



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE MASTER

**ANTECEDENTES FAMILIARES COMO
FACTOR DE GRAVEDAD DE LA
ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL.**

AUTOR: Guillermo González Redondo

**Residente de 2º año. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Universitario. Valladolid.**

CURSO 2011-2012





ÍNDICE

1.- Introducción	(7-21)
1.1. EII. Conceptos básicos	(7)
1.2. Epidemiología	(9)
1.3. Fisiopatología en la EII	(12)
1.4. Agregación familiar en la EII	(18)
2.- Objetivos	(23)
3.- Material y Métodos	(25-28)
3.1. Diseño	(25)
3.2. Sujetos	(25)
3.3. Metodología	(25-27)
3.4. Análisis estadístico	(28)
4. Resultados	(29-42)
4.1. Descriptivo de la muestra	(29-34)
4.2. Descriptivo en función de antecedentes familiares	(35-42)
5. Discusión	(43-48)
6. Conclusiones	(49)
7. Bibliografía	(51-57)
Anexos	





RESUMEN

Introducción: Aunque la agregación familiar está demostrada en la EII, con más frecuencia en enfermedad de Crohn (EC) que en colitis ulcerosa (CU), no está claro hasta qué punto se debe a la carga genética o a factores ambientales. La agregación familiar podría influir en la extensión o fenotipo de la CU o la EC.

Objetivo: Comprobar si existe relación entre la presencia de agregación familiar (familiares de primer grado afectados de EII) con formas precoces o más graves de colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC) en los pacientes seguidos en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario (HCU) de Valladolid.

Material y métodos: 295 pacientes, incluidos en la base de datos Eneida; 147 (47,4%) diagnosticados de CU y 148 (47,7%) de EC. Se ha estudiado si la presencia de antecedentes familiares de 1º grado (AF), como factor de riesgo, se asocia a diferencias en la edad al diagnóstico, extensión de la CU, localización y enfermedad perianal en la EC, complicaciones, manifestaciones extraintestinales o a diferentes tratamientos.

Resultados: El 7,4% de los pacientes tienen algún familiar de 1º grado afectado de EII; supone el 6,1% y el 8,8% de los pacientes con CU y EC respectivamente. Entre los pacientes con CU el tener familiares de primer grado afectados se asoció a menor edad al diagnóstico ($p < 0,05$) y mayor extensión (E3 66,7% con AF frente a 32,4%; $p < 0,05$). Sin embargo en la EC no se encontraron diferencias en la edad al diagnóstico ($p = 0,874$), ni en la localización de las lesiones (L1 46,5% con AF frente a 56,3% ($p = 0,482$); L2 15,83% frente a 7,41% ($p = 0,703$); L3 38,46% con AF frente a 31,85% ($p = 0,627$)), ni en el grado de afectación perianal (23,1% con AF frente a 18,52% ($p = 0,689$)). En ninguna de las dos entidades clínicas la presencia de AF se asoció con un aumento de las complicaciones o de las manifestaciones extraintestinales.

Conclusiones: Los resultados en cuanto a distribución de la EII y sexo son concordantes con lo descrito en la literatura. Entre los pacientes con CU la existencia de familiares de 1º grado se asocia a formas más precoces (menor edad al diagnóstico) y extensas de la enfermedad. Es muy probable que encontremos relación entre antecedentes familiares y formas más graves de EC al aumentar el número de pacientes



1. INTRODUCCIÓN

1.- Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): Conceptos básicos

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una afección crónica del tubo digestivo de etiología desconocida, mediada por un mecanismo inmune exagerado que produce lesiones de profundidad y extensión variable. Comprende dos entidades principales: la Colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) ⁽¹⁾ (tabla 1).

- La CU se caracteriza por una inflamación que afecta, en su inicio, principalmente el recto, pudiendo extenderse en forma continua y difusa hacia el colon. Cursa con un infiltrado linfocitario que se extiende de manera continua a través de la mucosa y produce una pérdida total de la arquitectura normal de las criptas con el desarrollo de microabscesos en el fondo de éstas y aparición de un infiltrado inflamatorio en la lámina propia.
- La EC se caracteriza por el desarrollo de una inflamación crónica y transmural, que puede comprometer todos los segmentos del tracto digestivo, afectando preferentemente el íleon terminal, colon y región perianal. Las zonas dañadas forman lesiones inflamatorias en parches. Las lesiones presentan granulomas no caseificantes en la submucosa, úlceras profundas y fisuras con infiltrado inflamatorio inespecífico.

Aproximadamente entre el 10%-15% de los casos no es posible realizar un diagnóstico definitivo entre CU y EC de colon y se habla de colitis indeterminada.

Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Afección del recto	Afecta recto con menor frecuencia
Mayor o menor extensión colon	Cualquier segmento de boca a ano
Afectación en continuidad y simétrica	Afectación segmentaria y asimétrica
Afectación mucosa	Afectación transmural
Engrosamiento capa muscular	“Envoltura grasa”
No habitual estenosis ni fístulas	Desarrollo de fístulas y estenosis
Rara enfermedad perianal	Enfermedad perianal
Raros abscesos	Abscesos intraabdominales
Pérdida del patrón vascular, edema, úlceras	Úlceras serpiginosas, empedrado



Histología:	Histología:
-Abscesos en criptas	-Granulomas
-Lesiones continuas	-Lesiones discontinuas
-Distorsión arquitectónica	-Fibrosis
-Depleción de mucina	-Agregados linfoides

Tabla 1: Diferencias entre la colitis ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC).
*Modificado de: “Enfermedad inflamatoria intestinal”, cap. 1: Definiciones y manifestaciones clínicas generales; pag. 22.

Ambas patologías cursan con malabsorción, diarrea, sangrado rectal, fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso ⁽²⁾. Tanto la EC como la CU pueden asociar síntomas extraintestinales, con afectación articular (artritis y dolor lumbar), cutánea, ocular y hepatobiliar como manifestaciones más frecuentes (tabla 2).

<i>Manifestaciones articulares</i>
-Artritis centrales: espondilitis anquilosante y sacroileítis
-Artritis periféricas:
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo I: pauciarticular, asimétrica, de grandes articulaciones, se asocia a la actividad de la enfermedad, no destrucción articular • Tipo II: poliarticular, simétrica, grandes articulaciones, no se asocia a la actividad. Aparece destrucción articular
- Osteopatías hipertróficas: periostosis dolorosas, acropaquias.
<i>Manifestaciones oculares</i>
-Epiescleritis y escleritis
-Uveítis
<i>Manifestaciones cutáneas</i>
-eritema nodoso
-Pioderma gangrenoso
<i>Manifestaciones hepatobiliares</i>
-Pericolanfitis y colangitis esclerosante
-Esteatosis
-Cirrosis biliar primaria

Tabla 2: Manifestaciones extraintestinales en la EII. *Modificado de: “Enfermedad inflamatoria intestinal”, cap. 1: Definiciones y manifestaciones clínicas generales; pag. 27

Las EII se caracterizan por su cronicidad, evolución con recaídas, complicaciones y limitada eficacia terapéutica. Actualmente el tratamiento es básicamente sintomático, conlleva con un elevado coste y, en numerosas ocasiones, la evolución clínica es desfavorable.

2.- Epidemiología

En general resulta muy difícil realizar estudios epidemiológicos de la EII debido a diversos factores, entre los que destacan:

a.- La historia natural de la enfermedad

- El comienzo insidioso puede retrasar el diagnóstico
- La aparición de proctitis aislada, que muchas veces es considerada como una entidad clínica diferenciada
- La dificultad de realizar, en determinados casos, un correcto diagnóstico diferencial entre Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC).

b.- La falta de criterios diagnósticos universalmente aceptados hace muy difícil la comparación entre estudios y condiciona, en parte, de la variabilidad observada en los datos procedentes de distintos estudios.

c.- Son enfermedades relativamente poco frecuentes por lo que se necesitan grandes recursos y un gran esfuerzo para recoger el suficiente número de casos que permita obtener resultados válidos.

Clásicamente se admite que la incidencia y prevalencia de la EII varían dependiendo de la localización geográfica, de la raza o grupo étnico, del entorno rural o urbano, del nivel socioeconómico y del grado de desarrollo.

- Se ha descrito un gradiente norte-sur ⁽³⁾ con tasas de incidencia de 1-10/100.000 para EC y de 5-18/100.000 para CU, mayor en los países escandinavos y Escocia, seguidos por Inglaterra y Norte América, y menor en Europa Central y del Sur.
- Entre los grupos étnicos, son los judíos Ashkenazis los que presentan el riesgo más alto de desarrollar EII.
- En general, existe un mayor riesgo de EII en zonas urbanas, en clases socioeconómicas altas, y en países desarrollados.

- Actualmente hay evidencias del aumento de la incidencia de EII en poblaciones que emigran de un área geográfica de bajo riesgo hacia una zona de riesgo más alto ⁽⁴⁾.

2.1. Incidencia

En las últimas décadas, en países desarrollados, se ha observado un aumento de la incidencia de las enfermedades alérgicas y autoinmunes asociado a un descenso en la incidencia de muchas enfermedades infecciosas, consecuencia de la mejora de las condiciones socioeconómicas e higienico-sanitarias. ⁽⁵⁾

En este contexto, en las últimas décadas, se ha observado un aumento de las tasas de incidencia de las EII paralelamente al progreso de las sociedades, especialmente en países industrializados del norte de Europa, Reino Unido y Estados Unidos y en zonas en desarrollo de Asia, África y Latinoamérica, demostrando que su ocurrencia es un proceso dinámico ⁽⁶⁾. En la actualidad las tasas tienden a estabilizarse en áreas de alta incidencia (norte de Europa y América), mientras que continúan subiendo en áreas de, hasta hace poco tiempo, baja incidencia (Europa del sur, Asia y países subdesarrollados). ⁽⁷⁾ (tablas 3 y 4)

	Varones: tasas incidencia		Mujeres: tasas incidencia		Total: tasas incidencia	
	cruda	ajustada por edad	cruda	ajustada por edad	cruda	ajustada por edad
N. Europa	12,6	12,5 (10,5-14,5)	11,2	11 (9,2-13,1)	11,9	11,8 (9-14,6)
S. Europa	10,3	10,3 (8,4-12,3)	6,9	6,9 (5,0-8,9)	8,6	8,7 (5,9-11,5)
E. Brullet		9,5 (6,8-12,2)		4,6 (4,3-8,6)	6,1	8,0 (6,3-9,7)
Aragón	9,1	9,2 (7,4-11,0)	7,2	7,2 (6,1-8,3)	7,2	7,2 (6,1-8,3)

Tabla 3: Incidencia comparativa de CU en Europa. *Modificado de: “Enfermedad inflamatoria intestinal”, cap. 2: Epidemiología de las Enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos y externos en su patogenia; pag. 36

	Varones: tasas incidencia		Mujeres: tasas incidencia		Total: tasas incidencia	
	cruda	ajustada por edad	cruda	ajustada por edad	cruda	ajustada por edad
N. Europa	6,2	6,2 (4,2-8,1)	7,9	7,9 (5,9-9,8)	7,0	7,0 (4,2-9,8)
S. Europa	3,9	3,8 (1,9-5,8)	4,0	4,0 (2,0-6,0)	3,9	3,9 (1,1-6,9)
E. Brullet		6,0 (3,9-8,0)		5,0 (3,1-6,9)	4,3	5,5 (4,1-6,9)
Aragón	4,7	4,6 (3,4-5,8)	3,2	3,16 (2,1-4,2)	3,9	3,9 (3,1-4,7)

Tabla 4: Incidencia comparativa de EC en Europa. *Modificado de: “Enfermedad inflamatoria intestinal”, cap. 2: Epidemiología de las Enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos y externos en su patogenia; pag. 36.

2.2. Prevalencia

Los estudios publicados permiten estimar que la prevalencia es aproximadamente 10-14 veces la incidencia de CU y 10-20 veces la incidencia de EC.

Los datos más elevados documentados hasta ahora de prevalencia de CU y EC son los hallados en Olmsted (Minnesota)^{8,9} con cifras muy superiores a la incidencia media: 23 veces superior a la incidencia de la CU y 18 veces superior a la incidencia de la EC. En la tabla 5 se exponen algunos datos de prevalencia de CU y EC en Europa, EE.UU y Canadá¹⁰⁻¹⁵

<i>Autores</i>	<i>Estudio</i>	<i>Región</i>	<i>CU</i>	<i>EC</i>	<i>Año</i>
Bernstein	Poblacional	Canadá	249	319	2000
Loftus	Poblacional	Olmsted	214	174	2001
Lakatos	Poblacional	Hungría	142,6	52,9	2001
Lapidus	Poblacional	Estocolmo	---	213	2002
Geary	Poblacional	Canterbury	145	155,2	2005
Stone MA	Poblacional	Reino Unido		396*	2003

*La cifra es la del total de EII

Tabla 5: Prevalencia de EII (100.000 habitantes/año). * Modificado de: “Enfermedad inflamatoria intestinal”, cap. 2: Epidemiología de las Enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos y externos en su patogenia; pag. 37

3.- Fisiopatología en la EII

Aunque el origen de todos los mecanismos patogénicos es desconocido, hoy en día se acepta que la EII se produce en individuos genéticamente predispuestos, sobre los que actúan factores exógenos y endógenos que llevan a un estado crónico de pérdida de la función inmunitaria en el epitelio intestinal, pudiendo esta susceptibilidad genética ser modificada, también, por ciertos factores ambientales (figura 1).

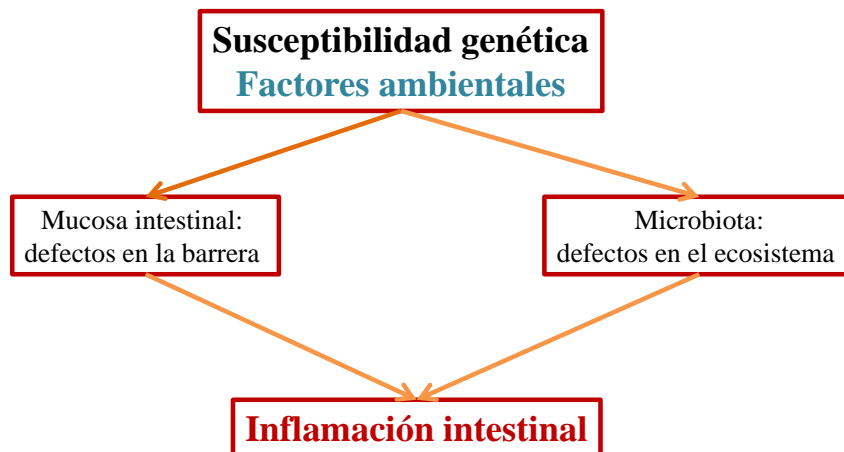


Figura 1: Factores relacionados con la patogenia de la EII. * Modificado de: “Enfermedad inflamatoria intestinal”, cap. 5; pag. 78

3.1.- Factores ambientales

Hay suficientes evidencias epidemiológicas que apoyan la implicación de factores ambientales en la etiopatogenia de la EII. En concreto: la mayor frecuencia en países industrializados, el aumento de la incidencia en paralelo al aumento del desarrollo de un país, la frecuencia creciente en sujetos que adoptan costumbres occidentales, la aparición de la enfermedad 10 años después de haber emigrado de un país del tercer mundo a un país desarrollado, y la mayor frecuencia en áreas urbanas que rurales ⁽¹⁶⁾

Aunque se han estudiado numerosos posibles factores de riesgo (tabla 6), asociados con EC o CU, ninguno de ellos ha sido identificado como causal ⁽⁴⁾. Hasta la fecha, el único factor ambiental para el que se ha establecido una fuerte asociación con el desarrollo de EII es el hábito de fumar, sin que se conozca claramente la relación causa-efecto.

Otros factores ambientales identificados incluyen los anticonceptivos orales, que tienen una débil asociación con EII, la apendicectomía que tiene un efecto protector frente al desarrollo de CU, los antiinflamatorios, la composición de la dieta, los hábitos higiénicos, la presencia de infecciones y determinados eventos perinatales.

<i>Factores de riesgo</i>	<i>CU</i>	<i>EC</i>
Tabaco		
• Fumador	protector	riesgo
• Exfumador	riesgo	protector
• No fumador	riesgo	protector
Apendicetomía	protector	protector?
Anticonceptivos orales	riesgo	---
Predisposición genética	>>	>
Dieta	Falta evidencia	Falta evidencia
Hábito higiénico	---	riesgo?
Infecciones	Asociación clara etiológica?	Asociación clara etiológica?
AINE	Controvertido	Controvertido

Tabla 6: Asociación de diferentes factores de riesgo de la CU y la EC. * Modificado de: “Enfermedad inflamatoria intestinal”, cap. 2; pag. 39

3.1.1.- Hábito tabáquico

Fumar cigarrillos es el mejor ejemplo de la influencia del ambiente en la EII. Fumar tiene efectos opuestos en la CU y la EC, lo que indica que hay distintos mecanismos patogénicos para cada una de estas enfermedades.

Sujetos que nunca han fumado o exfumadores tienen mayor riesgo de desarrollar CU, mientras que los fumadores activos tienen un riesgo aumentado de desarrollar EC. (17, 18)

3.1.2.- Apendicectomía

La apendicectomía se asocia a un menor riesgo de desarrollar CU, aunque los mecanismos no parecen estar bien aclarados. Parece que el efecto de la apendicectomía incluye un cierto grado de inflamación. En un estudio que evaluaba la utilidad de este recurso como estrategia terapéutica para la CU distal, se observó que el 40 % de los pacientes experimentaron resolución completa de los síntomas. En el caso de la EC, aunque los estudios muestran resultados discordantes, parece que la apendicectomía aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad (19).

3.1.3.- Anticonceptivos orales y AINES

Muchos estudios han apuntado a la potencial contribución de anticonceptivos orales (ACO) al desarrollo de la EII (20). Se ha demostrado que el riesgo de EII en mujeres que siguen estos tratamientos es mayor que en los controles, aunque no hay evidencia directa de relación causal. Se ha sugerido una modesta asociación entre los ACO y la EII ajustado por hábito tabáquico, siendo de 1,46 en el caso de EC y de 1,26 en CU.

En cuanto a los AINE, por su efecto inhibitorio de la acción de prostaglandinas protectoras, podrían aumentar la permeabilidad intestinal facilitando la actividad de la enfermedad. La existencia de múltiples factores de confusión hace muy difícil establecer una relación causal.

3.1.4.- Infecciones

Hay algunos estudios interesantes sobre la exposición a agentes infecciosos durante la infancia. Se postula que las infecciones, principalmente intestinales, podrían actuar como posibles factores desencadenantes de EII en individuos genéticamente predispuestos, o bien, que estas infecciones condicionaran respuestas cruzadas frente a autoantígenos debido a la inmadurez del sistema inmunológico del niño. Algunos autores han publicado que existe una mayor incidencia de gastroenteritis y diarrea en la infancia en pacientes que posteriormente desarrollaron EC (21), mientras que otros

investigadores no encontraron diferencias en la frecuencia de gastroenteritis entre pacientes y controles ⁽²²⁾.

La sospecha de una etiología infecciosa junto al fracaso en la detección del agente causal permitieron postular que la causa podría ser algún producto bacteriano (endotoxinas, péptidos bacterianos, fragmentos de pared..) o proteínas virales (viriones, priones) procedentes de gérmenes intestinales comensales o patógenos ⁽²³⁾.

Por otra parte, la hipótesis del “niño protegido” exponía que la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias protegería al niño frente a la exposición a agentes infecciosos comunes en el ambiente. En estas condiciones, si se produjera una exposición tardía, se podría desencadenar una respuesta inmunológica inadecuada, que condicionaría el desarrollo de un proceso inflamatorio anormal y una posible EII. Esta hipótesis explicaría el hecho de la mayor prevalencia de EII en los países desarrollados. Pero Gilat *et al* ⁽²²⁾ examinaron los factores relacionados con la potencial exposición a condiciones que favorecen la infección, como el ambiente en el hogar, la atención diaria y la exposición a mascotas o a sitios públicos, y no encontraron evidencias de que la sobreprotección en la infancia contribuyese a la etiología de la EII.

En síntesis, los resultados de los distintos estudios muestran que el aumento de la incidencia de EII sólo podría explicarse por una combinación de múltiples factores.

3.2.- Factores genéticos

Los estudios familiares y de gemelos, así como la evidencia de agregación étnica, sugieren que los factores genéticos juegan un papel importante en la determinación de susceptibilidad a padecer EII.

Durante las últimas décadas ha aumentado enormemente el interés por la búsqueda de genes relacionados con la EII. Se han utilizado variedad de métodos para detectar influencias genéticas, principalmente:

- Análisis de genes candidatos que codifican varias proteínas implicadas en la inmunorregulación, como son alelos HLA, citoquinas (TNF- α , antagonista del receptor de interleuquina-1 (IL-1ra)), moléculas de adhesión celular y proteínas estructurales.

- Análisis de ligamiento o búsqueda genómica amplia. La ventaja de ésta técnica sobre el análisis de genes candidatos, es que los estudios de ligamiento no dependen del conocimiento actual, permitiendo el descubrimiento de genes que podrían no haberse sospechado.

Estudios de clonación de genes sospechosos llevados a cabo en 2001 ^(24,25) identificaron el gen CARD 15 en el cromosoma 16 (IBD1) que codifica el receptor dominio de oligomerización de nucleótidos 2 (NOD2) cuya mutación es responsable de un aumento de susceptibilidad para padecer la EC (50% de los pacientes con EC son portadores de al menos una mutación en este gen). ²⁶ Posteriormente en el año 2004 se identificaron 2 nuevos *loci*: en el cromosoma 10 el *locus* 10q23 (gen DLG5) ²⁷ y en el cromosoma 5 el *locus* 5q31 (gen IBD5). ²⁸

En los últimos años han proliferado amplios estudios de vinculación genética que evalúan todo el haplotipo y se han descrito más de 30 señales relevantes que podrían estar relacionadas con las EII. Los genes IL23R en cromosoma 1, ATG16L1 en cromosoma 2 y el gen desierto en cromosoma 5p13.1 son genes fuertemente relacionados con las EII. La posible asociación con el resto de genes descritos permanece desconocida ⁽²⁹⁾.

3.3.- Factores inmunológicos

La evidencia acumulada indica que la EII resulta de una activación de la respuesta inmunológica e inflamatoria ante la flora intestinal o sus productos. Diversas observaciones experimentales indican que una respuesta alterada de la mucosa es central en la patogénesis de la EII. La presencia de un infiltrado de linfocitos y monocitos/macrófagos en la mucosa intestinal es característica de pacientes con EII, aunque se desconoce si esta inflamación persistente en la EII es la causa (alteración primaria de la respuesta inmunológica) o es una consecuencia. En este sentido, es probable que la estimulación constante del sistema inmune, debida a un defecto en la barrera intestinal o a una respuesta epitelial a la flora, pueda producir un aumento en la permeabilidad intestinal y condicionar un exceso de presentación antigénica ⁽³⁰⁾. Actualmente resulta claro que el sistema inmune juega un papel preponderante en la patogénesis de las EII. Las principales evidencias que apoyan esta hipótesis son:

- La existencia de autoanticuerpos anti antígenos citoplásmicos perinucleares en neutrófilos (p-ANCA) y anti células epiteliales intestinales en CU ⁽³¹⁻³⁵⁾.
- La asociación de la EII con enfermedades autoinmunes (sacroileítis, uveítis, colangitis esclerosante, tiroiditis)
- La aparición frecuente de complicaciones extraintestinales
- La respuesta favorable a medicamentos inmunomoduladores (prednisona, azatioprina, ciclosporina,...)
- Las múltiples alteraciones inmunológicas tanto sistémicas como intestinales, halladas en los pacientes con EII.

La experimentación con modelos animales ha sugerido que un fallo en la regulación de la respuesta inmunológica mediada por células, normalmente protectora, lleva a una activación sostenida del sistema inmunológico de mucosas y a la producción incontrolada de citoquinas y mediadores proinflamatorios ⁽²⁾. De estos modelos se puede deducir que:

- La mayoría de los efectos inmunoreguladores de inflamación de las mucosas están controlados por linfocitos T CD4.
- La inflamación crónica del intestino puede resultar tanto de una diferenciación de células T CD4 hacia Th1 como hacia Th2 y la acción de estas células puede ser suprimida por citoquinas producidas por células T reguladoras (Tr) y Th3 ⁽³⁶⁾.
- La activación de los linfocitos T de la mucosa es dependiente de antígeno, y parece que los antígenos responsables proceden de las bacterias intestinales, ya que los animales mantenidos bajo condiciones libres de gérmenes estrictas no desarrollan la enfermedad ^{33,2,37}.
- El resultado de los estudios en animales sugiere que la respuesta inmunológica de mucosas que se da normalmente por defecto, ante agentes entéricos inocuos implica respuestas Th2, Th3 o ambas ^(38,39).

Las evidencias en humanos muestran que la respuesta normal de mucosas parece estar desviada hacia Th1, aunque esto probablemente sea variable, y esté afectado por factores genéticos y ambientales, incluyendo la composición de la flora ⁽⁴⁰⁾.

La mayoría de los modelos animales de inflamación intestinal crónica mediados por células Th1 muestran una inflamación transmural como la que presentan los pacientes con EC.

- Por el contrario, algunos de los modelos Th2 se caracterizan por inflamación superficial del colon e hiperplasia epitelial, propia de pacientes con CU ⁽⁴¹⁾.

Actualmente está demostrada la hipótesis de que la EC es un desorden mediado predominantemente por células Th1, pero no está clara la relación entre la CU y la respuesta Th2.

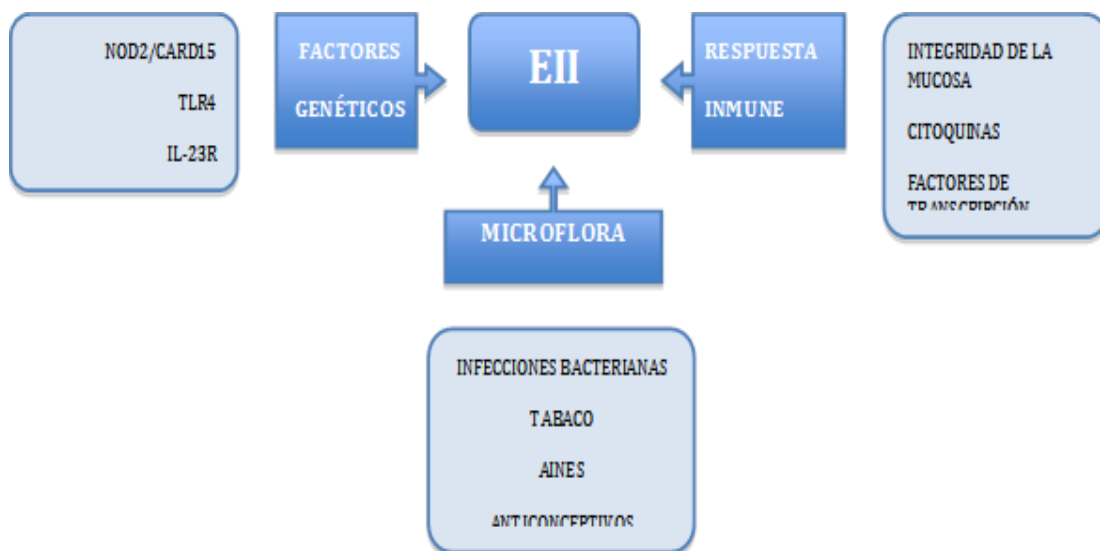


Figura 2: Visión integrada de los factores relacionados con la patogénesis de la EII.

4.- Agregación familiar como factor de riesgo en la EII

La agregación familiar entre pacientes afectados de EII o EII familiar se define como la aparición de dicha enfermedad en más miembros de la familia de un paciente de lo que cabría esperar por el azar. Diversos estudios poblacionales han demostrado que los parientes de un paciente con EII tienen un riesgo mucho más elevado de contraer la misma enfermedad que el de la población general. La magnitud de esta relación depende, principalmente, de tres factores ^(42,43).

- Tipo de EII
- Población estudiada
- Relación de parentesco

4.1.- Factores relacionados con la agregación familiar

4.1.1.- Tipo de EII

La agregación familiar parece presentarse más frecuentemente en EC que en CU. El riesgo ajustado por edad en parientes de primer grado es de 2 a 8 veces mayor en CU y de 5 a 10 veces en el caso de la EC ⁽⁴²⁾.

Los parientes afectos pueden desarrollar ambas formas de EII, aunque es más frecuente que se desarrolle el mismo tipo de enfermedad que en el caso índice. Además, los pacientes con EC tienen a tener una frecuencia mayor de parientes afectos de CU cuando se compara con pacientes con CU que tienen parientes afectos de EC.

4.1.2.- Población estudiada:

Diversos trabajos han mostrado que en la población judía se presentan más del doble de familias con afectación de varios de sus miembros, frente a poblaciones no judías ⁽⁴⁴⁾. En otras poblaciones, es importante tener presente que no se puede excluir la posibilidad de que las diferencias encontradas no se deban al diseño del estudio.

4.1.3.- Parentesco

La prevalencia en parientes de segundo grado resulta ser menor que en parientes de primer grado, especialmente en aquellos con enfermedad discordante. Además, aunque solo unos pocos estudios han estimado el riesgo de EII en parientes ajustado por edad, parece que el riesgo de EII en la descendencia es mayor que en los padres o tíos, o incluso levemente mayor que entre hermanos ^(45,46).

Además, los parientes de primer grado de pacientes con EII tienen una probabilidad mayor de compartir el mismo fenotipo de enfermedad. En el caso de la EC, hay mayor concordancia en la clínica entre familiares, considerando la localización y comportamiento.

En las familias con CU estos hallazgos resultan menos consistentes, pero hay gran concordancia en la extensión colónica y en las manifestaciones extraintestinales.

4.2.- Papel de los genes

Yang et al ⁽⁴⁴⁾. describía un riesgo de desarrollar CU y EC entre parientes de primer grado de pacientes con EII de 1,6 y 5,2 respectivamente.

Estos datos varían en función de la etnia, encontrando un riesgo entre la población judía entre 2 y 4 veces mayor que en cualquier otro grupo étnico. Estudiando sólo poblaciones judías, el riesgo es mayor en Ashkenazi que en los judíos orientales o sefarditas, sin que influya la localización geográfica.

En estudios de gemelos, se ha visto una concordancia entre monocigóticos entre el 20-50 % para EC y del 14 al 19 % en caso de gemelos con CU. Sin embargo en gemelos dicigóticos esta concordancia disminuye a rangos de entre el 0 y el 7% tanto para EC como para CU ^(45,46).

4.3.- Papel de los factores de riesgo y factores ambientales

Estudios de prevalencia realizados en poblaciones inmigrantes desplazados desde áreas de bajo riesgo de EII mostraban que los sujetos presentaban un riesgo similar o más alto de desarrollar estas patologías que la población indígena ^(47, 48) ..

Estos resultados sugieren que las diferencias en la prevalencia se asocian, fundamentalmente, al estilo de vida y a los factores ambientales, y no a un componente genético específico.

En un estudio Belga de Van Kruiningen et al, se observó que pacientes con EII comían menos avena, centeno, y salvado, consumían más queso sin pasteurizar y bebían más agua de pozo. También, se vio una mayor frecuencia de hábito tabáquico, apendicectomía e infecciones de transmisión fecal-oral. Respecto a los hábitos domésticos, como dato curioso, se evidenció que las familias con varios miembros afectados de EII presentaban menor contacto diario con mascotas durante su niñez.

En conjunto, estos resultados apuntan al papel de determinadas infecciones gastrointestinales como factores desencadenantes que contribuyen al desarrollo de EII. Parece que el contacto con animales durante la niñez tiene un papel protector que favorece la modulación del sistema inmune ^(49,50).



4.4.-Papel de la permeabilidad intestinal

Una función anormal de la barrera intestinal con un aumento de la permeabilidad intestinal, podría contribuir a la patogénesis de la EC.

Se ha demostrado que la permeabilidad intestinal esta aumentada no solo en pacientes con EC, si no también es sus parientes sanos. Aproximadamente en el 25% de los parientes sanos de primer grado de pacientes con EC, se observó un aumento de la permeabilidad en el intestino delgado. A pesar de las evidencias, hasta el momento, no se han encontrado patrones genéticos específicos relacionados con la permeabilidad anormal de la mucosa ni en pacientes ni en sus parientes sanos. El hecho de que en casi la mitad de los cónyuges de pacientes con EII presente permeabilidad intestinal aumentada sugiere claramente que esta anormalidad se debe a factores ambientales y no a mecanismos genéticos.





2. OBJETIVOS

El propósito del presente trabajo ha sido estudiar si existe relación entre la presencia de agregación familiar (familiares de primer grado afectados de EII) con formas precoces o más graves de colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC) en los pacientes seguidos en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario (HCU) de Valladolid.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal retrospectivo.

3.2. Sujetos

En este trabajo se revisaron 410 pacientes afectos de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) seguidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico Universitario (HCU) de Valladolid, incluidos en la base de datos “Eneida”.

Se excluyeron del presente estudio

- a. Los pacientes con datos incompletos
- b. Los pacientes en quienes los datos clínicos (endoscopia, histología, tiempo y modo de evolución...) no permitieron descartar que se trataba de un brote aislado de colitis aguda autolimitada de causa indeterminada.
- c. Los pacientes con otras formas de EII, dada la menor importancia cuantitativa (4,8 % de los diagnósticos de EII en esta serie).

Finalmente se seleccionaron un total de 295 individuos de los que 147 (47,4%) estaban diagnosticados de CU y 148 (47,7%) de EC.

3.3. Metodología

3.3.1. Revisión bibliográfica

Se realizó una revisión de la literatura con el objetivo de localizar las publicaciones y trabajos más relevantes relacionados con la agregación familiar y los principales factores de riesgo en la EII en general y en la CU y en la EC en particular.

El objetivo de la búsqueda fue seleccionar estudios que posibilitaran la identificación de datos clínicos, publicados en cualquier formato, que pudieran compararse a los estudiados en nuestro trabajo. Se exploraron las bases de datos MEDLINE, EMBASE y CINAHL (1970 - julio de 2012)

Se empleó una combinación de palabras claves y textos relacionados con EII, CU, EC y antecedentes familiares, agregación familiar, factores de riesgo, predisposición genética, factores ambientales.

La búsqueda se completó con otra manual en libros de texto, referencias de los artículos revisados y publicaciones relevantes.

3.3.2. Protocolo de recogida de datos

La consulta de EII del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid atiende a pacientes diagnosticados de EII y cumple sus objetivos docentes mediante la contribución a la formación de los Médicos Residentes en Aparato Digestivo y la realización de trabajos tutelados de Investigación, y participa, dentro de su labor investigadora, en congresos y publicaciones periódicas, así como en protocolos epidemiológicos y terapéuticos, nacionales e internacionales.

Dispone de un registro de los pacientes atendidos, que en abril de 2012 fueron 410, introducidos en la base de datos “Eneida”. Para realizar el presente trabajo se han extraído, del mencionado registro informatizado, los datos demográficos, clínicos, de endoscopia, presencia de manifestaciones extraintestinales y tipos de tratamientos seguidos en los pacientes diagnosticados de CU o de EC que cumplieran los criterios de inclusión y que han sido y son seguidos en nuestra consulta de EII.

Se han recogido las siguientes variables:

Edad al diagnóstico

Familiares de 1º grado afectados de la misma familia

Extensión de la colitis ulcerosa

Localización y enfermedad perianal en la enfermedad de Crohn

Complicaciones o manifestaciones extraintestinales

Tipos de tratamientos seguidos:

Corticoides, inmunosupresores, biológicos y/o cirugía.

3.3.2.1. Extensión y localización

La extensión al momento del diagnóstico, se tipificó según la clasificación de Montreal ⁽⁵¹⁻⁵³⁾ que se detalla en la tabla 7 para la enfermedad de Crohn y en la tabla 8 para la colitis ulcerosa.



Edad de comienzo (Age)	A1: Comienzo hasta los 16 años (inclusive)
	A2: Comienzo entre los 17 y los 40 años.
	A3: Comienzo por encima de los 40 años.
Localización (location)	L1: Afecta a íleon distal, incluyendo si se afecta el ciego por continuidad.
	L2: Afecta a colon
	L3: Afecta a íleon distal y colon.
	L4: se añade a cualquiera de las anteriores si se afecta tubo digestivo alto (de boca a íleon proximal).
Comportamiento (behaviour)	B1: Comportamiento ni estenosante ni perforante.
	B2: Comportamiento estenosante.
	B3: Comportamiento perforante.
	P: se añade a cualquiera de los anteriores si se añade enfermedad perianal.

Tabla 7: Clasificación de Montreal de la Enfermedad de Crohn

Extensión	E1: Proctitis ulcerosa. Afectación limitada al recto.
	E2: Colitis izquierda o afectación distal al ángulo esplénico.
	E3: Colitis ulcerosa extensa. Pancolitis. Afectación proximal al ángulo esplénico.
Gravedad (severity)	S0: Remisión clínica, asintomático.
	S1: Leve. Cuatro o menos deposiciones diarias con o sin sangre, ausencia de síntomas sistémicos y marcadores de inflamación normales
	S2: Moderada. Cinco o más deposiciones diarias pero con mínimos síntomas de afectación sistémica.
	S3: Grave. Al menos seis deposiciones diarias, taquicardia de más de 90 lpm. Temperatura de más de 37,5°C. Hb de menos de 10,5 g / dl y VSG mayor de 30 mm/h

Tabla 8: Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa



3.4. Análisis estadístico

Las variables paramétricas se describieron como media y desviación estándar (DS), y las variables que no seguían una distribución normal, como mediana y percentiles (p5-p95, o el intervalo de percentiles más próximo que el tamaño muestral permitiera calcular). La normalidad de las variables se determinó mediante el test de Kolmogorov. Las variables cualitativas se describen como frecuencias.

Para la comparación de variables cuantitativas se empleó la prueba t o la U de Mann-Whitney en el caso de las no paramétricas.

Para la comparación de variables cualitativas entre los grupos de EC y de CU, se utilizó en la prueba de χ^2 , prefiriendo la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas en las celdas de las tablas de contingencia eran bajas (inferiores a 5) en una proporción de celdas mayor del 20%.

Para todos los contrastes estadísticos se adoptó un nivel de significación del 5% ($\alpha=0.05$) y se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU de Norteamérica).

4. RESULTADOS

1.- Descripción de la muestra

1.1.- Características demográficas y tipo de enfermedad

Del total de pacientes incluidos ($n = 295$) en el estudio el 49,8% estaban diagnosticados de CU y el 50,2% de EC (figura 3). Los varones, con una edad promedio de 49,5 años (rango entre 17-89 años) representaron el 55,9% del total muestral, siendo el 44,1% restante mujeres con una edad media de 48 años (rango entre 16-88 años) (figura 4).

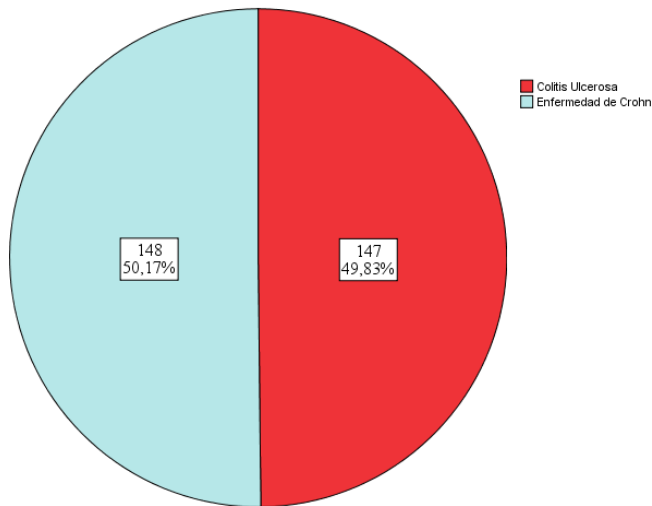


Figura 3: Tipo de EII (CU o EC) de los pacientes incluidos en el estudio.

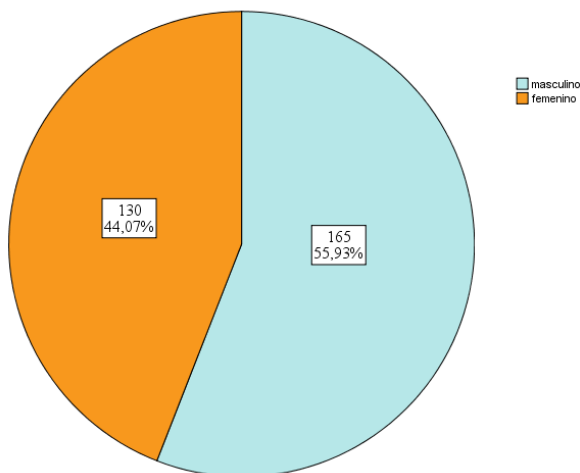


Figura 4: Distribución por sexos de los pacientes.

La distribución por sexos en función del tipo de EII no difirió significativamente entre los grupos estudiados, siendo en ambos casos superior el porcentaje de varones afectados, especialmente en el grupo de diagnóstico de EC (tabla 9). La edad de los pacientes y la edad al diagnóstico fue significativamente mayor en los sujetos con CU (tabla 10; figura 5).

Diagnóstico		n	%
Colitis Ulcerosa n=147	masculino	79	53,7
	femenino	68	46,3
Enfermedad de Crohn n=148	masculino	86	58,1
	femenino	62	41,9

Tabla 9: Distribución por sexos en función del diagnóstico de EII

Diagnóstico	Edad (años)		Edad al diagnóstico (años)	
	Media (DS)	Mínimo-Máximo	Mediana (P5-P95)	Mínimo-Máximo
Colitis Ulcerosa	52,47 (17,4)	(16-89)	40,50 (21-75,65)	(9-87)
Enfermedad de Crohn	47,76 (16,9)	(17-85)	35,00 (16-75,5)	(11-82)

Tabla 10: Edad (años) y edad al diagnóstico en los sujetos diagnosticados de CU y de EC.

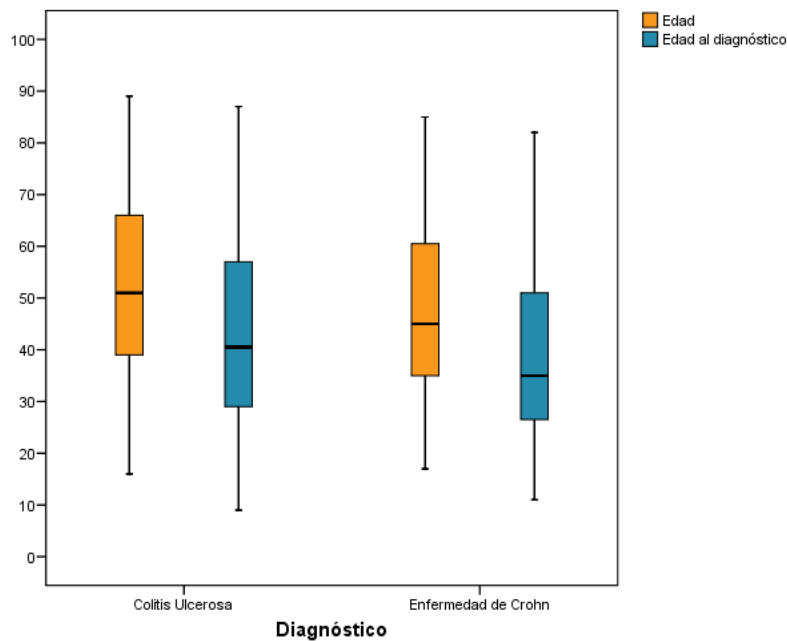


Figura 5: Box plot edad (años) y edad al diagnóstico (años) en función del tipo de EII

Del total de pacientes el 7,4% presentaron antecedentes familiares de 1º grado (n = 22), sin que se establecieran diferencias significativas entre los sujetos diagnosticados de CU y los afectados por la EC. Aunque en los enfermos de Crohn se observó que el porcentaje de individuos con parientes de 1º grado afectados de EII era discretamente superior (8,8% frente al 6,1% en la CU). (tabla 11).

Diagnóstico	Antecedentes familiares 1º grado	n	%
Colitis Ulcerosa	NO	138	93,9
	SI	9	6,1
Enfermedad de Crohn	NO	135	91,2
	SI	13	8,8

Tabla 11: Presencia de antecedentes familiares en función del diagnóstico de EII

1.2.- Localización y extensión de las lesiones

La clasificación de los sujetos en función de la extensión de la CU, siguiendo los criterios de Montreal tal y como se describe en el apartado de “Material y métodos”, se expone en la tabla 12 y en la figura 6. Seguidamente en la tabla 13 y en la figura 7 se detalla la clasificación de los pacientes diagnosticados de EC en función de la localización de las lesiones.

	n	%		n	%
No afectación	6	4,1	No afectación	6	4,1
E1	38	25,9	E1 + E2	90	61,2
E2	52	35,4			
E3	51	34,7	E3	51	34,7
n válidos	147	100,0	n válidos	147	100,0

Tabla 12: Grado de extensión de la CU (Criterios de Montreal). E1: Proctitis ulcerosa. Afectación limitada al recto. E2: Colitis izquierda o afectación distal al ángulo esplénico. E3: Colitis ulcerosa extensa. Pancolitis. Afectación proximal al ángulo esplénico.

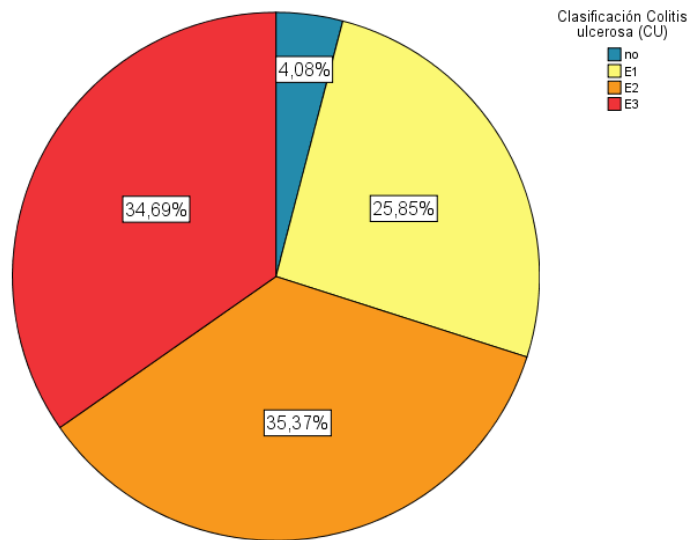


Figura 6: Grado de extensión de la CU (Criterios de Montreal).

	n	%		n	%
No afectado	6	4,1	No afectado	6	4,1
L1	82	55,4	L1 + L2	94	63,5
L2	12	8,1			
L3	48	32,4	L3	48	32,4
n válidos	148	100,0	n válidos	148	100,0

Tabla 13: Localización de la EC (Criterios de Montreal). L1: Afecta a íleon distal, incluyendo si se afecta el ciego por continuidad. L2: Afecta a colon. L3: Afecta a íleon distal y colon.

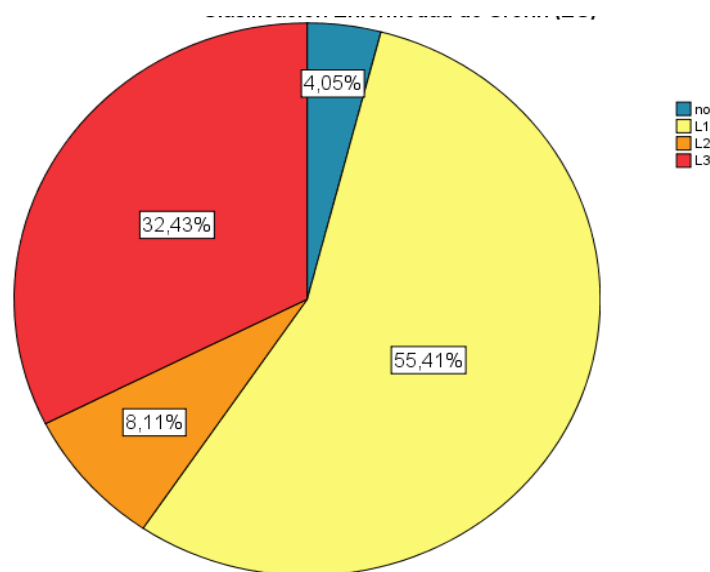


Figura 7: Grado de extensión de la CU (Criterios de Montreal).

El 18,9 de los enfermos de Crohn presentaron afectación perianal, frente al 5,4% de los pacientes con CU.

1.3.- Presencia de complicaciones y manifestaciones extraintestinales

La presencia de complicaciones y manifestaciones extraintestinales, tanto artropatías periféricas como afectación cutánea y ocular, fue mayor en el grupo de enfermos de Crohn en todas las variables estudiadas (tabla 14).

Diagnóstico	Manifestaciones	Artropatías periféricas		Afectación cutánea		Afectación ocular		Presencia de complicaciones	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Colitis Ulcerosa	NO	136	92,5	143	97,3	146	99,3	145	98,6
	SI	11	7,5	4	2,7	1	,7	2	1,4
	n válidos	147	100,0	147	100,0	147	100,0	147	100,0
Enfermedad de Crohn	NO	130	87,8	138	93,2	143	96,6	128	86,5
	SI	18	12,2	10	6,8	5	3,4	20	13,5
	n válidos	148	100,0	148	100,0	148	100,0	148	100,0

Tabla 14: Presencia de complicaciones y manifestaciones extraintestinales en función del diagnóstico

1.4.- Tratamientos pautados

También en relación a los tratamientos son los afectados por la enfermedad de Crohn los que precisan un mayor soporte terapéutico, especialmente con corticoides (62,2% EC frente a 44,2% CU) e inmunomoduladores (48% EC frente a 20,4% CU). Los tipos de tratamientos utilizados en cada uno de los grupos de diagnóstico se detallan en la tabla 15.



Diagnóstico	Tratamientos	Esteroides		Inmunomoduladores		Biológicos		Quirúrgico	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Colitis Ulcerosa	NO	82	55,8	117	79,6	136	92,5	140	95,2
	SI	65	44,2	30	20,4	11	7,5	7	4,8
	n válidos	147	100,0	147	100,0	147	100,0	147	100,0
Enfermedad de Crohn	NO	56	37,8	77	52,0	115	77,7	108	73,0
	SI	92	62,2	71	48,0	33	22,3	40	27,0
	n válidos	148	100,0	148	100,0	148	100,0	148	100,0

Tabla 15: Tratamientos utilizados en función del diagnóstico

2.- Descriptivo en función de la presencia de antecedentes familiares

2.1.- Tipo de EII

Del total de pacientes (274) que presentaban antecedentes familiares de 1º grado (n = 22), el 59,1% (n = 13) estaban diagnosticados de Enfermedad de Crohn. Estos resultados muestran que, en nuestra serie, más frecuente la afectación compatible con EC entre los individuos que presentan asociación familiar (tabla 16).

Diagnóstico		Antecedentes familiares	
		NO	SI
Colitis Ulcerosa	n	139	9
	% Diagnóstico	93,9%	6,1%
	% Antecedentes familiares	50,7%	40,9%
Enfermedad de Crohn	n	135	13
	% Diagnóstico	91,2%	8,8%
	% Antecedentes familiares	49,3%	59,1%

Tabla 16: Presencia de antecedentes de 1º grado en función del tipo de EII

2.2.- Distribución por sexo y tipo de EII

La distribución de la CU entre ambos sexos es similar entre ambos grupos, es decir no se evidencian diferencias en función de la presencia de factores familiares. El 93,8% (n = 75) de los varones y el 94,1% (n = 64) de las mujeres con CU no presentan antecedentes familiares de 1º grado. De los varones con EC el 5,8% (n = 5) presentan antecedentes familiares, siendo esta asociación más frecuente en el sexo femenino (12,9%, n = 8). Es decir, aunque en nuestra muestra el 58% de los afectados por la EC son varones, en el grupo que presenta antecedentes familiares de 1º grado predominan las mujeres (61,5% mujeres frente a 38,5% hombres) (tabla 17).

Sexo		CU Antecedentes familiares		EC Antecedentes familiares	
		no	si	no	si
masculino	n	75	5	81	5
	% sexo	93,8%	6,3%	94,2%	5,8%
	% antecedentes	54,0%	55,6%	60,0%	38,5%

femenino	n	64	4	54	8
	% sexo	94,1%	5,9%	87,1%	12,9%
	% antecedentes	46,0%	44,4%	40,0%	61,5%

Tabla 17: Distribución en función del sexo y presencia de antecedentes familiares de 1º grado en pacientes con CU

2.3.- Edad al diagnóstico

Entre los pacientes con colitis ulcerosa el tener familiares de primer grado afectados se asoció de forma significativa a menor edad al diagnóstico, 28,89 años con antecedentes familiares de 1º grado frente a 45,30 años ($p < 0,05$). Sin embargo, destaca que en el grupo de pacientes con EC no hay diferencias estadísticamente significativas en la edad al diagnóstico en función de la presencia de antecedentes familiares de 1º grado.

2.4.- Localización y extensión de la CU y de la EC

Entre los enfermos con CU, a pesar del pequeño tamaño del grupo de pacientes que presenta antecedentes familiares de 1º grado, se han observado diferencias significativas ($p < 0,05$) ya que el 66,7% de los casos presentaron una pancolitis (E3) frente al 32,4% de los sujetos sin antecedentes familiares (tabla 18)

COLITIS ULCEROSA		Antecedentes familiares	
		no	si
No afectación	n	6	0
	%	4,3%	- -
E1 + E2	n	88	3
	%	63,3%	33,3%
E3	n	45	6
	%	32,4%	66,7%
Total	n	139	9
	%	100%	100%

Tabla 18: Grado de extensión de la CU (Criterios de Montreal) en función de la presencia de antecedentes familiares de 1º grado. E1: Proctitis ulcerosa. Afectación limitada al recto. E2: Colitis izquierda o afectación distal al ángulo esplénico. E3: Colitis ulcerosa extensa. Pancolitis. Afectación proximal al ángulo esplénico.



En los casos de EC no se evidenciaron diferencias significativas en la distribución de la clasificación de los pacientes en función de la distribución, al considerar la presencia de antecedentes familiares de 1º grado (tabla 19)

ENFERMEDAD DE CRONH		Antecedentes familiares	
		no	si
No afectado	n	6	0
	%	4,4%	- -
L1 + L2	n	86	8
	%	63,7%	61,5%
L3	n	43	5
	%	31,9%	38,5%
Total	n	135	13
	%	100%	100%

Tabla 19: Localización de la EC (Criterios de Montreal) en función de la presencia de antecedentes familiares de 1º grado. L1: Afecta a íleon distal, incluyendo si se afecta el ciego por continuidad. L2: Afecta a colon. L3: Afecta a íleon distal y colon.

La afectación perianal no se observó en ninguno de los 9 sujetos con CU y antecedentes familiares de pacientes de 1º grado afectados de EII, evidenciándose en 3 (23,1%) de los 13 enfermos de Crohn con presencia de antecedentes familiares.

En resumen, entre los pacientes con EC la presencia de antecedentes familiares (AF) de primer grado afectados de EII no se asoció significativamente ni a diferentes localizaciones, ni a afectación perianal (23,1 % con AF frente a 18,52 % (p= 0,689)).

2.5.- Presencia de complicaciones y manifestaciones extraintestinales

En este trabajo no se ha encontrado asociación entre la existencia de antecedentes familiares de 1º grado y la presencia de manifestaciones extraintestinales o complicaciones. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 20.

Diagnóstico	Antecedentes familiares		Presencia de complicaciones		Manifestaciones extraintestinales	
			no	si	no	si
Colitis Ulcerosa	no	n	136	2	123	15
		% de Antecedentes familiares	98,6%	1,4%	89,1%	10,9%



		% Complicaciones o manifestaciones extraintestinales	93,8%	100,0%	95,3%	83,3%
	si	n	9	0	6	3
		% de Antecedentes familiares	100,0%	,0%	66,7%	33,3%
		% Complicaciones o manifestaciones extraintestinales	6,2%	,0%	4,7%	16,7%
Enfermedad de Crohn	no	Recuento	116	19	103	32
		% de Antecedentes familiares	85,9%	14,1%	76,3%	23,7%
		% Complicaciones o manifestaciones extraintestinales	90,6%	95,0%	88,8%	100,0%
	si	Recuento	12	1	13	0
		% de Antecedentes familiares	92,3%	7,7%	100,0%	,0%
		% Complicaciones o manifestaciones extraintestinales	9,4%	5,0%	11,2%	,0%

Tabla 20: Presencia de complicaciones y/o manifestaciones extraintestinales en función de la presencia de antecedentes familiares en pacientes diagnosticados de CU y EC.

2.6.- Tipos de tratamientos pautados

Se ha observado que los pacientes con CU y presencia de antecedentes familiares requieren mayor número de terapias (tratamientos) que los enfermos con CU sin factores familiares. La mitad (49,6%) de los pacientes con CU sin antecedentes familiares no recibían ningún tipo de tratamiento, mientras que en los sujetos con asociación familiar solo un tercio (33,3%) estaban sin tratamiento. Del grupo con antecedentes familiares, el resto de los enfermos recibían 1 tratamiento (33,3%) o 3 tipos de tratamientos (33,3%):

- En pacientes con antecedentes familiares reciben tto con esteroides el 55,6% de los sujetos, frente al 43,2% de los que no presentan factores familiares.
- No parecen existir diferencias en relación al tto con inmunosupresores entre los sujetos en función de la existencia de antecedentes (20,1% en pacientes sin antecedentes vs 22,2% en los que si tienen factores familiares).

- La asociación de tto biológicos es más frecuente en el grupo que presenta antecedentes familiares (44,4% vs 5%), lo mismo que sucede con los tto quirúrgicos, aunque no de forma tan evidente (11,1% vs 4,3%)

Al contrario de lo observado en la CU, en el caso de la EC se observa que los pacientes sin antecedentes familiares requieren más y mayor número de terapias que los enfermos con EC con presencia de factores familiares. En el caso de los sujetos afectados de EC, más de la mitad (53,8%) de los pacientes que presentan antecedentes familiares no recibían ningún tipo de tto, siendo el porcentaje mucho menor en el grupo sin asociación familiar (24,4%). El 22,2% de los enfermos sin antecedentes y el 8,1% reciben, respectivamente, 3 y 4 tratamientos, mientras que no hay ningún caso de 4 tratamientos entre los que tienen asociación familiar y sólo el 7,7% de ellos tiene 3 tratamientos. Analizando los tipos de tto en la EC se observó que:

- La mitad (49,6%) de los enfermos de Crohn sin antecedentes reciben terapia con esteroides frente al 30,8% de los casos de asociación familiar. Lo mismo sucede con el tratamiento inmunosupresor (49,6% en enfermos sin antecedentes vs 30,8% de los que presentan factores familiares).
- También es superior el porcentaje de pacientes que reciben tratamientos biológicos y tto quirúrgico entre los que no tienen antecedentes familiares (23% vs 15,4% y 28,1% vs 15,4% respectivamente).

En síntesis, la presencia de familiares de primer grado no se asoció a una utilización más frecuente de los corticoides, inmunosupresores, tratamientos biológicos o cirugía en pacientes con EC. Sin embargo en CU los tratamientos biológicos se prescriben con más frecuencia en el grupo con antecedentes (44 % con AF frente al 5 %; ($p < 0,001$)), aunque el resto de tratamientos no muestran diferencias significativas. Estos datos se detallan en las tablas 21 a 26.



Diagnóstico	ESTEROIDES		Antecedentes familiares		Total
			no	si	
Colitis Ulcerosa	no	n	79	4	83
		%	56,8%	44,4%	56,1%
	si	n	60	5	65
		%	43,2%	55,6%	43,9%
Enfermedad de Crohn	no	n	46	10	56
		%	34,1%	76,9%	37,8%
	si	n	89	3	92
		%	65,9%	23,1%	62,2%

Tabla 21: Pacientes tratados con esteroides en función de la presencia de antecedentes familiares.

Diagnóstico	Inmunomoduladores		Antecedentes familiares		Total
			NO	SI	
Colitis Ulcerosa	NO	n	111	7	118
		%	79,9%	77,8%	79,7%
	SI	n	28	2	30
		%	20,1%	22,2%	20,3%
Enfermedad de Crohn	NO	n	68	9	77
		%	50,4%	69,2%	52,0%
	SI	n	67	4	71
		%	49,6%	30,8%	48,0%

Tabla 22: Pacientes tratados con inmunomoduladores en función de la presencia de antecedentes familiares.

DCO	TTO BIOLÓGICO		Antec_Fam		Total
			no	si	
Colitis Ulcerosa	no	n	132	5	137
		%	95,0%	55,6%	92,6%
	si	n	7	4	11
		%	5,0%	44,4%	7,4%
Enfermedad de Crohn	no	n	104	11	115
		%	77,0%	84,6%	77,7%
	si	n	31	2	33
		%	23,0%	15,4%	22,3%

Tabla 23: Pacientes tratados con inmunomoduladores en función de la presencia de antecedentes familiares.

DCO	TTO QUIRURGICO		Antec_Fam		Total
			no	si	
Colitis Ulcerosa	no	n	133	8	141
		%	95,7%	88,9%	95,3%
	si	n	6	1	7
		%	4,3%	11,1%	4,7%
Enfermedad de Crohn	no	n	97	11	108
		%	71,9%	84,6%	73,0%
	si	n	38	2	40
		%	28,1%	15,4%	27,0%

Tabla 24: Pacientes tratados con inmunomoduladores en función de la presencia de antecedentes familiares.

Nº de TRATAMIENTOS		Antec_Fam		Total
		no	si	
0	n	69	3	72
	%	49,6%	33,3%	48,6%
1	n	48	3	51
	%	34,5%	33,3%	34,5%
2	n	15	0	15
	%	10,8%	,0%	10,1%
3	n	5	3	8
	%	3,6%	33,3%	5,4%
4	n	2	0	2
	%	1,4%	,0%	1,4%

Tabla 25: Número de tratamientos (tipos) totales en el grupo de CU

Nº de TRATAMIENTOS		Antec_Fam		Total
		no	si	
0	n	33	7	40
	%	24,4%	53,8%	27,0%
1	n	31	2	33
	%	23,0%	15,4%	22,3%
2	n	30	3	33
	%	22,2%	23,1%	22,3%
3	n	30	1	31
	%	22,2%	7,7%	20,9%
4	n	11	0	11
	%	8,1%	,0%	7,4%

Tabla 26: Número de tratamientos (tipos) totales en el grupo de EC



5. DISCUSIÓN

En las últimas décadas, resulta evidente el considerable aumento de la incidencia y, en consecuencia, la prevalencia de las EII. Este hecho, como sucede con otras enfermedades de origen autoinmune y/o alérgico, se ha producido en paralelo al descenso de la prevalencia de muchas enfermedades de origen infeccioso ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. La mejora de las condiciones ambientales, sanitarias e higiénico-dietéticas junto con el aumento del nivel de vida propio de las sociedades desarrolladas, podría, al menos parcialmente, explicar estos cambios.

5.1.- Epidemiología descriptiva

A pesar de las diferencias étnicas observadas tanto en la incidencia como en la prevalencia de las EII, diversos estudios realizados en poblaciones emigrantes sugieren que esas diferencias raciales están más relacionadas con el estilo de vida y las influencias ambientales que con auténticas diferencias genéticas. ^{58,59} La excepción es el caso de los judíos, etnia en la que se ha descrito una prevalencia estable, aproximadamente de 2 a 4 veces superior a la de cualquier otra etnia, independientemente del área geográfica donde ésta se ha estudiado. ⁴⁴

Aunque la etiopatogenia de estas patologías permanece sin aclarar, actualmente se admite que, probablemente, las EII sean enfermedades poligénicas que, comparten genes que aumentarían la susceptibilidad de padecerlas y expresan otros específicos para cada una de ellas (EC y CU), de tal forma que la presencia de diferentes factores de riesgo ambientales provocaría una alteración de la respuesta inmune originando los diferentes fenotipos conocidos de ambas enfermedades.

Recientes observaciones muestran que el factor de riesgo actualmente reconocido más fuerte para la enfermedad de Crohn es tener un pariente con la enfermedad ^(45,46). En este sentido, Satsangi J y cols. ⁽⁶⁰⁾., aseguran que la concordancia entre pares de gemelos y hermanos proporciona fuertes evidencias de que los factores genéticos son importantes en la patogénesis de la enfermedad.

5.2.- Características demográficas: distribución en función de la edad y el sexo

Aunque la EII puede debutar a cualquier edad, sin predominio claro de sexo, estas enfermedades clásicamente han seguido una distribución bimodal respecto a la edad de incidencia con un pico en la segunda-tercera década seguido de un segundo pico de incidencia, menos intenso, en las últimas décadas de la vida.

En la revisión sistemática realizada por Loftus, Schoenfeld y Sandborn, basada en un estudio de cohortes poblacional de EC en Norte América, ^(8,9) la edad media de edad al diagnóstico osciló en un rango entre 33,4 y 45 años, con una promedio de 29,5 años.

En el estudio epidemiológico realizado en Gijón (Asturias) publicado en el año 2001 ^(61,62) se estudiaron 595 pacientes con EII crónica, de los cuales 305 (51,3%) padecían CU, 272 (45,7%) EC y 18 (3%) colitis indeterminada. Un total de 287 (48,2%) pacientes eran mujeres y 308 (51,8%) varones, con una relación varón/mujer de 1,07. La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 38,79 (17,44) años (CU: 43,37 (17,55) años; EC: 33,98 (16,16) años; colitis indeterminada: 33,73 (13,48) años; $p = 0,000$).

La mayoría de los trabajos publicados muestran diferencias en la edad al diagnóstico entre la CU y la EC. En general, la media y mediana edad son 5-10 años superiores en la CU cuando se comparan con las asociadas a la EC.

Respecto a la distribución por sexos, los resultados son controvertidos. Los datos del European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC- IBD) europeo, ³ y los estudios realizados en España describen una mayor incidencia en varones, pero esta evidencia no se ha confirmado en otros trabajos realizados en nuestro país ^{61, 55-57}

En nuestro trabajo la relación varones/mujeres es similar y no difiere de la mayoría de los estudios realizados en España, es decir, se observa un discreto predominio del sexo masculino entre los afectados por EII, pero en concreto entre los enfermos de Crohn destacó que, aunque en nuestra muestra el 58% de los afectados por la EC fueron varones, en el grupo que presentaba antecedentes familiares de 1º grado predominaron las mujeres (61,5% mujeres frente a 38,5% hombres)

5.3.- Estudios en familiares

La asociación familiar en las EII se ha documentado en numerosos estudios, describiendo porcentajes de antecedentes familiares de EC en el caso de un paciente con EC de 2-14% y antecedente familiar de cualquier tipo de EII de 5%.

Por otra parte, la probabilidad de tener un antecedente familiar con CU de un paciente con CU es de 7-11% y de cualquier tipo de EII 8-14%, lo que apoya la existencia de genes comunes para ambas enfermedades.

En el trabajo publicado en el año 2004 por Rodrigo et al ⁶³ sobre la incidencia de EII en Oviedo mostró que el 8,4% de los enfermos tenían familiares en 1º o 2º grado con EIIC. La CU presentaba un nivel de asociación del 7,6%, mientras que en la EC la asociación era del 8,6%, datos que estaban al límite de la significación estadística ($p = 0,053$). En el estudio epidemiológico desarrollado en Gijón en 2001 los resultados fueron discretamente superiores ya que se encontró una asociación familiar en la EII en torno al 9,8%. Cifras superiores se publicaron en el estudio *Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's Disease* ⁽⁶⁴⁾., donde se evidencia una asociación del 15% en la EC.

Recientes trabajos, desarrollados en áreas de, hasta la fecha baja incidencia, como por ejemplo el estudio desarrollado por Kuwahara en Japón ⁽⁶⁵⁾. la presencia de asociación familiar encontrada fue mucho menor, aproximadamente del 2,7 % de los pacientes con CU y del 2,6 % de aquellos con EC. También encontraron que la edad actual y la edad al diagnóstico eran significativamente menores entre los pacientes con CU que tenían antecedentes familiares frente a aquellos que no la tenían sin observar una tendencia similar en pacientes con EC.

Estos datos, en referencia a la edad y la edad al diagnóstico, son similares a los descritos en el presente trabajo. En el presente estudio, del total de pacientes (274) que presentaban antecedentes familiares de 1º grado ($n = 22$), el 59,1% ($n = 13$) estaban diagnosticados de Enfermedad de Crohn. Los resultados muestran que, fue más frecuente la afectación compatible con EC entre los individuos que presentaban asociación familiar. En nuestra serie, entre los pacientes con CU el tener familiares de primer grado afectados se asoció de forma significativa a menor edad al diagnóstico, pero, destacó que en el grupo de pacientes con EC no había diferencias estadísticamente

significativas en la edad al diagnóstico en función de la presencia de antecedentes familiares de 1º grado.

A pesar de las discrepancias entre los datos publicados, parece ser una constante la evidencia de una mayor asociación familiar para los pacientes con EC.

También se ha confirmado que existen más enfermos con CU entre familiares de EC que al revés. El estudio de Comes y cols.⁶⁶, realizado en el área de Caláis, parece dar mayor importancia a los factores ambientales, al descubrir una alta incidencia de parejas sexuales con EIIC, no diagnosticados antes de la convivencia.

No obstante, ninguno de estos datos de familias, han aportado datos concluyentes de que los patrones familiares sean determinados por factores genéticos en lugar de ambientales. Sin embargo, el aumento del riesgo de CU en familiares de enfermos de EC y viceversa apoya la existencia de genes comunes para ambos fenotipos.

Hay que tener presente que estos trabajos pueden tener sesgos, ya que no todos son estudios poblacionales, muchos de ellos analizan sólo pacientes hospitalizados, otros no distinguen en función del grado de agregación familiar y en la mayoría de los casos los periodos de seguimiento son muy variables.

5.4.- Complicaciones, manifestaciones extradigestivas y severidad de la EII

Hay algunos estudios que muestran que entre el 25-30% de pacientes con EII, tienen manifestaciones extradigestivas. Estas manifestaciones pueden aparecer en paralelo a la clínica digestiva, previamente o a lo largo de la evolución de la enfermedad. Su curso puede ser independiente de la EII o cursar de forma paralela. Existen ciertas diferencias entre las aparecidas en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La mayoría de los trabajos publicados muestran que las complicaciones en este grupo de enfermos son poco frecuentes, destacando una mayor morbilidad para la EC, reflejada en los requerimientos quirúrgicos y necesidad de ingresos, pero, sin embargo, con una menor mortalidad que en la CU.



El trabajo del grupo japonés de Kuwahara ⁽⁶⁵⁾ ha mostrado que el curso clínico de los pacientes con CU no se veía afectado por la historia familiar. A pesar de ello, en general encontraron que los pacientes afectados de EII con historia familiar tendían a experimentar síntomas más severos que aquellos sin historia familiar. Mientras que los niveles de independencia en la vida diaria se asociaban a historia familiar en pacientes con EC, la edad se asociaba entre pacientes con CU ^(67,68). Lo que es más, pacientes jóvenes y de media edad con EC experimentaban más dificultad en la vida diaria que los pacientes con CU de edades similares. Esta diferencia sugiere que la severidad de la enfermedad es mayor en pacientes EC con AF, particularmente en pacientes jóvenes.

Nuestros datos muestran que entre los enfermos con CU, a pesar del pequeño tamaño del grupo, aquellos con antecedentes familiares de 1º grado presentaban una mayor extensión de las lesiones, ya que el 66,7% de los casos presentaron una pancolitis frente al 32,4% de los sujetos sin antecedentes familiares. Sin embargo entre los pacientes con EC la presencia de antecedentes familiares (AF) de primer grado afectados de EII no se asoció significativamente ni a diferentes localizaciones, ni a afectación perianal. Tampoco, en este trabajo, se ha encontrado asociación entre la existencia de antecedentes familiares de 1º grado y la presencia de manifestaciones extraintestinales o complicaciones.

En nuestros resultados destacamos la uniformidad de distribución de la EII en relación a los tipos (CU, EC) y el sexo. En estas enfermedades, las influencias genéticas son importantes y hemos observado una agregación familiar elevada, concordante con los datos publicados en otros estudios, más relevante en la EC.

Falta mucho para conocer en profundidad y poder explicar la etiopatogenia e historia natural de estas enfermedades y para ello es prioritaria la realización de estudios epidemiológicos, poblacionales, multicéntricos que incluyan el mayor número posible de pacientes, para poder avanzar en el conocimiento y proporcionar una atención correcta, preventiva y terapéutica a nuestros pacientes.





6. CONCLUSIONES

- 1.- La distribución de la EII en relación a los tipos de enfermedad (CU, EC) y al sexo es uniforme y concordante con los datos publicados en otros estudios.
- 2.- La afectación compatible con EC fue más frecuente entre los individuos que presentaban asociación familiar.
- 3.- Entre los pacientes con CU el tener familiares de primer grado afectados se asoció de forma significativa a menor edad al diagnóstico.
- 4.- En los casos diagnosticados de CU, la existencia de familiares de 1º grado se asocia a mayor extensión de la enfermedad.
- 5.- En los pacientes con enfermedad de Crohn con parientes de 1º grado afectados por una EII no se han encontrado diferencias significativas en la localización ni en la presencia de afectación perianal respecto al grupo de sujetos con EC y sin antecedentes familiares.
- 6.- Ni en los casos de CU, ni en los de EC se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de complicaciones y/o manifestaciones extraintestinales, aunque se observa una mayor tendencia a presentar estas alteraciones en el caso de los individuos afectados por la enfermedad de Crohn.
- 7.- Los pacientes con CU y presencia de antecedentes familiares requieren mayor número de terapias (tratamientos) que los enfermos con CU sin factores familiares. Estas diferencias no se han observado entre los grupos de sujetos afectados por la EC.





7. BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad inflamatoria intestinal. Tercera edición. Gasull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J. Editorial Arán ediciones (Madrid) 2007.
2. Laroux et al 2001. Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB. Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease. *News Physiol Sci*. 2001; 16:272-7.
3. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39:690-697.
4. Andus y Gross 2000 Andus T, Gross V. Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease-environmental factors. *Hepatology*. 2000; 47(31):29-43.
5. Bach JF. The effects of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-920.
6. Sepúlveda E, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 367-375
7. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-1517.
8. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-1168.
9. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46:336-343.
10. Sicilia B, Gasull M.A., Gomollón F. Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos y externos en su patogenia. En: *Enfermedad inflamatoria intestinal. Tercera edición*. Gasull MA,



- Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J. Editorial Arán ediciones (Madrid) 2007; pag: 29-50.
11. Bernstein CN, Wajda A, Svenson L, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1559-1568.
 12. Lakatos L, Mesteer G, Erdelvi Z, et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol* 2004;10:404-409.
 13. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006;12:75-81.
 14. Geary RB, Richardson A, Frampton CM, Collet JA, Burt MJ, Chapman BA, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936-943.
 15. Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:1275-1280.
 16. Schreiber S, Raedler A, Stenson WF, MacDermott RP. The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21(2):451- 502. Calkins 1989
 17. Miad SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-1471.
 18. Regueiro M, Kip KE, Cheung O, Hegazi RA, Plevy S. Cigarette Smoking and age at diagnosis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:42-47.
 19. Radford Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-803.
 20. Alic M. Epidemiology supports oral contraceptives as a risk factor in Crohn's disease. *Gut* 2000;46:140-142.
 21. Whorwell PJ, Holdstock G, Whorwell GM, Wright R. Bottle feeding, early gastroenteritis, and inflammatory bowel disease. *Br Med J*. 1979;1(6160):382.



22. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(8):1009-24.
23. Jayanthi V, Probert CS, Sher KS, Mayberry JF. Current concepts of the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(11):1566-72.
24. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
25. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nikolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:603-606.
26. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD mutational analysis and genotype/phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:815-857.
27. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, et al. A genomewide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am J Hum Genet* 1999;64:808-801.
28. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn's disease. *Nat Genet* 2004;36:471-475.
29. Mendoza JL, Urcelay E, Lana R, Martínez A, Taxonera C. de la Concha EG, et al. Polimorphisms in interleukin-10 gene according to mutations of NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in spanish patients cith Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:443-448.
30. Podolsky DK. The current future understanding of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16(6):933-43.
31. Harrison WJ. Autoantibodies against intestinal and gastric mucous cells in ulcerative colitis. *Lancet* 1965;I:1346-50.
32. Hibi T, Kobayashi K, Brown WR. Enzyme linked immunosorbent assay and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35:224-30.



33. Kappeler A, Mueller C. The role of activated cytotoxic T cells in inflammatory bowel disease. *Histol Histopathol.* 2000;15(1):167-72.
34. Saxon A, Sanan F, Landers C, Ganz T, Targan S. A subset of antineutrophil anticytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J. Allergy Clin Immunol* 1990; 86:202- 10.
35. Seibold F, Weber P, Klein R, Berg P, Wiedman K.H. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992;33:657-62.
36. Groux H, Powrie F. Regulatory T cells and inflammatory bowel disease. *Immunol Today.* 1999;20(10):442-5.
37. MacDonald TT. Human Peyer's patch T cells are sensitized to dietary antigen and display a Th cell type 1 cytokine profile. *J Immunol.* 2000;165(9):5315-21
38. Iwasaki A, Kelsall BL. Freshly isolated Peyer's patch, but not spleen, dendritic cells produce interleukin 10 and induce the differentiation of T helper type 2 cells. *J Exp Med.* 1999;190(2):229-39.
39. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet.* 2002; 359(9300):62-9.
40. Nagata S, McKenzie C, Pender SL, Bajaj-Elliott M, Fairclough PD, Walker-Smith JA, Monteleone G, MacDonald TT. Human Peyer's patch T cells are sensitized to dietary antigen and display a Th cell type 1 cytokine profile. *J Immunol.* 000;165(9):5315-21.
41. Neurath MF, Finotto S, Fuss I, Boirivant M, Galle PR, Strober W. Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol.* 2001;22(1):21- 6.
42. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeers P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603.
43. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM 2nd, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members – potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996;111:573-579.
44. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34:517-524



45. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-996.
46. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP and Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-1081.
47. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS and Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003;52:1587-1590.
48. Torres EA, De Jesús R, Pérez CM, Inesta M, Torres D, Morell C, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in an insured population in Puerto Rico during 1996. *P R Health Sci J* 2003;22:253-258.
49. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994;343:766-767.
50. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:165-173.
51. E. F. Stange, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008; 2, 1-23.
52. Gert Van Assche, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4, 7-27.
53. P. Nos, C. Sánchez, J. Hinojosa. Valoración de la gravedad clínica y de la actividad inflamatoria en Conductas de actuación de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Manual práctico. 5º Ed. Adalia Farma S.L. (Madrid). 2010. P 23- 45.
54. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environmental factors in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *Med J* 1996;312:95-96.
55. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I, et al. High incidence rates of

- inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:111-116.
56. Garrido A, Martínez MJ, Ortega JA, Lobato A, Rodríguez MJ, Guerrero FJ. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:687-691.
57. Rivera Irigoín R, de Sola Earle C, Ubiña Aznar E, Perea-Milla E, Fernández Pérez F, Navarro Jarabo JM, et al. Incidence and clinic-epidemiological aspects of ulcerative colitis in the area of the Hospital Costa del Sol. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:7-10.
58. Freeman HJ. Familial Crohn's disease in single or multiple first-degree relatives. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:9-13.
59. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999;44:91-95.
60. Satsangi J, Parkes M, Jewell DP, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. *Clin Sci*.1998;94(5):473-8.
61. Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Antón Magarzo J, García López R, Navascues C, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica en Gijón. Asturias. *Gastroenterol y Hepatol* 2000;23:322-327.
62. Saro Gismera C C, de la Coba, M. Lacort Fernández, A. González Bernal, A. Álvarez Álvarez, JM. Pérez-Pariente, et al. Changes in Incidence of inflammatory bowel disease during the Last 15 years: A epidemiological prospective Population-Based Study from Gijón (Spain), (1992-2006). *Gut* 2007;39(Suppl 1):A129.
63. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, Cadahia V, Tojo R, Fuertes D, et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:291-296.
64. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease. Epidemiological and clinical features of Spanish patients. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1121-7.
65. Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T, et al. Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 2012.



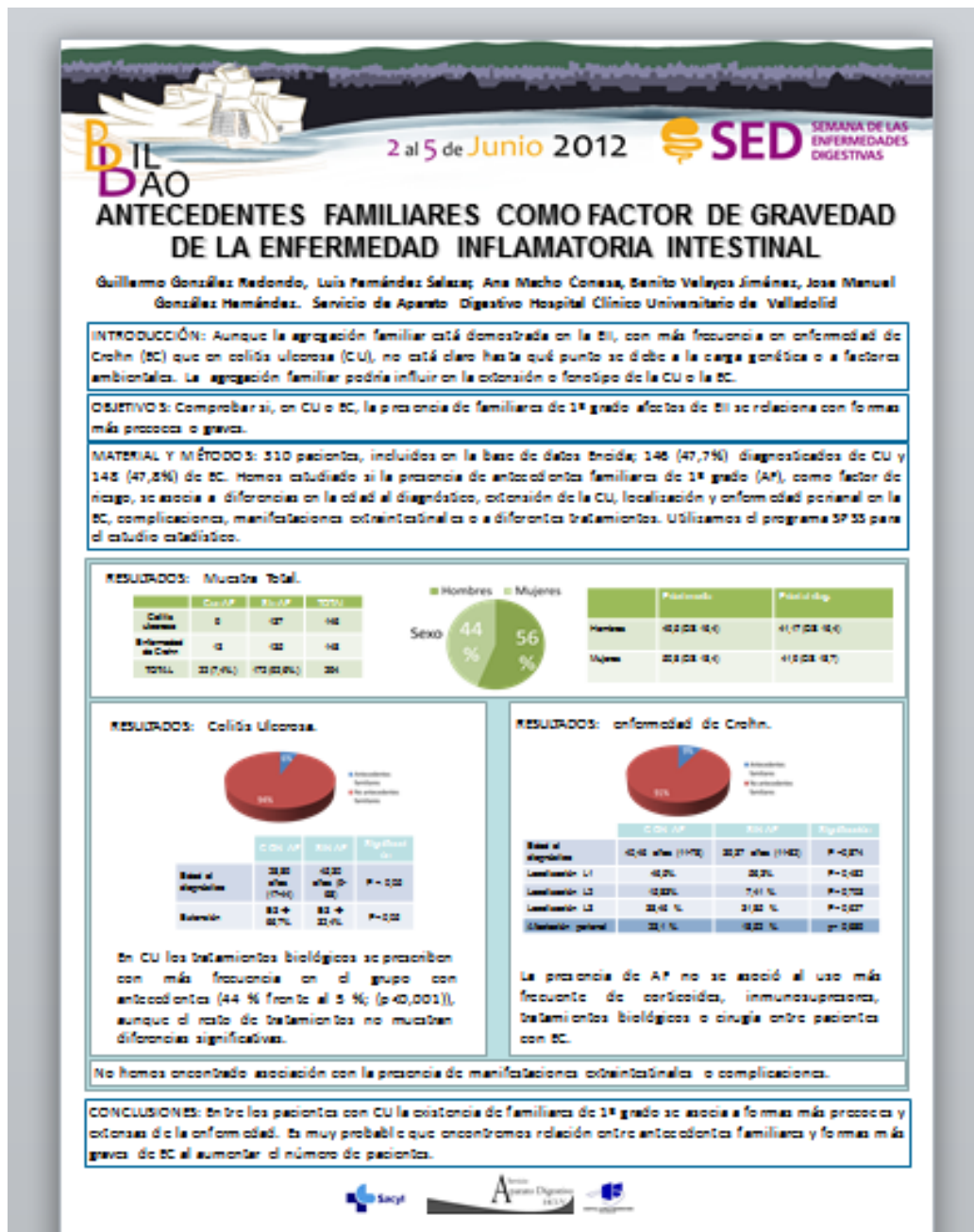
66. Comes MC, Gower Rousseau C, Colombel JF, Belaïche J, Van Kruiningen HJ, Nuttens MC, et al. Inflammatory bowel disease in married couples: 10 cases in nord Pas de Calais region on France and Liege country of Belgium. *Gut* 1994; 35: 1316-8
67. Nunes T, Fiorino G, Danese S, Sans M. Familial aggregation in IBD: Is it genes or environment? *World J Gastroenterol* 2011; 17(22): 2715-2722.
68. Bianc AM, Zanin V, Monasta L, Martelossi S, Marcuzzi A, Crovella S. Family history in early-onset inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2012.





ANEXOS





Poster presentado y defendido en la Semana de Enfermedades Digestivas 2012 (SED 2012), celebrada en Bilbao del 2 al 5 de junio

Autores:

Guillermo González Redondo; Luis Fernández Salazar; Ana Macho Conesa; Benito Velayos Jiménez; Jose Manuel González Hernández

