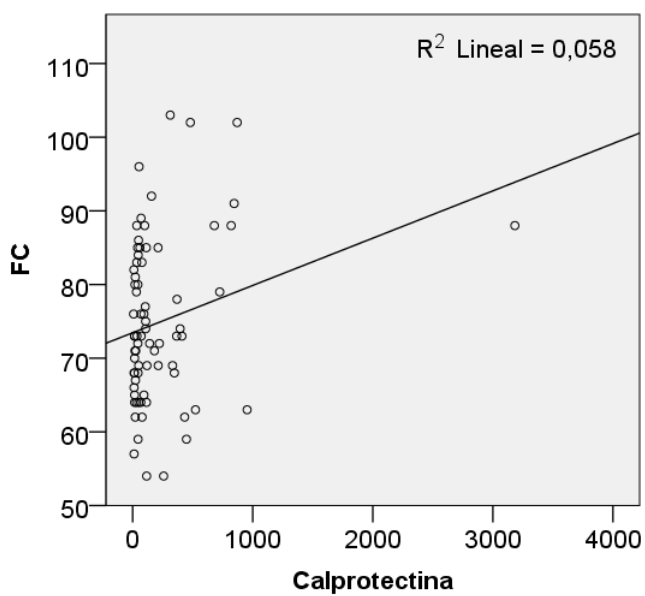
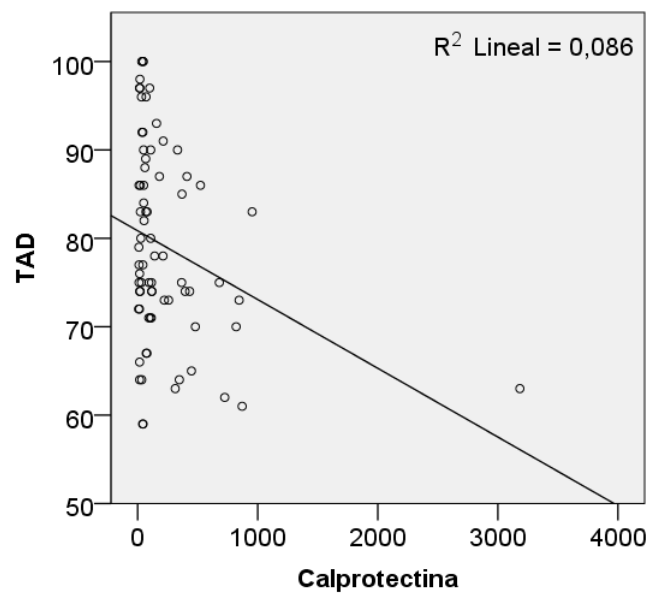
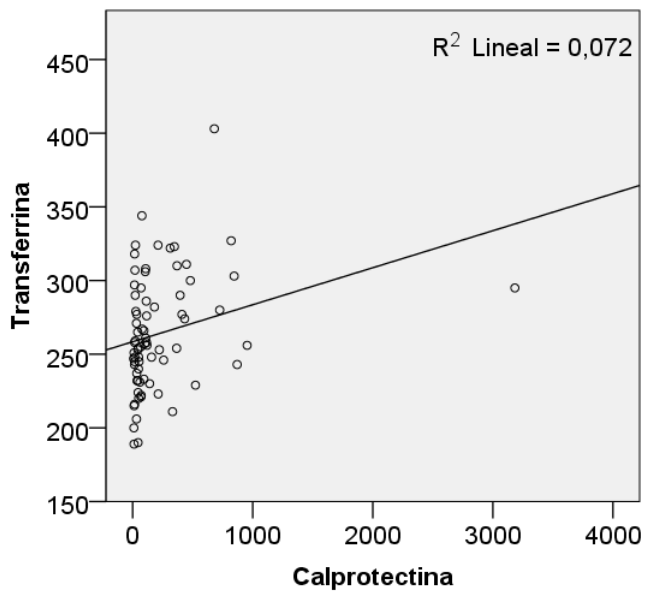
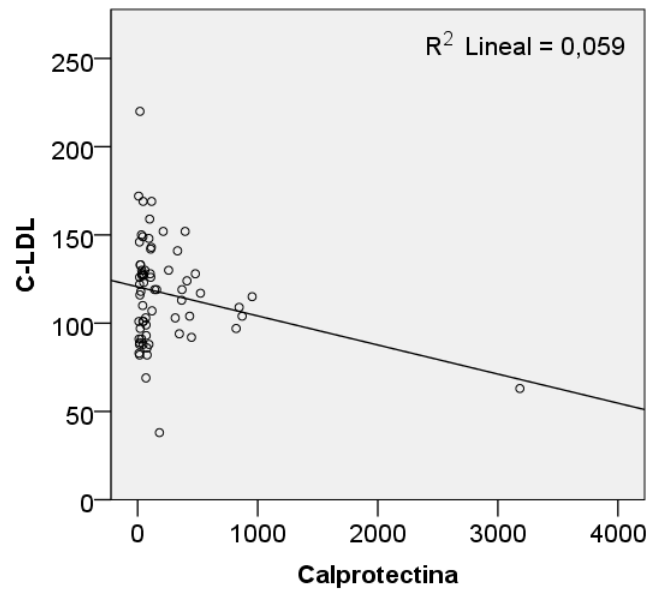
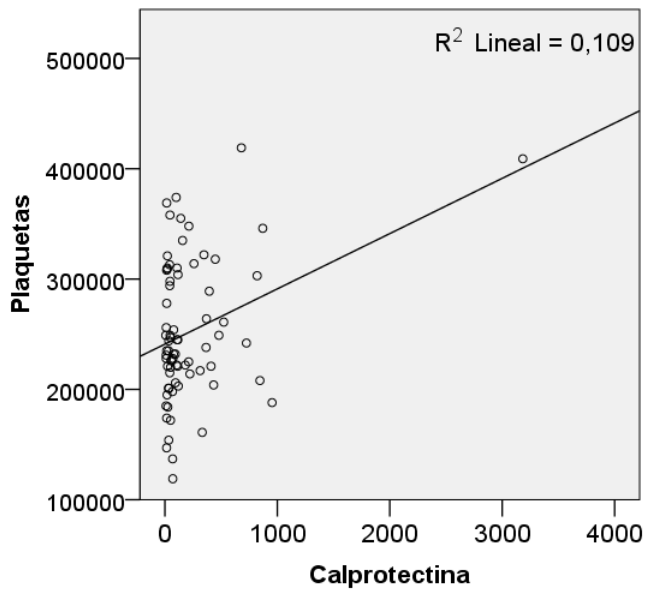
Comparación	Albúmina (R ²)	PCR (R ²)	Calprotectina (R ²)	Vit. D (R ²)
Hb	0.30	0.56	0.14	0.15
Plaquetas	0.07	0.11	<0.01 (0.11)	0.25
VSG	0.37	<0.01 (0.16)	0.89	0.06
Fibrinógeno	0.99	<0.01 (0.17)	0.78	0.04 (0.06)
Glucosa	0.54	0.58	0.28	0.25
Ácido úrico	0.35	0.21	0.06	0.67
Albúmina		0.35	0.26	0.62
Colesterol	0.27	0.41	0.14	0.25
C-HDL	0.96	0.40	0.60	0.58
C-LDL	0.21	0.97	0.05 (0.06)	0.38
Triglicéridos	0.51	0.52	0.95	0.06
Fe	0.59	<0.01 (0.10)	0.75	0.67
Ferritina	0.25	0.26	0.07	0.46
Transferrina	0.45	0.84	0.02 (0.07)	0.54
PCR	0.35		0.84	0.40
Vit. D	0.62	0.40	0.61	
Calprotectina	0.26	0.84		0.62
TAS	0.99	0.84	0.06	0.80
TAD	0.61	0.56	0.01 (0.09)	0.73
FC	0.15	0.28	0.04 (0.06)	0.58
IMC	0.04 (0.05)	0.40	0.39	0.82
CCVEII-9	0.94	0.52	0.62	0.25
WHOQOL-BREF	0.48	0.80	0.31	0.91
WQ calidad vida	0.33	0.65	0.06	0.73
WQ calidad salud	0.12	0.30	0.40	0.80
WQ dominio 1	0.35	0.66	0.81	0.42
WQ dominio 2	0.30	0.26	0.61	0.91
WQ dominio 3	0.68	0.17	0.24	0.77
WQ dominio 4	0.30	0.67	0.20	0.83
Riesgo CV	0.95	0.49	0.18	0.06
Edad	0.39	0.60	<0.01 (0.13)	0.25
T evolucion	0.93	0.56	0.13	0.06

Tabla 79. Significación de la relación de la albúmina, la PCR, la calprotectina y la vitamina D con el resto de los parámetros recogidos

La albúmina se relacionó con el resultado del IMC ($p = 0.04$, relación inversa débil, $R^2 = 0.05$). La PCR se relacionó con los niveles de VSG ($p < 0.01$, relación directa débil, $R^2 = 0.16$), fibrinógeno ($p < 0.01$, relación directa débil, $R^2 = 0.17$) y hierro ($p < 0.01$, relación inversa débil, $R^2 = 0.1$). La calprotectina se relacionó las plaquetas ($p < 0.01$, relación directa débil, $R^2 = 0.11$), c-LDL ($p = 0.05$, relación inversa débil, $R^2 = 0.06$), transferrina ($p = 0.02$, relación inversa débil, $R^2 = 0.07$), FC ($p = 0.04$, relación directa débil, $R^2 = 0.06$), TAD ($p = 0.01$, relación inversa débil, R^2

= 0.09) y edad ($p < 0.01$, relación inversa débil, $R^2 = 0.13$). Por último, los niveles de vitamina D se relacionaron con los de fibrinógeno ($p = 0.04$, relación inversa débil, $R^2 = 0.06$).





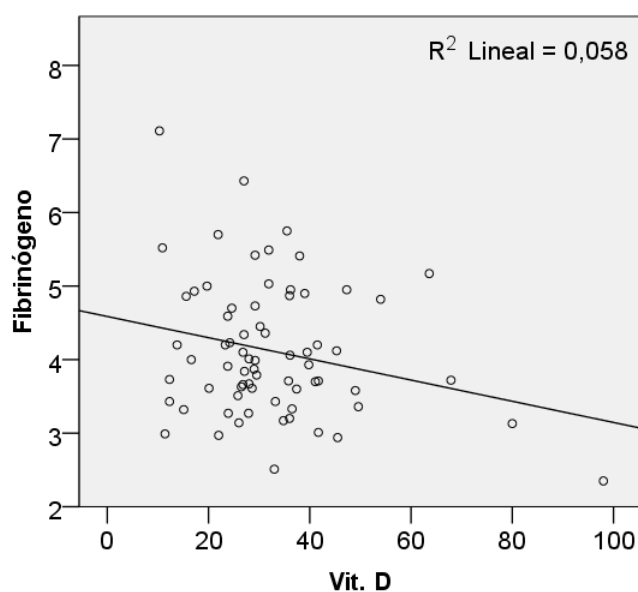


Figura 67. Representación de la relación de los parámetros analíticos con significación estadística

No hubo diferencia entre los parámetros que hemos relacionado con la actividad de la enfermedad entre los pacientes que no padecían ningún FRCV y el resto. Analizado cada FRCV de forma individual (Tabla 80 y Figura 78), los niveles de albúmina eran levemente inferiores en los pacientes con sobrepeso ($p = 0.04$, media de 4.25 frente a 4.09 mg/dl) y los pacientes que no eran hipertensos presentaron unos niveles de calprotectina mayores ($p = 0.05$, media de 303 frente a 124 mg/dl).

		Albúmina	PCR	Calprotectina	Vit. D
Hipertensión	No	4,17	3,28	303	33,0
	Sí	4,16	6,17	124	31,4
	p	0.85	0.09	0.05	0.67
DM	No	4,18	4,54	237	32,4
	Sí	4,05	6,18	70	31,0
	p	0.31	0.56	0.32	0.82
Dislipemia	No	4,19	3,87	293	34,6
	Sí	4,11	5,60	137	30,2
	p	0.38	0.36	0.15	0.26
Sobrepeso	No	4,25	4,24	249	31,6
	Sí	4,09	5,19	191	32,8
	p	0.04	0.59	0.55	0.74
Fumador activo	No	4,17	4,58	228	33,5
	Sí	4,14	5,58	173	24,7
	p	0.77	0.69	0.70	0.09

Tabla 80. Relación de la albúmina, la PCR, la calprotectina y la vitamina D con cada FRCV en los pacientes con CU

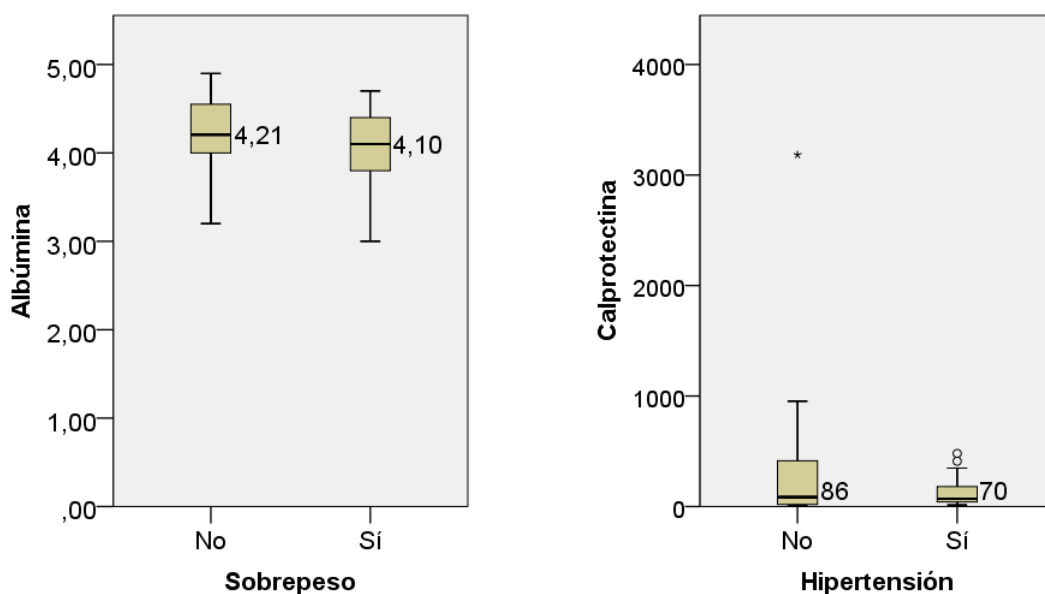


Figura 68. Representación de los valores de albúmina en función de padecer o no sobrepeso (izquierda) y de calprotectina en función de padecer HTA (derecha) en los pacientes con CU

Análisis de los FRCV y enfermedad cardiovascular en los pacientes con colitis ulcerosa

10 pacientes reconocieron antecedentes familiares de ACV (11.1%) y también 10 de cardiopatía isquémica (11.1%), mientras que 4 pacientes tenían antecedentes de ambas patologías (4.4%). Como antecedentes de FRCV, 23 los tenían de HTA (25.6%), 19 de diabetes mellitus (21.1%) y 18 de dislipemia (20%).

73 pacientes padecían al menos un FRCV (76.7%), la agrupación del número de FRCV se detalla en la Tabla 81. La mitad de los pacientes con colitis ulcerosa padecía HTA (no era conocida en 23 de ellos (51.1%)), 10 pacientes padecían DM (11.1%, no conocida en 3 (30%)) y 43 pacientes tenían alguna dislipemia (47.8%, no conocida en 22 (51.1%)). 13 pacientes eran fumadores (14.4%) y también 13 pacientes eran exfumadores (14.4%).

Nº FRCV	N	%
0	17	18,9%
1	25	27,8%
2	18	20,0%
3	24	26,7%
4	6	6,7%

Tabla 81. Volumen de pacientes con CU según el número de FRCV padecidos

No hubo diferencias significativas por sexo en ninguno de los FRCV descritos previamente (Tabla 82). La Tabla 83 muestra el número de pacientes que padecían cada FRCV distribuidos según hubieran presentado un brote en el año previo o tuvieran un índice de Truelove mayor o igual a 11 puntos. Había significativamente menos hipertensos y diabéticos en el grupo de pacientes con algún brote en el último año que en aquellos pacientes estables ($p = 0.01$ y 0.04 respectivamente). El resto de FRCV se distribuyeron de forma similar con relación a haber padecido un brote en el último año o tener un índice de Truelove ≥ 11 .

		Global		Mujer		Hombre		p
		N	%	N	%	N	%	
Algún FRCV	No	17	18,9%	8	19,5%	9	18,4%	0.89
	Sí	73	81,1%	33	80,5%	40	81,6%	
Hipertensión	No	45	50,0%	20	48,8%	25	51,0%	0.83
	Sí	45	50,0%	21	51,2%	24	49,0%	
DM	No	80	88,9%	36	87,8%	44	89,8%	0.77
	Sí	10	11,1%	5	12,2%	5	10,2%	
Dislipemia	No	39	47,6%	14	36,8%	25	56,8%	0.07
	Sí	43	52,4%	24	63,2%	19	43,2%	
Fumador activo	No	77	85,6%	34	82,9%	43	87,8%	0.51
	Sí	13	14,4%	7	17,1%	6	12,2%	
Sobrepeso	No	44	48,9%	22	53,7%	22	44,9%	0.41
	Sí	46	51,1%	19	46,3%	27	55,1%	

Tabla 82. Número de pacientes con CU que padecían los FRCV analizados y su distribución por sexo

		Brotos en el último año					Índice Truelove ≥ 11				
		No		Sí		p	No		Sí		p
		N	%	N	%		N	%	N	%	
Algún FRCV	No	9	13,8%	7	29,2%	0.09	11	16,4%	4	23,5%	0.49
	Sí	56	86,2%	17	70,8%		56	83,6%	13	76,5%	
Hipertensión	No	27	41,5%	17	70,8%	0.01	33	49,3%	8	47,1%	0.87
	Sí	38	58,5%	7	29,2%		34	50,7%	9	52,9%	
DM	No	55	84,6%	24	100,0%	0.04	59	88,1%	17	100,0%	0.13
	Sí	10	15,4%	0	0,0%		8	11,9%	0	0,0%	
Dislipemia	No	24	36,9%	14	58,3%	0.11	31	46,3%	5	29,4%	0.14
	Sí	34	52,3%	9	37,5%		29	43,3%	11	64,7%	
Fumador activo	No	56	86,2%	20	83,3%	0.73	57	85,1%	14	82,4%	0.78
	Sí	9	13,8%	4	16,7%		10	14,9%	3	17,6%	
Sobrepeso	No	29	44,6%	14	58,3%	0.25	30	44,8%	10	58,8%	0.30
	Sí	36	55,4%	10	41,7%		37	55,2%	7	41,2%	

Tabla 83. Número de pacientes con CU con cada FRCV distribuidos según hubieran presentado un brote en el último año y con un índice de Truelove mayor o igual a 11 puntos

En general, tener algún FRCV se asoció con una mayor edad, pero no al tiempo de evolución de la enfermedad. Con la excepción de ser fumador, cada uno de los FRCV se relacionaron con la edad de forma directa. El único FRCV que además se relacionó con el tiempo de evolución fue la diabetes, también de forma directa (Tabla 84 y Figura 69).

		Edad	p	T evolucion	p
Algún FRCV	No	37	<0.01	122	0.72
	Sí	53		131	
Hipertensión	No	43	<0.01	131	0.87
	Sí	57		128	
DM	No	49	0.01	122	0.02
	Sí	60		190	
Dislipemia	No	47	0.02	130	0.85
	Sí	54		133	
Fumador activo	No	50	0.82	131	0.69
	Sí	51		120	
Sobrepeso	No	45	<0.01	124	0.59
	Sí	55		134	

Tabla 84. Media de edad y tiempo de evolución de la colitis ulcerosa según padecían o no cada FRCV analizado

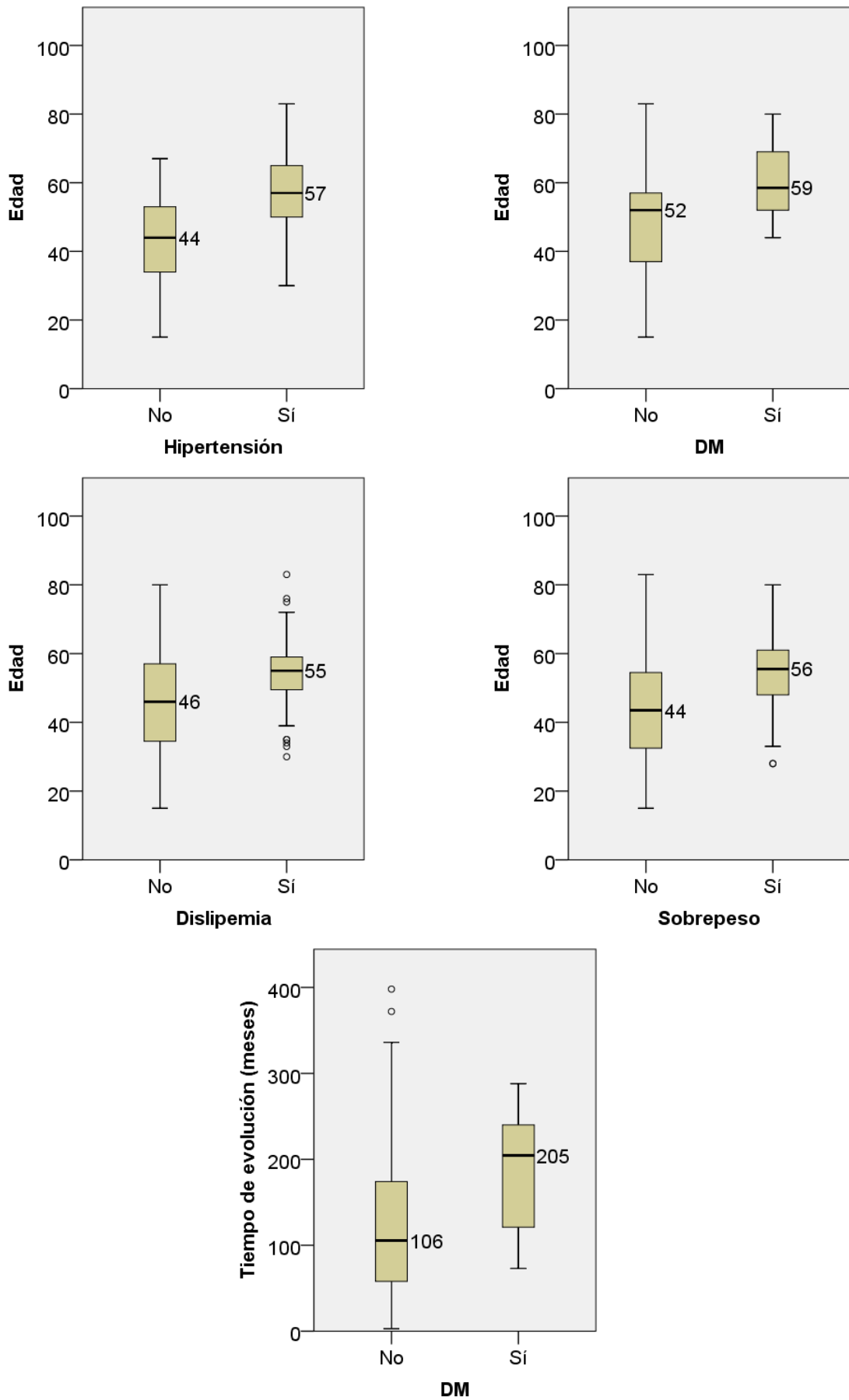


Figura 69. Representación de la edad o el tiempo de evolución con los FRCV significativos

Tener hipertensión se asoció con padecer dislipemia y sobrepeso, mientras que el resto de los FRCV no se relacionaron entre sí (Tabla 85 y 86).

	Hipertensión	DM	Dislipemia	Fumador activo	Sobrepeso
Hipertensión		0.18	0.01	0.76	<0.01
DM	0.18		0.61	0.60	0.55
Dislipemia	0.01	0.61		0.15	0.12
Fumador activo	0.76	0.60	0.15		0.70
Sobrepeso	<0.01	0.55	0.12	0.70	

Tabla 85. Significación de las relaciones de cada FRCV con los demás en pacientes con CU

		Dislipemia		Sobrepeso	
		No	Sí	No	Sí
Hipertensión	No	61,5%	38,5%	68,9%	31,1%
	Sí	34,9%	65,1%	28,9%	71,1%

Tabla 86. Porcentaje de pacientes con HTA que padecían dislipemia o sobrepeso

1 paciente (1.1%) con colitis ulcerosa había padecido un episodio de ACV, mientras que no se registraron casos de enfermedad tromboembólica ni de cardiopatía isquémica.

De los pacientes con algún FRCV, 30 de ellos (33.3%) tenían un seguimiento activo, mayoritariamente por su médico de familia.

A 82 pacientes se les pudo calcular el riesgo cardiovascular por REGICOR (Tabla 87 y Figura 70). Este riesgo es bajo en la población de pacientes con colitis ulcerosa, siendo el 1% el resultado mayoritario (20 pacientes, 22.2%). Esto hace que la mediana de esta población estuviera en el 3%. En la estratificación por grupos de riesgo, como es lógico, la mayoría de los pacientes estaba en “bajo riesgo” (62 pacientes, 75.6%).

		N	%
REGICOR	<5%	62	75,6%
	5-9%	17	20,7%
	10-14%	1	1,2%
	≥15%	2	2,4%

Tabla 87. Número y porcentaje de pacientes con CU clasificados según su RCV por REGICOR

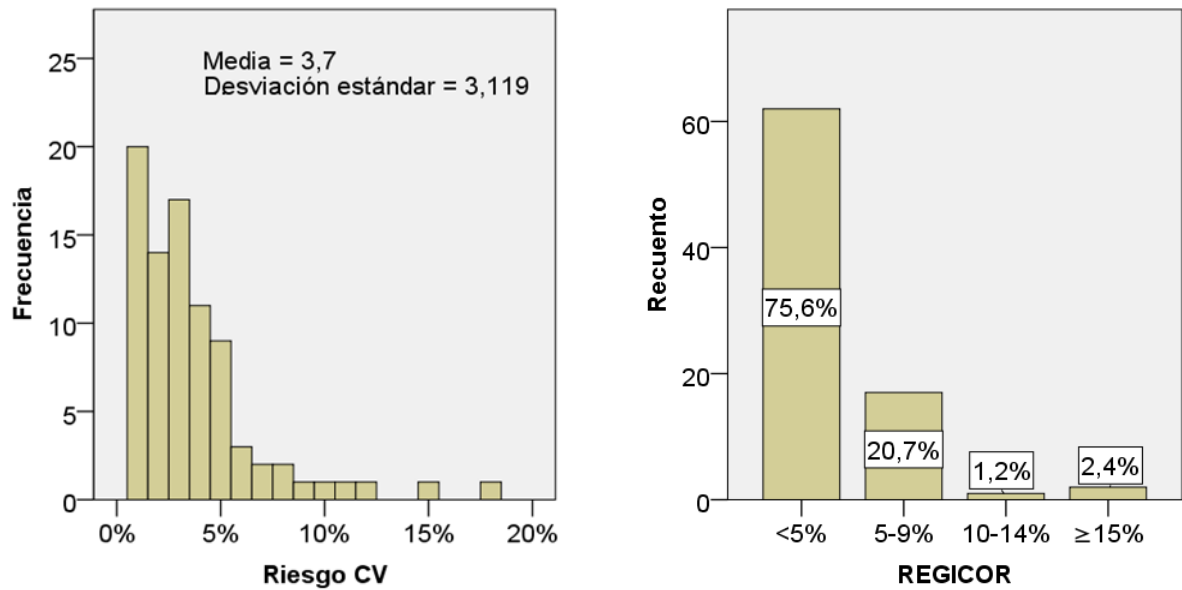


Figura 70. Distribución de los pacientes con CU según su RCV (izquierda) y según grupos REGICOR (derecha)

Los pacientes que no habían presentado un brote en el último año tenían un riesgo cardiovascular ligeramente mayor que aquellos que sí lo habían presentado ($p = 0.03$, media de 2.52% frente a 4.17%, Figura 71). No hubo diferencias del riesgo cardiovascular en los pacientes con un índice de Truelove ≥ 11 y el resto ($p = 0.08$). Ni haber presentado un brote en el año previo ni presentar un índice de Truelove con datos de actividad se relacionó con cambios en los grupos de riesgo según REGICOR ($p = 0.11$ y 0.27 respectivamente). El uso de antidepresivos no se asoció con variaciones del riesgo cardiovascular en este grupo ($p = 0.25$)

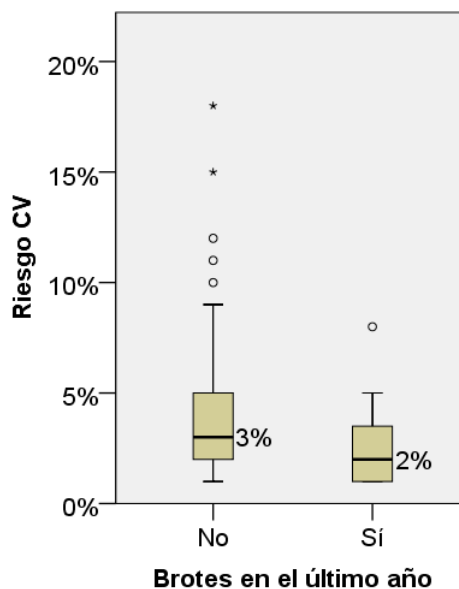


Figura 71. Representación del RCV de los pacientes con CU según hubieran padecido o no algún brote en el último año

Análisis de los tratamientos utilizados en los pacientes con colitis ulcerosa

En el momento de la recogida de datos, 82 pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos (91.1%, 7 lo habían tenido previamente y 1 nunca lo había usado antes). 22 pacientes estaban tomando azatioprina o 6-mercaptopurina y 3 metotrexato (24.4%, 13 pacientes lo habían usado con anterioridad). En total, 14 pacientes estaban con algún

tratamiento biológico (15.6%, 7 con infliximab y 7 con adalimumab, ninguno intensificado) y 5 lo habían recibido en algún momento de la enfermedad. 8 pacientes estaban siendo tratados con corticoides (8.9%) y 49 (54.4%) lo habían necesitado con anterioridad (33 nunca habían recibido corticoides).

Los pacientes en tratamiento con algún anti-TNF no diferían en su puntuación del índice de Truelove o la proporción de pacientes con una puntuación ≥ 11 ($p = 0.3$), ni tampoco diferían en sus niveles de calprotectina ($p = 0.53$). Del mismo modo, no tenían asociado mayor riesgo de padecer FRCV (significación mostrada en la Tabla 88).

Tratamiento con antiTNF	p
Algún FRCV	0.11
HTA	0.07
DM	0.93
Dislipemia	0.19
Tabaquismo activo	0.20
Sobrepeso	0.37

Tabla 88. Significación de la relación entre el tratamiento con antiTNF y padecer alguno de los FRCV en los pacientes con CU

Como tratamiento de comorbilidad cardiovascular y los FRCV, 14 pacientes recibían estatinas (15.7%), 19 tomaban antihipertensivos (21.1%) y 1 estaba antiagregado. Ningún paciente del grupo estaba anticoagulado. Esto supone que 26 pacientes con hipertensión (57.7% del total de hipertensos) y 29 pacientes con dislipemia (67.4% del total de dislipémicos) estaban exclusivamente con tratamiento dietético o sin tratamiento alguno para estas patologías. 28 personas (31.1%) tenían tratamiento sustitutivo con vitamina D y 3 (3.3%) con levotiroxina. 36 pacientes (40%) tomaban inhibidores de la bomba de protones y 15 (16.7%) antidepresivos o ansiolíticos.

Análisis de la calidad de vida en los pacientes con colitis ulcerosa

85 pacientes con colitis ulcerosa rellenaron correctamente ambos cuestionarios de calidad de vida. La puntuación media del CCVEII-9 fue de 66.15 y la del WHOQOL-BREF de 66.22 (Tabla 89). Ningún paciente alcanzó la puntuación máxima en ningún cuestionario.

Cuestionario / dominio	Puntuación media	Puntuación máxima
CCVEII-9	66.15	100
WHOQOL-BREF	66.22	100
WHOQOL-BREF calidad de vida	3.46	5
WHOQOL-BREF calidad de salud	3.04	5
WHOQOL-BREF dominio 1 o salud física	65.38	100
WHOQOL-BREF dominio 2 o salud psicológica	65.38	100
WHOQOL-BREF dominio 3 o relaciones sociales	68.27	100
WHOQOL-BREF dominio 4 o ambiente	68.62	100

Tabla 89. Puntuación media en los test de calidad de vida de los pacientes con CU

Hubo varios pacientes que consideraron tanto su calidad de vida y su calidad de salud como máxima (5 puntos), así como la puntuación en el dominio 3.

La correlación del CCVEII-9 con el WHOQOL-BREF y sus dominios fue significativa, así como entre todos los dominios del WHOQOL-BREF, a excepción del dominio 3 ($p = 0.5$). Estas correlaciones se muestran en la Tabla 90 y la Figura 72. Analizando por dominios, el dominio 1 (salud física) fue el que más se relacionó con el CCVEII-9 ($R^2 = 0.42$, Figura 71). Aunque en el

análisis univariante el dominio 3 no fue significativo, al juntar todos los dominios el dominio 1 y 3 conseguían una correlación mayor ($p < 0.01$, $R^2 = 0.46$).

CCVEII-9	R ²
WHOQOL-BREF	0.20
Calidad de vida	0.08
Calidad salud	0.25
Dominio 1	0.42
Dominio 2	0.22
Dominio 3	NS
Dominio 4	0.06

Tabla 90. Correlaciones entre el CCVEII-9 y el WHOQOL-BREF y sus dominios

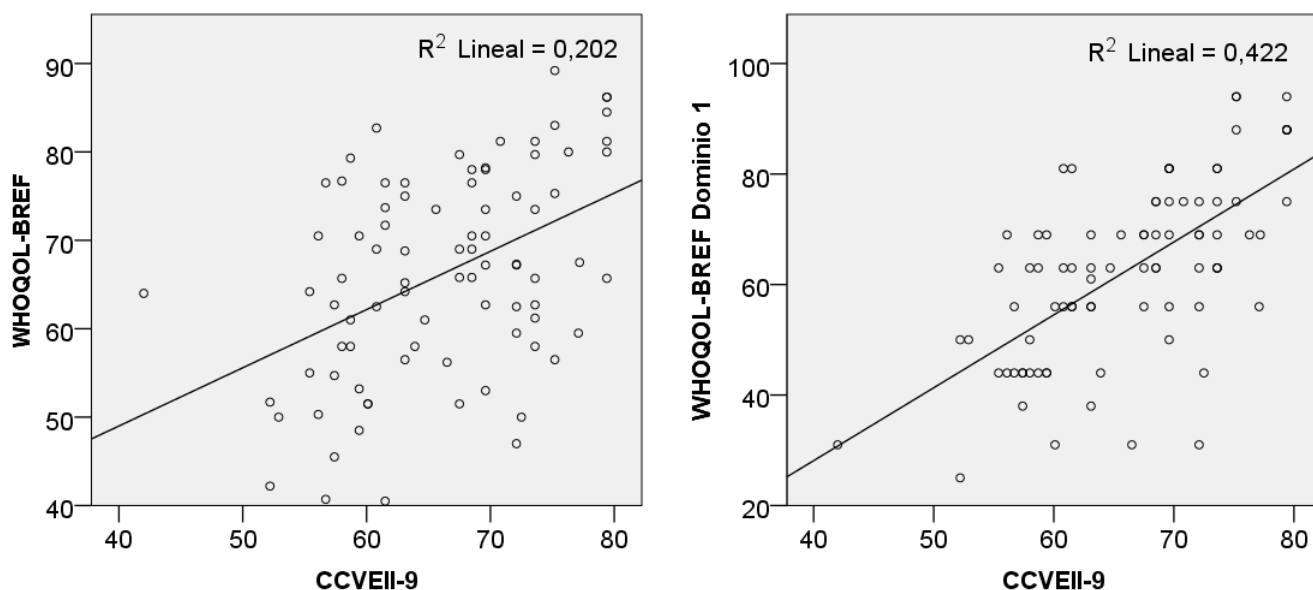


Figura 72. Representación de la correlación del CCVEII-9 con el WHOQOL-BREF (izquierda) y su dominio 1 (derecha) en los pacientes con CU

Por sexos, hubo diferencias significativas en el CCVEII-9 ($p = 0.03$, media de 64.2 en la mujer frente a 67.8 en hombres). Aunque no hubo diferencias en la puntuación total del WHOQOL-BREF entre sexos, las puntuaciones de la calidad de la salud ($p = 0.02$, media de 2.8 en mujeres frente a 3.2 en hombres) y del dominio 1 ($p = 0.046$, media de 59 en mujeres frente a 66 en hombres) difirieron de forma significativa (Tabla 91).

	Sexo			p
	Global	Mujer	Hombre	
CCVEII-9	66,2	64,2	67,8	0.03
WHOQOL-BREF	66,42	65,02	67,53	0.33
WQ calidad vida	3,5	3,4	3,5	0.79
WQ calidad salud	3,1	2,8	3,2	0.02
WQ dominio 1	62,9	59,0	66,0	0.05
WQ dominio 2	65,6	62,5	68,0	0.06
WQ dominio 3	68,3	68,6	68,2	0.93
WQ dominio 4	68,8	70,1	67,9	0.42

Tabla 91. Media de las puntuaciones en los test de calidad de vida y divididas según sexo de los pacientes con CU

La puntuación en el índice de Truelove tiene una correlación inversa con el resultado del CCVEII-9 ($p < 0.01$, $R^2 = 0.16$, Figura 73), pero no con el WHOQOL-BREF ($p = 0.12$). En único dominio significativo fue el dominio 2 ($p = 0.02$, $R^2 = 0.07$).

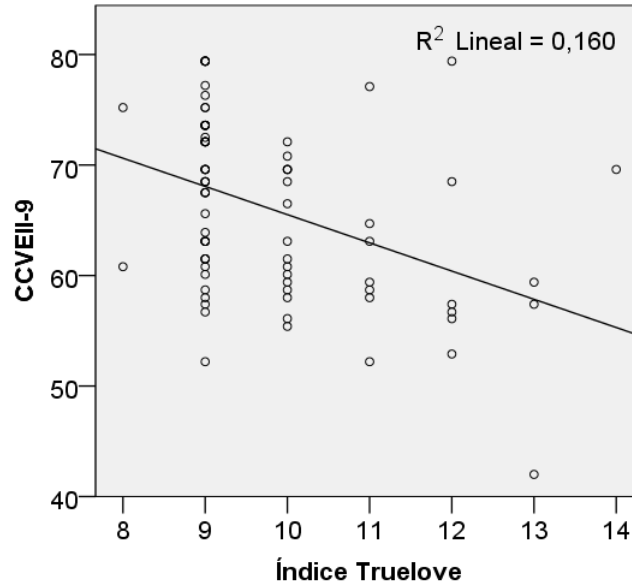


Figura 73. Representación de la correlación entre el índice de Truelove y el CCVEII-9

De la misma manera, hubo diferencias en la puntuación del CCVEII-9 entre los pacientes diagnosticados durante el año anterior de brote ($p = 0.02$, media de 67.5 frente a 62.7), mientras que no la hubo en la del WHOQOL-BREF ni en ninguno de sus dominios (Tabla 92 y Figura 75).

	Brotos en el último año		p
	No	Sí	
CCVEII-9	67,5	62,7	0.02
WHOQOL-BREF	67,3	63,9	0.24
WQ calidad vida	3,5	3,3	0.20
WQ calidad salud	3,1	3,0	0.91
WQ dominio 1	64,6	58,3	0.11
WQ dominio 2	66,1	64,2	0.56
WQ dominio 3	69,1	66,3	0.52
WQ dominio 4	69,5	67,0	0.41

Tabla 92. Media de las puntuaciones en los test de calidad de vida, en función de haber padecido un brote en el año previo, de los pacientes con CU

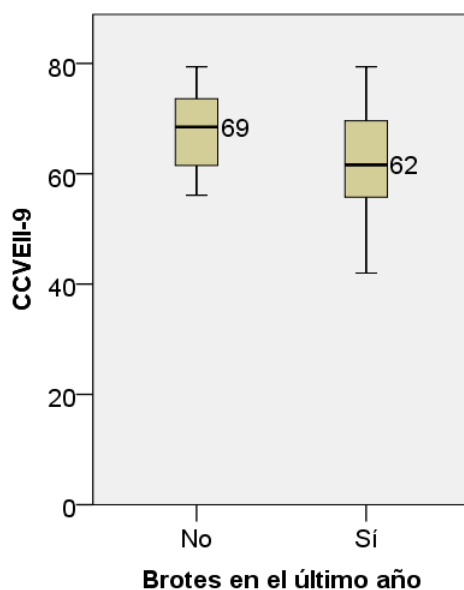


Figura 74. Representación de la calidad de vida, en función de haber padecido un brote en año previo, de los pacientes con CU

De forma similar sucede con aquellos pacientes que puntúan más de 11 en el índice de Truelove, teniendo una menor puntuación en el CCVEII-9 ($p < 0.01$, media de 60.74 en los que puntuaron 11 o más frente a 67.51 puntos en el resto, Tabla 93). En este caso también hubo diferencias en la puntuación del dominio 1 ($p = 0.01$, con media de 54.18 en los que tuvieron una puntuación de 11 o más frente a 64.94 puntos en el resto).

	Índice Truelove ≥ 11		
	No	Sí	p
CCVEII-9	67,5	60,7	<0.01
WHOQOL-BREF	67,4	63,3	0.21
WQ calidad vida	3,5	3,3	0.36
WQ calidad salud	3,1	2,8	0.16
WQ dominio 1	64,9	54,2	0.01
WQ dominio 2	66,7	60,4	0.08
WQ dominio 3	69,1	69,9	0.87
WQ dominio 4	68,8	68,5	0.93

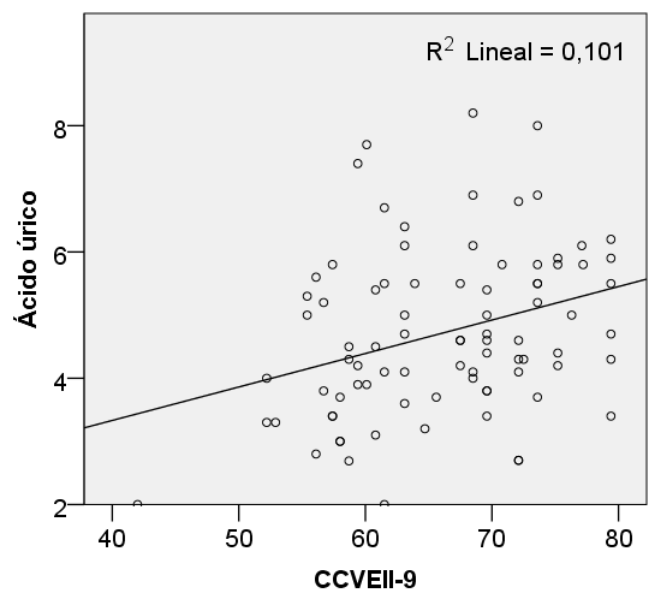
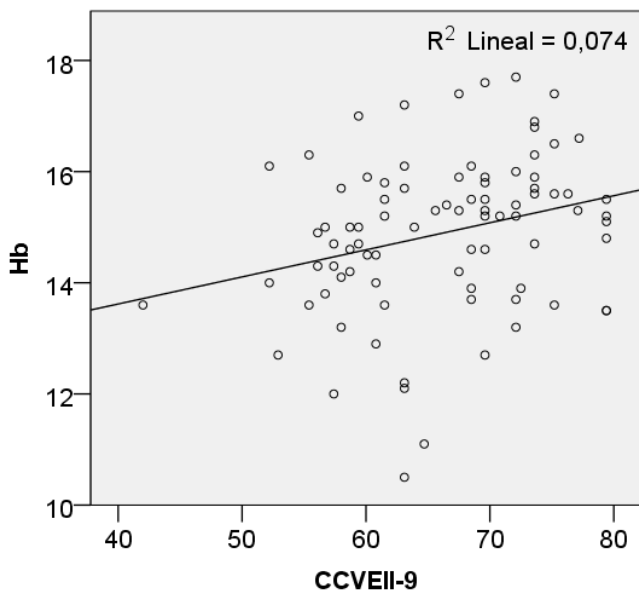
Tabla 93. Media de la puntuación en los test de calidad de vida, agrupados por un índice de Truelove igual o mayor a 11 o menor, en los pacientes con CU

La Tabla 94 expone los resultados obtenidos al comparar ambos tests con los parámetros fisiológicos obtenidos y los valores analíticos más relevantes. Las relaciones halladas fueron las siguientes (Figura 75):

- CCVEII-9 y Hb: relación inversa débil (7%)
- CCVEII-9 y ácido úrico: relación directa débil (10%)
- CCVEII-9 y C-LDL: relación inversa débil (7%)
- WHOQOL-BREF y TAD: relación inversa débil (6%)
- CCVEII-9 multivariante: ácido úrico y fibrinógeno ($p < 0.01$), $R^2 0.23$

Parámetros	CCVEII-9	WHOQOL-Bref	R ² CCVEII-9	R ² WHOQOL-Bref
Hb	0.01	0.16	0.07	
Plaquetas	0.75	0.47		
VSG	0.07	0.39		
Fibrinógeno	0.25	0.22		
Glucosa	0.42	0.63		
Ácido úrico	<0.01	0.16	0.10	
Albúmina	0.94	0.48		
Colesterol	0.14	0.78		
C-HDL	0.03	0.67	0.07	
C-LDL	0.80	0.91		
Triglicéridos	0.94	0.49		
Hierro	0.64	0.21		
Ferritina	0.54	0.97		
PCR	0.52	0.80		
Vitamina D	0.25	0.92		
Calprotectina	0.62	0.30		
TAS	0.99	0.30		
TAD	0.15	0.02		0.06
FC	0.43	0.98		
IMC	0.52	0.66		
RCV				

Tabla 94. Significación de la correlación, y valor de ésta en su caso, de los tests de calidad de vida con los valores analíticos, en los pacientes con CU



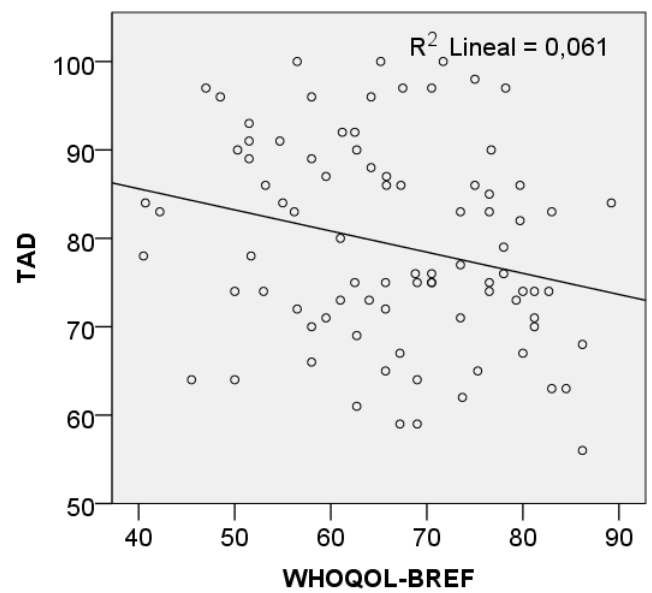
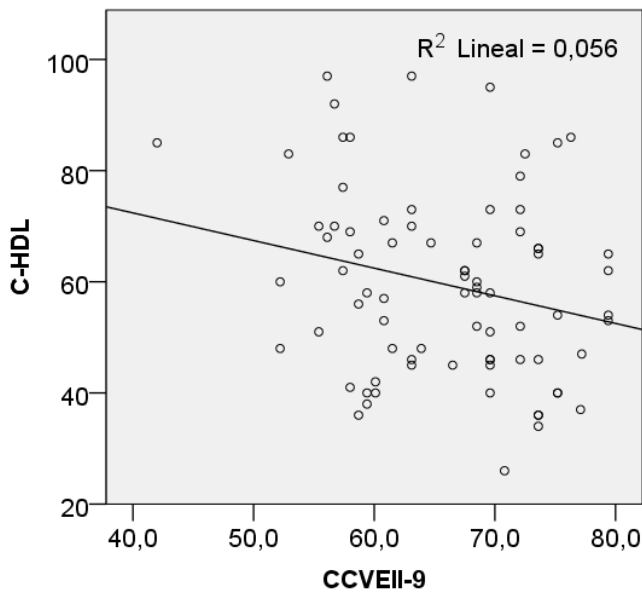


Figura 75. Representación de las relaciones significativas de los parámetros analíticos con los test de calidad de vida

En términos generales, tener uno o más FRCV no afectaba a la calidad de vida (Tabla 95). En el caso concreto de la DM (Figura 76), los pacientes tenían una puntuación ligeramente mejor en el CCVEII-9 que aquellos que no la padecían ($p = 0.01$, media de 65.68 frente a 70.84 puntos en diabéticos).

		CCVEII-9	WHOQOL-BREF	WQ calidad vida	WQ calidad salud	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4
Algún FRCV	No	66.8	68.74	4	3	65	68	73	69
	Sí	66	65.89	3	3	62	65	67	69
	p	0.72	0.38	0.81	0.70	0.57	0.39	0.29	0.87
Hipertensión	No	66.1	67.6	4	3	63	67	71	68
	Sí	66.3	65.24	3	3	62	64	65	69
	p	0.94	0.35	0.52	0.21	0.78	0.24	0.11	0.71
DM	No	65.6	66.43	3	3	63	66	69	68
	Sí	70.8	66.34	4	3	64	65	64	73
	p	0.01	0.98	0.53	0.86	0.84	0.79	0.46	0.30
Dislipemia	No	67.1	67.08	3	3	65	67	67	69
	Sí	64.8	63.75	3	3	59	62	66	67
	p	0.20	0.21	0.97	0.05	0.12	0.11	0.76	0.57
Fumador activo	No	66.7	66.27	3	3	63	66	68	68
	Sí	63.5	67.24	4	3	63	64	70	71
	p	0.18	0.78	0.42	0.78	0.95	0.72	0.68	0.51
Sobrepeso	No	66.9	68.11	3	3	66	66	70	70
	Sí	65.5	64.87	4	3	60	65	67	67
	p	0.42	0.20	0.51	0.48	0.09	0.66	0.48	0.25

Tabla 95. Significación de las comparaciones de las puntuaciones de los test de calidad de vida con padecer cada FRCV en los pacientes con CU

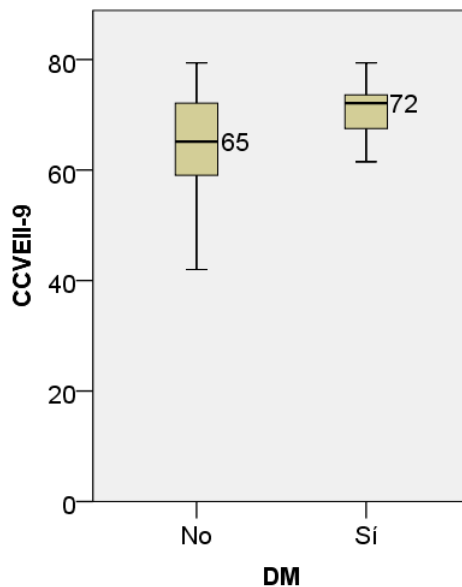


Figura 76. Representación de la puntuación en el CCVEII-9 según el paciente con CU tenga o no DM

El aumento del riesgo cardiovascular no influyó en los resultados de los tests de calidad de vida ($p = 0.23$ para CCVEII-9 y $p = 0.87$ para WHOQOL-BREF) ni en sus dominios. Tampoco había diferencias en las puntuaciones de los tests de calidad de vida en función del grupo de riesgo REGICOR en el que se encontraran los pacientes ($p = 0.39$ para CCVEII-9 y $p = 0.06$ para WHOQOL-BREF).

En estos pacientes, el estar en tratamiento biológico se asoció con un descenso en la puntuación de la calidad de vida en el CCVEII-9 ($p = 0.02$, media de 67.23 frente a 62.24 puntos, Figura 77). La puntuación en el WHOQOL-BREF no varió en función de la administración o no de tratamiento biológico ($p = 0.10$).

No hubo diferencias en la puntuación de calidad de vida en cuanto al estado civil ($p = 0.87$ para CCVEII-9 y $p = 0.58$ para WHOQOL-BREF) ni para el nivel de estudios ($p = 0.66$ para CCVEII-9 y $p = 0.37$ para WHOQOL-BREF).

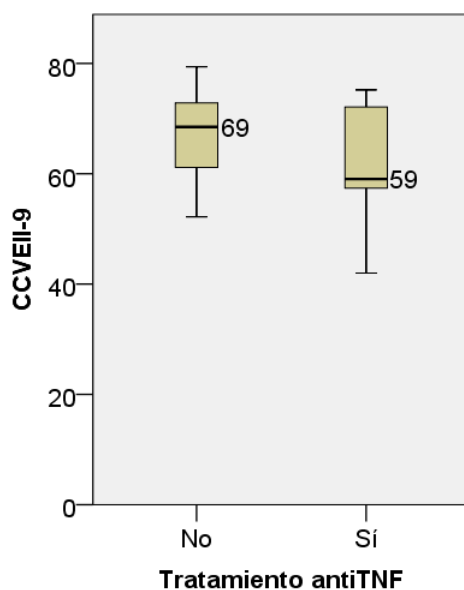


Figura 77. Representación de la puntuación en el CCVEII-9 en los pacientes con CU, según estuvieran o no con tratamiento antiTNF

Por último, los pacientes que estaban en tratamiento ansiolítico o antidepresivo obtuvieron peores puntuaciones en el WHOQOL-BREF y varios de los subdominios Tabla 96 y Figura 78.

	Antidepresivos		
	Sí	No	p
CCVEII-9	66.6	64.3	0.31
WHOQOL-BREF	67.88	59.47	0.01
Calidad de vida	4	3	0.31
Calidad salud	3	3	0.03
Dominio 1	65	55	0.03
Dominio 2	67	57	<0.01
Dominio 3	69	64	0.27
Dominio 4	70	63	0.03

Tabla 96. Media de la puntuación de los tests de calidad de vida en función de la toma de antidepresivos de pacientes con CU

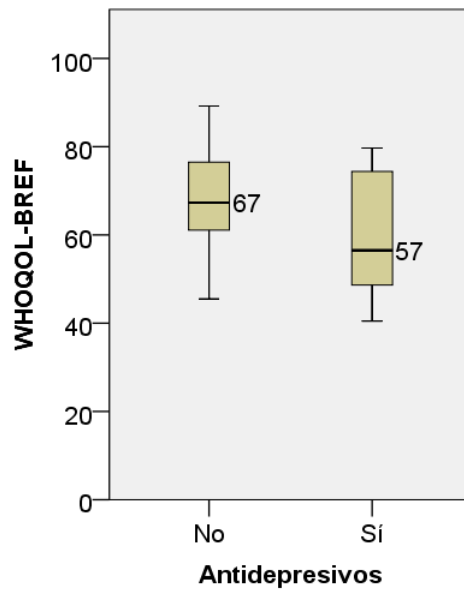


Figura 78. Representación de la puntuación en el WHOQOL-BREF en función de la toma de antidepressivos

Conclusiones

- Las características demográficas básicas de la población con EIIC en nuestra área son similares a los estudios poblacionales publicados. Hay algunos datos, como la prevalencia de enfermedad penetrante en EC, o el uso de fármacos biológicos que podrían sugerir un curso más agresivo de la EIIC.
- Hasta el 80% de los pacientes estudiados presentaba algún FRCV y el 50% 2 o más FRCV, similares a la población extremeña. Hay una baja prevalencia de ECV en la población analizada.
- Se han diagnosticado nuevos casos de HTA, DM y DLP, suponiendo, en algunos grupos, hasta el 50% del número total de pacientes en cada grupo.
- Las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida (CCVEII-9 y WHOQOL-BREF) se relacionan entre sí. El WHOQOL-BREF parece medir la calidad de vida de una forma más global.
- Las mujeres obtuvieron una puntuación ligeramente menor en los cuestionarios de calidad de vida, de forma global y en los dominios del WHOQOL-BREF que versan sobre salud física y psicológica.
- Los índices de actividad utilizados en ambas EIIC tienen una relación inversa con la calidad de vida.
- La recuperación tras un brote de EIIC es lenta y la disminución en la calidad de vida se mantiene durante meses. Este deterioro en la calidad de vida no sólo se limita a los aspectos físicos, afecta a todos los ámbitos.
- Padecer algún FRCV afecta negativamente a la calidad de vida. En número de FRCV en una persona y, sobre todo, el sobrepeso, disminuyen aún más la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida.

Discusión

Antes de iniciar la discusión conviene interpretar los resultados con cautela, ya que hubo muchos pacientes (57.6%) que se negaron a participar y no se puede saber si las características investigadas difieren de los que sí han participado. Por otro lado, se trata de un estudio unicéntrico y transversal, por lo que estos resultados pueden diferir en otras poblaciones. En último lugar, la duración del estudio también puede haber propiciado la no inclusión de pacientes por no haber acudido a la consulta. Esto último podría conllevar una menor representación de aquellos con enfermedades más leves, puesto que son los que se revisan con menor periodicidad. A pesar de estas consideraciones mencionadas, creemos que el estudio es representativo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica en el área de salud de Plasencia.

Tras conocer los resultados de esta baja participación, pensamos que pueden ser consecuencia de lo poco involucrados que se sienten los pacientes con respecto a la investigación médica. En los últimos años, se ha puesto el foco en la percepción que tiene el paciente de su proceso de enfermedad y su papel fundamental en la toma de decisiones²²⁶, por lo que es capital involucrar al mayor número posible de personas en los estudios, de cara a evitar sesgos o resultados no extrapolables al resto de la población. Además, dado que la mayoría de los estudios se realizan en centros de alto nivel, puede que carezcamos de una “cultura” que favorezca esta investigación (tanto del personal sanitario como del resto de la población) y es nuestra función hacer pedagogía para impulsarla, adaptándonos a las necesidades de nuestra área.

Población con EIIC en el área de salud

En este estudio, la prevalencia entre mujeres y hombres fue similar (48 frente a 52%), con un ligero predominio de mujeres en la EC (51.7%), mientras que más hombres padecían CU (54.4%). Ambos datos son similares a los señalados en distintos metaanálisis, indicando una ligera mayor prevalencia de la EC en mujeres y un aumento de la prevalencia de la CU en hombres^{5,9}. En el tiempo de reclutamiento se incluyeron más pacientes con colitis ulcerosa que con enfermedad de Crohn, sugiriendo una mayor prevalencia de la primera sobre la segunda, lo que también es similar a los datos publicados en el entorno geográfico⁹. Así pues, la población diagnosticada y atendida en nuestra área comparte las características demográficas básicas esperadas.

Categorización de las distintas EIIC en el área

La edad media de diagnóstico de los pacientes con EC fue de 34.4 años y la de los pacientes con colitis ulcerosa, 39.13 años (obtenido de la diferencia entre la edad y el tiempo de evolución). Ambos datos son parecidos a los publicados en áreas como Estados Unidos¹² o Europa^{6,7} y se mantiene el diagnóstico de EC más temprano que el de CU (en la bibliografía, medias de 29.5 años para EC¹⁹⁵ y 35-40 años para CU¹⁹⁶). El tiempo de evolución de la enfermedad es igual en ambas patologías, con una media de más 10 años (130 meses). Este dato confirma la cronicidad de la enfermedad y su evolución a lo largo del tiempo (a modo de brotes, más o menos recurrentes), haciendo necesaria la administración de tratamientos crónicos para modificar su historia natural y las complicaciones. También se pone de manifiesto la importancia de la adherencia a estos tratamientos y de un seguimiento adecuado a lo largo de toda la evolución.

Comenzando con la EC, de acuerdo con su edad al diagnóstico, la mayoría de los pacientes se clasificaron como A2 (diagnóstico entre los 17-40 años, 72.4%), seguida por los diagnosticados a partir de los 40 años (A3, 20.7%). Hubo pocos pacientes con diagnóstico en la infancia (6.9%). Esta infrarrepresentación de pacientes con EC pediátrica (en comparación con

hasta el 25% de estos en series amplias²⁷) puede ser debida a que continúen su seguimiento en centros de referencia, ya que en el Hospital Virgen del Puerto no se siguen a pacientes con EIIC pediátrica. Por este motivo hace que se incremente el porcentaje de pacientes con más edad en nuestra población (en contraste con un 10-15% en las series^{5,17}). Además, los últimos estudios poblacionales observan un aumento de la incidencia de EIIC en personas mayores de 60 años²²⁷, lo que puede hacer cambiar la pirámide poblacional de esta enfermedad con el paso de los años.

La localización de la EC es congruente con lo esperado a la edad del diagnóstico y el tiempo de evolución, predominando una localización ileal y colónica (L3, 55.2%), que coincide con los estudios epidemiológicos publicados^{12,17,27,227}. Por otro lado, en nuestra población hay mayor prevalencia de enfermedad ileal única (L1, 29.3%), que colónica pura (L2, 9%) con respecto a lo publicado en otras series, que se sitúa en un 15% y 20% respectivamente^{27,227}.

El comportamiento más frecuente de la EC (Tabla 3) es el fenotipo inflamatorio (B1, 57.9%), aunque en menor proporción de lo esperado para una población con un seguimiento medio superior a 10 años (en series publicadas se estima en torno al 75%²²⁷). Por el contrario, es mayor la proporción de un patrón penetrante (B3, 21.1%) de lo esperado (10%)^{12,227}. Por un lado, estos datos sugerirían una mayor agresividad de la enfermedad en nuestro medio. Otra posible explicación sería una demora diagnóstica tras la aparición de la sintomatología, lo que hace que la enfermedad debute con complicaciones. Si este fuera el caso, los profesionales de la salud implicados debemos prestar aún más atención a síntomas de alarma, solicitar pruebas encaminadas a descartar o confirmar la enfermedad y la derivación a atención especializada. Es imperativo un diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que supone un mejor pronóstico para los pacientes, con mejor respuesta a las terapias existentes²²⁸.

En total, el 36.2% de los pacientes con EC habían sido intervenidos. El porcentaje de pacientes diagnosticados durante la cirugía fue muy similar a los datos publicados (15.5% en nuestra serie y alrededor del 13% en lo reportado^{9,227,229}). Por el contrario, el número de pacientes intervenidos posteriormente es menor (20.7%) que los descritos en series amplias (28%^{9,227,229}) a pesar de que nuestro porcentaje de enfermedad fistulizante y penetrante es superior. Pudiera ser que el mayor acceso a fármacos biológicos o el control estrecho en la consulta reduzca la posibilidad de eventuales cirugías. Por todo ello resultaría muy interesante continuar registrando el seguimiento de estos pacientes.

La prevalencia de enfermedad perianal (19%) es bastante similar a estudios previos en similares áreas geográficas y edad^{31,32,229}. No hemos analizado si los pacientes con enfermedad perianal tenían actividad en este sentido (ya que su curso es independiente de la actividad inflamatoria a nivel de la luz intestinal). En cualquier caso, las complicaciones penianales de la enfermedad de Crohn suponen un reto que requiere de un equipo multidisciplinar (gastroenterólogos, cirujanos, radiólogos...) y no hay una estrategia terapéutica universalmente definida y validada²³⁰.

En el momento de la recogida de datos, el 20.7% de los pacientes con EC presentaba una puntuación que sugería brote de la enfermedad según el índice CDAI, lo que es inferior a algunos datos publicados, que lo situarían en torno al 33%²³¹⁻²³³. Esta cifra de aproximadamente 1/3 de los pacientes es bastante similar a nuestro 31% de pacientes catalogados como brote en el año previo y quizá sea más comparable con los estudios publicados. La consideración de brote puede establecerse utilizando diferentes índices, que incluirían datos clínicos, analíticos y de técnicas de imagen o endoscópicas. El CDAI es un índice clínico y no es objetivo de este trabajo analizar los hallazgos endoscópicos y de otras técnicas de imagen para valorar la actividad de la enfermedad.

El CDAI de los pacientes que habían tenido un brote en el año previo fue mayor que los que no lo tuvieron, lo que podría indicar una recuperación lenta de los pacientes tras un brote.

En el análisis de los pacientes con CU, según la clasificación de Monreal para la extensión de esta enfermedad, un 28.9% presentaba una proctitis, un 31.1% una colitis izquierda y el 40% restante tenía una pancolitis. Teniendo en cuenta que se trata de una población con un seguimiento medio mayor a 10 años, estas proporciones son parecidas a lo reflejado en la literatura, con una tendencia a formas más extensas de la enfermedad con el tiempo de evolución^{93,94,234}. Aunque no se trata de un estudio longitudinal, nuestros datos sugieren que los pacientes más jóvenes presentaban una extensión mayor de la enfermedad que los de edad más avanzada y que el tiempo de evolución no se relacionó con la extensión. Esta aparente contradicción de los datos se podría explicar por una menor tendencia a la progresión de la enfermedad cuando ésta se diagnostica en personas mayores^{52,227}.

Un 11% de los pacientes se situó por encima de 11 puntos en el índice de Truelove-Witts, y un 31% había sido diagnosticado de brote en el año previo. Hay mucha variabilidad en los datos publicados, con hasta un 45-65% de pacientes que presenta una clínica recurrente^{93,94} y un 50% de pacientes que se mantiene en remisión prolongada tras los primeros años después del diagnóstico^{17,227}. Al no ser un estudio de seguimiento, es difícil comparar las poblaciones y su evolución. Se obtuvieron unas tasas de colectomía del 6.6%, algo inferiores a las publicadas en la literatura, que oscilan en torno al 10%^{17,103}. De nuevo, el acceso a fármacos que controlarían mejor la enfermedad o el seguimiento estrecho podrían haber hecho disminuir este porcentaje. Como se ha reflejado al inicio de este apartado, los centros de alto nivel suelen publicar más sus datos, lo que puede elevar el porcentaje de pacientes graves, en este caso, con necesidad de cirugía. Del mismo modo, pacientes complejos y refractarios a múltiples líneas de tratamiento son derivados a estos centros de referencia, donde finalmente pudieran ser operados y continuar el seguimiento allí. Otra tercera explicación es que la mortalidad en pacientes que necesitan cirugía por un brote grave de colitis ulcerosa es, ligeramente mayor que en la población general²³⁵, y no estarían recogidos en nuestro estudio.

Al igual que ocurría en los pacientes con EC, los pacientes con CU que padecieron un brote el año anterior tenían un índice de Truelove-Witts superior al resto, sugiriendo, de la misma manera, una recuperación lenta tras un brote.

En la bibliografía hay una gran variabilidad en la prevalencia de las manifestaciones extraintestinales, oscilando entre el 6 y el 47%, según las series^{38,39,111,236} y los criterios diagnósticos usados para catalogar y clasificar estas manifestaciones. En esta muestra la prevalencia estuvo en el 30.4%, más en los pacientes con EC (38.6%) que en CU (25.6%). De nuevo, es indispensable el reconocimiento de las manifestaciones extraintestinales, ya que su manejo impacta directamente en la calidad de vida y el pronóstico del paciente^{39,74}.

Variables fisiológicas

A excepción de la calprotectina y la vitamina D, la media del resto de parámetros analíticos recogidos se encuentra dentro del rango considerado como normal. La enfermedad de Crohn presenta cifras menores de albúmina, hierro y vitamina D, lo que apunta hacia un daño crónico intestinal o un componente de inflamación sistémica persistente y está en relación con la mayor agresividad del tratamiento que requieren (los valores de PCR, VSG y calprotectina son similares en pacientes considerados en brote de la enfermedad y en los que se encuentran estables, por lo que no parece que sea secundario a la fase aguda).

Algunos estudios han reportado cifras menores de Hb en los pacientes con EC en comparación con CU^{36,237}, sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas en nuestra población (14.8 mg/dl en EC y 14.9 mg/dl en CU, no significativo, siendo la diferencia clínicamente irrelevante). Tampoco ha habido diferencias importantes en el resto de los parámetros ferrocinéticos (la anemia ferropénica¹¹⁰ es la más frecuente y las diferencias observadas en los niveles de Fe no tienen trascendencia clínica [89.2 mg/dl en EC frente a 92.2

mg/dl en CU]). Al ser un estudio transversal, no hemos tenido en cuenta si los pacientes han presentado anemia ferropénica en su evolución debido a su EIIC y no se han analizado los pacientes que en algún momento de su evolución han necesitado tratamiento suplementario con hierro. Esto datos indicarían un buen control y tratamiento, en el momento de su recogida, de la ferropenia, ya que es causa de sintomatología variada (física y psicológica) en nuestros pacientes³⁷.

Los valores medios de albúmina (4.08 mg/dl) son similares a los que se han publicado en población estable²³⁸⁻²⁴⁰. Se ha relacionado unos niveles de albúmina iguales o superiores a 4 mg/dl con una mejor respuesta al tratamiento con anti-TNF (principalmente infliximab)^{240,241} y, en colitis ulcerosa, con menor tasa de colectomías¹⁰³. Aunque es algo menor la cifra de albúmina en pacientes con EC que en colitis ulcerosa (3.94 mg/dl en EC frente a 4.17 mg/dl), la magnitud de ésta no parece suficiente para que se traduzca en diferencias clínicas importantes. La albúmina se utiliza habitualmente como marcador subrogado del estado nutricional de los pacientes con enfermedades crónicas y, dado que la mayoría de los pacientes se encontraban en una situación estable de su enfermedad, era esperable que este valor se encontrara en el rango de la normalidad.

Por último, los niveles de vitamina D son menores en la EC (26 mg/dl, por debajo del umbral considerado normal) y podría estar en relación con una mayor inflamación sistémica en comparación con la CU. En la literatura hay mucha diferencia en los niveles de las poblaciones con EIIC, influyendo la raza y la época del año en la que fueron recogidos los datos. Aunque hay resultados contradictorios, la mayoría de estudios muestran valores de vitamina D menores en la CU frente a EC y, en ambos casos, siempre menores que la población general²⁴²⁻²⁴⁶.

Entre sexos, hubo diferencias significativas en los valores de Hb (media de 14 mg/dl en mujeres y 15.6 mg/dl en hombres) achacable a las diferencias fisiológicas (por ejemplo, menstruación) y no parece que tenga relación con la gravedad de la enfermedad. De forma paralela, los datos de ferropenia son mayores en las mujeres (valores de hierro y ferritina menores).

Del mismo modo, la cifra de plaquetas (273704 x10⁶/l en mujeres y 239519 x10⁶/l en hombres) y de VSG (18 mm en mujeres y 10 mm en hombres) podría sugerir un componente inflamatorio sistémico superior en las mujeres, aunque no tiene traducción en parámetros inflamatorios más específicos de la EIIC como la calprotectina.

La hiperuricemia es un hallazgo común en pacientes con enfermedad cardiovascular, pero generalmente no se considera un verdadero factor de riesgo. También se ha relacionado con el desarrollo de diabetes y síndrome metabólico y puede predecir el futuro desarrollo de hipertensión²⁴⁷. En este trabajo la media (4.64 mg/dl) fue similar a los registros epidemiológicos publicados (4.7 mg/dl)²⁴⁸ y los varones tuvieron una cifra significativamente mayor (5.05 mg/dl frente a 4.19 en mujeres).

En la EC, el nivel de ácido úrico se ha relacionado directamente con el de PCR. Aunque los pacientes con EC tienen mayor riesgo de presentar litiasis renales de ácido úrico^{110,249}, no se ha relacionado con niveles mayores de ácido úrico en suero. Sin embargo, tanto los niveles de PCR como de ácido úrico sí se han relacionado con un aumento del RCV en la población general y podría llegar a considerarse un marcador subrogado de éste^{204,247}. Por todo ello y aunque en ambos sexos los parámetros estaban dentro de la normalidad, nos gustaría seguir la evolución de estos valores de forma prospectiva para poder investigar su impacto en el RCV de nuestra población a largo plazo. También nos gustaría valorar si esa diferencia por sexos se mantiene con la edad o está influida por la actividad inflamatoria mantenida o los tratamientos utilizados.

Los niveles de colesterol y C-HDL fueron mayores en mujeres que en hombres, mientras que no hubo diferencias en los valores de C-LDL y triglicéridos, probablemente asociado a la edad y al papel protector de los estrógenos^{154,155}.

Tanto los valores de ácido úrico como los de colesterol total y C-HDL han sido mayores en hombres que en mujeres, y ambos están asociados a un RCV más elevado. Dado que en nuestra población no hay diferencias relevantes entre sexos en cuanto a edad, tipo de EIIC, actividad inflamatoria o tratamientos utilizados, achacaremos estos hallazgos al ser hombre o mujer, como se ha apuntado en otros estudios no relacionados con la EIIC, realizados en nuestro medio^{121,250}.

Los valores de PCR fueron mayores en los pacientes fumadores con EC. Aunque el consumo de tabaco se ha relacionado con un aumento en los niveles de PCR²⁵¹, en esta población con EC puede estar más relacionado con el empeoramiento provocado por este tóxico en la propia EIIC⁵ ya que los pacientes con CU que fumaban presentaron unos niveles de PCR similares.

De las medidas tomadas en consulta, la única que difería entre EC y CU fue la frecuencia cardíaca (78.6 frente a 74.9 latidos por minuto). De nuevo la magnitud de la diferencia no parece ser clínicamente significativa. Pocos estudios analizan los FRCV clásicos en los pacientes con EIIC y la mayoría lo hacen en aquellos que ya han presentado un evento cardiovascular mayor o bien tienen actividad inflamatoria (brote), por lo que no se puede hacer una comparación entre estas poblaciones.

FRCV y enfermedad cardiovascular

Prácticamente el 80% de la población estudiada presentaba algún FRCV estudiado y hasta la mitad (50.7%) tenían 2 o más. Estos datos son preocupantes, estando en consonancia con los publicados en población española y extremeña^{154,250}. El único FRCV distribuido de forma diferente según el tipo de EIIC fue el tabaquismo, más prevalente en la EC, al igual que se refleja en distintos estudios poblacionales²⁵²⁻²⁵⁵.

Muchos estudios desde los años 80²⁵⁶ han evaluado la influencia del consumo de tabaco y su cese en la evolución y el desarrollo de EIIC, incluyendo algunos metaanálisis recientes. Dado que los patrones de consumo de tabaco han cambiado y ha habido cambios regulatorios en países como España, las prevalencias varían sensiblemente de unos estudios a otros. En general la prevalencia del consumo oscila entre 42-47% en EC y un 8-15% en CU. En esta línea, hasta un 44% de pacientes con CU son exfumadores, en contraste con un 27% en EC^{72,252,253,256-258}. En la población estudiada, un menor número de pacientes con EC eran fumadores activos (34.5%) y también había menos pacientes exfumadores con colitis ulcerosa (14.4%). Los porcentajes de exfumadores con EC o fumadores activos en CU fueron similares a los reportados en estudios previos^{154,259}. Independientemente de que estos datos sean algo mejores que los publicados, debemos hacer hincapié en el abandono del hábito tabáquico de todos nuestros pacientes, dadas las comorbilidades que ocasiona a largo plazo y son bien conocidas por todos.

Ha sido complicado realizar una comparación, ya que la mayoría de los estudios en este sentido evalúan los FRCV en personas que ya presentan sobrepeso u obesidad^{138,147}, o bien en aquellos con enfermedad cardiovascular establecida^{153,208}. No hemos encontrado estudios que evalúen de forma independiente los FRCV en la población general con EIIC.

En cualquier caso, la prevalencia de todos los FRCV se sitúa por encima de los estudios publicados hasta el momento en población con EIIC^{138,179,189,196,204,207-212}, pero son bastante similares a los de la población española (y algo menores que los datos que hay en población extremeña)^{154,250}. En este trabajo, la prevalencia de la HTA se situó en un 46.6%, en contraste con hasta un 20% en otras poblaciones de EIIC y un 43% en población española. La prevalencia

de DM fue de un 10.1%, frente al 6% en poblaciones de EIIC y el 13% en España. Un 39.3% de pacientes presentaron dislipemia, frente al 8% reflejado en estudios de EIIC y el 41% de poblaciones españolas. Por último, un 48.2% tenían IMC >25, en comparación con el 40% en EIIC (hasta el 70% en algunos estudios en CU) y el 60% en registros españoles. Por lo tanto, la prevalencia de los FRCV clásicos está más en consonancia con la población extremeña y española, que con otras poblaciones con EIIC en países occidentales.

Los FRCV analizados tienden a asociarse entre sí, configurando el llamado síndrome metabólico^{147,182}. Así, en ambas EIIC, tener hipertensión se asoció a padecer dislipemia y sobrepeso. Además, en la EC, dislipemia, también se asoció a la diabetes y el sobrepeso. Este hecho subraya el papel clave de un abordaje multidisciplinar y la prevención, asociado a los cambios en el estilo de vida.

A excepción del estatus de fumador, el resto de FRCV se relacionó de forma directa con la edad. Este hecho es lógico, ya que al ser enfermedades crónicas, se van acumulando con el tiempo^{260,261}. En la EC, el mayor tiempo de evolución se asoció a padecer HTA y sobrepeso, siendo especialmente importante esto último, ya que va en contra de la creencia clásica de pacientes con bajo peso por la gravedad de la enfermedad^{190,191}. En la CU se observó una asociación entre un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y padecer DM.

Por el contrario, se observó una baja prevalencia de enfermedad cardiovascular en esta muestra (3.4%), frente al 6.02% en población española²⁶², que podría justificarse por la menor edad media de nuestra población que en los estudios de incidencia de ECV²⁶². La inmensa mayoría de los estudios de enfermedad cardiovascular en pacientes de EIIC son estudios de incidencia o bien de casos y controles para obtener la comparación del riesgo^{205,208,210,214,216}, por lo que la comparación puede tener cierto sesgo.

Por último, nos ha llamado la atención la cantidad de pacientes diagnosticados de HTA, DM o DLP, llegando casi hasta el 50% del total de cada grupo. Este hecho subraya la necesidad de la realización de controles periódicos y de un seguimiento adecuado. Iniciar los cambios en el estilo de vida lo antes posible puede disminuir la necesidad de eventuales tratamientos y la progresión de estas patologías.

RCV

El control del riesgo cardiovascular en la EIIC es, hoy en día, una asignatura pendiente. Dado que se trata de enfermedades sistémicas y complejas, se beneficiarían de un equipo multidisciplinar y un enfoque integral. En ocasiones, aunque el propio sistema en el que nos movemos la mayoría de los profesionales de la salud nos ponga trabas, debemos ser capaces de superarlas y encontrar mecanismos para que nuestros pacientes reciban la mejor atención sanitaria posible, que es, en mi opinión, el fin último de nuestra profesión.

Es necesario invertir en educación sanitaria, desarrollando y colaborando con las asociaciones de pacientes y combatir la inercia terapéutica, como puede ser el caso de los corticoides (medicamentos utilizados en los brotes, asociados a un incremento del riesgo cardiovascular¹⁶⁹), que deberán utilizarse a la menor dosis efectiva posible y asociado a otros inmunomoduladores durante la evolución de la enfermedad crónica.

Hasta la fecha, únicamente ha habido un pequeño estudio con 52 pacientes que evaluaba los FRCV en personas con EIIC, sin encontrar diferencias con su grupo control de 30 pacientes²¹³. Diversos estudios han evaluado la presencia de los FRCV tradicionales (HTA, DM, dislipemia, sobrepeso y tabaquismo) en pacientes con EIIC que habían presentado un evento cardiovascular mayor (principalmente enfermedad coronaria), encontrando que el riesgo previsto por estos métodos era menor que en la población general^{208,216,254}.

En esta población el RCV fue bajo (3.3%), algo menor que lo reflejado en otros estudios españoles poblacionales, que lo situaron alrededor del 4.35%^{263,264}, aunque esta pequeña diferencia no cambiaría el grupo de riesgo, que seguiría siendo “bajo riesgo”. En la mayoría de los estudios publicados, la edad media poblacional suele ser ligeramente mayor que la de la población con EIIC estudiada, principalmente porque las tablas de riesgo cardiovascular comienzan a calcular a partir de los 35 años (aunque se acepta la extrapolación para edades menores). Este pequeño contraste de edad media 48.08 en nuestra serie frente a 51.3 o 54 años^{263,264} no parece justificar el cambio del RCV.

Estratificados por grupos de riesgo, el 79% de los pacientes se encontraban en el grupo de bajo riesgo (<5%), similar a las cifras de alrededor del 78% publicadas. El 18.1% de la población estaba en el grupo de alto riesgo (5-9%), que es también igual al 18% reportado. Por último, hubo un 2.9% de pacientes con muy alto riesgo (>10%) también similar o ligeramente inferior al 3.9% que figura en la literatura^{263,264}.

De forma general, el haber padecido un brote en el año previo no se relacionó con un aumento del RCV. Del mismo modo, los valores medios de marcadores inflamatorios que se han relacionado con la actividad aguda de la enfermedad diferían en este subgrupo de pacientes. No ha habido estudios que midan el riesgo cardiovascular según estos parámetros clásicos, pero sí se ha sugerido en diferentes trabajos el aumento del riesgo de eventos tromboticos durante el brote de actividad de la EIIC^{210,216}. Dicho aumento puede ser debido a otros factores fuera de los estudiados y que habría que investigar de forma específica en los pacientes con EIIC.

En la EC, los niveles de PCR se relacionaron (R^2 0.08) con el RCV medido por REGICOR y también en los grupos de riesgo. Esta relación (PCR y RCV) se ha observado en múltiples estudios aunque aún no hay un consenso claro sobre la utilización y los niveles en relación al riesgo^{169,178}. Del mismo modo, los pacientes con brote en el año previo o datos de actividad (CDAI > 150) presentaban una tendencia (no significativa en el caso del CDAI > 150 [p 0.059]) a tener un grupo de mayor riesgo.

El hecho de que la PCR y el grado de actividad suponga un mayor RCV en la EC puede ser debido a un factor de confusión con el tabaco, ya que, como se ha comentado, empeora la enfermedad. Dicho de otro modo, el tabaco es a la vez un FRCV independiente y agrava la EC. Por otro lado, también puede ser que el aumento de RCV esté relacionado con la actividad inflamatoria subyacente, medida por la PCR.

En cambio, en la CU, haber presentado un brote en el año previo se asoció a un leve menor RCV (2.52% frente a 4.17% en el resto), aunque no fue lo suficiente como para que hubiera cambios en la distribución por grupos de riesgo.

De nuevo, la diferencia de cálculo puede ser debido a la propia enfermedad o a otros factores subyacentes, ya que, de forma contraria a la EC, el tabaquismo se ha propuesto como factor protector⁸¹.

Sí se han publicado estudios de RCV en otras enfermedades autoinflamatorias crónicas, principalmente en artritis reumatoide y lupus, donde hay evidencias más claras de su relación con el aumento de RCV. La Tabla 97 compara nuestros resultados con otra población de pacientes con artritis reumatoide, síndrome de Sjogren y lupus eritematoso sistémico respectivamente:

	Estudio	Artritis reumatoide ^{199,200}	Sjogren ²⁰²	Lupus ^{155,201}
Edad	48	57		44,5
% mujeres	48%	49-77%		100%
Colesterol total	186	188		181
C-HDL	58,7	46		
C-LDL	110,2	114		107
Triglicéridos	101	111		123
IMC	25,7	28 ¹⁹⁹ -29,2		25,1
TAS	131,5	123		
% fumadores	23%	19 ¹⁹⁹ -30%	13%	17%
RCV	3,30%	6%		3,2
DM	10.1%	8%	4%	5%
HTA	46.6%	29%	32%	33%
DLP	47.1%	25%	30%	34%

Tabla 97. Comparación de los resultados obtenidos en el estudio con los realizados en otras enfermedades autoinflamatorias

Como se muestra, se observa una mayor prevalencia de HTA, DM y DLP, aunque no llega a traducirse en un aumento del RCV calculado (los estudios expuestos se basan en Framingan o SCORE). Tanto estos estudios mencionados como otros más clásicos²⁰³ postulan que el RCV real de estos pacientes está infraestimado por los sistemas tradicionales de valoración¹⁹⁸.

La evidencia disponible hoy en día indica que la mejor manera de disminuir la incidencia de ECV es actuar sobre los FRCV clásicos¹¹⁵. Por este motivo, resultaría de sumo interés la realización de estudios longitudinales sobre estos FRCV en la población con EIIC, ya que podría arrojar resultados que apoyen la estrategia que seguimos en el resto de la población, o bien, aportar otras alternativas adicionales que hasta ahora estemos pasando por alto.

IMC

Diversos estudios occidentales en poblaciones de EIIC sitúan la prevalencia del sobrepeso en torno al 40% y de la obesidad entre el 15 y el 20%^{189,192,196}. En la población estudiada, la prevalencia del sobrepeso es mayor, llegado al 50%, mientras que la de obesidad es comparable con los datos reportados (19%). Aunque la media de IMC es prácticamente igual en ambos tipos de EIIC (25.7 en EC y 26.4 en CU), hay más pacientes con EC que presentaron bajo peso (3.4% frente al 1.1% en CU) y por el contrario los pacientes con obesidad grado II y III sólo existían en el grupo con colitis ulcerosa. De nuevo, esto es comparable con los datos de las revisiones publicadas, con una prevalencia similar del sobrepeso en ambas EIIC (18% en EC y 17.5% en CU)^{138,191,194,265} y con más pacientes con EC con bajo peso (3% en EC y 0.5% en CU)^{138,190,266}. De nuevo, parece que la EC tiende a afectar de una forma más sistémica que la CU.

Comparando con un IMC medio en la población española de 28 (28.7 en población extremeña¹²⁰) y con alrededor de un 75% de sobrepeso¹⁵⁴, la población estudiada presenta mejores datos (IMC medio de 25.66 y un 50% de pacientes con sobrepeso). La gran diferencia entre estos resultados puede ser secundaria, al menos en parte, a que nuestra población es más joven (48 años en nuestra población frente a los 54 años de media en relación con los datos anteriores). A pesar de obtener mejores resultados con los datos del sobrepeso, se pone de manifiesto la necesidad de consejo dietético para estos pacientes, con el objetivo de disminuir su IMC y evitar el desarrollo de comorbilidades asociadas, ya que se ha señalado a Extremadura¹⁵⁴ (junto con Andalucía y Canarias) como una de las comunidades autónomas con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad.

Sobrepeso

Tanto los pacientes con EC como con CU cuyo IMC fue superior a 25, tuvieron de media cifras de TAS y TAD mayores y, paralelamente un RCV mayor medido por REGICOR (en su cálculo no se incluye el IMC, pero sí TAS y TAD). En la EC, el sobrepeso se asoció al tiempo de evolución. Si bien puede ser un factor de confusión con la edad, este aumento del sobrepeso puede estar debido al mejor control de la actividad inflamatoria crónica (y el aumento del catabolismo que provoca).

En la EC, el colesterol total y los triglicéridos fueron mayores en pacientes con sobrepeso y no parece estar influido por la actividad de la enfermedad, ya que parámetros como PCR, calprotectina o el uso de fármacos biológicos fueron similares en ambos grupos.

Por otro lado, en la CU, el C-HDL fue menor en los pacientes con sobrepeso y los niveles de C-LDL fueron mayores. De nuevo, niveles de actividad de la enfermedad o el uso de fármacos biológicos fueron equivalentes en ambos grupos, aunque los pacientes con sobrepeso tenían más edad y mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

Estos datos apoyan el concepto de síndrome metabólico y la relación del sobrepeso / obesidad con las cifras de TA ya publicados en otras poblaciones^{154,263,267,224} y de colesterol o triglicéridos¹⁵⁶ y reforzarían los beneficios de la pérdida de peso en distintos ámbitos de la salud¹⁴⁸ y la necesidad de un abordaje multidisciplinar.

En la población estudiada, los reactantes de fase aguda (fibrinógeno, PCR, calprotectina, ferritina...) y el uso de fármacos biológicos en los pacientes con sobrepeso no fueron mayores que en el resto. Podemos inferir con estos datos que el sobrepeso no condiciona una peor evolución de la enfermedad como ha sugerido algún estudio^{138,197}.

Tratamientos

Los aminosalicilatos son los fármacos más utilizados (80.4% de los pacientes), principalmente porque son el pilar básico del tratamiento en la CU (el 91.1% lo estaban tomando) y también se usan en algunos pacientes con EC.

Más de un 30% de los pacientes estaba en tratamiento con azatioprina/6MP o metotrexato y otro 20% más lo había tomado en algún momento de la evolución. Su uso es más habitual en la EC (en consonancia con las recomendaciones de las guías clínicas⁵⁶), pues más de la mitad de éstos lo estaban tomando, mientras que en la CU se reduce a un 22%.

En total casi un 30% de las personas estudiadas estaban en tratamiento con algún fármaco biológico (en su gran mayoría anti-TNF, ya que son los que más tiempo llevan en el mercado). También es más habitual su uso en la EC donde prácticamente el 50% estaban usando alguno, bastante más que el 15.6% de pacientes con CU.

Dada la baja prevalencia de ECV, no hemos podido asociar estos eventos con el hecho de estar bajo tratamiento con anti-TNF, al que se ha atribuido un cierto factor protector en la literatura (evidencia baja en la EIIC pero algo más firme en otras enfermedades autoinflamatorias como la artritis reumatoide)^{254,255,268}.

En la EC, estar en tratamiento con anti-TNF se relacionó con padecer algún FRCV (p 0.02), concretamente con el tabaquismo (p 0.02). De nuevo, el tabaquismo podría ser el que, de forma independiente, agravara la EC.

De esto se puede deducir que la CU parece tener un comportamiento más “benigno” en nuestra población (o al menos que se mantiene estable con fármacos menos agresivos) que la EC. El uso de inmunomoduladores y de fármacos biológicos en la EC es mayor que lo observado en la literatura, mientras que es similar en la CU²⁶⁹⁻²⁷¹. Esto podría justificarse por la mayor

prevalencia de enfermedad penetrante reflejada anteriormente o bien por un sesgo de selección a favor de pacientes más graves.

Calidad de vida

A la hora de evaluar la calidad de vida, debemos tener en cuenta que se trata de un concepto determinado por multitud de factores: factores culturales, sociales, económicos, políticos, personales, ambientales y de salud²⁷².

Algunos de ellos son objetivos (nivel de ingresos, cultura general, accesibilidad a los servicios médicos, la condición física del paciente, los hábitos de vida, las relaciones o apoyo familiar o el acceso a alimentación saludable) y otros son subjetivos (la percepción del estado de salud por el propio paciente y cómo en qué medida limita o influye la enfermedad en su vida o en sus relaciones personales). Sin embargo, la relación entre la calidad de vida y los distintos factores descritos, entre ellos la salud, es recíproca, de ahí su importancia a la hora de tenerla en cuenta en las enfermedades crónicas, como es el caso de la EIIC⁴: el estado de la EIIC influye en la CV y la CV influye en la EIIC.

Por lo tanto, el término calidad de vida en relación con la EIIC tendrá en cuenta cómo la enfermedad afecta a distintos aspectos de la vida diaria del paciente.

Es complicado comparar estudios de calidad de vida puesto que los diferentes cuestionarios de evaluación difieren considerablemente en lo que definen como “calidad de vida”. Además, la distribución de la puntuación entre pacientes a los que va dirigido y lo obtenido por personas sanas puede no coincidir entre ellos. Hay cuestionarios específicos para las distintas patologías (como el CCVEII-9 en la EIIC), mientras que existen otros más generalistas (como es el caso del WHOQOL-BREF). La aplicación de unos cuestionarios u otros y las características del estudio, que son muy heterogéneos, dificultan su comparación. Se decidió elegir el WHOQOL-BREF ya que centra su atención en la perspectiva que el paciente tiene de su calidad de vida, analiza varios aspectos por él mismo y está avalado por la Organización Mundial de la Salud.

Hay que tener en cuenta que el CCVEII-9 es un cuestionario validado específicamente para EIIC y, desde su concepción, se pretendió que fuera rápido de rellenar para que se pudiera aplicar en la consulta²²⁰. El WHOQOL-BREF explora múltiples ámbitos de la calidad de vida, adentrándose en aspectos sociales, psicológicos y de relación con el entorno, por lo que permite explorar otros aspectos más allá de la propia EIIC pero que pueden influir en ésta (recordando el aforismo “no hay enfermedades si no enfermos”).

Las puntuaciones de los dos cuestionarios utilizados en este estudio están relacionadas de forma directa. El dominio del WHOQOL-BREF que más se relacionó con el CCVEII-9 fue el dominio 1, que trataba de síntomas físicos, dolor y descanso, entre otros.

Así, se podría sugerir que para una evaluación rápida de la calidad de vida en relación con la EIIC sería más útil usar el CCVEII-9. En cambio, si pretendemos ahondar más en otros aspectos de la calidad de vida porque sospechamos que está influyendo en el paciente (factores claves como otras patologías asociadas, adherencia o incluso efectos secundarios del tratamiento, trabajo, relaciones familiares o de amistad...) deberíamos usar el WHOQOL-BREF.

Nuestra población obtuvo una puntuación de 65.7 puntos en el cuestionario específico para EIIC (CCVEII-9) y 64.9 puntos en un cuestionario generalista como el WHOQOL-BREF. Estos datos son comparables a los publicados en la literatura (medidos con otros test), con valores cercanos a 70-75 puntos en pacientes en remisión y reduciéndose a los 55 puntos en los pacientes con clínica de brote^{220,273-275}.

Aunque en la puntuación final del WHOQOL-BREF no hubo diferencias significativas entre ambas EIIC, los pacientes con CU puntuaron mejor los dominios que trataban sobre la actividad física, descanso, dolor y la participación en el ocio o la interacción con el entorno cercano. Estas puntuaciones son ligeramente superiores a estudios realizados con el WHOQOL-BREF en pacientes con EIIC, donde se obtuvieron puntuaciones de 59 puntos para EC y 56 para CU, en comparación con la población que refería encontrarse bien, que alcanzó 72 puntos²⁷⁶. Los pacientes con EIIC presentaron peores puntuaciones al valorar aspectos físicos como las actividades diarias, dolor o sueño, y psicológicas como autoestima o imagen corporal, lo que coincide con nuestros resultados. Así, el WHOQOL-BREF muestra otros datos de la calidad de vida más allá de los que miden cuestionarios centrados en síntomas físicos y que pueden ser incluso más importantes para algunas personas. Un deterioro en la calidad de vida puede dar lugar a síntomas somáticos²⁷⁷ que podrían confundirse con los propios de la EIIC, por lo que debemos tener esto en cuenta a la hora de evaluar a nuestros pacientes.

Según estos estudios, la calidad de vida de los pacientes con EIIC era inferior a la referida por pacientes con síndrome de intestino irritable (que puede compartir síntomas clínicos como diarrea o dolor abdominal), de nuevo, predominando la afectación negativa en la salud física o psicológica. Sin embargo, otras patologías crónicas globalmente deterioraban aún más la calidad de vida como el dolor crónico, la depresión o adicción a la cocaína²⁷⁶.

Las mujeres obtuvieron puntuaciones ligeramente inferiores en ambos cuestionarios, con una diferencia media de 5 puntos. Esto es consistente con lo observado en estudios poblacionales y en distintas patologías crónicas, en ocasiones atribuibles al rol social de cada sexo, la percepción de enfermedad y la inequidad del sistema según el caso^{278,279}. En el WHOQOL-BREF, tanto la percepción de la calidad de vida como la de la calidad de la salud fue peor en las mujeres, así como en los dominios que trataban de la salud física (actividad física, energía, dolor, sueño...) y el psicológico (imagen corporal, autoestima, aprendizaje...). No hubo diferencias entre sexos en el ámbito de las relaciones sociales o sexuales ni en la esfera de los recursos económico, ocio y ambiente cercano.

El nivel de estudios reconocido por los pacientes influía en la calidad de vida, siguiendo una relación directa entre ambos. Las principales diferencias (significativas) se encontraron entre los pacientes que no tenían ningún nivel de estudios frente al resto. Este impacto era notable cuando se medía la percepción de la imagen corporal, autoestima, capacidad de concentración (dominio 2) y la relación con el ambiente, ocio y recursos económicos (dominio 4). Algunos estudios han relacionado el nivel de estudios en pacientes con EIIC con el riesgo de depresión (menor riesgo en mayor nivel de estudios)²⁸⁰, así como con la propia calidad de vida de forma similar a nuestros resultados^{221,281}. En este estudio no se preguntó si los pacientes estaban en paro o trabajando, ni su nivel de ingresos, que puede ser un factor de confusión y que esté parcialmente ligado al nivel de estudios. También es posible que las diferencias educativas pudieran afectar a la hora de comprender y rellenar el cuestionario.

Al igual que lo poco reflejado en la literatura, no se encontraron diferencias en la puntuación de la calidad de vida en función del estado civil^{74,282,283}.

Ya se ha hecho referencia a la posible relación de la EIIC con padecer depresión²⁸⁰. En ambas EIIC, la toma de antidepresivos o ansiolíticos se asoció con una reducción de la calidad de vida. En el caso de la EC en ambos cuestionarios y en la CU en el WHOQOL-BREF. En ambos casos, los aspectos afectados fueron los relacionados con la salud física y psicológica (en la EC además se afectaban las relaciones sociales y en la CU la relación con el entorno). Esto resulta llamativo ya que precisamente uno de los principales objetivos al indicar este tipo de tratamientos es la mejora de la calidad de vida y parece que no se consigue (podría ser, bien por falta de ajuste del tratamiento, por efectos secundarios, o por la conciencia de enfermedad creada). No hemos preguntado sobre las terapias psicológicas en el tratamiento de las alteraciones del estado de

ánimo mencionadas, si bien, pocos pacientes recurren a ellas por el coste económico que suponen, al estar poco accesibles en el sistema público.

Los pacientes con EC obtuvieron peores resultados cuando se les preguntaba sobre síntomas físicos en comparación con el resto de los aspectos. De nuevo, ambos test se relacionaban entre sí y con todos los dominios del WHOQOL-BREF (aunque en mayor medida con el dominio específico de la salud física). También ambos cuestionarios (y los dominios del WHOQOL-BREF) se relacionaban, en esta ocasión, de forma inversa, con el índice de actividad de la EC (CDAI). Al aumentar el CDAI, descendía de forma más acusada la percepción de la calidad de la salud del paciente, seguido por los aspectos físicos ya mencionados. Sin embargo, no se encontraron diferencias al poner el punto de corte en CDAI > 150, probablemente por los pocos pacientes afectos, ya que sí se veían afectados negativamente la percepción de la calidad de vida y de salud, y los aspectos físicos y psicológicos de los pacientes. Con todo esto, ante una disminución de la calidad de vida en los pacientes con EC habría que pensar en que pudiera haber actividad inflamatoria subyacente que se esté manifestando con una sintomatología confusa o no típica.

Por otro lado, los niveles de hierro de los pacientes con EC se relacionaron de forma directa con la puntuación en ambos test de calidad de vida, al contrario que el resto de los parámetros ferrocinéticos. Se sabe que la ferropenia (con o sin anemia) deteriora las capacidades cognitivas y aumenta la astenia^{36,110}, por lo que es compatible con este descenso en las puntuaciones.

También se ha observado una correlación inversa entre los niveles de triglicéridos con la puntuación en la calidad de vida de ambos cuestionarios y, de forma similar, de los valores del colesterol total y del IMC en el WHOQOL-BREF. Ya en trabajos anteriores se ha indicado la relación entre el aumento de IMC y el deterioro en la calidad de vida^{189,195,196}. Por el contrario, la realización de ejercicio físico trae consigo la mejora de la calidad de vida y de la percepción de imagen corporal, sin que esté ligada a un descenso del IMC²⁷⁵.

En los pacientes con EC, el no presentar ningún FRCV mejoraba la puntuación de los cuestionarios y la magnitud de la pérdida de la calidad de vida observada (10 puntos en el CCVEII-9 y más de 20 en el WHOQOL-BREF) es similar a lo publicado por presentar un brote de la EC^{220,273-275}. Al ser un cuestionario específico para EIIC, el CCVEII-9 no se afectaba al padecer cada FRCV de forma individual. Sí lo hacía el WHOQOL-BREF en el caso de la HTA (muy levemente en la puntuación total y en el dominio de la relación con el ambiente y ocio) y en el sobrepeso (de una forma algo más relevante y en todos los dominios). Tanto la DM como la dislipemia presentaban indicios de significación. La HTA y la dislipemia son enfermedades, en la mayoría de los casos, asintomáticas por lo que, a priori, no deberían influir en la calidad de vida de los pacientes y, si lo hacen, puede ser por los tratamientos utilizados o la conciencia de enfermedad creada.

En cambio, los pacientes con colitis ulcerosa obtuvieron una puntuación similar tanto en síntomas físicos (dolor, energía, descanso) como en psicológicos (imagen corporal, autoestima, concentración), mientras que la puntuación de las relaciones sociales y ambiente (ocio, entorno físico, recursos económicos) fue superior a las anteriores. La relación del CCVEII-9 con el WHOQOL-BREF fue significativa, pero en menor medida que en la EC (R^2 0.52 en EC frente a 0.20 en CU), siendo de nuevo los aspectos de la salud física los que más se relacionaron con el test específico de EIIC. Estos resultados se pueden interpretar como que la EC deteriora de una forma más global la calidad de vida en comparación con la CU.

Las mujeres obtuvieron una puntuación levemente inferior en el CCVEII-9 y en la parte de aspectos físicos del WHOQOL-BREF, esperable ya que son los que están más relacionados. También consideraban algo peor su calidad global de salud.

De nuevo, el índice de actividad en la CU (Truelove-Witts) obtuvo una correlación inversa con el CCVEII-9 aunque no con el WHOQOL-BREF. En este caso, al establecer el punto de corte en 11 para el índice de Truelove, también disminuía la puntuación del CCVEII-9 y de los aspectos físicos del WHOQOL-BREF (no así la global). Del mismo modo, haber sido diagnosticado de un brote durante el último año disminuía levemente la puntuación del CCVEII-9 únicamente. Esto podría sugerir que la clínica de brote se traduce en un deterioro de los aspectos físicos de la calidad de vida, pero que se diluye al trasladarlo a la valoración global.

De forma contraria a lo encontrado en la EC, tener algún FRCV no deterioraba la calidad de vida, y tampoco afectó el nivel del RCV calculado o el grupo de riesgo.

Los pacientes con CU que estaban con tratamientos biológicos tenían una puntuación más baja en el CCVEII-9 pero no en el WHOQOL-BREF. Esta reducción de la calidad de vida en el test específico de la EIIC, pero no en el más global, contrasta con el resto de los parámetros que se usan para medir actividad (índice de Truelove-Witts o marcadores bioquímicos como la calprotectina), ya que no variaron en función de recibir o no tratamientos biológicos. Además, no coincide con otros datos publicados, que sugieren que el uso de fármacos biológicos (principalmente infliximab)²⁸⁴ mejoran la calidad de vida en mayor medida que el resto de tratamientos. Debemos investigar si la administración de estos tratamientos está provocando algún efecto secundario o conlleva alguna problemática adicional más allá del control de la enfermedad (algunos de estos tratamientos se administran en un régimen de hospital de día, lo que obliga al paciente a desplazarse con más frecuencia y causa, entre otras cosas, absentismo laboral).

El estado civil de este subgrupo de pacientes o su nivel de estudios no modificaron la calidad de vida.

Estos datos apoyan el concepto de que la calidad de vida es algo transversal y que el deterioro de uno de los aspectos de la vida afecta al resto de áreas²⁸⁵.

Al comparar estos datos de calidad de vida con otras enfermedades autoinflamatorias, pacientes con artritis reumatoide ven reducida su calidad de vida en gran medida en comparación con la población general y más que otros grupos de enfermedades crónicas como padecer HTA, DM tipo dos o infarto de miocardio siendo una puntuación similar a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica²⁸⁶. Las puntuaciones en metaanálisis de artritis reumatoide utilizando el cuestionario SF-36 son de 53.2²⁸⁶ (sobre un total posible de 100). Este mismo test aplicado a pacientes con síndrome de Sjögren arroja un resultado similar, 52.47 puntos, frente a los 72.6 de población sana en ese estudio²⁸⁷. Por último, pacientes con lupus eritematoso sistémico obtienen unos 62 puntos en test similares (también sobre 100).

Los 2 cuestionarios recogidos en este estudio también tienen su puntuación máxima teórica en 100. En este sentido, estudios españoles con personas sanas, las puntuaciones medias del WHOQOL-BREF fueron alrededor de 70 puntos^{223,288,289}, por lo que la diferencia parece ser más amplia en el caso de la artritis reumatoide que en la EIIC. No obstante, hay que tener en cuenta que la comparación indirecta de resultados de diferentes estudios con distinta metodología no es la más adecuada y únicamente se pueden obtener datos tras realizar un estudio donde se incluyan personas con estas patologías.

Aún si cabe, es más confuso y complicado sintetizar y comparar resultados de diferentes estudios de calidad de vida y FRCV. De forma general, padecer hipertensión o dislipemia (aisladas)^{267,290} no suele afectar a la calidad de vida y su resultado negativo en ésta puede ser secundario a efectos secundarios de los fármacos usados o la conciencia de enfermedad creada. Padecer sobrepeso u obesidad y DM²⁹¹ sí parece afectar de forma más importante a la calidad de vida ya, que están ligadas de forma más directa con discapacidad (la relación del IMC con la

calidad de vida es inversa²⁹²). En cualquier caso, parece muy claro que la suma de las distintas comorbilidades se relaciona de forma inversa con la calidad de vida. Esto es congruente con lo obtenido en nuestra población cuando padecían algún FRCV o al sumarse éstos y en el caso del sobrepeso, impactando de forma aún más negativa en la calidad de vida.

En resumen, la población estudiada es comparable a muchas de las reflejadas en la literatura en cuanto a distribución y tiempo de evolución de la enfermedad. Las pequeñas diferencias encontradas, en algunos casos, indicarían un curso más agresivo de la EIIC en nuestros pacientes (mayor prevalencia de enfermedad penetrante en la EC) y mayor uso de fármacos biológicos.

En general, la EIIC afecta a la calidad de vida de las personas que la padecen, aunque no tanto como en otras series de otros países, y también parece que en menor medida que otras enfermedades autoinflamatorias. Lógicamente, hay un claro descenso de la calidad de vida en todos los ámbitos en los pacientes que presentaban una enfermedad activa. Incluir a profesionales de la salud mental en nuestros equipos multidisciplinares beneficiaría en gran medida a nuestros pacientes, ya que permitiría el abordaje de trastornos y patologías para las que no estamos formados.

Aunque la prevalencia de los FRCV estudiados es alta en nuestra población al compararla con otras con EIIC publicadas, es bastante semejante a la población española y extremeña general. La ligera menor prevalencia de algunos de ellos se puede justificar con la menor edad media de nuestra muestra, ya que la aparición de éstos se asocia al envejecimiento. Padecer estos FRCV también deteriora la calidad de vida de las personas. A pesar de esta alta prevalencia de FRCV, el RCV calculado es mayoritariamente bajo, acorde al área geográfica en la que se encuentra esta población. No obstante, creemos que se debe hacer hincapié especialmente en cambios en el estilo de vida hacia otros más saludables. Conseguir esto evitaría adición de más tratamientos (con la posibilidad de interacciones farmacológicas) y aparición de enfermedades potencialmente invalidantes, que se añadirían a la EIIC.

Muy pocos pacientes habían padecido un evento cardiovascular mayor como para poder relacionarlo con la actividad de la enfermedad u otros parámetros. Esta escasa representación de pacientes con ECV puede ser debida a la menor edad media de la muestra o bien que efectivamente la prevalencia de ECV sea realmente menor. Sería interesante realizar estudios poblacionales más amplios y longitudinales para confirmar eventualmente esta hipótesis.

Por último, las personas en tratamiento ansiolítico o antidepresivo obtuvieron puntuaciones menores en los test de calidad de vida globales, así como las mujeres. Son datos para tener en cuenta, ya que pueden condicionar factores clave como la percepción de enfermedad de estos pacientes y se deberían adecuar los recursos sociosanitarios para corregirlo.

Bibliografía

1. Kirsner JB. Historical Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10(3):286-297. doi:10.1097/00004836-198806000-00012
2. Tremaine WJ. Is Indeterminate Colitis Determinable? *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):162-165. doi:10.1007/s11894-012-0244-x
3. Logan R. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut*. 1998;42(42):309-311.
4. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720-727. doi:10.1038/nrgastro.2015.150
5. Loftus E V, Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-1517. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15168363&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/2B9E5B14-3C92-440F-B841-37234981D2EC>
6. Björnsson S, Jóhannsson JH. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(1):31-38. doi:10.1097/00042737-200012010-00007
7. Kyle J. Crohn's disease in the northeastern and northern Isles of Scotland: An epidemiological review. *Gastroenterology*. 1992;103(2):392-399. doi:10.1016/0016-5085(92)90826-k
8. Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A, et al. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(5):524-530. doi:10.1002/ibd.20106
9. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
10. Papp M, Altorjay I, Dotan N, et al. New Serological Markers for Inflammatory Bowel Disease Are Associated With Earlier Age at Onset, Complicated Disease Behavior, Risk for Surgery, and NOD2/CARD15 Genotype in a Hungarian IBD Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):665-681. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01652.x
11. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-217. doi:10.1038/nrgastro.2015.34
12. Loftus E V, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(1):51-60. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01140.x
13. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001;120(4):816-819. doi:10.1053/gast.2001.22574
14. Cucino C, Sonnenberg A. Occupational mortality from inflammatory bowel disease in the United States 1991-1996. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1101-1105. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03747.x
15. Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2007;117(6):1566-1574. doi:10.1172/JCI30504

16. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-594. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.059
17. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055
18. Dorn SD, Abad JF, Panagopoulos G, Korelitz BI. Clinical Characteristics of Familial Versus Sporadic Crohn's Disease Using the Vienna Classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):201-206. doi:10.1097/00054725-200405000-00004
19. Mei L, Targan SR, Landers CJ, et al. Familial Expression of Anti-Escherichia coli Outer Membrane Porin C in Relatives of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1078-1085. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.013
20. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007;39(5):596-604. doi:10.1038/ng2032
21. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235-238. doi:10.1038/nature04753
22. Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger KR, Stange EF. Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(6):627-634. doi:10.1097/00042737-200306000-00008
23. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014;50(3):255-263. doi:10.3109/00365521.2014.966753
24. Rapozo DCM, Bernardazzi C, de Souza HSP. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol*. 2017;23(12):2124. doi:10.3748/wjg.v23.i12.2124
25. Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R, et al. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):892-900. doi:10.2174/1570159x14666160404124127
26. Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan City, central China. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(3):212-217. doi:10.1097/01.mib.0000201098.26450.ae
27. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel J-F. IBD across the age spectrum-is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(2):88-98. doi:10.1038/nrgastro.2013.240
28. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Crohn's disease of the duodenum (transmural duodenitis): Clinical manifestations. *Am J Dig Dis*. 1972;17(3):191-198. doi:10.1007/bf02232289
29. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-489. doi:10.1002/ibd.20036
30. Salmi M, Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4(2):149-156. doi:10.1002/ibd.3780040210

31. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-1103. doi:10.1016/j.mayocp.2017.04.010
32. Cheifetz AS. CLINICIAN ' S CORNER Management of Active Crohn Disease. *J Am Med Assoc.* 2013;02215(20):2150-2158. doi:10.1001/jama.2013.4466
33. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
34. DVORAK ANNM, SILEN W. Differentiation Between Crohn's Disease and Other Inflammatory Conditions by Electron Microscopy. *Ann Surg.* 1985;201(1):53-63. doi:10.1097/00000658-198501000-00008
35. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer R-JM. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(6):514-521. doi:10.1038/sj.ejcn.1601049
36. Befrits R, Wikman O, Blomquist L, et al. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: An open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carboxymaltose and quality of life. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(9):1027-1032. doi:10.3109/00365521.2013.819442
37. Qureshi T, Peter Nguyen T, Wang R, Willis D, Shah R, Hou JK. Improving Anemia in Inflammatory Bowel Disease: Impact of the Anemia Care Pathway. *Dig Dis Sci.* 2019;64(8):2124-2131. doi:10.1007/s10620-019-05559-w
38. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116-1122. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x
39. Garber A, Ragueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(7):31. doi:10.1007/s11894-019-0698-1
40. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut.* 1998;42(3):387-391. doi:10.1136/gut.42.3.387
41. Orchard TR, Thiagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Gaston JSH, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000;118(2):274-278. doi:10.1016/s0016-5085(00)70209-5
42. Leclerc-Jacob S, Lux G, Rat AC, et al. The prevalence of inflammatory sacroiliitis assessed on magnetic resonance imaging of inflammatory bowel disease: a retrospective study performed on 186 patients. *Aliment Pharmacol {&} Ther.* 2014;39(9):957-962. doi:10.1111/apt.12680
43. Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, et al. Granulomatous vasculitis in crohn's disease. *Gastroenterology.* 1991;100(5):1279-1287. doi:10.1016/0016-5085(91)90779-k
44. Lyons JL. Uveitis Associated With Inflammatory Bowel Disease Compared With Uveitis Associated With Spondyloarthropathy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(1):61. doi:10.1001/archophth.1997.01100150063010

45. Lapidus A, Bangstad M, Astrom M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1261-1266. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01076.x
46. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary Dysfunction and Primary Sclerosing Cholangitis in Patients with Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(6):604-610. doi:10.3109/00365529709025107
47. Yurekli OT, Buyukasik NS, Ersoy O. Arterial thromboembolic complications may be more common than expected in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(12):1740-1741. doi:10.1016/j.crohns.2014.07.008
48. Lennard-Jones JE. Classification of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(sup170):2-6. doi:10.3109/00365528909091339
49. Lim W-C, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. In: Lim W-C, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. doi:10.1002/14651858.CD008870.pub2
50. SANDBORN WJ, FEAGAN BG, LICHTENSTEIN GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(7):987-1003. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03455.x
51. van Loo ES, Dijkstra G, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(6):637-646. doi:10.1016/j.crohns.2011.12.006
52. Taleban S, Colombel J-F, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory Bowel Disease and the Elderly: A Review. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(6):507-515. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv059
53. Kim DH, Cheon JH, Park JJ, et al. Clinical Outcomes and Predictive Factors for Response after the First Course of Corticosteroid Therapy in Patients with Crohn's Disease. *Gut Liver*. 2013;7(1):58-65. doi:10.5009/gnl.2013.7.1.58
54. Capristo E, Mingrone G, Pugeat M, et al. Evaluation of the steroid resistance in Crohn's disease patients. *Gastroenterology*. 1998;114:A946. doi:10.1016/s0016-5085(98)83852-3
55. Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1713-1718. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8964395
56. Kucharzik T, Rieder F, Juillerat P, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2016;11(1):3-25. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
57. Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-Thioguanine Nucleotide Levels and Inflammatory Bowel Disease Activity: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1047-1053. doi:10.1053/j.gastro.2006.01.046
58. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: Benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000;118(6):1018-1024. doi:10.1016/s0016-5085(00)70353-2
59. Lémann M, Mary J-Y, Colombel J-F, et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Withdrawal Trial in Crohn's Disease Patients in Long-term Remission on Azathioprine.

- Gastroenterology*. 2005;128(7):1812-1818. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.031
60. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):224-233. doi:10.1097/mib.0000000000000589
 61. McDonald JWD, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 1996. doi:10.1002/14651858.cd000297
 62. Casson DH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut*. 2000;47(3):436-440. doi:10.1136/gut.47.3.436
 63. Wenzl HH, Hinterleitner TA, Aichbichler BW, Fickert P, Petritsch W. Mycophenolate mofetil for Crohn's disease: short-term efficacy and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(4):427-434. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01856.x
 64. Ben-Horin S, Mao R, Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterol*. 2015;15:178. doi:10.1186/s12876-015-0408-x
 65. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65. doi:10.1053/j.gastro.2006.11.041
 66. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):228-238. doi:10.1056/nejmoa067594
 67. Van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1774-1785. doi:10.1016/s0016-5085(03)00382-2
 68. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):372-379. doi:10.1002/art.20009
 69. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(12):1437-1444. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw092
 70. Khanna R, Mosli MH, Feagan BG. Anti-Integrins in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: What Is Their Place? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):153-159. doi:10.1159/000443132
 71. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1130-1141. doi:10.1053/j.gastro.2008.07.014
 72. Cosnes, Carbonnel, Carrat, Beaugerie, Cattan, Gendre. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1403-1411. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00630.x
 73. Kennedy ED, Urbach DR, Krahn MD, Steinhart HA, Cohen Z, McLeod RS. Azathioprine or Ileocolic Resection for Steroid-Dependent Terminal Ileal Crohn's Disease? A Markov Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2120-2130. doi:10.1007/s10350-004-0725-6
 74. Lix LM, Graff LA, Walker JR, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological

- functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1575-1584. doi:10.1002/ibd.20511
75. M. Orholm T. I. A. Søre VB. Concordance of Inflammatory Bowel Disease among Danish Twins: Results of a Nationwide Study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1075-1081. doi:10.1080/003655200451207
 76. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*. 1996;312(7023):95-96. doi:10.1136/bmj.312.7023.95
 77. Parkes M, Barmada MM, Satsangi J, Weeks DE, Jewell DP, Duerr RH. The IBD2 Locus Shows Linkage Heterogeneity between Ulcerative Colitis and Crohn Disease. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1605-1610. doi:10.1086/316905
 78. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*. 2011;60(12):1739-1753. doi:10.1136/gut.2009.199679
 79. Eckburg PB. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science (80-)*. 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591
 80. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(34):13780-13785. doi:10.1073/pnas.0706625104
 81. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of Cigarette Smoking on the Clinical Course of Ulcerative Colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(9):1147-1152. doi:10.3109/00365528809090183
 82. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988;29(3):352-357. doi:10.1136/gut.29.3.352
 83. Dunkel G, Paul JW, Roche JK. Sensitization to epithelial antigens in chronic mucosal inflammatory disease. III. Serum factor modulates circulating and mucosal mononuclear-cell reactivity to epithelial cell-associated components of colon (ECAC-C). *J Clin Immunol*. 1987;7(2):159-173. doi:10.1007/bf00916010
 84. Dasgupta A, Geng X, Ramaswamy K, Kesari K, Das KM. The molecular specificity of tropomyosin-reactive autoantibodies in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1998;114:A959. doi:10.1016/s0016-5085(98)83908-5
 85. Elson CO, Cong Y, Weaver CT, et al. Monoclonal Anti-Interleukin 23 Reverses Active Colitis in a T Cell-Mediated Model in Mice. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2359-2370. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.104
 86. Palmer MT, Weaver CT. Immunology: Narcissistic helpers. *Nature*. 2007;448(7152):416-418. doi:10.1038/448416a
 87. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional Specialization of Interleukin-17 Family Members. *Immunity*. 2011;34(2):149-162. doi:10.1016/j.immuni.2011.02.012
 88. Das UN. Inflammatory bowel disease as a disorder of an imbalance between pro- and anti-inflammatory molecules and deficiency of resolution bioactive lipids. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1). doi:10.1186/s12944-015-0165-4
 89. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2203-2208.

doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07717.x

90. Pimentel M. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3458-3462. doi:10.1016/s0002-9270(00)02154-7
91. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 1988;29(3):342-345. doi:10.1136/gut.29.3.342
92. Ardizzone S. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55(1):47-53. doi:10.1136/gut.2005.068809
93. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1564-1569. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01145.x
94. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in Extent of Ulcerative Colitis A Study on the Course and Prognostic Factors. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(3):260-266. doi:10.3109/00365529609004876
95. Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long term prognosis in ulcerative colitis--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut.* 1985;26(2):158-163. doi:10.1136/gut.26.2.158
96. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology.* 1994;107(1):3-11. doi:10.1016/0016-5085(94)90054-x
97. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-1629. doi:10.1056/nejm198712243172603
98. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2002. doi:10.1002/14651858.cd000544
99. Sutherland LR. Sulfasalazine Revisited. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):540. doi:10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009
100. Marteau P. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005;54(7):960-965. doi:10.1136/gut.2004.060103
101. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CWE, Jones FA. An Assessment of Prednisone, Salazopyrin, and Topical Hydrocortisone Hemisuccinate Used as Out-patient Treatment for Ulcerative Colitis. *Gut.* 1960;1(3):217-222. doi:10.1136/gut.1.3.217
102. Van Assche G, D'haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gert Van Assche, Severine Vermeire, Geert D'Haens, and Paul Rutgeerts have been instrumental in the design of the study, trial management. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1025-1031. doi:10.1016/s0016-5085(03)01214-9
103. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of Colectomy During Long-term Follow-up After Cyclosporine-Induced Remission of Severe Ulcerative Colitis. *Clin*

Gastroenterol Hepatol. 2006;4(6):760-765. doi:10.1016/j.cgh.2006.04.001

104. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996;110(5):1416-1421. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8613046
105. Sandborn WJ. Nicotine therapy for ulcerative colitis: a review of rationale, mechanisms, pharmacology, and clinical results. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1161-1171. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01059.x
106. Bloom S, Kiilerich S, Lassen MR, et al. Low molecular weight heparin (tinzaparin) vs. placebo in the treatment of mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(8):871-878. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01926.x
107. Detrez I, Dreesen E, Stappen T Van, et al. Variability in Golimumab Exposure: A 'Real-Life' Observational Study in Active Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(5):575-581. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv241
108. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of Ulcerative Colitis with a Humanized Antibody to the $\alpha 4\beta 7$ Integrin. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2499-2507. doi:10.1056/nejmoa042982
109. Saniabadi AR. Treating inflammatory bowel disease by adsorptive leucocytapheresis: A desire to treat without drugs. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9699. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9699
110. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(10):585-595. doi:nrgastro.2013.117 [pii] \r10.1038/nrgastro.2013.117 [doi]
111. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982-1992. doi:10.1097/MIB.0000000000000392
112. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5):S112-S119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
113. Blaha MJ. Personalizing Treatment: Between Primary and Secondary Prevention. *Am J Cardiol.* 2016;118(6):4A-12A. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.026
114. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet.* 2008;371(9623):1547-1549. doi:10.1016/s0140-6736(08)60313-x
115. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
116. Appelman Y, van Rijn BB, ten Haaf ME, Boersma E, Peters SAE. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):211-218. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.027
117. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A. Guía práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Hipertens y riesgo Cardiovasc.* 2013;30(3):1-94. doi:10.1016/j.recesp.2013.08.003,
118. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the

- American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;38(1):140-149. doi:10.2337/dc14-2441
119. Winham SJ, de Andrade M, Miller VM. Genetics of cardiovascular disease: Importance of sex and ethnicity. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):219-228. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.021
 120. Barroso LC, Muro EC, Herrera ND, Ochoa GF, Hueros JIC, Buitrago F. Performance of the Framingham and {SCORE} cardiovascular risk prediction functions in a non-diabetic population of a Spanish health care centre: a validation study. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(4):242-248. doi:10.3109/02813432.2010.518407
 121. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, et al. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semer - Med Fam*. 2016;(xx). doi:10.1016/j.semerg.2016.07.006
 122. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27(5):923-934. doi:10.1097/hjh.0b013e32832aa6b5
 123. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753. doi:10.1161/circulationaha.107.699579
 124. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364-376. doi:10.1038/nrendo.2014.44
 125. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D de la SA. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(12):2467. doi:10.1097/hjh.000000000000017
 126. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practiceThe Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representative. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
 127. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2011;98(3):254-261. doi:10.1136/heartjnl-2011-300741
 128. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CDA. Treatment of Hypertension in the Oldest Old: A Critical Role for Frailty? *Hypertension*. 2013;63(3):433-441. doi:10.1161/hypertensionaha.113.00911
 129. Royo-bordonada MÁ, Armario P, María J, et al. COLABORACIÓN ESPECIAL ADAPTACIÓN ESPAÑOLA DE LAS GUÍAS EUROPEAS DE 2016 SOBRE PREVENCIÓN Spanish Adaptation of the 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Las VI Guías Europeas de Prevención Cardiovascular repr. 2016;90:1-24.
 130. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. *JAMA*. 2003;289(19):2534. doi:10.1001/jama.289.19.2534
 131. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):571-579. doi:10.1016/j.gtc.2016.07.012

132. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract.* 2016;22(7):842-884. doi:10.4158/ep161356.esgl
133. Mathus-Vliegen EMH, Basdevant A, Finer N, et al. Prevalence, Pathophysiology, Health Consequences and Treatment Options of Obesity in the Elderly: A Guideline. *Obes Facts.* 2012;5(3):460-483. doi:10.1159/000341193
134. El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(7):402-413. doi:10.1038/nrendo.2013.57
135. Neill S, Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2014;16(1):1-12. doi:10.1111/obr.12229
136. Singh M. Mood, food, and obesity. *Front Psychol.* 2014;5. doi:10.3389/fpsyg.2014.00925
137. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet.* 2012;380(9838):247-257. doi:10.1016/s0140-6736(12)60646-1
138. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Published online 2016. doi:10.1038/nrgastro.2016.181
139. de Oliveira Leal V, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta.* 2013;419:87-94. doi:10.1016/j.cca.2013.02.003
140. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000. doi:10.1016/j.autrev.2014.07.001
141. Vriese C De, Perret J, Delporte C. Focus on the short- and long-term effects of ghrelin on energy homeostasis. *Nutrition.* 2010;26(6):579-584. doi:10.1016/j.nut.2009.09.013
142. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(4):387-407. doi:10.1007/s11154-013-9261-9
143. Russell ST. Adipokines have a role to play in the treatment of metabolic disease. *Future Med Chem.* 2010;2(12):1721-1724. doi:10.4155/fmc.10.265
144. Marchesini G, Montesi L, Ghoch M El, Brodosi L, Calugi S, Grave RD. Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* Published online February 2016:37. doi:10.2147/dmso.s89836
145. Garcia M, Bihuniak J, Shook J, Kenny A, Kerstetter J, Huedo-Medina T. The Effect of the Traditional Mediterranean-Style Diet on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8(3):168. doi:10.3390/nu8030168
146. Greenfield JR. Obesity Is an Important Determinant of Baseline Serum C-Reactive Protein Concentration in Monozygotic Twins, Independent of Genetic Influences. *Circulation.* 2004;109(24):3022-3028. doi:10.1161/01.cir.0000130640.77501.79
147. Michalak A, Mosińska P, Fichna J. Common links between metabolic syndrome and inflammatory bowel disease: Current overview and future perspectives. *Pharmacol Reports.* 2016;68(4):837-846. doi:10.1016/j.pharep.2016.04.016

148. Hoes AW, Agewall S, Albus C, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Española Cardiol.* 2016;69(10):939.e1-939.e87. doi:10.1016/j.recesp.2016.09.004
149. Zonszein J, Groop P-H. Strategies for Diabetes Management: Using Newer Oral Combination Therapies Early in the Disease. *Diabetes Ther.* 2016;7(4):621-639. doi:10.1007/s13300-016-0208-5
150. Díaz MS, Escobar C, Divisón JA. Guías en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *{SEMERGEN} - Med Fam.* 2015;41(6):334-342. doi:10.1016/j.semerg.2014.11.002
151. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):677-695. doi:10.1016/j.ecl.2013.07.001
152. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006;368(9536):666-678. doi:10.1016/s0140-6736(06)69251-9
153. Andersen NN, Jess T. Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(3):359-365. doi:10.4291/wjgp.v5.i3.359
154. Grau M, Elosua R, Cabrera De León A, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):295-304. doi:10.1016/j.recesp.2010.11.005
155. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Women With Systemic Lupus Erythematosus: The Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3159-3167. doi:10.1002/art.11296
156. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin Therapy, {LDL} Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(1):29-38. doi:10.1056/nejmoa042000
157. Collaboration ASTERF. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993. doi:10.1001/jama.2009.1619
158. Roberts WC. The Friedewald-Levy-Fredrickson formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol, the basis for lipid-lowering therapy. *Am J Cardiol.* 1988;62(4):345-346. doi:10.1016/0002-9149(88)90248-2
159. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of {LDL} Cholesterol, Non-{HDL} Cholesterol, and Apolipoprotein B Levels With Risk of Cardiovascular Events Among Patients Treated With Statins. *JAMA.* 2012;307(12):1302. doi:10.1001/jama.2012.366
160. Linden B. Statins for primary prevention of cardiovascular disease Taylor F , Ward K , Moore {THM} , Burke M , Davey Smith G , Casas J-P , Ebrahim S (2011) Statins for the primary prevention of cardiovascular disease . Cochrane Database Syst Rev 2011 (Issue 1) : *Br J Card Nurs.* 2011;6(6):296-297. doi:10.12968/bjca.2011.6.6.296
161. Efficacy and safety of more intensive lowering of {LDL} cholesterol: a meta-analysis of data from 170{phantom{}}000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681. doi:10.1016/s0140-6736(10)61350-5
162. Doll R. Mortality in relation to smoking: 50 years{single} observations on male

- British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1510-1519. doi:10.1136/bmj.38142.554479.ae
163. Critchley JA, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. In: Critchley JA, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012. doi:10.1002/14651858.CD003041.pub3
 164. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. In: Hartmann-Boyce J, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2016. doi:10.1002/14651858.CD010216.pub3
 165. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349(jul29 3):g4490--g4490. doi:10.1136/bmj.g4490
 166. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):119-130. doi:10.1007/s10654-013-9783-1
 167. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(5):470-475. doi:10.1016/j.numecd.2013.12.004
 168. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee I-M. Dose Response Between Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Circulation*. 2011;124(7):789-795. doi:10.1161/circulationaha.110.010710
 169. Szekanecz Z, Kerekes G, Végh E, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: How it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):756-769. doi:10.1016/j.autrev.2016.03.014
 170. Parfrey PS, Barrett BJ. Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease. *Chronic Ren Dis*. Published online 2015:181-198. doi:10.1016/b978-0-12-411602-3.00016-0
 171. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association Between Family History and Coronary Heart Disease Death Across Long-Term Follow-Up in Men: The Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125(25):3092-3098. doi:10.1161/circulationaha.111.065490
 172. Marrugat J, Subirana I, Comin E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the {VERIFICA} study. *J Epidemiol {&} Community Heal*. 2007;61(1):40-47. doi:10.1136/jech.2005.038505
 173. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, et al. Comparaci{ó}n de la funci{ó}n de Framingham original y la calibrada del {REGICOR} en la predicci{ó}n del riesgo coronario poblacional. *Med Cl{\'i}nica*. 2003;121(14):521-526. doi:10.1157/13053388
 174. The {IDF} consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Obe Metab*. 2005;~(3):47. doi:10.14341/2071-8713-4854
 175. Ray K. Steatohepatitis: PARP inhibition protective against alcoholic steatohepatitis and NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Published online 2016. doi:10.1038/nrgastro.2016.186
 176. Libby P. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-1143. doi:10.1161/hc0902.104353
 177. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after

- Statin Therapy. *N Engl J Med*. 2005;352(1):20-28. doi:10.1056/nejmoa042378
178. Ahearn J, Shields KJ, Liu C-C, Manzi S. Cardiovascular disease biomarkers across autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2015;161(1):59-63. doi:10.1016/j.clim.2015.05.024
 179. Principi M, Mastrodonato M, Scicchitano P, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in active inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(10). doi:10.1016/j.crohns.2013.02.001
 180. Chung S, Cuffe H, Marshall SM, et al. Dietary Cholesterol Promotes Adipocyte Hypertrophy and Adipose Tissue Inflammation in Visceral, but Not in Subcutaneous, Fat in Monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):1880-1887. doi:10.1161/atvbaha.114.303896
 181. Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, et al. Pro-Inflammatory {CD}11c⁺{CD}206⁺ Adipose Tissue Macrophages Are Associated With Insulin Resistance in Human Obesity. *Diabetes*. 2010;59(7):1648-1656. doi:10.2337/db09-0287
 182. Fitzmorris PS, Colantonio LD, Perez ET, Smith I, Kakati DD, Malik TA. Impact of Metabolic Syndrome on the Hospitalization Rate of Crohn's Disease Patients Seen at a Tertiary Care Center: A Retrospective Cohort Study. *Digestion*. 2015;91(3):257-262. doi:10.1159/000380763
 183. Waluga M. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6912. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6912
 184. Vu A, Sidhom MS, Bredbeck BC, Kosmiski LA, Aquilante CL. Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 concentrations and components of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease. *Diabetol & Metab Syndr*. 2014;6(1):4. doi:10.1186/1758-5996-6-4
 185. Cromer WE. Role of the endothelium in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):578. doi:10.3748/wjg.v17.i5.578
 186. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Gutterman DD. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology*. 2003;125(1):58-69. doi:10.1016/s0016-5085(03)00699-1
 187. Wigren M, Nilsson J, Kaplan MJ. Pathogenic immunity in systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Common mechanisms and possible targets for intervention. *J Intern Med*. 2015;278(5):494-506. doi:10.1111/joim.12357
 188. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, et al. Presentation and Disease Course in Early- Compared to Later-Onset Pediatric Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2092-2098. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02000.x
 189. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7868. doi:10.3748/wjg.v22.i35.7868
 190. BLAIN A, CATTAN S, BEAUGERIE L, CARBONNEL F, GENDRE JP, COSNES J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr*. 2002;21(1):51-57. doi:10.1054/clnu.2001.0503
 191. Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: Associations with disease and lifestyle factors. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(7):e241-e248.

doi:10.1016/j.crohns.2012.09.009

192. Román ALS, Muñoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2723-2733. doi:10.3748/wjg.v17.i22.2723
193. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating Zonulin, a Marker of Intestinal Permeability, Is Increased in Association with Obesity-Associated Insulin Resistance. Federici M, ed. *{PLoS} {ONE}*. 2012;7(5):e37160. doi:10.1371/journal.pone.0037160
194. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Measures of Obesity and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):361-368. doi:10.1097/mib.0000000000000283
195. Chan SSM, Luben R, Olsen A, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):575-582. doi:10.1038/ajg.2012.453
196. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2857-2863. doi:10.1097/MIB.0000000000000560
197. Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: A Marker of Less Severe Disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2436-2445. doi:10.1007/s10620-015-3629-5
198. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747-753. doi:10.1038/nature08494
199. Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R186. doi:10.1186/ar2098
200. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1449-1455. doi:10.1002/art.39098
201. Sinicato N a, da Silva Cardoso P a, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:15-19. doi:CCR-EPUB-9-1-15 [pii]
202. Akasbi M, Siso a. "gren ' s syndrome : Cardiovascular risk factors in primary Sjo a case – control study in 624 patients. Published online 2010:941-948.
203. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(5):408-415. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009122
204. Aggarwal A, Atreja A, Kapadia S, Lopez R, Achkar J-P. Conventional risk factors and cardiovascular outcomes of patients with inflammatory bowel disease with confirmed coronary artery disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9):1593-1601. doi:10.1097/MIB.0000000000000109
205. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):662-667. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.01018.x
206. P N, S GM, R Q, F G. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases.

207. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman D a. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):741-747. doi:10.1038/ajg.2011.63
208. Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, Loftus E V. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(1):26-35. doi:10.1038/nrgastro.2014.202
209. Singh S, Singh H, Loftus E V., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):382-393. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.023
210. Filimon AM, Negreanu L, Doca M, Ciobanu A, Preda CM, Vinereanu D. Cardiovascular involvement in inflammatory bowel disease: Dangerous liaisons. *World J Gastroenterol.* 2015;21(33):9688-9692. doi:10.3748/wjg.v21.i33.9688
211. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, Färkkilä MA, Arkkila PET. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2011;5(1):41-47. doi:10.1016/j.crohns.2010.09.008
212. Huang WS, Tseng CH, Chen PC, et al. Inflammatory bowel diseases increase future ischemic stroke risk: A Taiwanese population-based retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):561-565. doi:10.1016/j.ejim.2014.05.009
213. RB B, PS S, SGZ B, JC H, SAR de P, LY S. Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:107-113. doi:10.2147/CEG.S243478
214. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of observational studies. *J Crohn's Colitis.* 2014;8(6):469-479. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.021
215. A B, A S, C M, M G. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(8):463-469. doi:10.1016/J.TCM.2019.10.001
216. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death - A Danish Nationwide Cohort Study. *PLoS One.* 2013;8(2):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0056944
217. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(5):291-303. doi:10.1002/pds.1200
218. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern Jr. F. Development of a Crohn's Disease Activity Index. *Gastroenterology.* 2017;70(3):439-444. doi:10.1016/S0016-5085(76)80163-1
219. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. *BMJ.* 1955;2(4947):1041-1048. doi:10.1136/bmj.2.4947.1041
220. Alcalá Escriche MJ. *Elaboración y Validación de Un Cuestionario Reducido de La Versión Española Del Cuestionario de Calidad de Vida Específico Para La Enfermedad Inflamatoria*

- Intestinal*. Universitat Autònoma de Barcelona; 2003. Accessed May 7, 2017. <http://www.tesisenred.net/handle/10803/4406>
221. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Traducción, adaptación y validación al español del cuestionario de calidad de vida de 32 ítems (IBDQ-32) de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2007;99(9). doi:10.4321/s1130-01082007000900006
 222. {WHOQOL}-{BREF}. In: *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. Springer New York; 2010:4353. doi:10.1007/978-0-387-78665-0_6927
 223. Lucas-Carrasco R. The {WHO} quality of life ({WHOQOL}) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Qual Life Res.* 2011;21(1):161-165. doi:10.1007/s11136-011-9926-3
 224. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Rev Española Cardiol.* 2013;66(11):880.e1-880.e64. doi:10.1016/j.recesp.2013.07.016
 225. Ralph B, D'Agostino S, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores. *JAMA.* 2001;286(2):180. doi:10.1001/jama.286.2.180
 226. Colombel J-F, Keir ME, Scherl A, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut.* 2017;66(12):2063-2068. doi:10.1136/gutjnl-2016-312307
 227. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut.* 2014;63(3):423-432. doi:10.1136/gutjnl-2012-303864
 228. Stallmach A, Bokemeyer B, Helwig U, et al. Predictive parameters for the clinical course of Crohn's disease: development of a simple and reliable risk model. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(10):1653-1660. doi:10.1007/s00384-019-03369-0
 229. Saro Gismera C. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Gijón (Asturias). *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23(7):322-332.
 230. Rackovsky O, Hirten R, Ungaro R, Colombel J-F. Clinical updates on perianal fistulas in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(6):597-605. doi:10.1080/17474124.2018.1480936
 231. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease Activity Courses in a Regional Cohort of Crohn's Disease Patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30(7):699-706. doi:10.3109/00365529509096316
 232. Silverstein MD, Loftus E V, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology.* 1999;117(1):49-57. doi:10.1016/s0016-5085(99)70549-4
 233. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease - Evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):3-12. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03134.x
 234. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: Results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):543-550. doi:10.1097/01.mib.0000225339.91484.fc

235. Feuerstein JD, Curran T, Alosilla M, Cataldo T, Falchuk KR, Poylin V. Mortality Is Rare Following Elective and Non-elective Surgery for Ulcerative Colitis, but Mild Postoperative Complications Are Common. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):713-722. doi:10.1007/s10620-018-4922-x
236. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in {IBD}. *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol*. 2013;10(10):585-595. doi:10.1038/nrgastro.2013.117
237. Rejler M, Tholstrup J, Andersson-Gäre B, Spångéus A. Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: A population-based study in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(8-9):937-942. doi:10.3109/00365521.2012.672590
238. Elia PP, Fogaça HS, Barros RGGR, Zaltman C, Elia CSC. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. *Arq Gastroenterol*. 2007;44(4):332-339. doi:10.1590/s0004-28032007000400010
239. Sappati Biyyani RSR, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol*. 2010;4(6):478-482. doi:10.1016/j.jacl.2010.08.021
240. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):674-682. doi:10.1007/s00535-013-0829-7
241. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(05):297-308. doi:10.5414/cpp48297
242. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and Vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2708-2717. doi:10.1097/MIB.0000000000000546
243. Souza HN de, Lora FL, Kulak CAM, Mañas NCP, Amarante HMB, Borba VZC. Níveis baixos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) em pacientes com doença inflamatória intestinal e sua correlação com a densidade mineral óssea. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(4):684-691. doi:10.1590/s0004-27302008000400015
244. Prosnitz AR, Leonard MB, Shults J, et al. Changes in Vitamin D and Parathyroid Hormone Metabolism in Incident Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):45-53. doi:10.1002/ibd.22969
245. Tajika M, Matsuura A, Nakamura T, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2004;39(6):527-533. doi:10.1007/s00535-003-1338-x
246. Garg M, Rosella O, Lubel JS, Gibson PR. Association of Circulating Vitamin D Concentrations with Intestinal but Not Systemic Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(12):2634-2643. doi:10.1097/01.mib.0000436957.77533.b2
247. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang D-H, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11):759 LP -

766. <http://heart.bmj.com/content/99/11/759.abstract>
248. Juraschek SP, Tunstall-Pedoe H, Woodward M. Serum Uric Acid and the Risk of Mortality During 23 Years Follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):623-629. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.026
249. Kane S. Urogenital complications of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(SUPPL. 3):640-644. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00976.x
250. Félix-Redondo FJ, Lozano-Mera L, Mostaza JM, Saénz P, Fernández-Berges D, Buitrago F. Control de lipoproteínas de baja densidad en población extremeña en función del sexo y del riesgo cardiovascular. *Rev Española Cardiol*. 2015;68(12):1184-1186. doi:10.1016/J.RECESP.2015.08.006
251. Shiels MS, Katki HA, Freedman ND, et al. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11). doi:10.1093/jnci/dju294
252. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(8):717-725. doi:10.1016/j.crohns.2014.02.002
253. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-1471. doi:10.4065/81.11.1462
254. Rungoe C, Nyboe Andersen N, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(8):699-704. doi:10.1016/j.tcm.2015.03.010
255. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2013;62(5):689-694. doi:10.1136/gutjnl-2012-303285
256. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34(12):1841-1854. doi:10.1007/bf01536701
257. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, et al. Is Current Smoking Still an Important Environmental Factor in Inflammatory Bowel Diseases? Results from a Population-based Incident Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):1010-1017. doi:10.1097/mib.0b013e3182802b3e
258. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996;110(2):424-431. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8566589
259. Thapa SD, Hadid H, Schairer J, Imam W, Jafri S-M. Effect of Inflammatory Bowel Disease-Related Characteristics and Treatment Interventions on Cardiovascular Disease Incidence. *Am J Med Sci*. 2015;350(3):175-180. doi:10.1097/MAJ.0000000000000535
260. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110(8):1097-1108. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.246876
261. Rabinovitch P, Chiao YA, Dai D-F, Lakatta E, Ungvari Z. Cardiovascular disease and aging. In: *Advances in Geroscience*. ; 2015:121-160. doi:10.1007/978-3-319-23246-1_5
262. Masana L, Soriguer F, Goday A, Calle-pascual A, Valde S. ´n del riesgo cardiovascular en Espan ´n la gui ´a europea ~ a segu Estimacio ´n de la enfermedad cardiovascular en la pra ´ctica sobre prevencio ´nica cli. 2015;68(x):417-425.

263. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-394. doi:10.1016/j.recesp.2010.12.011
264. Gil-guillén V, Orozco-beltrán D, Maiques-galán A, Aznar-vicente J. Concordancia de las escalas REGICOR y SCORE para la identificación del riesgo cardiovascular alto en la población española. 2007;60(10).
265. Steed H, Walsh S, Reynolds N. A Brief Report of the Epidemiology of Obesity in the Inflammatory Bowel Disease Population of Tayside, Scotland. *Obes Facts*. 2009;2(6):370-372. doi:10.1159/000262276
266. Moran GW, Dubeau M-F, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. The Increasing Weight of Crohn's Disease Subjects in Clinical Trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2949-2956. doi:10.1097/mib.0b013e31829936a4
267. Korhonen E, Kivela S. Health-related quality of life and awareness of hypertension. :2070-2074. doi:10.1097/HJH.0b013e32834bbca7
268. JD G, JM K, JR C, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. . *Ann Rheum Dis*. Published online 2010. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.129916>
269. Jones J, Peña-Sánchez JN. Who Should Receive Biologic Therapy for IBD?: The Rationale for the Application of a Personalized Approach. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(3):425-440. doi:10.1016/j.gtc.2014.05.004
270. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-597. doi:10.1136/gutjnl-2013-304636
271. Rencz F, Pińtek M, Bortlik M, et al. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: Access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1728-1737. doi:10.3748/wjg.v21.i6.1728
272. Kaplan RM, Ries AL. Quality of life: concept and definition. *COPD*. 2007;4(3):263-271. doi:10.1080/15412550701480356
273. Vogelaar L, Van't Spijker A, Timman R, et al. Fatigue management in patients with IBD: A randomised controlled trial. *Gut*. 2014;63(6):911-918. doi:10.1136/gutjnl-2013-305191
274. De Boer AGEM, Bennebroek Evertsz' F, Stokkers PC, et al. Employment status, difficulties at work and quality of life in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(10):1130-1136. doi:10.1097/MEG.0000000000000685
275. Abegunde AT, Muhammad BH, Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7625. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7625
276. Skevington SM, Mccrate FM. Expecting a good quality of life in health: Assessing people with diverse diseases and conditions using the WHOQOL-BREF. *Heal Expect*. 2012;15(1):49-62. doi:10.1111/j.1369-7625.2010.00650.x
277. Cao Q, Huang Y-H, Jiang M, Dai C. The prevalence and risk factors of psychological disorders, malnutrition and quality of life in IBD patients. *Scand J Gastroenterol*. Published online December 2, 2019:1-9. doi:10.1080/00365521.2019.1697897
278. Han K-T, Park E-C, Kim J-H, Kim SJ, Park S. Is marital status associated with quality of life? *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):109. doi:10.1186/s12955-014-0109-0

279. Hallert C, Sandlund O, Broqvist M. Perceptions of health-related quality of life of men and women living with coeliac disease. *Scand J Caring Sci.* 2003;17(3):301-307. doi:10.1046/j.1471-6712.2003.00228.x
280. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Sandler RS. Risk factors for depression in the elderly inflammatory bowel disease population. *J Crohns Colitis.* 2014;8(2):113-119. doi:10.1016/j.crohns.2013.07.002
281. Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life - Discovering the true impact. *J Crohn's Colitis.* 2014;8(10):1281-1286. doi:10.1016/j.crohns.2014.03.005
282. Xu J, Lin H, Feng X, Tang M, Shen J, Ran Z. Different therapeutic approaches on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1). doi:10.1186/s12876-014-0199-5
283. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2117-2125. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03946.x
284. Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(10):2232-2238. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07674.x
285. Siegel CA, Allen JI, Melmed GY. Translating improved quality of care into an improved quality of life for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):908-912. doi:10.1016/j.cgh.2013.05.027
286. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(2):123-130. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
287. Köiçer B, Tezcan ME, Batur HZ, et al. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations. *Brain Behav.* 2016;6(12):1-11. doi:10.1002/brb3.586
288. Benitez-Borrego S, Guàrdia-Olmos J, Urzúa-Morales A. Factorial structural analysis of the Spanish version of WHOQOL-BREF: an exploratory structural equation model study. *Qual Life Res.* 2014;23(8):2205-2212. doi:10.1007/s11136-014-0663-2
289. Lucas-Carrasco R. The WHO quality of life (WHOQOL) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Qual Life Res.* 2012;21(1):161-165. doi:10.1007/s11136-011-9926-3
290. Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, Carretero-Ares JL, Arzua-Mouronte D, Herreros-Fernandez V. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(7):1283-1289. doi:10.1097/00004872-200307000-00015
291. Depablos-velasco P, Salguero-chaves E, Mata-poyo J. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes : Results in Spain of the PANORAMA study &. 2014;61(1):18-26.
292. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, et al. Body Mass Index in Children with Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease: Observations from Two Multicenter North American Inception Cohorts. *J Pediatr.* 2007;151(5):523-527. doi:10.1016/j.jpeds.2007.04.004

Anexo 1: Informe comisión de bioética y bioseguridad de la Universidad de Extremadura



**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN,
TRANSFERENCIA E INNOVACIÓN**

Campus Universitario
Avda de Elvas s/nº
06071 BADAJOZ

Tel.: 924 28 93 05
Fax: 924 27 29 83

NºRegistro: 115/2016

D. FERNANDO HENAO DAVILA, PRESIDENTE POR DELEGACIÓN DE COMISIÓN DE BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD DE LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA.

INFORMA: Que una vez analizada, por esta Comisión la solicitud de Proyecto de Proyecto de Tesis Doctoral titulado “Prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares entre los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal en el área de salud de Plasencia“, cuyo Investigador Principal es D/Dª Tomás García Guerrero, ha decidido por unanimidad valorar positivamente el proyecto por considerar que se ajusta a las normas éticas y de Bioseguridad esenciales cumpliendo con la normativa vigente al efecto.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firmo el presente informe en Badajoz a 14 de marzo de 2017.

Anexo 2: Informe comité ético Complejo Hospitalario de Cáceres



GOBIERNO DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Sociosanitaria

M^a Aquilina Sánchez Rubio, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Cáceres,

CERTIFICA

Que este Comité, con fecha 13 de Diciembre de 2016, ha evaluado la documentación relativa al Proyecto de tesis doctoral titulada "Prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares entre los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal en el Área de Salud de Plasencia", presentado por D. Tomás García Guerrero, dirigido por D^a Beatriz Arias Carrasco, Profesor Titular de Anatomía Patológica del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Extremadura.

Que se trata de un proyecto de investigación cuyo objetivo es estudiar los factores epidemiológicos de los pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal.

Que analizada la documentación presentada, nos parece un proyecto que reúne los requisitos sobre los aspectos éticos requeridos, siendo los objetivos del mismo interesantes y viables con la metodología propuesta, en el que consideramos recomendable contemplar aspectos importantes en el mismo vinculados a: custodia de bases de datos de pacientes y confidencialidad de los datos.

Que presenta hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado¹.

Consideramos igualmente la capacidad del investigador y la del Centro para la evaluación de las actividades previstas.

Que, en el caso de que se evalúe algún proyecto en el que participe alguno de los miembros de este Comité, éste no está presente en la misma.

Que durante la evaluación de este estudio, existía *quorum* suficiente para tomar decisiones de acuerdo con lo recogido en nuestro Procedimiento Normalizado de Trabajo.

Que el Comité tanto en su composición como en el PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015//ORDEN SAS/3470/2009 estando acreditado por Resolución de 28 de Enero de 2014 de la Dirección General de Planificación, Calidad y Consumo, modificada por Resolución de 23 de octubre de 2015, de la Dirección General de Planificación, Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias (DOE n° 29 del 12 de Febrero de 2016).

Se emite dictamen favorable al proyecto debiendo comunicar a la Dirección del Centro su intención de llevarlo a cabo.

En Cáceres a 14 de Diciembre de 2016.

Edo: M^a Aquilina Sánchez Rubio
Gerencia del Área de Salud de Cáceres
Comité Ético Investigación Clínica
JUNTA DE EXTREMADURA

¹ Nota adicional que no forma parte del dictamen

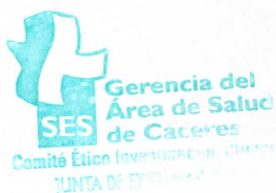


Complejo Hospitalario
de Cáceres
Hospital Ntra. Sra. de la Montaña

GOBIERNO DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Sociosanitaria

Nota adicional al dictamen que no forman parte del mismo:

Aunque se emite dictamen favorable al proyecto, en relación con la hoja de información al paciente deberían revisarlo y modificar la referencia a que *comportará beneficios* por la expresión "*puede o no comportar beneficios*".



18000574

Anexo 3: Consentimiento informado



JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Políticas Sociales

Unidad de Digestivo

1º apellido:
2º apellido:
Nombre: Edad:
Domicilio:
Teléfono:

Consentimiento informado para el paciente

Proyecto

Prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares entre los pacientes con Enfermedad Inflamatoria intestinal en el área de salud de Plasencia.

LEA DETENIDAMENTE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO Y ASEGÚRESE QUE ENTIENDE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. POR FAVOR SI ESTÁ DE ACUERDO EN PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO, FIRME ESTE DOCUMENTO. POR SU FIRMA RECONOCE QUE HA SIDO INFORMADO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO, DE SUS REQUISITOS Y QUE ACEPTA LIBREMENTE PARTICIPAR EN ÉL. UNA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO LE SERÁ ENTREGADA.

Objeto del estudio

Ha sido invitado/a a participar en un estudio, sin ánimo de lucro, de investigación dirigido a identificar la prevalencia de los factores de riesgos cardiovasculares en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que asisten a esta consulta. En dicho estudio se recogerán los datos ya reflejados en la historia el única (clínicos y analíticos), así como otros datos mediante la entrevista el única y los cuestionarios adjuntos.

Resultados del estudio

Al finalizar el estudio se le informará del resultado global del mismo si usted lo desea, pero NO de su resultado personal, que se tratará con total confidencialidad de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007, de Investigación biomédica.

Beneficios

La participación en el proyecto no será recompensada económicamente. Aparte de lo comentado anteriormente, se estima que el desarrollo del estudio en el que participará comportará beneficios a medio plazo en el mejor conocimiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Tanto si decide participar en el estudio como si no lo desea, no se modificará la actitud clínico-terapéutica posterior (si como resultado de los datos recogidos se conocieran datos nuevos, se actuaría en consecuencia, dentro de los cauces establecidos).

Confidencialidad de su muestra

De acuerdo con la normativa legal vigente, los resultados se tratarán con total confidencialidad. El protocolo de recogida de datos será archivado. El investigador principal del proyecto se compromete a que la confidencialidad de los datos que se puedan obtener en dicho proyecto será escrupulosamente observada.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, BOE 274 de 15 de noviembre de 2002; Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; BOE 298 de 14 de diciembre de 1999; Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo

de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, BOE 17 de 19 de enero de 2008), sobre investigación biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; BOE 159 de 4 de julio de 2007) y cualquier otra que resultara aplicable.

Tal como recoge la Ley 41/2007, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (art. 9.3), el consentimiento escrito del paciente será necesario para cada una de las actuaciones que se lleven a cabo. Acción que podrá ser ejercitada por el paciente, por sus representantes, o por sus herederos si éste hubiera fallecido.

Los resultados del estudio pueden ser publicados en revistas científicas o publicaciones de carácter general. No obstante, la información concerniente a su participación será mantenida como confidencial.

Recibirá una copia de esta hoja de información y del consentimiento informado firmado por usted.

Declaración del paciente

He sido informado por el personal relacionado con el proyecto mencionado:

- De las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Del fin para el que se utilizarán mis datos.
- He sido informado de que los datos que cedo serán utilizados exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Usted tiene derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento. Como se menciona anteriormente, en ningún caso su decisión de no participar en el proyecto le supondrá una rebaja en la calidad asistencial por parte de su médico.

Plasencia, a _____ de _____ de 20 _____

Firma del paciente.

Anexo 4: Índice de Truelove-Witts modificado entregado



Hospital
Virgen del Puerto
Plasencia

Unidad de Digestivo

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Políticas Sociales

1º apellido:
2º apellido:
Nombre: Edad:
Domicilio:
Teléfono:

Índice de Truelove-Witts modificado

Fecha: _____

Variable	3 puntos	2 puntos	1 puntos
Nº deposiciones	> 6 <input type="checkbox"/>	4-6 <input type="checkbox"/>	< 4 <input type="checkbox"/>
Sangre en las deposiciones	+++ / +++ <input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	- <input type="checkbox"/>
Hb (g/l) Hombre	< 10 <input type="checkbox"/>	10-14 <input type="checkbox"/>	> 14 <input type="checkbox"/>
Hb (g/l) Mujer	< 10 <input type="checkbox"/>	10-12 <input type="checkbox"/>	> 12 <input type="checkbox"/>
Albúmina (g/l)	< 30 <input type="checkbox"/>	30-32 <input type="checkbox"/>	> 32 <input type="checkbox"/>
Fiebre (°C)	> 38 <input type="checkbox"/>	37-38 <input type="checkbox"/>	< 37 <input type="checkbox"/>
Taquicardia	> 100 <input type="checkbox"/>	80-100 <input type="checkbox"/>	< 80 <input type="checkbox"/>
VSG	> 30 <input type="checkbox"/>	15-30 <input type="checkbox"/>	< 15 <input type="checkbox"/>
Leucocitos	> 13000 <input type="checkbox"/>	10000-13000 <input type="checkbox"/>	< 10000 <input type="checkbox"/>
Potasio (mEq/l)	< 3 <input type="checkbox"/>	3-3,8 <input type="checkbox"/>	> 3,8 <input type="checkbox"/>
Puntuación		Grado	

Inactivo: < 11
Brote leve: 11-15
Brote moderado: 16-21
Brote grave: 22-27

Anexo 5: Índice de actividad en EC engregado



Hospital
Virgen del Puerto
Plasencia

Unidad de Digestivo

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Políticas Sociales

1º apellido:	
2º apellido:	
Nombre:	Edad:
Domicilio:	
Teléfono:	

Índice de actividad de Enfermedad de Crohn

Fecha: _____

Anote, durante los últimos 7 días:

	1	2	3	4	5	6	7
Número de heces líquidas o muy blandas _____							
Dolor abdominal (<i>n=0, leve=1, moderado=2, grave=3</i>). _____							
Estado general (<i>bueno=0, regular=1, malo=2, muy malo=3, terrible=4</i>) _____							

Señale cuáles de las siguientes manifestaciones ha padecido en los últimos 7 días.

- Artritis / artralgias _____
- Iritis / uveítis _____
- Eritema nodoso / pioderma / aftas _____
- Fisura anal / fístula / absceso _____
- Fiebre (>38,5 °C) _____

¿Ha tenido que tomar antidiarreicos durante los últimos 7 días?

- Sí _____
- No _____

¿Ha notado masa abdominal durante los últimos 7 días?

- Sí _____
- Dudosa _____
- No _____

Anexo 6: Cuestionario reducido CCVEII-9 entregado



Hospital
Virgen del Puerto
Plasencia

Unidad de Digestivo

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Políticas Sociales

1º apellido:
2º apellido:
Nombre: Edad:
Domicilio:
Teléfono:

Cuestionario reducido CCVEII-9

Por favor, lea cuidadosamente lo que sigue a continuación:

En las páginas siguientes se encuentran varias preguntas sobre cómo se ha sentido usted durante las últimas dos semanas. Por favor, conteste las preguntas con la máxima sinceridad, no consulte las respuestas con nadie, conteste simplemente lo que usted crea que mejor se adapta a su situación. No deje ninguna pregunta sin contestar.

1. ¿Con qué frecuencia ha ido de vientre durante las últimas semanas?

- Más frecuentemente que nunca.
- Extremada frecuencia.
- Con mucha frecuencia.
- Moderado aumento de la frecuencia de defecación.
- Ligero aumento de la frecuencia de defecación.
- Aumento mínimo de la frecuencia de defecación.
- Normal, sin ningún aumento de la frecuencia de defecación.

2.- ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o cansancio y agotamiento durante las últimas dos semanas?

- Siempre.
- Casi siempre.
- Bastantes veces.
- A veces.
- Pocas veces.
- Casi nunca.
- Nunca.

3.- ¿Cuánta energía ha tenido durante las últimas dos semanas?

- Ninguna energía.
- Muy poca energía.
- Poca energía.
- Cierta energía.
- Bastante energía.
- Mucha energía.
- Rebosante de energía.

4.- ¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso social a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

- Siempre.
- Casi siempre.
- Bastantes veces.
- A veces.
- Pocas veces.
- Casi nunca.
- Nunca.

5.- ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las dos últimas semanas?

1. Siempre.
2. Casi nunca.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca

6.- ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

7.- ¿Con qué frecuencia ha tenido nauseas o ganas de vomitar durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

8.- En general, hasta qué punto ha sido un problema tener gases durante las últimas dos semanas?

1. Un gran problema.
2. Un problema importante.
3. Bastante problemático.
4. Algo problemático.
5. Muy poco problemático.
6. Casi ningún problema.
7. Ningún problema.

9.- ¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento o feliz con su vida personal durante las últimas dos semanas?

1. Muy insatisfecho, infeliz.
2. Bastante insatisfecho, infeliz.
3. Algo insatisfecho, descontento.
4. Algo satisfecho, contento.
5. Bastante satisfecho, contento.
6. Muy satisfecho, feliz.
7. Extremadamente satisfecho, no podría ser más feliz.

Anexo 7: Cuestionario WHOQOL-BREF entregado



Hospital
Virgen del Puerto
Plasencia

Unidad de Digestivo

JUNTA DE EXTREMADURA

Consejería de Sanidad y Políticas Sociales

1º apellido:	
2º apellido:	
Nombre:	Edad:
Domicilio:	
Teléfono:	

Cuestionario WHOQOL-BREF

Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. Por favor, conteste a todas las preguntas. Si no está seguro qué respuesta dar a una pregunta, escoja la que le parezca más apropiada. A veces, ésta puede ser su primera respuesta.

Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida durante las últimas dos semanas.

Por favor lea cada pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en el número de la escala de cada pregunta que sea su mejor respuesta.

Estudios:	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> Obligatorios	<input type="checkbox"/> Medios (FP)	<input type="checkbox"/> Universitarios
------------------	----------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------------	---

Estado civil:	<input type="checkbox"/> Soltero	<input type="checkbox"/> Pareja estable	<input type="checkbox"/> Pareja de hecho/casado
	<input type="checkbox"/> Viudo	<input type="checkbox"/> Separado/divorciado	

	Muy mal	Poco	Lo normal	Bastante bien	Muy bien
1.- ¿Cómo puntuaría su calidad de vida?	1	2	3	4	5
	Muy insatisfecho	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
2.- ¿Cuán satisfecho está con su salud?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a cuánto ha experimentado ciertos hechos en las últimas dos semanas

	Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
3.- ¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?	1	2	3	4	5
4.- ¿Cuánto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?	1	2	3	4	5
5.- ¿Cuánto disfruta de la vida?	1	2	3	4	5
6.- ¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido?	1	2	3	4	5
7.- ¿Cual es su capacidad de concentración?	1	2	3	4	5
8.- ¿Cuánta seguridad siente en su vida diaria?	1	2	3	4	5
9.- ¿Cuán saludable es el ambiente físico a su alrededor?	1	2	3	4	5

DIG-13

Las siguientes preguntas hacen referencia a "cuan totalmente" usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las últimas dos semanas.

	Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
10.- ¿Tiene energía suficiente para su vida diaria?	1	2	3	4	5
11.- ¿Es capaz de aceptar su apariencia física?	1	2	3	4	5
12.- ¿Tiene dinero suficiente para cubrir sus necesidades?	1	2	3	4	5
13.- ¿Qué disponible tiene la información que necesita en su vida diaria?	1	2	3	4	5
14.- ¿Hasta qué punto tiene oportunidad para realizar actividades de ocio?	1	2	3	4	5
	Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
15.- ¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia a "cuan satisfecho o bien" se ha sentido en varios aspectos de su vida en las últimas dos semanas.

	Nada	Poco	Lo normal	Bastante	Muy satisfecho
16.- ¿Cuán satisfecho está con su sueño?	1	2	3	4	5
17.- ¿Cuán satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
18.- ¿Cuán satisfecho está con su capacidad de trabajo?	1	2	3	4	5
19.- ¿Cuán satisfecho está de sí mismo?	1	2	3	4	5
20.- ¿Cuán satisfecho está con sus relaciones personales?	1	2	3	4	5
21.- ¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?	1	2	3	4	5
22.- ¿Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?	1	2	3	4	5
23.- ¿Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?	1	2	3	4	5
24.- ¿Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a servicios sanitarios?	1	2	3	4	5
25.- ¿Cuán satisfecho está con su transporte?	1	2	3	4	5

Las siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que Ud. ha sentido o experimentado ciertos sentimientos en las últimas dos semanas.

26.- ¿Con qué frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, ansiedad, desesperanza, depresión ...?	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---