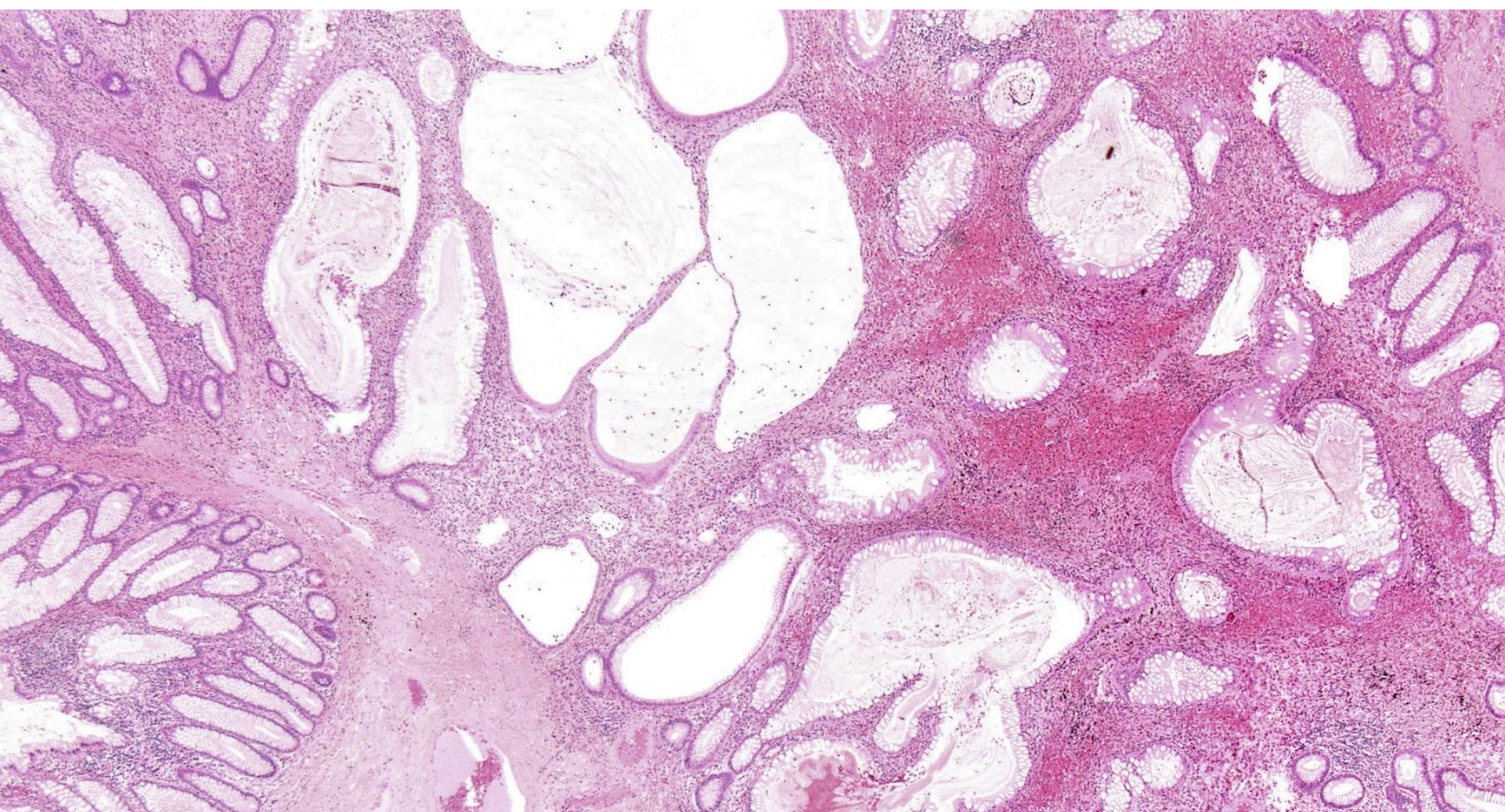




**PSEUDOPÓLIPOS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:  
CORRELACIÓN ENTRE HALLAZGOS MACROSCÓPICOS Y  
MICROSCÓPICOS, CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA E  
IMPLICACIONES CLÍNICAS**

**TESIS DOCTORAL**

Daniel Barranco Castro







**Departamento de Medicina**

**PSEUDOPÓLIPOS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
INFLAMATORIA INTESTINAL: CORRELACIÓN ENTRE HALLAZGOS  
MACROSCÓPICOS Y MICROSCÓPICOS, CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA E  
IMPLICACIONES CLÍNICAS**

**TESIS DOCTORAL**

Daniel Barranco Castro

**Director de la tesis**

Dr. Federico Argüelles Arias

**Tutor de la tesis**

Dr. Jesús Rodríguez Baño

Sevilla, 2023





## Departamento de Medicina

El Dr. Federico Argüelles Arias, Doctor en Medicina y Profesor Contratado Doctor del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, certifica:

Que el presente trabajo de investigación titulado "**Pseudopólipos inflamatorios en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: correlación entre hallazgos macroscópicos y microscópicos, clasificación histológica e implicaciones clínicas**" ha sido desarrollado bajo mi dirección por D. Daniel Barranco Castro, a fin de obtener el grado de Doctor.

El doctorando reúne, a mi juicio, preparación y capacidad investigadora suficiente para su lectura y defensa ante el Tribunal, así como para obtener el mencionado título.

En Sevilla, a 8 de febrero de 2023



## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Federico Argüelles, por confiar en mí durante todos estos años y proponerme este bonito proyecto. Gracias por tu disponibilidad siempre, por tu insistencia y por fomentar en mí el gusto por la investigación.

Al Dr. Jesús Rodríguez Baño, tutor de mi tesis. Gracias por tu accesibilidad en todo momento.

Al Dr. Álvaro Gutiérrez, pilar fundamental de este trabajo, sin el cual no hubiera podido desarrollarse. Te agradezco tu implicación e ilusión desde el principio. Gracias también al Dr. Jesús Machuca por su colaboración en la obtención de imágenes histológicas.

A Antonia Sáez. Gracias por ayudarme en el análisis e interpretación de nuestros resultados. Has conseguido que la estadística me sea un poco más fácil.

A todo el equipo de profesionales que conforman la Unidad de Enfermedad inflamatoria intestinal del HUVVM, entre los que se encuentran la Dra. Luisa Castro, la Dra. Belén Maldonado, además del Dr. Federico Argüelles. Igualmente, gracias también a los compañeros de la Unidad de Endoscopia y al resto del servicio de Aparato Digestivo del HUVVM, habéis sido una gran familia para mí en estos últimos 5 años.

A la Dra. Patricia Cordero, mi tutora durante la residencia. Gracias por apoyarme en la decisión de llevar a cabo esta tesis y por tu comprensión y dedicación durante los 4 años de especialidad.

A Pilar del Pino y Laura Lorenzo, mis compañeras de residencia. Gracias por estar siempre ahí, tanto en los buenos como en los malos momentos.

Por último, y no por ello menos importante, a mis padres, por su cariño y apoyo incondicional durante todos estos años.

## ABREVIATURAS

EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
CU	Colitis Ulcerosa
EC	Enfermedad de Crohn
CI	Colitis indeterminada
TNF- $\alpha$	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
IL	Interleuquina
TGF $\beta$	Factor de Crecimiento Transformador $\beta$
LT	Linfocitos T
IFN- $\gamma$	Interferón Gamma
OR	<i>Odds Ratio</i>
IC	Intervalo de Confianza
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
MEI	Manifestaciones Extraintestinales
PCR	Proteína C Reactiva
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
CF	Calprotectina fecal
UCEIS	<i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i>
CDEIS	<i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i>
SES-CD	<i>Simple endoscopic score for Crohn's disease</i>
TC	Tomografía Computerizada
RM	Resonancia Magnética



5-ASA	Ácido 5-amino-salicílico
IgG	Inmunoglobulina G
CCR	Cáncer colorrectal
CEP	Colangitis Esclerosante Primaria
LST	Lesión de extensión lateral
DAG	Displasia de alto grado
DBG	Displasia de bajo grado
AF	Antecedentes familiares
AP	Antecedentes personales
PPII	Pseudopólipos inflamatorios
HUVM	Hospital Universitario Virgen Macarena
HE	Hematoxilina-Eosina
RIQ	Rango Intercuartílico
DE	Desviación estándar
NBI	<i>Narrow Band Imaging</i>
RR	Riesgo Relativo
HR	<i>Hazard Ratio</i>

# ÍNDICE

I. RESUMEN .....	1
II. INTRODUCCIÓN .....	4
A. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL .....	5
1. Aspectos generales de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	5
2. Epidemiología .....	6
3. Etiopatogenia.....	7
3.1. Genética.....	7
3.2. Microbiota intestinal .....	7
3.3. Papel del sistema inmune en la EII .....	8
3.4. Factores ambientales .....	9
4. Colitis ulcerosa .....	10
4.1. Concepto.....	10
4.2. Clínica.....	10
4.3. Índices de actividad clínica en colitis ulcerosa .....	11
5. Enfermedad de Crohn.....	13
5.1. Concepto.....	13
5.2. Clínica.....	14
5.3. Índices de actividad clínica en enfermedad de Crohn .....	14
6. Diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.....	16
6.1. Clínica.....	17
6.2. Marcadores biológicos .....	17
6.3. Endoscopia.....	19
6.4. Anatomía patológica.....	27
6.5. Pruebas de imagen .....	30
7. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal .....	30
7.1. Aminosalicilatos.....	30
7.2. Corticoides.....	31
7.3. Inmunosupresores.....	31
7.4. Fármacos biológicos .....	33
7.5. Moléculas pequeñas.....	35
8. Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal (CCR) .....	36

B. LESIONES POLIPOIDES COLÓNICAS EN PACIENTES CON EII .....	39
1. Generalidades .....	39
2. Clasificación .....	39
2.1. Pólipos adenomatosos .....	39
2.2. Pólipos serrados .....	40
2.3. Pólipos hamartomatosos.....	41
2.4. Pólipos inflamatorios.....	42
2.5. Lesiones polipoides no epiteliales .....	45
III. JUSTIFICACIÓN .....	46
IV. OBJETIVOS .....	48
V. MATERIAL Y MÉTODOS .....	50
1. Tipo de estudio .....	51
2. Ámbito del estudio .....	51
3. Periodo de estudio.....	51
4. Muestra de estudio.....	51
5. Tamaño muestral.....	52
6. Metodología.....	52
7. Fuente de información .....	55
8. Variables del estudio .....	55
9. Análisis de datos .....	58
10. Aspectos ético-legales .....	59
VI. RESULTADOS.....	60
1. Características de los pacientes.....	61
2. Hallazgos endoscópicos .....	63
3. Análisis histológico.....	65
3.1 Subtipo histológico de PPII y tratamiento frente a la EII .....	68
3.2 Subtipo histológico de PPII y actividad clínica y endoscópica .....	69
4. Actividad clínica basal y 12 meses tras la colonoscopia con resección/biopsias de PPII .....	70
VII. DISCUSIÓN .....	75
1. Población incluida en el estudio .....	77
2. Hallazgos endoscópicos .....	78
3. Análisis histológico.....	79
4. Actividad clínica .....	82

4.1	Evaluación basal y a los 12 meses.....	82
5.	Limitaciones y fortalezas .....	84
VIII.	CONCLUSIONES.....	86
IX.	BIBLIOGRAFÍA .....	88
X.	ACTIVIDADES CIENTÍFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS .....	102
XI.	ANEXOS.....	104

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa.

**Tabla 2.** Índice de Truelove-Witts.

**Tabla 3.** Índice de Mayo.

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

**Tabla 5.** *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI).

**Tabla 6.** Índice de Harvey-Bradshaw.

**Tabla 7.** Escala de preparación intestinal de Boston.

**Tabla 8.** Características endoscópicas diferenciales en la EII.

**Tabla 9.** Índice de Mayo endoscópico para la colitis ulcerosa.

**Tabla 10.** Índice de severidad endoscópica de la colitis ulcerosa (UCEIS).

**Tabla 11.** Índice de severidad endoscópica de la enfermedad de Crohn (CDEIS).

**Tabla 12.** Definiciones del índice endoscópico simple en enfermedad de Crohn (SES-CD).

**Tabla 13.** Cálculo del índice endoscópico simple en enfermedad de Crohn.

**Tabla 14.** Manejo y seguimiento endoscópico de las lesiones colónicas en el cribado de displasia de la EII.

**Tabla 15.** Manejo y seguimiento endoscópico de la displasia invisible en pacientes con EII.

**Tabla 16.** Seguimiento endoscópico tras ausencia de displasia en pacientes con EII.

**Tabla 17.** Variables incluidas en el estudio.

**Tabla 18.** Características según la clasificación de Montreal de los pacientes con CU y EC.

**Tabla 19.** Características demográficas de los pacientes incluidos.

**Tabla 20.** Tratamiento en el momento de realización de la colonoscopia basal de los pacientes incluidos.

**Tabla 21.** Subtipo de pseudopólipo inflamatorio y tratamiento frente a la EII que estaba recibiendo el paciente en el momento de la colonoscopia basal.

**Tabla 22.** Índices de actividad clínica y endoscópica en la colonoscopia basal para cada subtipo de pseudopólipo inflamatorio.

**Tabla 23.** Análisis de la evolución del índice de Mayo basal y al año de la resección/biopsia de los PPII.

**Tabla 24.** Índice de Mayo basal y al año de pacientes con CU o CI y sin cambio de tratamiento en este tiempo.

**Tabla 25.** Índice de Mayo basal y al año de pacientes con CU o CI y cambio de tratamiento en este tiempo.

**Tabla 26.** CDAI e índice de Harvey-Bradshaw basal y al año de los pacientes con EC de los que se disponía de datos en los dos momentos en el tiempo.

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Localización de los pseudopólipos inflamatorios.

**Figura 2.** Descripción macroscópica del pólipo realizada por el endoscopista según su aspecto endoscópico.

**Figura 3.** Subclasificación histológica de los pseudopólipos inflamatorios según el subtipo predominante.

**Figura 4.** Diagrama de cajas y bigotes sobre el índice de Mayo basal y a los doce meses de la colonoscopia con resección/biopsia de PPII de todos los pacientes de los que se tenían datos en los dos momentos en el tiempo.

**Figura 5.** Diagrama de cajas y bigotes sobre el índice de Mayo basal y a los doce meses de la colonoscopia con resección/biopsia de PPII de aquellos pacientes en los que se pudo calcular un índice de Mayo completo.

**Figura 6.** Diagrama de cajas y bigotes sobre el índice de Mayo basal y a los doce meses de la colonoscopia con resección/biopsia de PPII de aquellos pacientes en los que sólo se pudo calcular un índice de Mayo parcial.

## ÍNDICE DE IMÁGENES

**Imagen 1.** Úlceras fibrinadas en sacabocados.

**Imagen 2.** Estenosis en paciente con enfermedad de Crohn colónica.

**Imagen 3.** Fístula colo-cólica en paciente con enfermedad de Crohn.

**Imagen 4.** Colitis ulcerosa activa compatible con índice de Mayo 1.

**Imagen 5.** Colitis ulcerosa activa compatible con índice de Mayo 2.

**Imagen 6.** Colitis ulcerosa activa compatible con índice de Mayo 3.

**Imagen 7.** Pseudopólipos inflamatorios en paciente con colitis ulcerosa.

**Imagen 8.** Visión endoscópica de pólipo CAP-inflamatorio.

**Imagen 9.** Imagen histológica de pseudopólipo verdadero. (HE,2x).

**Imagen 10.** Imagen histológica de pólipo inflamatorio (HE,4x).

**Imagen 11.** Imagen histológica de pseudopólipo postinflamatorio (HE,2x).

**Imagen 12.** Imagen histológica de "CAP-pólipo" inflamatorio (HE,4x).

**Imagen 13.** Visión endoscópica y microscópica (HE,4x) de pseudopólipos verdaderos.

**Imagen 14.** Visión endoscópica y microscópica (HE,4x) de un pólipo inflamatorio.

**Imagen 15.** Visión endoscópica y microscópica de pseudopólipos postinflamatorios (HE,10x).

**Imagen 16.** Visión endoscópica y microscópica de pseudopólipo con componente CAP-pólipo (HE,4x).

**Imagen 17.** Visión endoscópica y microscópica (HE,10x) de pseudopólipo inflamatorio con displasia de bajo grado.



## ÍNDICE DE ANEXOS

**Anexo 1.** Informe de dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación.

**Anexo 2.** Hoja de información para los pacientes y consentimiento informado de participación en el estudio.

**Anexo 3.** Certificado de comunicación oral en el 52 Congreso Anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.

**Anexo 4.** Certificado de comunicación en el LXXXI Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva.



# I. RESUMEN

---

## **Introducción**

Los pseudopólipos inflamatorios (PPII) son lesiones no neoplásicas que aparecen como consecuencia de repetidos ciclos de inflamación y regeneración del epitelio colónico. Existen pocos estudios que analicen este tipo de lesiones, incluyendo sus características endoscópicas y anatomopatológicas.

## **Objetivos**

El objetivo principal de este estudio es conocer el grado de correlación entre la descripción macroscópica y microscópica de los PPII. Como objetivos secundarios se establecieron realizar una clasificación histológica más detallada de estas lesiones y valorar su implicación clínica.

## **Material y métodos**

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y PPII en colonoscopias realizadas entre 2010-2021 en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Se revisaron las muestras histológicas y se realizó una clasificación anatomopatológica de los PPII en pseudopólipos inflamatorios verdaderos, pólipos inflamatorios, pseudopólipos postinflamatorios y pólipos CAP-inflamatorios. Desde el punto de vista macroscópico se clasificó la lesión, según la descripción del endoscopista, en PPII u otra lesión.

Se analizaron variables demográficas, clínicas y endoscópicas presentes en el momento de realización de la colonoscopia y al año.

## **Resultados**

Se incluyeron 77 muestras de PPII pertenecientes a 65 pacientes diferentes, con una edad media de  $45,9 \pm 15,6$  años. Un 64,9% de las exploraciones correspondían a pacientes con colitis ulcerosa (CU), el 31,2% a enfermedad de Crohn y un 3,9% a colitis indeterminada.

La mayoría de los PPII se localizaban en colon izquierdo (42,9%). Histológicamente, el 62,3% eran pólipos inflamatorios, el 19,5% pseudopólipos verdaderos y el 18,2% pseudopólipos postinflamatorios.

En el 72,7% de los casos el endoscopista identificó correctamente la lesión polipoide como PPII, frente a un 27,3% de los casos en los que se describió erróneamente como otra lesión.

Al año de la resección/biopsia de los PPII, los pacientes con CU presentaron una reducción significativa en el índice de Mayo, pasando de una mediana de 1 (RIQ 0-3) a 0 (RIQ 0-1) ( $p = 0,022$ ).

### **Conclusiones**

Los PPII son más frecuentes en la CU, predominantemente en colon izquierdo. El subtipo histológico más frecuente son los pólipos inflamatorios.

En cerca de un tercio de los casos el endoscopista no identifica correctamente estas lesiones, lo que puede tener implicaciones clínicas importantes.

La resección de los PPII podría reducir la actividad inflamatoria en la CU.

Se deben desarrollar estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral y un mayor seguimiento a largo plazo para continuar avanzando en el conocimiento de los PPII en los pacientes con EII.

## **II. INTRODUCCIÓN**

---

## **A. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

### **1. Aspectos generales de la enfermedad inflamatoria intestinal**

Bajo el concepto de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se incluyen una serie de patologías crónicas de etiología parcialmente conocida en las que se produce una respuesta inmune desmesurada, causante de lesiones fundamentalmente a nivel intestinal, variables en extensión y profundidad (1).

Las principales entidades clínicas que integran este grupo son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), cada una de ellas con características clínicas e histopatológicas propias. No obstante, en ocasiones se superponen rasgos de ambas patologías, siendo difícil establecer un diagnóstico definitivo. Se habla en estos casos de colitis indeterminada (CI) (1,2).

Todas sus formas siguen un curso clínico tendente a la cronicidad, con una evolución impredecible, alternando periodos de actividad (brotes) y remisión de la enfermedad.

A pesar de su origen incierto, es conocida su etiología multifactorial, en la que intervienen factores genéticos y ambientales, siendo la teoría más aceptada la activación anormal de linfocitos T en individuos predispuestos genéticamente, sobre los que influyen agentes externos. Entre estos factores extrínsecos destacan el hábito tabáquico, alteraciones de la microbiota intestinal, la lactancia materna, la apendicectomía, infecciones previas o el uso de determinados fármacos.

El diagnóstico de EII puede resultar complejo, al no existir un síntoma patognomónico ni una prueba diagnóstica *gold standard*. Es por ello que el diagnóstico definitivo surge de la suma de datos clínicos, analíticos, endoscópicos, histológicos y de imagen (3).

Se dispone de un amplio arsenal terapéutico frente a la EII, lo que demuestra la complejidad y variabilidad clínica de estas patologías. Su objetivo no debe limitarse a alcanzar la remisión clínica, pues en los últimos años se ha propuesto lograr también la remisión endoscópica e histológica de la enfermedad, lo que se asocia a un mejor pronóstico a largo plazo (4).

## 2. Epidemiología

El debut de la EII sucede con mayor frecuencia entre los 15-30 años, existiendo un segundo pico de incidencia en torno a los 60-80 años. La proporción entre hombres y mujeres es de 1:1 para la CU, siendo la EC ligeramente más frecuente en varones, con una proporción de 1,1-1,8:1 (5).

La incidencia y prevalencia de la CU y EC ha ido aumentando progresivamente desde que fueron descritas por primera vez en 1875 y 1932 respectivamente (6,7). No obstante, este incremento no ha sido uniforme a lo largo del tiempo ni por igual en todas las áreas geográficas.

En los países occidentales, el aumento en la incidencia y prevalencia de EII se produce especialmente a partir de los años 1950, coincidiendo con el mayor desarrollo económico e industrial de este periodo, para finalmente estabilizarse las cifras en la última década. En cambio, en los países en vías de desarrollo, donde previamente los registros de EII eran prácticamente inexistentes, se está produciendo en estos últimos años un incremento de este tipo de patologías, paralelo a la occidentalización de su población (8).

Molodecky et al, en una revisión sistemática publicada en 2012 que incluía 246 estudios llevados a cabo entre 1920 y 2008 en Europa, Asia y Norteamérica, demostraron un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) de la incidencia en el 75% de los estudios sobre EC y el 60% de los estudios sobre CU (9).

Otra revisión más reciente publicada en 2017, en la que se incluyeron 147 estudios de incidencia y prevalencia de CU y EC realizados entre 1990 y 2016, reveló que la mayor prevalencia de EII se daba en Europa (505 casos de CU por cada 100000 habitantes en Noruega y 322 casos de EC por cada 100000 habitantes en Alemania) y Norteamérica. De forma global, la prevalencia de EII superó el 0,3% en Norteamérica, Oceanía y muchos países de Europa. A pesar de ello, el 72,7% de los estudios de EC y el 83,3% de los de CU mostraron una incidencia estable o decreciente de la EII en el mundo occidental (10).



### **3. Etiopatogenia**

La etiopatogenia de la EII, a pesar de no conocerse en profundidad, se explica actualmente como resultado de la interacción entre factores genéticos, agentes externos y la propia microbiota del huésped. Esta serie de interacciones condicionan una respuesta inmune aberrante que altera la homeostasis intestinal, derivando en una inflamación crónica a dicho nivel (11).

#### **3.1. Genética**

Es indudable el papel de la genética como factor predisponente para el desarrollo de EII, siendo un factor de riesgo a considerar la existencia de antecedentes familiares con alguna EII. Esto queda demostrado en varios estudios europeos, donde se estima una concordancia entre gemelos monocigotos del 15-20% para la CU y del 25-50% para la EC (12).

Hasta la fecha se han descrito más de 200 *loci* implicados en el aumento de susceptibilidad de padecer EII, relacionados con la respuesta inmune tanto innata como adquirida, siendo muchos de ellos comunes a otras enfermedades autoinmunes. Aun así estas mutaciones solo explicarían el 7,5% de la varianza de la enfermedad, teniendo una baja capacidad predictiva, por lo que a día de hoy su utilidad clínica es muy limitada (13).

#### **3.2. Microbiota intestinal**

En el intestino humano existen una serie de bacterias que constituyen la flora intestinal, con las que se establece una relación de simbiosis, pues participan en la transformación y síntesis de biomoléculas, facilitan la absorción de nutrientes, impiden la colonización de microorganismos patógenos y contribuyen activamente al desarrollo del sistema inmune (14). En los pacientes con EII se ha visto que existe una disbiosis, es decir, una alteración en la concentración y composición de la microbiota intestinal, con una reducción de la diversidad, menor estabilidad y sobreexpresión de determinadas especies. Este hecho genera un desequilibrio en la relación entre el sistema inmune de la mucosa y la microbiota, promoviendo un estado de inflamación intestinal crónica (15).

### 3.3. Papel del sistema inmune en la EII

En la EII existe una alteración de la respuesta inmune innata y específica.

La primera barrera defensiva de la superficie intestinal la constituye la capa de mucina, compuesta por glicoproteínas de la familia Muc, que son sintetizadas por las células caliciformes. Alteraciones de la mucina influyen en la patogenia de la EII, como lo demuestran ratones modificados genéticamente con deficiencias de MUC2, que desarrollan espontáneamente colitis crónica (16). También forman parte de esta capa mucosa péptidos antimicrobianos como las defensinas, sintetizadas por las células de Paneth, y que se encuentran disminuidas en pacientes con mutaciones del gen NOD2, importante en la patogenia de la EC (17).

Las células del epitelio intestinal constituyen también una barrera física gracias a sus moléculas de adhesión y uniones estrechas. El aumento de la permeabilidad intestinal en la EII se relaciona con una disrupción de las uniones intercelulares y un descenso de la secreción de inmunoglobulina A. Esto permite el paso de antígenos a la lámina propia intestinal que desencadenan y perpetúan la activación del sistema inmune (18). Por otro lado, el epitelio intestinal secreta quimioquinas, que atraen a células inmunes, y citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 6 (IL-6) e IL-23, que amplifican la respuesta inflamatoria (19).

Uno de los eventos iniciales de la inflamación en la EII es la infiltración mucosa por neutrófilos, que liberan moléculas proinflamatorias y citotóxicas (mieloperoxidasa, especies reactivas del oxígeno, lisozima), que alteran la barrera epitelial y causan daño oxidativo tisular, perpetuando la actividad inflamatoria (20).

La presencia de citoquinas lleva a la diferenciación de macrófagos M0 en proinflamatorios (M1) y antiinflamatorios (M2). En condiciones normales, la mayoría se diferencian en M2, liberando citoquinas antiinflamatorias (IL-10, factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF $\beta$ )). En la EII, los macrófagos presentan un aumento de los receptores *toll-like*, que se unen a patrones moleculares asociados a patógenos exógenos, y a través de la vía MAP-Kinasa activan al factor de transcripción NF-kB, promoviendo la síntesis y secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ) (21). Estas moléculas diferencian los linfocitos T (LT) en Th1 y Th2. Los LTh1 son

diferenciados por la IL-22 y liberan altos niveles de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , siendo esta la respuesta predominante en la EC. Los LTh2 son diferenciados por acción del TGF $\beta$  e IL-4 y dan lugar a la producción de IL-5 e IL-13, que es la vía predominante en CU (22).

### 3.4. Factores ambientales

Se han identificado varios factores ambientales que podrían favorecer el desarrollo de EII en un contexto genético predisponente, todos ellos relacionados con un estilo de vida occidental.

El **tabaco** actúa como factor de riesgo en la EC (*Odds ratio* [OR] 1,76; Intervalo de Confianza [IC] 95%, 1,40-2,22), asociándose también a una peor evolución de la enfermedad, con un mayor número de brotes e ingresos hospitalarios, más diarrea y una mayor recurrencia postquirúrgica. En la CU en cambio, el tabaquismo ejerce un efecto protector (OR 0,58; IC 95%, 0,45-0,75), siendo superior el riesgo de CU en pacientes no fumadores y mayor incluso en exfumadores (23).

La **lactancia materna** actúa como factor protector para el desarrollo de EII (OR 0,74, IC 95% 0,66-0,83) (24), al favorecer la inmunotolerancia a antígenos alimentarios y bacterianos y por la transferencia de anticuerpos maternos al niño, lo que modificaría la microbiota de su flora intestinal.

El uso de **antibióticos en la infancia** se ha relacionado con el desarrollo de EC (OR 2,75; IC 95% 1,72-4,38), probablemente por alteración de la microbiota. En la CU el riesgo parece ser menor e incluso inexistente (5).

La toma de **anticonceptivos orales** también se considera factor de riesgo para desarrollar EC (OR 1,49; IC 95% 1,26-1,70) y CU (OR 1,28; IC 95% 1,06-1,54) (25). Aunque una vez establecida la enfermedad no parecen aumentar el número de brotes (26).

La **apendicectomía** parece comportarse como factor protector para la CU (OR 0,307; IC 95% 0,249-0,377) (27). Su implicación como factor de riesgo en la EC es discutido (OR 1,61; IC 95% 1,28-2,02), debido al sesgo que puede suponer el diagnóstico diferencial de apendicitis aguda *versus* debut de EC (28).

## 4. Colitis ulcerosa

### 4.1. Concepto

La CU es un proceso inflamatorio del colon en el que se produce una afectación continua de la mucosa colónica desde el recto, con una extensión proximal variable (1).

Para su caracterización, una de las clasificaciones más utilizadas en la actualidad es la de Montreal, en la que se valora el grado de extensión (E) y la severidad (S) de la clínica (tabla 1) (29).

<b>Extensión (E)</b>	<b>E1:</b> Proctitis ulcerosa: afectación limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea). <b>E2:</b> Colitis izquierda (o colitis distal): afectación del colon izquierdo distal al ángulo esplénico. <b>E3:</b> Colitis extensa/pancolitis: afectación proximal al ángulo esplénico.
<b>Severidad (S)</b>	<b>S0:</b> Colitis en remisión: no hay síntomas de la enfermedad. <b>S1:</b> Colitis leve: cuatro o menos deposiciones diarias con o sin sangre, ausencia de síntomas sistémicos y marcadores de inflamación normales. <b>S2:</b> Colitis moderada: cinco o más deposiciones diarias, con mínimos signos de afectación sistémica. <b>S3:</b> Colitis grave: al menos seis deposiciones diarias y datos de toxicidad sistémica (taquicardia >90lpm, temperatura >37,5°C, hemoglobina <10,5g/mL y VSG >30mm/h).

Tabla 1. Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa (29).

En el 30-40% de los casos de CU la actividad queda limitada al recto, mientras que un 30-35% de los pacientes presenta una colitis izquierda y en el 25% la inflamación supera el ángulo esplénico (1).

### 4.2. Clínica

La CU sigue un curso clínico intermitente, definido como recidivante-remitente, de forma que a los 10 años del diagnóstico, el 50% de los pacientes estará en remisión clínica, el 40% alternará brotes de actividad y remisión y un 10% habrá presentado actividad inflamatoria de forma continuada (30).

Más del 90% de los pacientes con CU van a presentar rectorragia, así como deposiciones diarreicas diurnas y/o nocturnas. Es característico el síndrome rectal, que incluye la presencia de pujos, urgencia defecatoria y tenesmo rectal. El dolor abdominal no suele ser un síntoma predominante y cuando aparece se localiza en hemiabdomen inferior y fosa ilíaca izquierda (31). Las fístulas simples pueden estar presentes en la CU, si bien la existencia de fístulas complejas o recidivantes deben hacer sospechar una EC subyacente (32). Las manifestaciones extraintestinales (artropatía axial o periférica, epiescleritis o eritema nodoso) acompañan al debut en un 10-20% de los casos, y pueden preceder los síntomas intestinales en el 10% de los pacientes (33).

#### **4.3. Índices de actividad clínica en colitis ulcerosa**

Conocer de forma objetiva la intensidad de la clínica y con ello el grado de actividad de la enfermedad es de gran utilidad para valorar la indicación o respuesta a un tratamiento, la vía de administración (tópica, oral o intravenosa) e incluso la necesidad de ingreso hospitalario. Para ello se utilizan los índices de actividad, que pueden tener en cuenta variables clínicas, analíticas y endoscópicas. Estos índices establecen unos puntos de corte, que definen el grado de actividad en remisión, leve, moderada o severa.

En la CU existe por lo general una adecuada correlación entre las manifestaciones clínicas y la severidad de la inflamación colónica, sobre todo en las formas más extensas de la enfermedad. Los más utilizados son la clasificación de Montreal (definida previamente, que incluye el grado de severidad), el índice de Truelove-Witts y el *Mayo Clinic Score*.

El **índice de Truelove-Witts** (34) se basa en variables clínicas y analíticas para definir el grado de severidad y es utilizada ampliamente en la clínica habitual para valorar la necesidad de ingreso hospitalario o corticoterapia intravenosa (31). Se considera brote leve cuando todas las variables se encuentran en la categoría leve, grave cuando todas están en la categoría grave y moderado si hay variables en ambas categorías (tabla 2).

Variable	Actividad leve	Actividad grave
Número de deposiciones	<4	>6
Sangre en las deposiciones	Intermitente	Frecuente
Temperatura (°C)	Normal (afebril)	>37,5°C
Pulso (latidos/minuto)	Normal	>90lpm
Hemoglobina	Normal	<75% del valor normal
VSG (mm/1ª hora)	<30	>30

Tabla 2. Índice de Truelove-Witts (34).

El **índice de Mayo** o *Mayo Clinic Score* (35) considera variables clínicas (número de deposiciones y presencia de sangrado), la evaluación global del médico y el aspecto endoscópico de la mucosa colónica (tabla 3). A cada una de ellas se le otorga una puntuación de 0 a 3, de modo que valores más altos corresponden a una mayor gravedad. Una puntuación total <3 indica remisión de la enfermedad, actividad leve si se obtienen entre 3 y 5 puntos, moderada entre 6 y 10 y grave con una puntuación >10. Existe también un índice de mayo parcial en el que se excluye la valoración endoscópica.

Variable		Puntuación
<b>Frecuencia defecatoria</b>	Normal	0
	1-2 deposiciones al día más de lo habitual	1
	3-4 deposiciones al día más de lo habitual	2
	>4 deposiciones al día más de lo habitual	3
<b>Sangrado rectal</b>	Ninguno	0
	Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones	1
	Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones	2
	Rectorragia sin heces	3
<b>Apariencia endoscópica de la mucosa</b>	Normal o inactiva	0
	Enfermedad leve (eritema, disminución patrón vascular, friabilidad leve)	1
	Enfermedad moderada (eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
	Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceraciones)	3
<b>Valoración médica</b>	Normal	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3

Tabla 3. Índice de Mayo (35).

## 5. Enfermedad de Crohn

### 5.1. Concepto

La EC, a diferencia de la CU, se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Las lesiones que produce siguen una distribución parcheada e implican de forma transmural a la pared del tubo digestivo, lo que explica la aparición de complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos (1).

La clasificación de Montreal se considera el estándar para establecer los diferentes subtipos de EC, teniendo en cuenta la edad al diagnóstico, localización de la enfermedad y conducta evolutiva (tabla 4) (29).

<b>Edad de comienzo</b> ( <i>Age</i> )	A1: comienzo hasta los 16 años inclusive. A2: comienzo entre los 17-40 años. A3: comienzo por encima de los 40 años.
<b>Localización</b> ( <i>Location</i> ) Para definir un segmento como afecto, no basta el eritema, son necesarias aftas al menos.	L1: afecta a íleon distal, incluyendo si se afecta el ciego por continuidad. L2: afecta al 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).
<b>Comportamiento</b> ( <i>Behaviour</i> )	B1: comportamiento ni estenosante ni perforante. B2: comportamiento estenosante. B3: comportamiento perforante (incluye masa abdominal). p: se añade a cualquiera de las anteriores si hay enfermedad perianal.

Tabla 4. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn (29).

La localización suele mantenerse estable a lo largo del curso de la enfermedad, siendo la más frecuente la ileocolónica (40%), seguida de la ileal (30%) y colónica (25%). Un 5% de los pacientes tendrá afectación del tracto superior (1).

En el momento del diagnóstico, el 80% de los pacientes presenta un fenotipo inflamatorio de la EC. Sin embargo, esta cifra se invierte con la evolución de la enfermedad, de forma que a los 20 años del diagnóstico un 56% de los pacientes desarrollará complicaciones fistulizantes y un 30% estenosis (36,37).

## **5.2. Clínica**

Las manifestaciones clínicas de la EC son muy heterogéneas y van a depender de la localización y comportamiento de la enfermedad.

La diarrea crónica (superior a 4-6 semanas) es el síntoma de presentación más frecuente (alrededor del 80%), pudiendo acompañarse de sangre o mucosidad en el 40-50% de los casos, aunque con menor frecuencia que en la CU (38).

El dolor abdominal está presente en el 70% de los pacientes, siendo la localización más frecuente a nivel de fosa ilíaca derecha, lo que puede hacer sospechar una apendicitis aguda en los debuts agudos de la enfermedad (39).

La existencia de síntomas sistémicos como pérdida de peso, astenia, anorexia, fiebre, retraso del crecimiento en niños, junto a síntomas gastrointestinales inespecíficos también debe hacernos sospechar una EC.

La afectación transmural del tracto digestivo es la responsable de la aparición de complicaciones características, como son las fístulas, estenosis y abscesos. Las fístulas perianales están presentes en el 4-10% de los pacientes en el momento del diagnóstico, y a veces constituyen la forma de presentación (40).

Las manifestaciones extraintestinales pueden aparecer antes que la clínica gastrointestinal, siendo las más comunes aquellas que afectan al sistema musculoesquelético, especialmente cuando existe una afectación colónica de la EC (41).

## **5.3. Índices de actividad clínica en enfermedad de Crohn**

Al igual que en la CU, en la EC se dispone de varios índices para valorar de forma objetiva la actividad de la enfermedad. Los más utilizados son el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI por sus siglas en inglés) (42) y el índice de Harvey-



Bradshaw (IHB) (43). El **CDAI** es el índice más utilizado en los ensayos clínicos y considera siete variables clínicas y una analítica, definiendo enfermedad inactiva cuando se obtienen <150 puntos, brote leve (150-220 puntos), moderado (>220 y <450) y grave (>450 puntos) (tabla 5). En la mayoría de ensayos clínicos se considera respuesta al tratamiento cuando se produce una disminución  $\geq 100$  puntos del CDAI. El **IHB** puntúa cinco variables clínicas y por su sencillez es el más utilizado en la valoración clínica de pacientes hospitalizados. En este caso se considera actividad leve una puntuación <6, moderada entre 6 y 12 y grave cuando es >12, estableciéndose el punto de corte para la remisión en una puntuación <4 (tabla 6).

Ítems/día	Días 1 2 3 4 5 6 7 Suma x Factor = Subtotal
Nº de heces muy blandas o líquidas	2
Dolor abdominal 0 = No; 1 = Leve; 2 = Moderado; 3 = Grave	5
Estado general 0 = Bueno; 1 = Regular; 2 = Malo; 3 = Muy malo; 4 = Terrible	7
Número de manifestaciones clínicas: - Artritis/artralgia - Iritis/uveítis - Eritema Nodoso/Pioderma/Aftas - Fisura anal/fístula/absceso - Otras fístulas - Fiebre > 38,5°C en la última semana	20
Toma de antidiarreicos (0 = No; 1 = Sí)	30
Masa abdominal (0 = No; 2 = Dudosa; 5 = Sí)	10
Hematocrito - Hombres 47% - valor actual - Mujeres 42% - valor actual	6
Peso corporal (1- peso actual / peso estándar) / 100	1
Total CDAI =	

Tabla 5. *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (42).

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Estado general</b>	Muy bueno	0
	Bueno	1
	Regular	2
	Malo	3
	Pésimo	4
<b>Dolor abdominal</b>	No	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Severo	3
<b>Número de deposiciones líquidas</b>	1 punto por cada deposición líquida el día anterior	-
<b>Masa abdominal</b>	No	0
	Dudosa	1
	Definida	2
	Definida y dolorosa	3
<b>Complicaciones</b>	Artralgia	1 punto por cada complicación
	Uveítis	
	Eritema nodoso	
	Aftas	
	Pioderma gangrenoso	
	Fisura anal	
	Nueva fístula	
	Absceso	
<b>Total =</b>		

Tabla 6. Índice de Harvey-Bradshaw (43).

## 6. Diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal

No existe una prueba de referencia para el diagnóstico definitivo de CU o EC, sino que este se basa en una combinación de datos clínicos, biológicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos. Además de para el diagnóstico inicial, estos marcadores y pruebas complementarias sirven para monitorizar la actividad de la enfermedad, y así poder establecer la estrategia terapéutica más adecuada (3).

## 6.1. Clínica

En la EII no existe un síntoma patognomónico y la clínica puede solaparse con un gran número de entidades, por lo que es fundamental una buena anamnesis y descartar otras patologías antes de establecer el diagnóstico de EII. La sintomatología típica y formas de presentación más frecuentes de la CU y la EC se han descrito anteriormente en el apartado correspondiente.

Las **manifestaciones extraintestinales** (MEI) de la EII son procesos inflamatorios localizados fuera del tubo digestivo mediados por la misma respuesta inmunológica anormal intestinal, o por mecanismos independientes pero iniciados o perpetuados por la inflamación intestinal. Hasta un 50% de los pacientes con EII presentan MEI a lo largo de su vida, pudiendo aparecer incluso antes que la clínica digestiva. Estas manifestaciones son fundamentalmente reumatológicas (espondiloartritis), oftalmológicas (uveítis, epiescleritis) o dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet); aunque también existen otras menos frecuentes a nivel hepático (colangitis esclerosante primaria), renal, pulmonar o neurológico. De forma global, las espondiloartritis constituyen la MEI más frecuente, afectando hasta a una tercera parte de los pacientes con EII. La mayoría de MEI siguen un curso paralelo a la actividad intestinal de la EII, exceptuando la espondilitis anquilosante y la uveítis, y no siendo totalmente claro en el pioderma gangrenoso y la colangitis esclerosante primaria. Su abordaje terapéutico requiere un enfoque multidisciplinar, y tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, pudiendo incluso poner en riesgo sus vidas (41).

## 6.2. Marcadores biológicos

Dado que los datos clínicos son muy inespecíficos en el momento del diagnóstico, el uso de marcadores biológicos nos va a permitir diferenciar pacientes con patología funcional de aquellos con enfermedad orgánica mediante determinaciones no invasivas.

### a) **Proteína C reactiva (PCR)**

Es una proteína de síntesis hepática cuya producción aumenta precozmente ante procesos inflamatorios en los que están implicados la IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Tiene una vida

media corta, de unas 19 horas, por lo que también disminuye rápidamente tras la respuesta al tratamiento. Su valor en condiciones normales es  $<1\text{mg/L}$  y su concentración se relaciona con la gravedad del proceso subyacente. Estas características y lo fácil y barata que resulta su determinación la han convertido en un biomarcador muy útil en la práctica clínica diaria (44).

Se ha descrito un mayor incremento de la PCR en la EC en comparación con la CU, así como una mejor correlación con la estimación de la actividad, probablemente debida a una mayor expresión de IL-6 y a la afectación transmural de la EC. Presenta una sensibilidad y especificidad superiores al 80%, sin embargo su carácter inespecífico al elevarse por muchas otras situaciones clínicas, limita su uso para el diagnóstico inicial de EII. El descenso de los niveles de PCR tras un tratamiento determinado se considera un buen marcador de respuesta terapéutica, de igual modo que una elevación mantenida indicaría que no se está controlando la actividad inflamatoria (45).

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

Es la velocidad a la que los hematíes sedimentan en tubo capilar, que aumenta ante la presencia de reactantes de fase aguda. Tiene una vida media larga, lo que limita su utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Además es un marcador muy inespecífico, pues sus valores se alteran con la edad avanzada, la presencia de anemia, el consumo de tabaco o el uso de algunos fármacos, como los salicilatos (46).

Los niveles de VSG son similares en CU y EC y existe una correlación directa con la actividad inflamatoria, aunque disminuye en las formas distales de CU y EC ileal (44).

#### **c) Calprotectina fecal (CF)**

La CF es una proteína citoplasmática de los neutrófilos que se cuantifica mediante test ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) de una muestra fecal (47). Los biomarcadores fecales se caracterizan por tener una mayor especificidad para la detección de patologías digestivas orgánicas, ya que estas cursan con una marcada eliminación de leucocitos a través de las heces. En concreto, la CF tiene una sensibilidad

del 89% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de EII, con un elevado valor predictivo negativo (48).

Los niveles de CF son directamente proporcionales al grado de actividad inflamatoria intestinal en CU y EC y se ha comprobado que tienen una buena correlación con las lesiones mucosas colónicas, incluso a nivel histológico, pudiendo llegar a sustituir la revisión endoscópica en determinadas situaciones mediante la monitorización de sus niveles (49). Únicamente parece existir una menor correlación con la actividad endoscópica localizada en intestino delgado. Se ha establecido como punto de corte de la normalidad valores de CF inferiores a 50µg/g, aunque algunos autores elevan esta cifra hasta los 100µg/g (50).

Entre las ventajas de la CF destaca su estabilidad en heces a temperatura ambiente durante períodos de hasta una semana, así como la sencillez y bajo coste de su cuantificación. Como inconvenientes, es importante tener en cuenta la existencia de factores que pueden alterar su concentración en heces, como otras patologías intestinales o sistémicas (gastroenteritis infecciosa, cirrosis hepática...), las edades extremo o determinados fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos o los inhibidores de la bomba de protones (51).

Uno de los puntos fuertes de la CF es su capacidad para predecir la recidiva en la EII, puesto que niveles elevados en fase de remisión se asocian a un mayor riesgo de recidiva clínica, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 83% (52).

También se ha demostrado que la normalización de las cifras de CF tras un determinado tratamiento predice la curación endoscópica, confirmando su utilidad para valorar la respuesta al tratamiento médico (53).

Por todo ello, la CF se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica en la práctica clínica diaria de la EII.

### **6.3. Endoscopia**

Los estudios endoscópicos son un pilar fundamental para el manejo de la EII. Además del diagnóstico inicial, la endoscopia permite definir la extensión y actividad de

la enfermedad, monitorizar la respuesta al tratamiento, detectar displasia y llevar a cabo actuaciones terapéuticas frente a complicaciones como hemorragias o estenosis.

La técnica endoscópica de elección para el diagnóstico de EII es la ileocolonoscopía con toma de biopsias. Para realizar una colonoscopia de calidad se recomienda un tiempo mínimo de retirada durante la exploración de 6 minutos, además de una buena preparación catártica. Para ello existen varias escalas, siendo una de las más utilizadas la escala de preparación intestinal de Boston (tabla 7) (54). Esta divide el colon en tres segmentos (colon izquierdo, transverso y derecho), y cada uno de ellos recibe una puntuación de 0-3 en función del grado de limpieza:

- 0 (inadecuada): segmento de colon no preparado con mucosa no visualizada debido a heces sólidas que no se pueden eliminar.
- 1 (pobre): mucosa del segmento de colon visualizada parcialmente por heces residuales o restos líquidos opacos.
- 2 (buena): escasa cantidad de líquido opaco o fragmentos pequeños de heces pero que permiten una buena visualización mucosa.
- 3 (excelente): buena visualización de toda la mucosa colónica, sin restos líquidos ni heces.

	Colon derecho	Colon transverso	Colon izquierdo	Global
Grado de limpieza para cada segmento	0-3	0-3	0-3	0-9

Tabla 7. Escala de preparación intestinal de Boston (54).

Para asegurar la calidad de una exploración endoscópica, el grado de preparación requiere una puntuación global en la escala de Boston  $\geq 6$ , con un valor  $\geq 2$  en cada uno de los segmentos explorados.

A pesar de no existir lesiones patognomónicas de CU ni de EC, sí se pueden definir ciertos patrones endoscópicos típicos de alguna de estas dos entidades, que pueden orientar a la hora de establecer un diagnóstico.

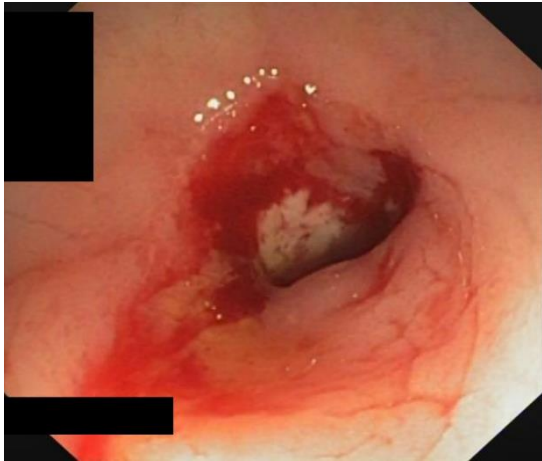
La CU se caracteriza por una afectación mucosa concéntrica y confluyente, que se inicia en recto y se extiende proximalmente de forma difusa, delimitando por lo general de manera clara y abrupta su intercambio con la mucosa sana. Es importante definir la extensión de la afectación, para catalogar el cuadro como proctitis, colitis izquierda, colitis extensa o pancolitis (55). Aunque la afectación ileal es típica de la EC, en el 20% de los pacientes con pancolitis puede existir una ileítis por reflujo o *backwash*, que se asocia a un peor pronóstico (56).

La pérdida del patrón vascular normal es la lesión que aparece más precozmente en la CU, seguida del eritema debido al aumento del flujo sanguíneo local. Conforme aumenta la actividad inflamatoria surge un edema mucoso, que confiere un aspecto granular fino “como en papel de lija”. La mucosa se vuelve muy friable al roce del endoscopio y pueden aparecer úlceras con exudados, rodeadas siempre de mucosa inflamada (57).

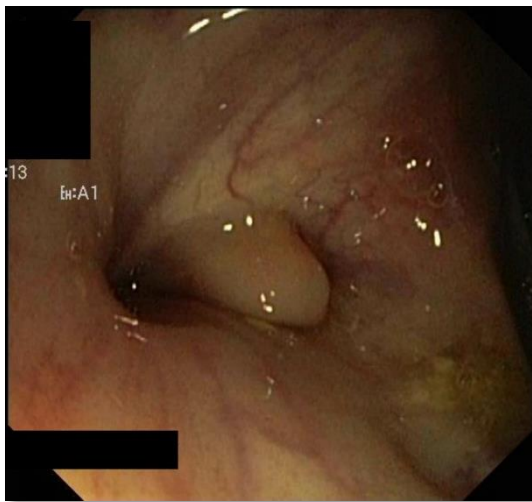
Lo más característico de la EC es la distribución parcheada de las lesiones, intercalando con áreas de mucosa libres de enfermedad (*skip areas*) (imagen 1). Por lo general respeta el recto y la actividad es más intensa en ciego y colon derecho. La lesión inicial es la úlcera aftoide, rodeada por un halo hiperémico. Posteriormente aparecen úlceras lineales serpiginosas profundas, que al intercalarse con islotes de mucosa normal, confieren un aspecto en empedrado típico (*cobblestone*). Dada su afectación transmural, no es infrecuente la presencia de estenosis (imagen 2) y orificios fistulosos (imagen 3). Es importante una exhaustiva exploración del área perianal, para descartar lesiones indicadoras de EC a este nivel, como fisuras o fístulas (57).



**Imagen 1.** Úlceras fibrinadas en sacabocados entre áreas de mucosa respetada en un paciente con enfermedad de Crohn ileocolónica. Fuente: HUVM.



**Imagen 2.** Estenosis en paciente con enfermedad de Crohn colónica. Fuente: HUVM.



**Imagen 3.** Fístula colo-cólica en paciente con enfermedad de Crohn. Fuente: HUVM.

En pacientes con sospecha de EC y clínica digestiva alta hay que valorar la realización de gastroscopia para despistaje lesional. Del mismo modo, cuando se sospecha afectación de intestino proximal con ileocolonoscopia negativa y sin síntomas obstructivos, se debe considerar el estudio mediante cápsula endoscópica.

Los pseudopólipos inflamatorios son lesiones polipoides secundarias a episodios repetidos de inflamación mucosa. Pueden presentarse indistintamente en ambas patologías, pero se ha descrito una mayor prevalencia en los pacientes con CU (58).



En la siguiente tabla se recogen las principales características endoscópicas diferenciales entre CU y EC.

<b>Endoscopia</b>	<b>Colitis ulcerosa</b>	<b>Enfermedad de Crohn</b>
Localización	Colon izquierdo > Derecho	Colon derecho > Izquierdo
Recto	Afectado	Respetado
Íleon	Respetado salvo ileítis por reflujo	Afectado
Distribución de las lesiones	Continua	Parcheada
Aspecto de mucosa afectada	Granular	En empedrado
Úlceras	Superficiales, rodeadas de mucosa afectada	Profundas, rodeadas de mucosa normal
Friabilidad	Marcada	Escasa
Fístulas	No	Sí
Estenosis	Ocasionales	Frecuentes
Pseudopólipos inflamatorios	Frecuentes	Menos frecuentes

Tabla 8. Características endoscópicas diferenciales en la EII. Adaptado de Castro Alvariño J. Diagnóstico endoscópico en enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gomollón García F, Hinojosa del Val J, Gassull Duró MÀ, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4ª. Madrid: Ergon; 2019. p. 121-39.

### **6.3.1. Índices de actividad endoscópica en enfermedad inflamatoria intestinal**

Clásicamente, el objetivo principal del tratamiento de la EII ha sido lograr el control de los síntomas, para lo que se han utilizado como referencia los índices de actividad clínica. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado la importancia de alcanzar también la curación mucosa para conseguir un buen control de la enfermedad, con lo que se ha hecho necesaria la utilización de índices de actividad endoscópica (4).

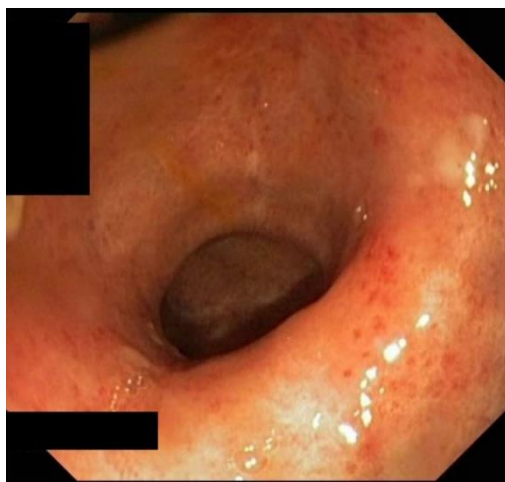
En el caso de la CU, uno de los más utilizados por su sencillez es el **índice de Mayo endoscópico** (tabla 9), que valora el patrón vascular, la friabilidad y la presencia de eritema y erosiones, otorgando una puntuación de 0-3, siendo 0 una mucosa de aspecto endoscópico normal y 3 enfermedad severa (35) (imágenes 4-6). A pesar de su amplio uso en investigación y en la práctica clínica habitual, nunca ha sido validado en ningún estudio.

Hallazgos endoscópicos	Puntuación
Normal o enfermedad inactiva	0
Enfermedad leve: eritema, pérdida de patrón vascular, friabilidad leve	1
Enfermedad moderada: eritema marcado, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones	2
Enfermedad severa: sangrado espontáneo, úlceras	3

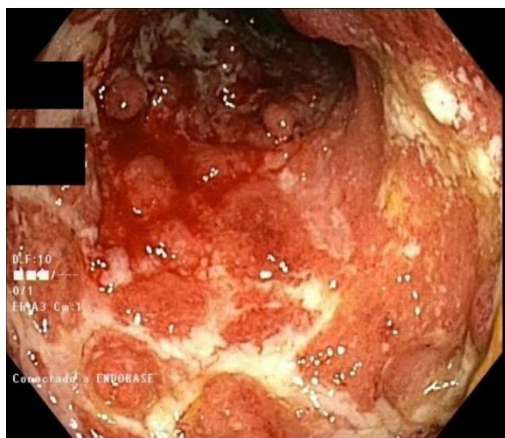
Tabla 9. Índice de Mayo endoscópico para la colitis ulcerosa (35).



**Imagen 4.** Mucosa colónica con pérdida de patrón vascular y eritema, compatible con índice de Mayo 1 en paciente con colitis ulcerosa. Fuente: HUVM.



**Imagen 5.** Mucosa colónica con ausencia de patrón vascular, eritema marcado y erosiones, compatible con índice de Mayo 2 en un paciente con colitis ulcerosa. Fuente: HUVM.



**Imagen 6.** Mucosa colónica con presencia de úlceras fibrinadas, eritema generalizado, friabilidad mucosa y sangrado espontáneo, compatible con un índice de Mayo 3 en un paciente con colitis ulcerosa. Fuente: HUVM.

En 2012, Travis et al desarrollaron el **índice de severidad endoscópica de la colitis ulcerosa (UCEIS)** por sus siglas en inglés), para valorar con precisión la severidad endoscópica de la CU. Este índice tiene en cuenta el patrón vascular, la existencia de sangrado y la presencia de erosiones o úlceras, dando una mayor puntuación a cada uno de estos parámetros ante hallazgos más graves (tabla 10) (59). Se trata de un índice validado, con una alta correlación con la escala analógica visual de gravedad (Kappa de 0,93) y con el índice de Mayo endoscópico, presentando una correlación interobservador Kappa de 0,50. Además se ha comprobado una fuerte correlación entre la puntuación UCEIS y los síntomas informados por el paciente (60).

Hallazgo endoscópico	Puntuación	Descripción
Patrón vascular	Normal (1) Disminuido (2) Ausente (3)	Patrón vascular normal Borramiento irregular Borramiento completo
Sangrado	Ausente (1) Mucoso (2) Luminal leve (3) Luminal moderado o severo (4)	No sangre visible Restos de sangre coagulada que se lavan Algo de sangre líquida libre en la luz Sangre franca o sangre rezumando
Erosiones y úlceras	Ausencia (1) Erosiones (2) Úlceras superficiales (3) Úlceras profundas (4)	No erosiones ni úlceras Defectos de continuidad $\leq 5$ mm Úlceras superficiales $> 5$ mm de borde plano Úlceras profundas de bordes sobreelevados

Tabla 10. Índice de severidad endoscópica de la colitis ulcerosa (UCEIS) (59).

Para la EC se dispone del **índice de severidad endoscópica de la EC (CDEIS)** (61), un índice validado que considera la presencia de úlceras superficiales o profundas, la extensión del área afectada y la superficie ulcerada en 5 segmentos intestinales (íleon, colon ascendente, colon transversal, colon descendente y recto). La suma obtenida se divide entre el número de segmentos valorados, por lo que puede utilizarse en exploraciones incompletas. La presencia de estenosis, ulcerada o no, aumenta la puntuación final (tabla 11).

	Recto	Colon izquierdo	Colon transverso	Colon derecho	Íleon		
Úlceras profundas (12 puntos en cada casilla si presentes, 0 si no)						Suma =	Total 1
Úlceras superficiales (6 puntos en cada casilla si presentes, 0 si no)						Suma =	Total 2
Longitud afectada en cada segmento explorado (cm)						Suma =	Total 3
Superficie ulcerada en cada segmento explorado (cm)						Suma =	Total 4

Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 = Total A

Número de segmentos total o parcialmente explorados = n

Total A/n = Total B

Añadir 3 puntos si existen estenosis ulceradas, 0 si no = C

Añadir 3 puntos si existen estenosis no ulceradas, 0 si no = D

CDEIS = Total B + C + D

Tabla 11. Índice de severidad endoscópica de la enfermedad de Crohn (CDEIS) (61).

Dada la complejidad del CDEIS en la práctica diaria, se ha desarrollado otro índice más sencillo para la EC, el **índice endoscópico simple en EC (SES-CD)** (tablas 12 y 13). En sus estudios de validación se apreció una fuerte correlación con el CDEIS ( $r = 0,920$ ), así como con la clínica y los niveles séricos de PCR de los pacientes (62).

Variable	0	1	2	3
Tamaño úlceras	Ninguna	Úlceras aftoides <0,5cm	Úlceras grandes (0,5-2cm)	Úlceras muy grandes (>2cm)
Superficie ulcerada	Ninguna	<10%	10-30%	>30%
Superficie afectada	Ninguna	<50%	50-75%	>75%
Estenosis	Ninguna	Única franqueable	Múltiple franqueable	Infranqueable

Tabla 12. Definiciones del índice endoscópico simple en EC (SES-CD) (62).

	Recto	Colon izquierdo	Colon transversal	Colon derecho	Íleon	Total
Presencia y tamaño de úlceras (0-3)						
Extensión de superficie ulcerada (0-3)						
Extensión de superficie afectada (0-3)						
Presencia y tipo de estenosis (0-3)						
Total =						

Tabla 13. Cálculo del índice endoscópico simple en enfermedad de Crohn (SES-CD).

#### 6.4. Anatomía patológica

Para completar el diagnóstico se requieren muestras histológicas que confirmen el tipo de afectación anatomopatológica. Se recomiendan al menos dos biopsias de las áreas afectadas, junto a muestras de cada segmento colónico y de íleon terminal, aunque la mucosa intestinal presente un aspecto endoscópico normal, para descartar afectación microscópica. En los casos de colitis aguda severa, se realizará únicamente una rectosigmoidoscopia con toma de biopsias, para evitar yatrogenia (3).

El estudio histológico tiene la finalidad de confirmar el diagnóstico de EII, distinguiendo CU de EC, la detección de displasia, descartar otras patologías y valorar la extensión e intensidad de las lesiones (63).

La CU es un proceso inflamatorio limitado a la mucosa. A nivel histológico se han identificado cuatro rasgos fundamentales:

- Distorsión de la arquitectura críptica: las criptas dejan de ser perpendiculares a la *muscularis mucosae*, quedando acortadas, ramificadas y con mayor separación entre ellas a nivel de la lámina propia. La mucosa presenta un aspecto engrosado y villiforme en su superficie (64).
- Infiltrado inflamatorio de predominio linfoplasmocitario de distribución difusa, con una densidad similar en todas las biopsias de áreas afectadas y que no se extiende más allá de la mucosa. En la fase quiescente, el infiltrado inflamatorio suele incluir eosinófilos y mastocitos. Es característica la plasmocitosis basal, concepto que describe a los plasmocitos distribuidos en banda sobre la lámina propia, separando los fondos de las criptas de la *muscularis mucosae*. Este hallazgo es un cambio morfológico precoz que permite diferenciar EII de colitis agudas autolimitadas (65) y se considera predictor de recaída clínica (66).
- En fases de actividad se produce un infiltrado neutrofilico en el epitelio críptico (criptitis) y en las luces glandulares, formando microabscesos crípticos, que están implicados en la génesis de úlceras y pólipos inflamatorios al romperse y liberar su contenido en la lámina propia y submucosa, produciendo el desprendimiento de la mucosa.
- Alteraciones epiteliales: aplanamiento, erosiones y úlceras del epitelio de superficie, disminución de la mucosecreción secundario a la pérdida de células caliciformes y reducción del contenido mucoide, y cambios metaplásicos como la aparición de células de Paneth en colon izquierdo (67).

Los pseudopólipos inflamatorios son lesiones de naturaleza inflamatoria no neoplásica, que aparecen como consecuencia de los repetidos ciclos de inflamación y regeneración del epitelio ulcerado, siendo más frecuentes, aunque no exclusivos, de la CU. Sus características histológicas se tratarán más adelante en el apartado correspondiente.

La afectación transmural típica de la EC es complicada de valorar en las biopsias tomadas por endoscopia, que contienen fundamentalmente fragmentos de mucosa. En estas, lo más característico es la inflamación focal o parcheada en biopsias de la misma localización e incluso dentro de un mismo fragmento. No obstante este rasgo no es valorable en pacientes que ya han iniciado tratamiento, puesto que una CU tratada puede tener también esta afectación parcheada (64).

El infiltrado inflamatorio tiene un predominio linfoplasmocitario, con presencia de agregados y folículos linfoides localizados sobre todo en submucosa y en el límite externo de la muscular propia, constituyendo lo que se conoce como “rosario de Crohn”. La enfermedad activa muestra un infiltrado de neutrófilos mezclados con el infiltrado mononuclear o aislado en la lámina propia de la mucosa. También se puede presentar como criptitis focal sin pérdida de la mucosecreción ni lesión en las criptas vecinas. En las formas crónicas puede encontrarse metaplasia de las células de Paneth y pseudopilórica, siendo más común esta última a nivel de intestino delgado. Son características las úlceras fisurantes profundas, tapizadas por tejido de granulación y que se extienden atravesando la pared colónica, con mucosa adyacente indemne (68).

Se produce también un engrosamiento parietal secundario a la fibrosis, hipertrofia de la *muscularis mucosae*, muscularización de la submucosa e hipertrofia de los plexos nerviosos.

Un hallazgo que facilita el diagnóstico de EC es la existencia de granulomas no caseificantes. Estos son colecciones de al menos 5 histiocitos o macrófagos epitelioides agrupados, que pueden estar acompañados de otras células inflamatorias, pero sin necrosis. Las células gigantes multinucleadas no son características y solo aquellos granulomas de la lámina propia no asociados con daño activo del epitelio críptico pueden ser considerados propios de la EC (65).

A pesar de todos estos rasgos característicos de una y otra entidad, no existe un consenso sobre cuántos de ellos deben estar presentes para poder establecer un diagnóstico firme a través de muestras endoscópicas (3).

## 6.5. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen seccionales (ecografía, tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM)) se han convertido en los últimos años en un elemento básico para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EII, sobre todo en la EC, donde permiten detectar actividad inflamatoria y con ello determinar la extensión de la enfermedad, monitorizar la respuesta a tratamientos y subclasificar la EC según su patrón de comportamiento. En la CU su papel queda relegado al diagnóstico de complicaciones o cuando no es posible realizar estudios endoscópicos (39).

La **entero-TC** presenta una sensibilidad del 67-95% y una especificidad del 70-90% para detectar actividad inflamatoria intestinal (69). La **entero-RM** maneja cifras muy similares, pero la ausencia de radiaciones ionizantes ha hecho que se convierta en la técnica radiológica de elección para el estudio de la EC. Se consideran signos radiológicos de actividad la estratificación de la pared intestinal, un engrosamiento parietal superior a 3mm, un realce de la mucosa mayor al de otros segmentos contiguos, la ingurgitación de los vasos mesentéricos del asa afectada (signo del peine), la estriación de la grasa adyacente y la presencia de fístulas, abscesos o líquido libre (70).

La **ecografía**, pese a su menor calidad de imagen, es una prueba accesible, bien tolerada, de bajo coste y que no utiliza radiaciones ionizantes. Aunque sea operador-dependiente, algunos estudios han obtenido buenos valores de correlación en la evaluación de parámetros ecográficos de actividad inflamatoria entre radiólogos (71).

En la enfermedad perianal también tienen un papel relevante la **RM pélvica y la ecografía endoanal**, evaluando la extensión y complejidad de las fístulas (72).

## 7. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

### 7.1. Aminosalicilatos

Grupo de fármacos que incluyen en su estructura al ácido 5-amino-salicílico (5-ASA, también denominado mesalazina), que ejerce una acción antiinflamatoria a nivel intestinal. La sulfasalazina está formada por una molécula de 5-ASA unida a otra de sulfapiridina, que actúa de transportador y presenta algunos efectos adversos (73).



Múltiples estudios han demostrado su eficacia en la inducción y mantenimiento de CU. Marshall et al llevaron a cabo un metaanálisis de 38 estudios, demostrando la superioridad de los 5-ASA rectales frente a placebo para lograr la remisión clínica y endoscópica de pacientes con CU leve a moderada (74). En la proctitis leve-moderada se recomiendan 5-ASA rectales a dosis de 1g/día como tratamiento de primera línea, siendo más efectivos que los 5-ASA orales. Cuando la extensión es mayor a una proctitis, se recomienda tratamiento con 5-ASA oral a dosis  $\geq 2,4$ g/día y rectal en forma de espuma o enema. Como tratamiento de mantenimiento están indicados los 5-ASA rectales en CU distal y orales a dosis  $\geq 2$ g/día si la extensión es mayor a una proctitis (75).

No se recomienda su uso en EC, al no haber demostrado beneficio respecto a placebo (76).

## **7.2. Corticoides**

Los corticoides son potentes agentes antiinflamatorios que modulan la expresión de genes pro y antiinflamatorios e inhiben la inflamación a través de receptores de membrana y segundos mensajeros (77).

No se utilizan como tratamiento de mantenimiento y su principal indicación es la inducción de la remisión del brote moderado y severo de EC y CU intolerante o refractario a salicilatos (76,78). La dosis de referencia es de 1mg/kg/día de prednisona, aunque dosis mayores a 60mg no son más eficaces y sí tienen más efectos adversos (79).

## **7.3. Inmunosupresores**

### **a) Tiopurinas**

La 6-mercaptopurina y su profármaco la azatioprina son antagonistas de las purinas, que tienen un efecto antiproliferativo y regulatorio de la respuesta inmune al inhibir la síntesis de ribonucleótidos de purinas (80).

Están indicadas en el mantenimiento de la remisión de pacientes con CU y EC corticodependiente, mantenimiento de la remisión tras brote grave de CU controlado

con ciclosporina, reducción de la inmunogenicidad de los anti-TNF, prevención de la recurrencia postquirúrgica en la EC y enfermedad perianal. Las dosis recomendadas de 6-mercaptopurina son 1-1,5mg/kg/día y las de azatioprina 2-2,5mg/kg/día (81).

### **b) Metotrexato**

Es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, bloqueando de este modo la síntesis de ADN y con ello la proliferación celular, especialmente de linfocitos (82).

Sus indicaciones se relegan principalmente a la inducción de la remisión de EC corticorrefractaria o corticodependiente y la disminución de la inmunogenicidad de fármacos anti-TNF. Los estudios en CU ofrecen resultados discordantes, por lo que no existen suficientes datos para recomendar su uso en CU. La dosis recomendada para la fase de inducción es de 25mg/semana vía subcutánea durante 16 semanas, dejando como mantenimiento dosis de 15mg/semana subcutáneo (83).

### **c) Inhibidores de la calcineurina**

Ciclosporina y tacrolimus inhiben la calcineurina citoplasmática, bloqueando de este modo la activación del factor nuclear de células T activadas. Así interrumpen la transducción en LT, inhibiendo su activación y proliferación y disminuyendo la producción de interleucinas,  $TNF-\alpha$  e  $IFN-\gamma$  (84).

La **ciclosporina** intravenosa a dosis de 2-4mg/kg/día es útil en la inducción de la CU corticorrefractaria, especialmente en pacientes naïve a tiopurinas. Debido a su toxicidad y pérdida de eficacia a largo plazo, se debe discontinuar su uso en los primeros 3-6 meses, dejando como tratamiento de mantenimiento una tiopurina (78).

**Tacrolimus** oral parece eficaz en inducir respuesta en el brote grave de CU, incluso corticorrefractario, pero la evidencia disponible es limitada (78).

Los inhibidores de la calcineurina tienen una utilidad limitada en la EC, por lo que las guías actualmente no recomiendan su uso en EC luminal, aunque no lo descartan en casos seleccionados de EC perianal (39).

#### **7.4. Fármacos biológicos**

La Organización Mundial de la Salud define un fármaco biológico como aquél “obtenido”, “sintetizado” o “extraído” a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, que requiere para su caracterización y determinación de calidad de ensayos fisicoquímicos y biológicos, así como el control de un proceso de producción.

Entre ellos se encuentran fármacos inhibidores de citoquinas proinflamatorias como los anti-TNF, inhibidores de moléculas de adhesión específica, como los anti-integrinas, e inhibidores selectivos de interleuquinas.

##### **a) Anti-TNF**

Los fármacos anti-TNF aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos hasta la fecha como tratamiento de la CU y EC moderada-severa refractaria al tratamiento con corticoides y/o inmunomoduladores son infliximab y adalimumab. En la EC también se aprobaron para enfermedad fistulizante compleja. Golimumab está aprobado para CU moderada-severa resistente a tratamientos convencionales.

##### **▪ Infliximab**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por una región constante de Inmunoglobulina G (IgG) 1 humana y regiones variables de origen murino. Actúa uniéndose a las moléculas de TNF- $\alpha$ , neutralizando su acción (85).

El estudio ACCENT-1 demostró su eficacia en la EC luminal (86) y el estudio ACCENT-2 (87) en la EC fistulizante. Los ensayos clínicos ACT-1 y ACT-2 demostraron su eficacia frente a placebo en la inducción y mantenimiento de CU refractaria a fármacos convencionales (88). Se administra vía intravenosa a dosis de 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 para la inducción, y posteriormente cada 8 semanas como mantenimiento.

##### **▪ Adalimumab**

Es una inmunoglobulina recombinante humana IgG1 que se une específicamente al TNF- $\alpha$ , bloqueando su efecto.

Los ensayos CLASSIC-1 y CLASSIC-2 mostraron su eficacia frente a placebo para inducción y mantenimiento de remisión en pacientes con EC moderada-grave naïve a anti-TNF (89,90), y los ensayos ULTRA-1 y ULTRA-2 hicieron lo mismo en CU (91,92). Su posología en fase de inducción es de 160mg en semana 0 y 80mg en semana 2, con un mantenimiento de 40mg cada 2 semanas, siempre vía subcutánea.

- **Golimumab**

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra un epítipo de la molécula de TNF- $\alpha$ , inhibiendo su acción (93).

Los estudios PURSUIT-SC y PURSUIT *Maintenance* demostraron su efectividad frente a placebo para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con CU moderada-grave (94,95). Es de administración subcutánea, siendo la pauta de inducción 200mg en semana 0 y 100mg en semana 2, con un mantenimiento cada 4 semanas con dosis de 100mg (si  $\geq 80$ kg) o 50mg (si  $< 80$ kg).

## **b) Anti-integrinas**

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 dirigido frente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , presente en la superficie de los linfocitos. Su acción impide la unión de la integrina con la molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1 (MadCAM-1), expresada fundamentalmente en el endotelio intestinal, bloqueando la migración de LT a los tejidos del tubo digestivo. Su uso está aprobado en CU y EC activas moderadas-severas con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o con anti-TNF.

Los ensayos pivotaes GEMINI 1 (96) y 2 (97) demostraron su eficacia frente a placebo como tratamiento de inducción y mantenimiento de CU y EC activas. Su pauta de administración consta de una fase de inducción con una dosis de 300mg intravenosos en las semanas 0, 2 y 6, y una dosis de mantenimiento de 300mg cada 8 semanas (98).

### **c) Anti-interleuquinas**

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido frente a la subunidad p40 de las IL 12 y 23, bloqueando su unión a receptores e inhibiendo la respuesta inmune mediada por ellos. Está aprobado como tratamiento de inducción y mantenimiento de CU y EC activas moderadas a graves con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, contraindicaciones o intolerancia al tratamiento convencional o anti-TNF. Los ensayos UNITI (99) y UNIFI (100) demostraron su superioridad respecto a placebo como tratamiento de inducción y mantenimiento de EC y CU, con un buen perfil de seguridad. Se administra una dosis única de inducción intravenosa 6mg/kg, seguida de dosis subcutáneas de mantenimiento con 90mg cada 8 o 12 semanas (101).

Actualmente están en desarrollo otros anticuerpos monoclonales que actúan selectivamente sobre la subunidad p19 de la IL 23. Entre ellos se encuentra el risankizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido frente a esta subunidad, que ha demostrado buenas tasas de respuesta, remisión clínica y endoscópica en ensayos clínicos de inducción y mantenimiento de pacientes con EC moderada-severa (102).

## **7.5. Moléculas pequeñas**

### **a) Inhibidores de JAK-quinasas**

Tofacitinib es un inhibidor potente de las quinasas Janus JAK1 y JAK3. De esta forma logra inhibir la vía de señalización JAK-STAT, bloqueando la transcripción de genes que codifican citoquinas proinflamatorias. Es una molécula pequeña (<700Da) carente de inmunogenicidad, que se administra por vía oral, con una buena absorción (biodisponibilidad del 74%) y una vida media corta, de unas 3 horas (103). Su uso está aprobado para CU activa moderada a grave con respuesta insuficiente, pérdida de respuesta o intolerantes al tratamiento convencional o fármacos biológicos (104).

Los ensayos OCTAVE demostraron su eficacia frente a placebo como tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con CU moderada-grave, utilizando dosis de 10mg/12 horas en la primera situación y 5-10mg/12 horas para el mantenimiento (105).

## **8. Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer colorrectal (CCR)**

Los pacientes con EII tienen un riesgo aumentado de CCR debido a su estado de inflamación crónica, donde se producen sustancias oxidantes que generan un ambiente de estrés oxidativo, aumentan el riesgo de displasia y favorecen la carcinogénesis (106).

El riesgo acumulado de CCR en pacientes con EII se sitúa en torno a 1,69 casos cada 1000 pacientes/año. Conforme pasa el tiempo desde el momento del diagnóstico este riesgo va aumentando, pasando de un 0,9% en la primera década al 8% en la segunda y al 13% en la tercera (107). Es reseñable destacar que en estos pacientes, las cifras del cáncer de intervalo triplican a las de los que no tienen EII (108).

Existen varios factores que aumentan aún más el riesgo de CCR en los pacientes con EII. Entre ellos se encuentran la extensión y grado de actividad de la enfermedad, la presencia de pseudopólipos inflamatorios o estenosis, la existencia concomitante de una colangitis esclerosante primaria (CEP) o el antecedente familiar de CCR.

Por todo ello se han desarrollado estrategias de cribado de displasia en los pacientes con EII, que son diferentes al cribado poblacional general. Según las guías actuales, se recomienda la primera colonoscopia para despistaje de displasia a los 8-10 años del diagnóstico de EII o inmediatamente tras el diagnóstico de CEP (109–111).

Para la exploración se recomienda el uso de endoscopios de alta definición y la cromoendoscopia convencional. Los últimos estudios muestran que no existen diferencias significativas en la tasa de detección de displasia entre la cromoendoscopia convencional y la cromoendoscopia virtual siempre que se usen endoscopios de alta definición (112). La toma de biopsias aleatorias (4 biopsias cada 10cm) debe considerarse en casos de displasia previa, diagnóstico de CEP, mala preparación catártica o actividad inflamatoria que dificulte una buena visualización mucosa (109).

Si en una colonoscopia de cribado de displasia se identifica una lesión <2cm se recomienda su resección, y el seguimiento estará determinado por el grado de displasia y el tamaño de la lesión. Si la lesión es ≥2cm, compleja, la resección es incompleta o se trata de una recurrencia focal, debe individualizarse cada caso, pudiendo optarse por la resección endoscópica con seguimiento intensivo o el manejo quirúrgico. Ante lesiones irresecables endoscópicamente, el manejo es claramente quirúrgico (tabla 14) (109).

Valoración endoscópica	Manejo	Seguimiento
<2cm + resecable (bordes claros, no rasgos de invasión submucosa o fibrosis)	Resección endoscópica + seguimiento	- 3-6m: DAG o resección incompleta - 12m: DBG >1cm - 24m: DBG <1cm o pedunculado
- ≥2cm - Compleja (LST, bordes mal definidos o muy irregulares) - Resección incompleta tras varios intentos - Recurrencia local	Resección endoscópica con seguimiento intensivo  VS  Cirugía	- Si se reseca: cada 3-6m el primer año - Decisión de reseca basada en características de la lesión, experiencia local y actividad de la enfermedad
Irresecable (tamaño, localización, rasgos de invasión submucosa, cáncer o fibrosis)	Cirugía	

Tabla 14. Manejo y seguimiento endoscópico de las lesiones colónicas en el cribado de displasia de la EII. (DAG: displasia de alto grado, DBG: displasia de bajo grado; m: meses, LST: lesión de extensión lateral). Adaptado de Murthy SK et al. Gastroenterology. 2021;161(3):1043-51 (109).

La displasia invisible es aquella que se identifica en biopsias no dirigidas o sobre lesiones mal delimitadas. Ante una displasia invisible se recomienda su confirmación por un segundo patólogo, controlar la actividad inflamatoria intestinal y posteriormente repetir la colonoscopia empleando cromoendoscopia convencional con endoscopios de alta definición por un endoscopista experto. Si en esta exploración se identifica la lesión, se debe reseca. En caso de no encontrarla, se deben tomar biopsias extensas en el área de displasia previa. Si la histología de esta muestra presenta displasia de alto grado persistente o displasia invisible multifocal, se debe llevar a cabo un abordaje quirúrgico. En caso de que las muestras no tengan displasia o presenten displasia de bajo grado invisible unifocal y persistente, habría que individualizar cada caso según factores de riesgo de CCR, pudiéndose plantear un seguimiento intensivo con cromoendoscopia convencional (tabla 15) (109).

Valoración endoscópica	Manejo	Seguimiento
DAG persistente o displasia invisible multifocal	Cirugía	
DBG invisible unifocal persistente	Seguimiento intensivo con CEC (individualizar según factores de riesgo CCR)	- 3-6m si antes DAG o displasia multifocal
No displasia		- 6-12m si antes DBG - Continuar seguimiento intensivo hasta 2 CEC de alta calidad negativas para displasia

Tabla 15. Manejo y seguimiento endoscópico de la displasia invisible en pacientes con EII. (DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado; CEC: cromoendoscopia convencional) Adaptado de Murthy SK et al. Gastroenterology. 2021;161(3):1043-51. (109).

Si en la colonoscopia de un paciente con EII no se encuentran lesiones con displasia, el seguimiento endoscópico posterior estará determinado por el riesgo individual de displasia de cada paciente, oscilando los intervalos de seguimiento entre 1 y 5 años (tabla 16) (109).

1 año	2-3 años	5 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad inflamatoria moderada-severa de cualquier extensión</li> <li>- CEP</li> <li>- AF CCR de 1º grado con &lt;50 años</li> <li>- Abundantes pseudopólipos</li> <li>- AP displasia invisible o DAG visible hace &lt;5 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividad inflamatoria leve</li> <li>- AF CCR, pero no 1º grado &lt;50 años</li> <li>- Datos de actividad inflamatoria severa previa (amplia mucosa cicatricial, muchos pseudopólipos)</li> <li>- AP displasia invisible o DAG visible hace &gt;5 años</li> <li>- AP DBG visible hace &lt;5 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Remisión continua de la EII desde última colonoscopia con cicatrización mucosa actual y:</li> <li>- ≥2 exploraciones consecutivas SIN displasia</li> <li>- Mínima extensión (proctitis ulcerosa o EC con &lt;1/3 afectación colon)</li> </ul>

Tabla 16. Seguimiento endoscópico tras ausencia de displasia en pacientes con EII. (AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado). Adaptado de Murthy SK et al. Gastroenterology. 2021;161(3):1043-51 (109).



## **B. LESIONES POLIPOIDES COLÓNICAS EN PACIENTES CON EII**

### **1. Generalidades**

Los pólipos colónicos son lesiones secundarias a la proliferación de células que protruyen de la pared a la luz intestinal. Pueden aparecer a lo largo de todo el colon y su tamaño es muy variable, desde unos pocos milímetros a varios centímetros. La mayoría cursan de forma asintomática, pero en ocasiones pueden presentarse junto a anemia ferropénica, rectorragia o alteraciones en el hábito deposicional. En su patogenia influyen factores genéticos, incluyendo síndromes hereditarios polipósicos, y factores ambientales (dieta, obesidad, tabaco...) (113).

A nivel histológico se pueden dividir en dos grandes grupos, neoplásicos y no neoplásicos. En el primero de ellos se incluyen aquellos formados por una proliferación de células epiteliales, los denominados adenomas. El grupo de pólipos no neoplásicos engloba una gran variedad de lesiones: pólipos serrados, hamartomatosos, inflamatorios y otras lesiones no epiteliales (114).

### **2. Clasificación**

#### **2.1. Pólipos adenomatosos**

Los adenomas constituyen el grupo de pólipos neoplásicos más frecuentes del colon. Su prevalencia aumenta con la edad, de forma que en países occidentales como Estados Unidos, están presentes en el 20-53% de la población mayor de 50 años (115).

Histológicamente son proliferaciones clonales displásicas del epitelio colónico. Según el componente arquitectural que predomine a nivel microscópico se subdividen en adenomas tubulares (<25% de componente vellosos), túbulo-vellosos (25%-75% de componente vellosos) y vellosos (>75% de componente vellosos). Por definición, todos los adenomas tienen un cierto grado de displasia, que puede ser de bajo o alto grado según una combinación de rasgos citológicos y arquitecturales (114).

Son lesiones con potencial de malignización a través de la vía clásica de la carcinogénesis, siguiendo la secuencia adenoma-carcinoma, donde se producen

mutaciones en los genes supresores de tumores APC y TP53. El riesgo de malignizar aumenta con el tamaño, ante la existencia de displasia de alto grado y cuanto mayor sea el componente vellosos (116).

Estos pólipos pueden aparecer de forma aislada o asociados a síndromes polipósicos, como la poliposis adenomatosa familiar o atenuada, los síndromes de Gardner o Turcot y la poliposis asociada a mutación del gen MUTYH (114).

Los pacientes con EII también pueden presentar adenomas colónicos, que pueden desarrollarse sobre áreas de actividad o quiescencia de la enfermedad. Esto supone un riesgo añadido para el desarrollo de CCR, además del derivado por la actividad inflamatoria crónica (117).

## 2.2. Pólipos serrados

Los pólipos serrados son las lesiones polipoides no neoplásicas más frecuentes. Existen cuatro subtipos, con distinto potencial de malignización, teniendo todos ellos en común una arquitectura en dientes de sierra en su superficie al estudio microscópico. Los pólipos serrados que no presentan displasia citológica son los pólipos hiperplásicos y los adenomas serrados sésiles. Por otro lado, sí presentan displasia los adenomas serrados tradicionales y los adenomas mixtos (118).

Endoscópicamente suelen ser lesiones planas sobreelevadas, con márgenes irregulares mal definidos y una superficie que le confiere un aspecto de nube (119). Pueden presentarse de forma aislada o dentro del síndrome de poliposis serrada.

Los **pólipos hiperplásicos** son los más frecuentes (80-90%). Por lo general tienen un tamaño menor a 5mm y se localizan en rectosigma. Endoscópicamente son planos sobreelevados y presentan un aspecto pálido respecto a la mucosa circundante (118).

Los **adenomas serrados sésiles** (5-25%) tienen mayor tamaño que los hiperplásicos y se localizan preferentemente en colon derecho. También son planos sobreelevados y tienen una superficie pálida, sobre la que característicamente existe una cubierta de moco (118).

Los **adenomas serrados tradicionales** (<2%) se presentan como lesiones rojizas protruyentes o pedunculadas mayores de 5mm que suelen localizarse en colon izquierdo y recto (118). Son responsables del 15-30% de los cánceres colorrectales y malignizan a través de la vía serrada de la carcinogénesis, por mutaciones en los genes KRAS o BRAF. Influyen en su desarrollo factores como la histología, el número y tamaño de los pólipos y la localización proximal (120).

La incidencia de lesiones serradas en la EII parece ser muy baja. Una serie retrospectiva norteamericana (121) identificó 78 pólipos serrados entre 6602 pacientes con EII en colonoscopias de seguimiento realizadas entre 2000 y 2013, lo que indicaría una incidencia del 1,2%. En otra serie publicada por Shen et al (122), la mayoría de lesiones serradas observadas en pacientes con EII son pólipos hiperplásicos (96%), siendo casi todo el resto adenomas serrados sésiles, quedando los adenomas serrados tradicionales como algo excepcional.

El riesgo de progresión de las lesiones serradas en la EII no está claro. No obstante, el diagnóstico de displasia de bajo grado en un pólipo serrado asociado a una EII justifica un seguimiento endoscópico más cuidadoso en comparación con las lesiones serradas no displásicas (121,122).

### **2.3. Pólipos hamartomatosos**

Los hamartomas están constituidos por un crecimiento excesivo y desorganizado de tejido nativo del órgano donde se producen. En el colon se presentan como lesiones polipoides no neoplásicas, pedunculadas o sésiles, muchas veces indistinguible de los adenomas. Histológicamente se caracterizan por glándulas de mucina con dilataciones quísticas, bandas prominentes de estroma fibroso y una rica red vascular (114).

Aparecen con mayor frecuencia en la infancia, y su prevalencia en la población adulta es del 0,15%. Suelen presentarse de forma esporádica, pero también pueden aparecer como parte de un síndrome de poliposis hamartomatosa, entre los que se encuentran el síndrome de poliposis juvenil, Peutz-Jeghers, Cronkhite-Canada y los síndromes tumorales hamartomatosos asociados al gen PTEN (123).

## 2.4. Pólipos inflamatorios

Los pólipos inflamatorios son lesiones de naturaleza inflamatoria no neoplásica, que surgen como consecuencia de los repetidos ciclos de inflamación y regeneración del epitelio ulcerado. Por ello, aparecen típicamente en situaciones de inflamación del epitelio colónico como son las colitis infecciosas, isquémicas, diverticulitis o la EII (124).

En la literatura médica a menudo se utilizan indistintamente los términos pseudopólipos, pólipos inflamatorios o pseudopólipos inflamatorios (PPII), generando confusión, aunque se refieren al mismo tipo de lesiones. No obstante, cuando nos referimos a ellos en el contexto de una EII, el término que más se emplea es el de pseudopólipo inflamatorio. Esta palabra está formada por el prefijo “pseudo” (falso), que sirve para enfatizar su naturaleza inflamatoria y no neoplásica, diferenciándolos así de los pólipos neoplásicos “verdaderos”, como los adenomas (125).

Los PPII en la EII tienen una prevalencia muy variable, oscilando entre el 4-74% (126,127). Son más frecuentes en la CU, donde existe una incidencia del 10-20% y, constituyen la complicación local más frecuente de esta patología (128). Pueden aparecer en fase activa o inactiva de la enfermedad y el control de la actividad inflamatoria puede asociarse a una disminución de su tamaño (129). Su prevalencia es similar en ambos sexos y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad no se asocia a un aumento de su presencia, aunque sí lo hacen una mayor extensión colónica afectada y brotes con actividad inflamatoria severa (130,131).

Los PPII tienen un tamaño variable, generalmente de unos pocos milímetros, aunque pueden llegar a formar grandes masas, recibiendo el nombre de pseudopólipo gigante cuando superan los 15mm de tamaño (132). Su presentación puede ser local o difusa, como lesiones solitarias o múltiples, localizándose por orden de frecuencia en colon descendente, transversal y sigma. La localización extracolónica es menos frecuente, limitándose a pacientes con EC o CU con ileítis por reflujo (131).

Su morfología también puede ser variada, incluyendo formas sésiles, pediculadas, filiformes con proyecciones digitiformes o ramificadas, que forman puentes cuando se conectan al extremo opuesto de la luz colónica, o pueden presentarse como masas amorfas por el acúmulo de numerosos pólipos (133).

Endoscópicamente se identifican como pólipos de contorno irregular, superficie hiperémica y edematosa, con una pobre irrigación y muy friables al roce del endoscopio (imagen 7). Pueden presentar úlceras en su superficie y una cubierta fibrinosa. La cromoendoscopia puede facilitar su diagnóstico diferencial, debiendo presentar un patrón de Kudo tipo II, al tratarse de lesiones no neoplásicas (134).

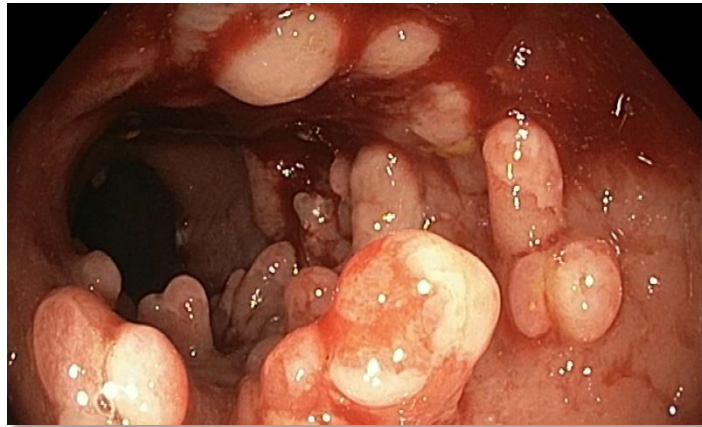


Imagen 7. Pseudopólipos inflamatorios en paciente con colitis ulcerosa. Fuente: HUVM.

Atendiendo a los cambios inflamatorios agudos y crónicos de la pared intestinal se pueden distinguir varios subtipos histológicos (124):

- Los llamados **pseudopólipos inflamatorios verdaderos** están constituidos por áreas de mucosa sana intacta o edematosa entre zonas de ulceración (130).
- Bajo el nombre de **pólipos inflamatorios** se incluyen aquellos formados por tejido de granulación compacto no epitelizado con una densa red de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos que infiltran la lámina propia del epitelio ulcerado.
- Los **pseudopólipos postinflamatorios** surgen durante el proceso de curación mucosa, por la reepitelización y excesiva regeneración a partir del borde sano de la mucosa que rodea la úlcera. Adquieren su forma por la elongación de tejido mucoso producido por las contracciones peristálticas del intestino y el flujo de heces. Están compuestos por una capa de epitelio glandular, *muscularis mucosae* y un núcleo de submucosa con tejido fibrovascular (135).

Sin embargo, es frecuente la presencia de formas mixtas de estos tipos (136).

Un subtipo especial de este grupo de lesiones polipoides son los **pólipos CAP-inflamatorios**. Estos se presentan como múltiples pólipos inflamatorios sésiles,

recubiertos por un exudado mucofibrinoide y que se localizan fundamentalmente en recto y en sigma (imagen 8). Su patogénesis es controvertida, asociándose al estreñimiento crónico, la EII y la infección por *Helicobacter pylori* (137).

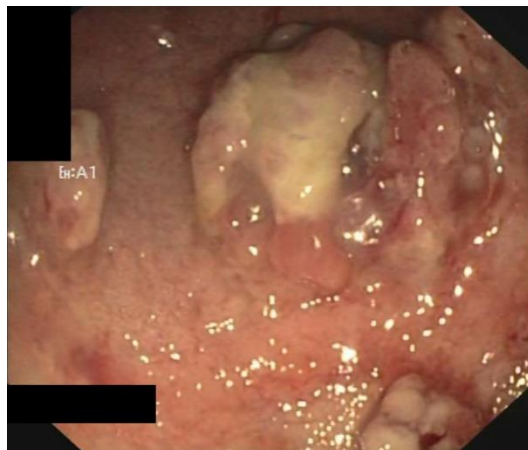


Imagen 8. Visión endoscópica de pólipo CAP-inflamatorio. Fuente: HUVM.

Desde el punto de vista médico, no está clara la significación clínica de los PPII en el curso de la EII, puesto que pueden estar presentes en fases activas e inactivas de la misma. Cuando ocasionan sintomatología suele ser debido a lesiones numerosas de gran tamaño y pseudopólipos gigantes, pudiendo causar rectorragia, anemia, diarrea, dolor abdominal y cuadros suboclusivos, simulando brotes de la propia EII (138,139).

Los pacientes con PPII tienen un riesgo intermedio de CCR. Tres estudios (140–142) han demostrado un riesgo casi dos veces mayor de CCR en pacientes con PPII en la última colonoscopia o en las previas. No obstante, su transformación maligna se considera un evento muy infrecuente, con únicamente dos casos de pseudopólipos gigantes con rasgos histológicos de carcinoma o displasia (135,143). A día de hoy, se considera que su asociación a un mayor riesgo de CCR se debe a los procesos inflamatorios a los que se ha visto sometida la mucosa circundante previamente y a la posibilidad de que oculten una lesión displásica cuando son muy abundantes, pero no porque constituyan un estado precanceroso en sí mismos (140,141).

El manejo de estos pólipos es controvertido, especialmente para los casos con múltiples PPII, debido a la dificultad de distinguirlos endoscópicamente de las displasias asociadas a lesión o masa. Aunque se pueden utilizar algunos criterios endoscópicos

para reconocer los pseudopólipos, estos no son completamente fiables. Actualmente, al detectar PPII en una colonoscopia de un paciente con EII se recomienda la resección o biopsia de aquellas lesiones de mayor tamaño, con rasgos sospechosos de displasia o con características diferentes al resto de lesiones polipoides inflamatorias. Además, existe la aceptación generalizada de que no es necesario reseccionar todas estas lesiones, siempre que se identifiquen claramente como pseudopólipos, se inspeccionen adecuadamente descartando rasgos displásicos y no causen clínica (144). Las últimas guías recomiendan un seguimiento endoscópico para el despistaje de displasia entre 1-3 años ante la existencia de estas lesiones. La guía británica recomienda seguimiento endoscópico cada 3 años en presencia de PPII, frente al seguimiento cada 2-3 años que recomiendan las guías europeas o el seguimiento anual que recomienda la *American Gastroenterological Association* si existen numerosos PPII (109–111).

Su abordaje terapéutico incluye tratamiento médico, endoscópico y quirúrgico, aunque no existe un consenso sobre cuál es la mejor opción. Se han descrito casos de regresión de estas lesiones tras tratamiento médico con enemas de budesonida (145) o infliximab (146). La resección endoscópica es la opción preferida cuando el tamaño y número de lesiones lo permiten. Actualmente el tratamiento quirúrgico queda relegado a complicaciones que no pueden resolverse mediante endoscopia (hemorragia, obstrucción intestinal, invaginación intestinal...) o cuando existen dudas en su diagnóstico o signos de malignidad y la lesión no es resecable endoscópicamente (147).

## **2.5. Lesiones polipoides no epiteliales**

Aunque la mayoría de los pólipos colónicos tienen un origen epitelial, algunos están compuestos por una proliferación de células estromales, y también pueden tener una naturaleza benigna o maligna. Entre ellos encontramos los derivados del tejido adiposo (lipomas, liposarcomas), muscular liso (leiomiomas, leiomiosarcomas), vascular (tumores glómicos, linfangiomas, angiosarcomas), neural (ganglioneuromas, neurofibromas, perineurinomas, tumores de células granulares, hamartomas de células de Schwann) y los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) (114).

### **III. JUSTIFICACIÓN**

---



Las lesiones endoscópicas inflamatorias observadas en los pacientes con EII están perfectamente definidas. La alteración del patrón vascular, la presencia de úlceras o aftas, así como la friabilidad mucosa, son lesiones características de la EII y nos permiten conocer la gravedad y extensión del proceso inflamatorio y distinguir entre CU y EC.

Dentro de este tipo de alteraciones mucosas, clásicamente, se ha incluido a los pseudopólipos inflamatorios, típicamente asociados a la EII y que aparecen tras los procesos de inflamación y regeneración del epitelio intestinal.

Su identificación endoscópica no se presupone dificultosa en el contexto clínico de un paciente con EII, pero no debe olvidarse que estos pacientes también pueden tener otros tipos de pólipos, cuyo manejo endoscópico y clínico puede ser diferente, y que resulta fundamental para evitar el desarrollo de carcinoma colorrectal.

Hasta la fecha existen pocos estudios que analicen el papel de los pseudopólipos inflamatorios en la evolución de la EII y su repercusión clínica, a pesar de que se han descrito casos de empeoramiento clínico en pacientes con este tipo de lesiones y actividad inflamatoria controlada (148).

Por otro lado, tradicionalmente, se ha asumido que los pseudopólipos inflamatorios son lesiones benignas sin riesgo de malignización, y ni siquiera se recomienda, cuando hay certeza de su naturaleza, que se resequen (144). No obstante, las guías actuales recomiendan un seguimiento endoscópico más estrecho para cribado de displasia (entre 1-3 años) en pacientes con EII y este tipo de lesiones polipoides (109–111). Esto es contradictorio con lo anteriormente expuesto, es decir, si los pseudopólipos inflamatorios son lesiones benignas, ¿por qué un seguimiento tan exhaustivo?

Por todo ello, y con la intención de profundizar en el conocimiento de la identificación endoscópica y transcendencia clínica de los pseudopólipos inflamatorios, se ha desarrollado este estudio.

## **IV. OBJETIVOS**

---

**Objetivo principal:**

- Conocer el grado de correlación entre los hallazgos microscópicos de pseudopólipos inflamatorios y la descripción macroscópica descrita por el endoscopista.

**Objetivos secundarios:**

- Realizar una clasificación histológica detallada de estas lesiones.
- Analizar si existe correlación entre estas lesiones polipoides y la actividad clínica del paciente con EII.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### **1. Tipo de estudio**

Estudio observacional y retrospectivo. Se analizaron pacientes pertenecientes al área sanitaria del Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM) con diagnóstico de EII a los que se realizó una colonoscopia en este centro según práctica clínica habitual, presentando hallazgos histológicos de pseudopólipos inflamatorios.

### **2. Ámbito del estudio**

Estudio unicéntrico que incluyó la población de referencia del área sanitaria del HUVVM de Sevilla (España).

### **3. Periodo de estudio**

Se incluyeron pacientes cuyas colonoscopias fueron realizadas entre enero de 2010 y junio de 2021, y se revisó la evolución clínica, analítica y endoscópica de cada paciente un año después de la exploración, siempre que estos datos estuvieran disponibles.

### **4. Muestra de estudio**

Pacientes con diagnóstico de EII (CU, EC o colitis indeterminada) que precisaron una colonoscopia según práctica clínica habitual, presentando en dicha exploración lesiones polipoides que correspondían histológicamente con pseudopólipos inflamatorios.

Los principales motivos de realización de la colonoscopia fueron: diagnóstico inicial, brote grave de la enfermedad, falta de respuesta al tratamiento, despistaje de displasia y cribado de cáncer colorrectal.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Diagnóstico confirmado de EII.
- Presencia de lesiones polipoides en la colonoscopia.

Criterios de exclusión:

- Menores de 18 años.
- No diagnóstico de EII.

## 5. Tamaño muestral

Se partió inicialmente de 165 muestras de pseudopólipos inflamatorios. No obstante, 3 de ellas se excluyeron por pertenecer a menores de edad y 85 por no tener un diagnóstico de EII establecido. De este modo, la muestra final del estudio constó de 77 muestras de 65 pacientes diferentes.

## 6. Metodología

Se realizó una búsqueda en la base de datos del programa utilizado en la Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica (Vitropath®), utilizando los términos “pseudopólipo”, “pólipo inflamatorio”. De esta búsqueda se obtuvieron 165 resultados de muestras con hallazgos de PPII en intestino delgado o colon. Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 77 muestras de 65 pacientes diferentes.

Para realizar el estudio histopatológico se contó con un anatomopatólogo de nuestro hospital, con amplia experiencia en digestivo. Se examinaron las biopsias y polipectomías, que habían sido fijadas en formol tamponado al 10% e incluidas en su totalidad en parafina.

Se revisaron los casos para determinar de qué tipo de lesión polipoide se trataba. Las muestras histopatológicas fueron analizadas bajo el microscopio óptico (Olympus®, modelo BX41) y valoradas por estos dos patólogos sin conocimiento de la evolución clínica de los pacientes.

Atendiendo al tipo histopatológico, las lesiones polipoides fueron clasificadas como:

- **Pseudopólipo inflamatorio “verdadero”**: Compuesto únicamente por mucosa, relativamente intacta o edematosa, presentando remanentes mucosos entre zonas de ulceración (imagen 9).

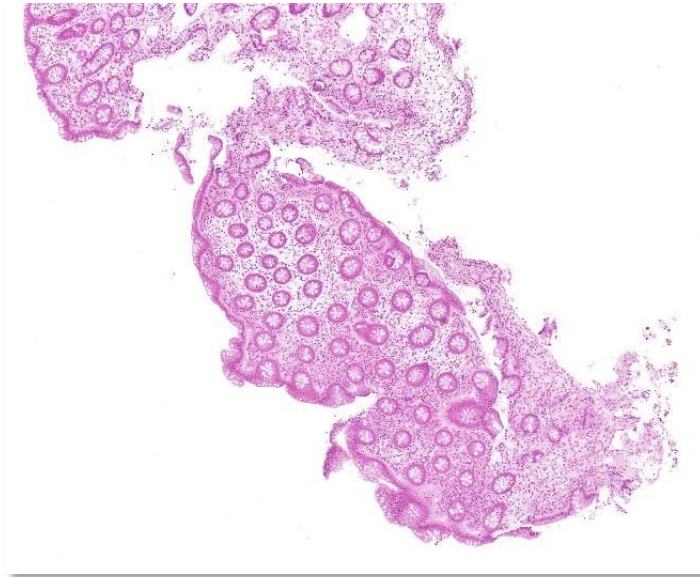


Imagen 9. Imagen histológica de pseudopólipo inflamatorio verdadero. (Hematoxilina-Eosina [HE],2x). Fuente: HUVM.

- **Pólipo inflamatorio:** Tejido de granulación compacto, no epitelizado, que representa una mezcla densa de linfocitos, células plasmáticas y mastocitos predominantemente, pero también incluye neutrófilos y eosinófilos, todos los cuales se detectan infiltrando la lámina propia del epitelio ulcerado (imagen 10).

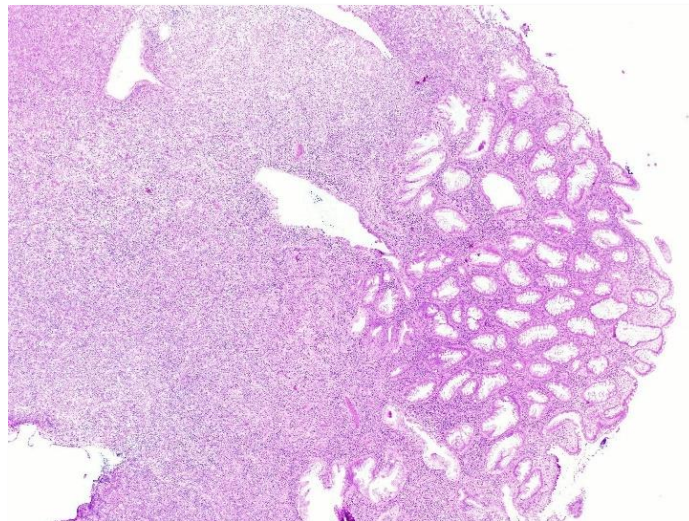


Imagen 10. Imagen histológica de pólipo inflamatorio (HE,4x). Fuente: HUVM.

- **Pseudopólipo postinflamatorio:** Compuestos por epitelio glandular normal o ligeramente hiperplásico, *muscularis mucosae* y un eje submucoso de tejido fibrovascular (imagen 11).

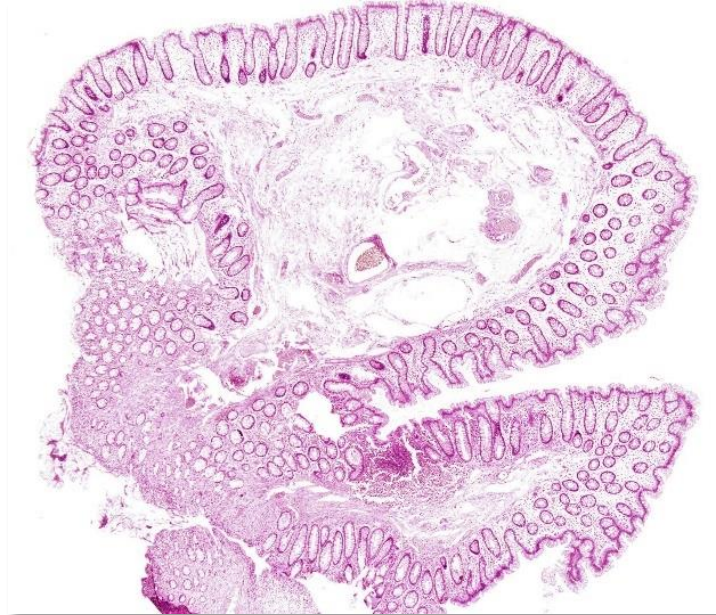


Imagen 11. Imagen histológica de pseudopólipo postinflamatorio (HE,2x). Fuente: HUVM.

- **“CAP-pólipo” inflamatorio:** Compuesto por una mucosa inflamada con criptas tortuosas, alargadas y atenuadas hacia la superficie mucosa con abundante inflamación en la lámina propia y un característico "casquete" de tejido de granulación inflamado y ulcerado en la superficie mucosa (imagen 12).

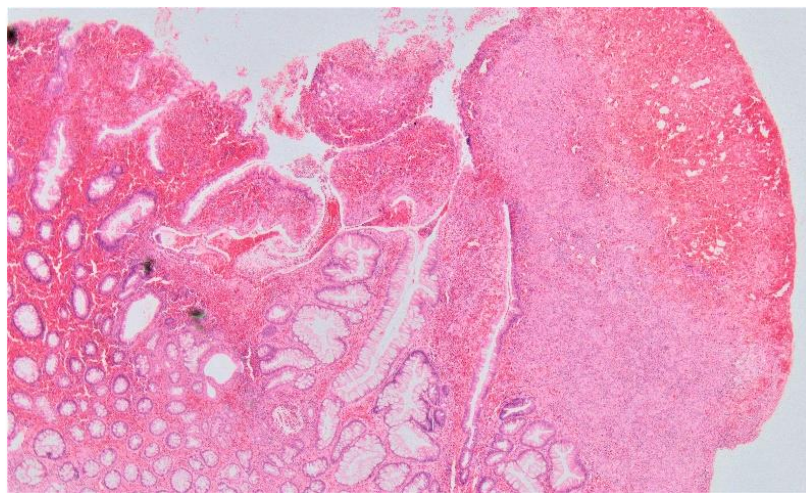


Imagen 12. Imagen histológica de “CAP-pólipo” inflamatorio (HE,4x). Fuente: HUVM.



Dado que un 30,3% de las lesiones estudiadas presentaban características mixtas de más de un subtipo de pseudopólipo, se decidió de cara al análisis estadístico considerar únicamente el subtipo histológico predominante en cada muestra.

Se registraron variables clínicas, analíticas y endoscópicas procedentes de la consulta más próxima a la realización de la colonoscopia (máximo 3 meses antes), y se registraron nuevamente estas variables 12 meses después de la exploración. Dado que no existen índices de actividad clínica y endoscópica específicos para la colitis indeterminada, se utilizaron en estos casos los mismos que para CU (índice de Mayo).

Las colonoscopias fueron realizadas según la práctica clínica habitual de la Unidad de Endoscopia del HUVM, utilizando endoscopios Olympus®. Los pacientes fueron sedados con midazolam intravenoso o propofol intravenoso controlado por anestesista. Los pólipos fueron biopsiados utilizando pinza de biopsia o resecados mediante pinza de biopsia (si tamaño menor o igual a 3mm), asa de polipectomía fría (si tamaño 4-10mm) o asa de diatermia (si tamaño mayor a 10mm).

## 7. Fuente de información

La recogida de datos demográficos, clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos se realizó a través de las historias clínicas electrónicas digitalizadas de cada paciente, procedente del programa DIRAYA del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

## 8. Variables del estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Tiempo cronológico de vida en el momento de la colonoscopia	Cuantitativa continua (años)
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa nominal dicotómica 1=Hombre; 2=Mujer
Hábito tabáquico	Consumo de tabaco	Cualitativa ordinal 0=No fumador, 1=Fumador, 2=Exfumador

Tipo de EII	Subtipo de enfermedad inflamatoria intestinal confirmada	Cualitativa nominal 1=Colitis ulcerosa 2=Enfermedad de Crohn 3=Colitis indeterminada
Fecha de diagnóstico de la EII	Fecha en la que se diagnosticó la EII	Cuantitativa continua (Fecha)
Edad al diagnóstico de EC según la clasificación de Montreal	Tiempo cronológico de vida en el momento del diagnóstico de la EC, agrupados según la clasificación de Montreal	Cualitativa nominal 1= ≤16 años 2=17-40 años 3=>40 años
Localización de la EC según la clasificación de Montreal	Localización de la afectación por EC en el tubo digestivo	Cualitativa nominal 1=Íleon 2=Colon 3=Ileocolónica 4=Tracto digestivo superior
Patrón de la EC según la clasificación de Montreal	Subtipo de patrón de actividad de la EC	Cualitativa nominal 1=Inflamatorio 2=Estenosante 3=Fistulizante
Extensión de la CU según la clasificación de Montreal	Grado de extensión de la CU	Cualitativa nominal 1=Proctitis 2=Colitis izquierda 3=Colitis extensa
Gravedad de la CU según la clasificación de Montreal	Grado de severidad de la CU	Cualitativa nominal 0=Colitis quiescente 1=Colitis leve 2=Colitis moderada 3=Colitis grave
Enfermedad perianal	Presencia o ausencia de enfermedad perianal	Cualitativa nominal dicotómica 0=No; 1=Sí
Manifestaciones extraintestinales	Presencia o no de manifestaciones clínicas extraintestinales asociadas a la EII	Cualitativa nominal dicotómica 0=No; 1=Sí
Tipo de manifestaciones extraintestinales	En caso de manifestaciones extraintestinales, subtipo de afectación.	Cualitativa nominal 1=Reumatológicas 2=Dermatológicas 3=Oftalmológicas
Tratamiento	Tratamiento específico para la EII en el momento de realización de la colonoscopia	Cualitativa nominal 1=Mesalazina; 2=Salazopirina; 3=Corticoides; 4=Azatioprina; 5=Metotrexato; 6=Infliximab;

		7=Adalimumab; 8=Golimumab; 9=Vedolizumab; 10=Ustekinumab; 11=Tofacitinib; 12=Risankizumab
Fecha de realización de la colonoscopia	Fecha en la que se realizó la colonoscopia	Cuantitativa continua (fecha)
Colonoscopia completa	Si se pudo realizar la colonoscopia desde ano hasta ciego	Cualitativa nominal dicotómica 1=Sí; 0=No
Escala de preparación intestinal de Boston	Preparación catártica en la colonoscopia según la escala de Boston	Cuantitativa continua 0-9 puntos
Índice de Mayo endoscópico	Índice que mide la actividad endoscópica de la CU	Cuantitativa continua 0-3 puntos
Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)	Índice que mide la actividad endoscópica de la EC	Cuantitativa continua 0->15 puntos
Número de pólipos	Número de pólipos descritos en el informe de la colonoscopia	Cuantitativa continua
Localización de los pólipos	Localización intestinal de las lesiones polipoides encontradas en la colonoscopia	Cualitativa nominal 1=Recto; 2=Colon izquierdo; 3=Colon transverso; 4=Colon derecho; 5=Íleon; 6=Totalidad del colon
Tamaño máximo de los pólipos	Tamaño máximo del pólipo de mayor tamaño descrito en la colonoscopia	Cuantitativa continua (milímetros)
Tipo de pólipo macroscópicamente	Subtipo histológico sugerido por el endoscopista por su aspecto endoscópico	Cualitativa nominal 1=Pseudopólipo inflamatorio; 2=CAP-pólipo; 3=Pólipo fibroso; 4=Adenoma vellosa; 5=Lipoma; 6=Adenoma; 7=Lesión subepitelial; 8=Otro
Tipo de pólipo histológicamente	Subtipo histológico tras análisis por anatomopatólogo	Cualitativa nominal 1=Pseudopólipo inflamatorio
Displasia	Presencia o no de rasgos histológicos displásicos	Cualitativa nominal dicotómica 0=No; 1=Sí
Grado de displasia	Severidad histológica de la displasia	Cualitativa nominal 1=Displasia de bajo grado

		2=Displasia de alto grado
Calprotectina fecal	Niveles de calprotectina fecal en fecha próxima a la colonoscopia	Cuantitativa continua (µg/g)
<i>Crohn's Disease Activity Index</i> (CDAI)	Índice de actividad clínica de la EC. Valorado al momento de la colonoscopia y a los 12 meses	Cuantitativa continua
Índice de Harvey-Bradshaw	Índice de actividad clínica de la EC. Valorado al momento de la colonoscopia y a los 12 meses	Cuantitativa continua
Índice de Mayo	Índice de actividad clínica y endoscópica de la CU. Valorado al momento de la colonoscopia y a los 12 meses	Cuantitativa continua 0-12 puntos
Subtipo de pseudopólipo inflamatorio	Subtipo histológico de pseudopólipo inflamatorio tras análisis anatomopatológico	Cualitativa nominal 1=Pseudopólipo verdadero 2=Pólipo inflamatorio 3= Pólipo postinflamatorio 4=CAP-pólipo
Cambio de tratamiento a los 12 meses	Si se ha introducido un nuevo fármaco frente a la EII en el primer año tras la realización de la colonoscopia por médico facultativo especialista	Cualitativa nominal dicotómica 0=No; 1=Sí

Tabla 17. Variables incluidas en el estudio.

Con la definición operativa de las variables del estudio se creó una base de datos utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics 25®.

## 9. Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables de interés. Para las variables continuas se utilizó la media y la desviación estándar cuando la distribución era normal, y la mediana y percentiles si la distribución no era normal. Las variables categóricas se expresaron utilizando la proporción. Se obtuvieron estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para promedios y porcentajes. Se utilizó el *software* SPSS® para el análisis estadístico, considerando significación estadística si  $p < 0,05$ .

Para estudiar la relación de variables categóricas entre sí se aplicó la prueba estadística chi-cuadrado. Para el análisis entre las variables categóricas y las variables cuantitativas, se utilizó la prueba T para muestras independientes (2 grupos) o ANOVA de un factor (más de 2 grupos) en el caso de que los datos siguieran una distribución normal. En caso contrario se aplicó la prueba U de Mann Whitney (2 grupos) o la prueba Kruskal Wallis (más de 2 grupos). Para comparar dos muestras relacionadas cuya distribución no se pueda suponer normal, y determinar si la diferencia entre ellas se debe al azar o no, se utilizó la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas.

## **10. Aspectos ético-legales**

El desarrollo de este estudio fue aprobado previamente por el Comité de Ética de la Investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío (anexo 1).

El estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus sucesivas actualizaciones, y siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad en materia de ensayos clínicos. No obstante, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, no supuso ninguna intervención sobre los pacientes participantes, realizándose las exploraciones y modificaciones de tratamiento según la práctica clínica habitual.

Se solicitó la firma del consentimiento informado por escrito de forma voluntaria de cada paciente antes de la recogida de datos, siguiendo la 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 (anexo 2).

Para asegurar el anonimato de los sujetos participantes en el estudio, acorde a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, se asignó un código numérico de identificación al registro de cada paciente.

## **VI. RESULTADOS**

---

## 1. Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 77 muestras de pseudopólipos inflamatorios, pertenecientes a 65 pacientes diferentes, cuya edad media fue de  $45,9 \pm 15,6$  años, siendo el 64,9% hombres y el 35,1% mujeres.

El 64,9% (50) de las muestras incluidas pertenecían a pacientes diagnosticados de CU, el 31,2% (24) de EC y el 3,9% (3) de colitis indeterminada. Casi la mitad de los pacientes con CU (46,2%) presentaban una colitis izquierda, y la mayoría de ellos (51,9%) se encontraban en fase quiescente en el momento de la realización de la colonoscopia basal. La localización colónica (50%) y el patrón inflamatorio (54,2%) fueron los más frecuente en los enfermos de Crohn. Las características de los pacientes incluidos según la clasificación de Montreal están recogidas en la tabla 18.

EII	Característica	Clasificación	n (%)
Colitis ulcerosa 50 (64,9%)	Extensión	E1	8 (15,4%)
		E2	24 (46,2%)
		E3	20 (38,5%)
	Severidad	S0	27 (51,9%)
		S1	13 (25%)
		S2	10 (19,2%)
Enfermedad de Crohn 24 (31,2%)	Edad al diagnóstico	A1	5 (20,8%)
		A2	13 (54,2%)
		A3	6 (25%)
	Localización	L1	1 (4,2%)
		L2	12 (50%)
		L3	11 (45,8%)
	Comportamiento	B1	13 (54,2%)
		B2	7 (29,2%)
		B3	4 (16,7%)

Tabla 18. Características según la clasificación de Montreal de los pacientes con CU y EC.

El 9,1% de los pacientes tenía enfermedad perianal asociada, y el 22,1% manifestaciones extraintestinales, siendo las reumatológicas las más frecuentes (76,5%). El 55,8% de los pacientes incluidos no eran ni habían sido fumadores.

Las características demográficas pormenorizadas de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la tabla 19.

Características demográficas	n (%)	Media (Desviación estándar)
<b>Sexo</b>		
- Varón	50 (64,9%)	
- Mujer	27 (35,1%)	
<b>Edad (años)</b>		45,9 (15,6)
<b>Hábito tabáquico</b>		
- Fumador activo	8 (10,4%)	
- Exfumador	26 (33,8%)	
- No fumador	43 (55,8%)	
<b>Tipo de EII</b>		
- Colitis ulcerosa	50 (64,9%)	
- Enfermedad de Crohn	24 (31,2%)	
- Colitis indeterminada	3 (3,9%)	
<b>Enfermedad perianal</b>	7 (9,1%)	
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	17 (22,1%)	
- Reumatológicas	13 (76,5%)	
- Dermatológicas	3 (17,6%)	
- Oftalmológicas	1 (5,9%)	

Tabla 19. Características demográficas de los pacientes incluidos.

En lo que respecta al tratamiento en el momento de realización de la colonoscopia basal, casi un tercio de los pacientes (29,9%) se encontraba en monoterapia con mesalazina y otro tercio (31,2%) con algún fármaco biológico (infliximab, vedolizumab, golimumab o risankizumab). El 14,3% de los pacientes recibía



terapia combinada de anti-TNF con algún inmunosupresor. Únicamente 3 pacientes (3,9%) estaban en tratamiento con tofacitinib y el 11,7% no realizaba ningún tratamiento específico para su EII al momento de la colonoscopia basal.

En la tabla 20 se recogen las diferentes combinaciones de tratamiento que recibían los pacientes en el momento de realización de la colonoscopia basal.

Tratamiento	n (%)
Ningún tratamiento	9 (11,7%)
Mesalazina en monoterapia	23 (29,9%)
Corticoides	10 (13%)
Azatioprina ± Mesalazina	13 (16,9%)
Metotrexato + Mesalazina	2 (2,6%)
<b>Biológicos</b>	<b>24 (31,2%)</b>
- IFX ± Mesalazina	8 (10,4%)
- IFX + Azatioprina + Mesalazina	8 (10,4%)
- IFX + Metotrexato + Mesalazina	2 (2,6%)
- Golimumab + Azatioprina + Mesalazina	1 (1,3%)
- Vedolizumab	1 (1,3%)
- Risankizumab + Mesalazina	3 (3,9%)
Tofacitinib + Mesalazina	3 (3,9%)

Tabla 20. Tratamiento en el momento de realización de la colonoscopia basal de los pacientes incluidos.

## 2. Hallazgos endoscópicos

La colonoscopia fue completa en el 75,3% de los casos, no completándose en el resto por mala tolerancia del paciente, mala preparación o estenosis no franqueable. La mediana en el grado de preparación catártica según la escala de Boston fue de 7 (Rango Inter cuartílico [RIQ] 5-8).

La mediana del grado de actividad según el índice de Mayo endoscópico en los pacientes con CU y CI fue de 1 (RIQ 1-2). En los pacientes con EC la mediana de actividad endoscópica según el SES-CD fue de 5 (RIQ 1-10).

El número medio de pólipos en cada exploración fue de  $4,9 \pm 5,9$ , con un tamaño máximo medio de  $9,3 \pm 6,7$  mm. La localización de estas lesiones por orden de frecuencia fue colon izquierdo (42,9%), recto (41,6%), colon transverso (6,5%), colon derecho (6,5%), íleon (1,3%) y la totalidad del colon (1,3%) (figura 1).

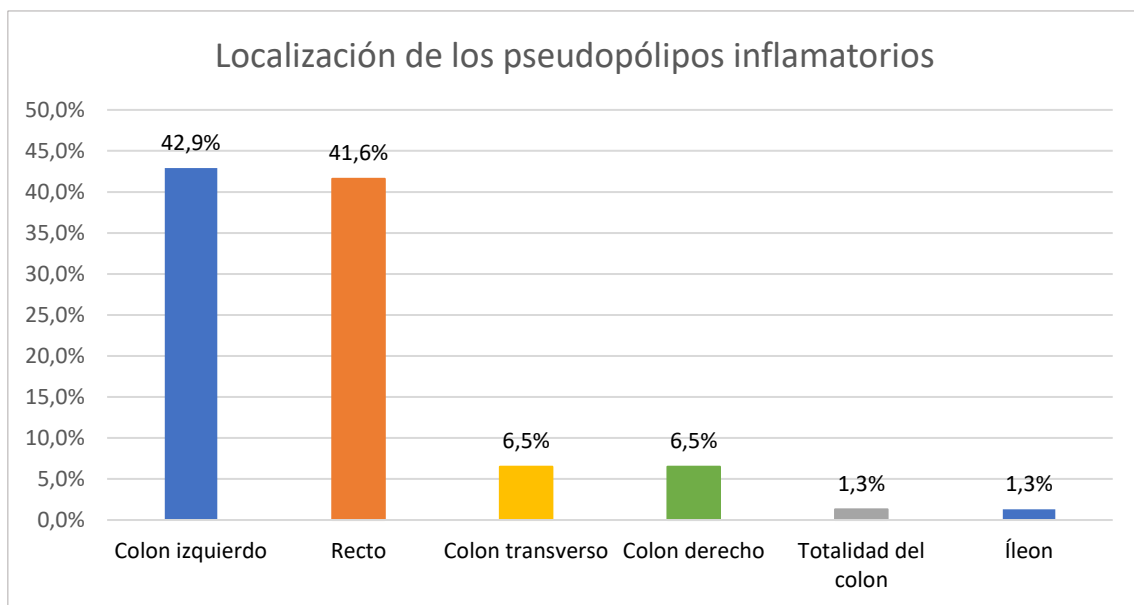


Figura 1. Localización de los pseudopólipos inflamatorios.

Desde el punto de vista macroscópico y por su aspecto endoscópico, el endoscopista describió las lesiones resegadas o biopsiadas y enviadas para su estudio histológico como pseudopólipo inflamatorio en el 66,2% de los casos, CAP-pólipo (6,5%), adenoma (2,6%), lipoma (1,3%), pólipo fibroso (1,3%), lesión subepitelial (1,3%) o lesión polipoide sin especificar más datos (20,8%) (figura 2).

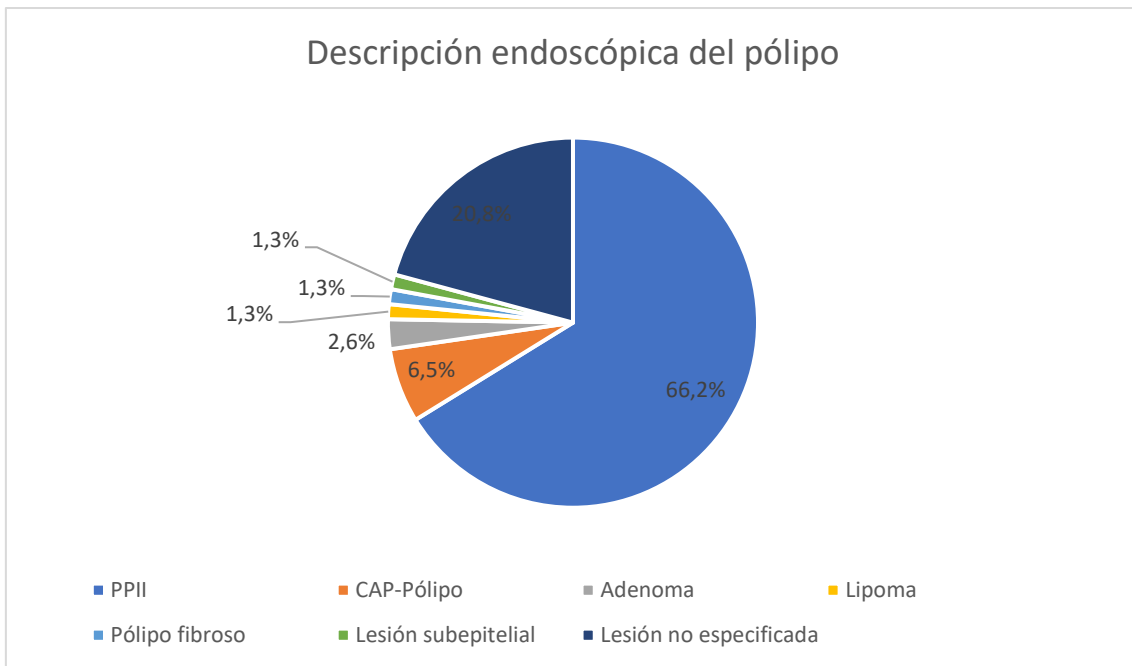


Figura 2. Descripción macroscópica del pólipo realizada por el endoscopista según su aspecto endoscópico.

Por tanto, teniendo en cuenta que todas las lesiones incluidas en el estudio eran histológicamente PPII, la identificación endoscópica de los PPII fue correcta en el 72,7% de los casos, errando el endoscopista en el 27,3% restante, identificándolos por su aspecto macroscópico como otra lesión diferente.

### 3. Análisis histológico

Todas las lesiones incluidas eran PPII. Al analizarlas para llevar a cabo una subclasificación histológica se comprobó que el 30,3% presentaban características mixtas de distintas formas de pseudopólipos, por lo que se consideró el subtipo predominante para su clasificación y posterior análisis. De este modo, el 62,3% de los PPII eran pólipos inflamatorios, el 19,5% pseudopólipos inflamatorios verdaderos y el 18,2% pseudopólipos postinflamatorios (figura 3). No se identificó ningún CAP-pólipo puro, aunque sí 4 (5,2%) asociados a otro subtipo predominante.

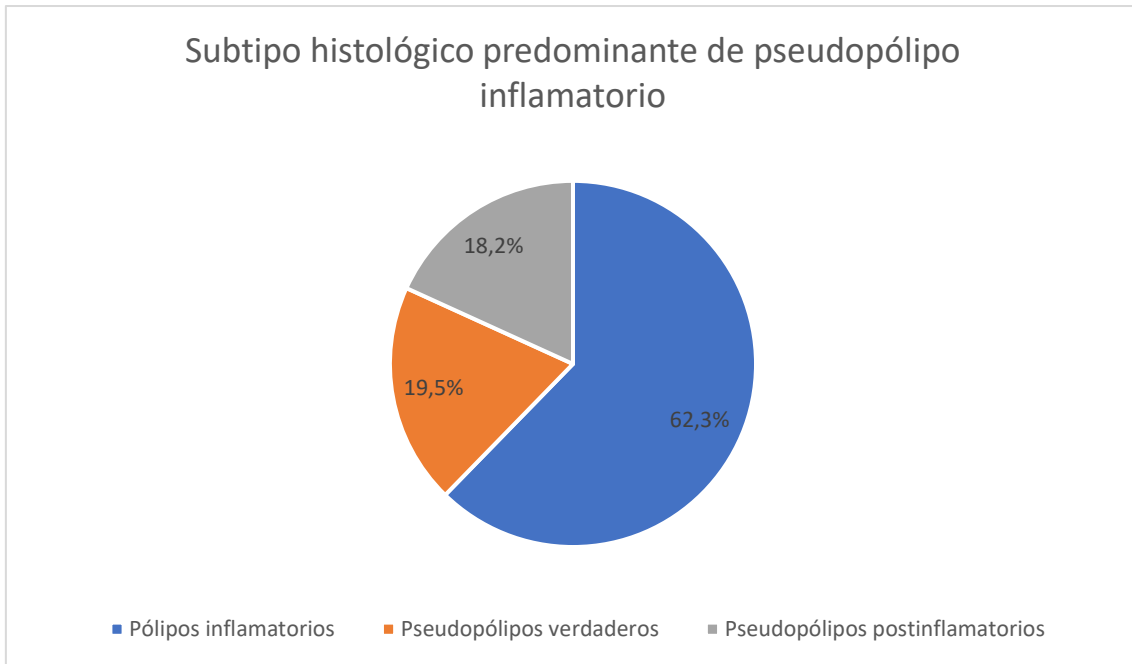


Figura 3. Subclasificación histológica de los pseudopólipos inflamatorios según el subtipo predominante.

A continuación, se muestran algunos ejemplos de diferentes subtipos de PPII, presentando su visión endoscópica y su imagen histológica correspondiente (imágenes 13-16).



Imagen 13. Visión endoscópica y microscópica (HE,4x) de pseudopólipos inflamatorios verdaderos. Fuente: HUVM.



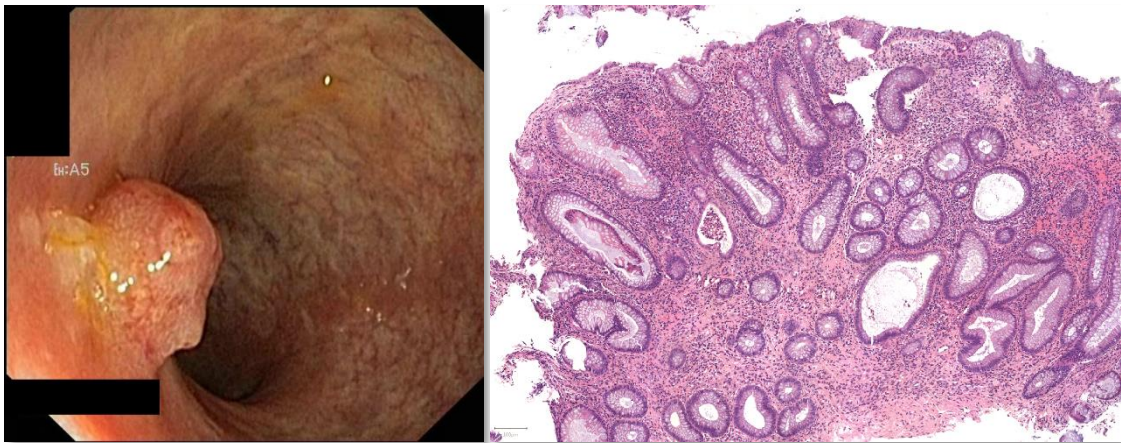


Imagen 14. Visión endoscópica y microscópica (HE,4x) de un pólipo inflamatorio. Fuente: HUVM.

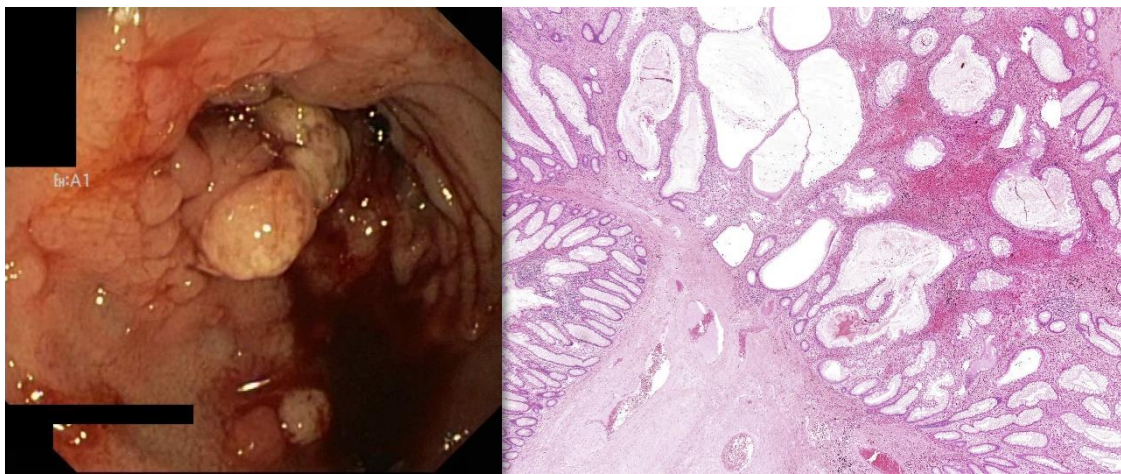


Imagen 15. Visión endoscópica y microscópica (HE,10x) de pseudopólipos postinflamatorios. Fuente: HUVM.

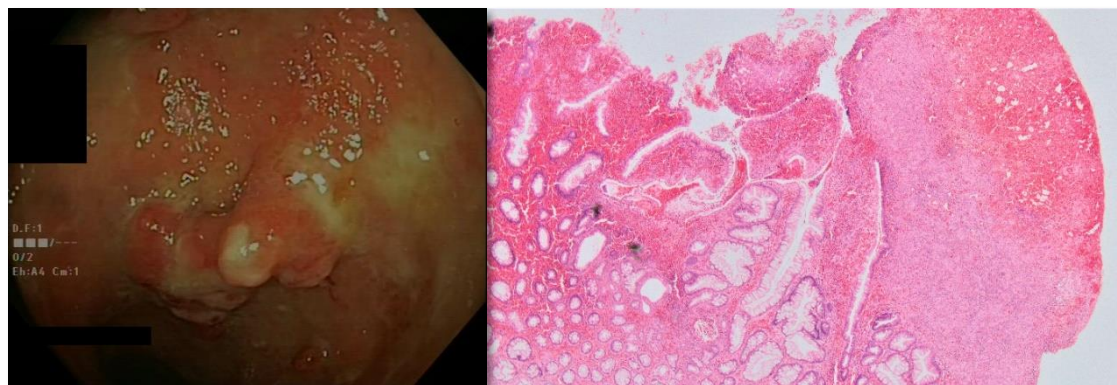


Imagen 16. Visión endoscópica y microscópica (HE,4x) de pseudopólipo con componente CAP-pólipo. Fuente: HUVM.

Dos de las lesiones polipoides (2,6%) presentaban displasia de bajo grado, y fueron resecadas con márgenes de resección libres (imagen 17). Durante el seguimiento posterior, 14 meses tras la resección del PPII, uno de estos pacientes acabó desarrollando un adenocarcinoma de colon a la misma distancia a la que se encontraba el PPII resecado con displasia.

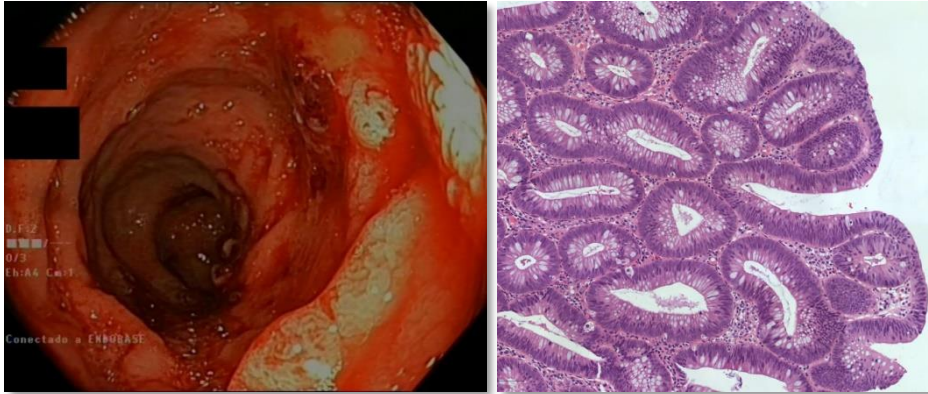


Imagen 17. Visión endoscópica y microscópica (HE,10x) de pseudopólipo inflamatorio con displasia de bajo grado. En la imagen histológica se puede observar estratificación nuclear, hiperchromasia, disminución de células caliciformes, desorganización glandular (“back to back”) y figuras de mitosis. Todos estos hallazgos son compatibles con displasia epitelial de bajo grado. Fuente: HUVM.

Al analizar el subtipo histológico de PPII y las variables demográficas recogidas se apreció una relación estadísticamente significativa ( $p = 0,019$ ) entre la existencia de enfermedad perianal y la presencia de pseudopólipos postinflamatorios, de forma que un 28,6% de los pacientes con pseudopólipos postinflamatorios tenían enfermedad perianal.

También se objetivó una relación significativa ( $p = 0,013$ ) entre la presencia de pseudopólipos postinflamatorios y padecer manifestaciones extraintestinales, ya que un 50% de los pacientes con este subtipo de PPII tenían algún tipo de complicación extraintestinal.

### 3.1 Subtipo histológico de PPII y tratamiento frente a la EII

Se analizó la posibilidad de que existiera una relación entre el subtipo de PPII y el tratamiento que recibía el paciente en el momento de la colonoscopia basal. No se

encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero sí se identificó que más de la mitad (61,5%) de los pacientes con pseudopólipos inflamatorios verdaderos recibían tratamiento de mantenimiento con mesalazina en monoterapia, y que casi el 44% de los pacientes con pólipos inflamatorios estaban en tratamiento con algún fármaco biológico (tabla 21).

Tratamiento	Subtipo de pseudopólipo						p
	Pseudopólipos verdaderos N=13 (19,1%)		Pólipos inflamatorios N=41 (60,3%)		Pseudopólipos postinflamatorios N=14 (20,6%)		
	N	%	N	%	N	%	
Mesalazina	8	61,5	9	22,0	5	35,7	0,155
Inmunosupresor	3	23,1	8	19,5	4	28,6	
Biológico	1	7,7	18	43,9	5	35,7	
Tofacitinib	0	0	3	7,3	0	0	
Corticoides	1	7,7	3	7,3	0	0	

Tabla 21. Subtipo de pseudopólipo inflamatorio y tratamiento frente a la EII que estaba recibiendo el paciente en el momento de la colonoscopia basal.

### 3.2 Subtipo histológico de PPII y actividad clínica y endoscópica

Se llevó a cabo un análisis de las puntuaciones en los índices de actividad clínica y endoscópica para cada uno de los subtipos de PPII (tabla 22).

En los pacientes con CU y CI, se identificó cómo la presencia de pólipos inflamatorios se asociaba de forma significativa a una mayor puntuación en la mediana del índice de Mayo endoscópico y total.

En los pacientes con EC en cambio, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de los índices de actividad clínica (CDAI y Harvey-Bradshaw) y endoscópica (SES-CD) en función del subtipo de pseudopólipo inflamatorio.

	Subtipo de pseudopólipo inflamatorio									Análisis estadístico comparativo			
	Pseudopólipos verdaderos (TPP) N=15 (19,5%)			Pólipos inflamatorios (PI) N=48 (62,3%)			Pseudopólipos postinflamatorios (PPI) N=14 (18,2%)						
	N	Mediana	RIQ	N	Mediana	RIQ	N	Mediana	RIQ	p	TPP-PI	TPP-PPI	PI-PPI
Mayo Endoscópico	8	1	0-1	35	1	1-2	10	1	0-1	0,004 <sup>1</sup>	0,026	>0,999	0,031
Índice de Mayo	8	1	0,3-1,8	35	4	1-6	10	1	0-1,5	0,003 <sup>1</sup>	0,042	>0,999	0,014
CDAI	7	78	14-164	10	135,5	35,8-194,3	Sólo 4 casos			0,306 <sup>2</sup>			
Harvey Bradshaw	7	2	1-5	10	4,5	2-7	Sólo 4 casos			0,315 <sup>3</sup>			
SES-CD	7	7	3-12	12	4,5	0,3-8,8	Sólo 4 casos			0,486 <sup>2</sup>			

Tabla 22. Índices de actividad clínica y endoscópica en la colonoscopia basal para cada subtipo de pseudopólipo inflamatorio. <sup>1</sup>Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes. <sup>2</sup>Prueba T para muestras relacionadas. <sup>3</sup>Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

#### 4. Actividad clínica basal y 12 meses tras la colonoscopia con resección/biopsias de PPII

##### a) Índices de actividad clínica y endoscópica

Se compararon los índices de actividad clínica en fechas próximas a la colonoscopia (máximo 3 meses) y al año de la realización de la exploración con resección/biopsias de los PPII de todos aquellos pacientes de los que se tenían datos.

##### Colitis ulcerosa y colitis indeterminada

En los pacientes con CU y CI, se disponía de datos basales de todos ellos (53), presentando una mediana del índice de Mayo de 2 (RIQ 1-5). Doce meses después de la realización de la colonoscopia se pudo calcular el índice de Mayo en 48 de ellos (90,6%). No obstante, solo se disponía de colonoscopia al año en 6 de los pacientes (11,3%), en los que se pudo calcular un índice de Mayo completo al año, con una mediana de 1 (RIQ 0,8-2,0). En los 42 pacientes restantes, de los que no se disponía de colonoscopia al año de la resección/biopsia de los PPII, se calculó un índice de Mayo parcial al año, alcanzando una mediana de 0 (RIQ 0-1,25). Se analizó la evolución del índice de Mayo en todos los pacientes de los que se disponía de datos en los dos momentos en el



tiempo, comparando el índice de Mayo completo en aquellos pacientes que tenían colonoscopia basal y al año, y el índice de Mayo parcial (se restó la puntuación correspondiente a la actividad endoscópica del índice de Mayo basal) para aquellos pacientes de los que no se disponía de colonoscopia al año. De forma global se alcanzó una reducción significativa en el índice de Mayo ( $p = 0,022$ ) según la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas, al pasar de una mediana de 1 (RIQ 0-3) a 0 (RIQ 0-1) (tabla 23) (figura 4).

	N	Media±DE	Mediana (RIQ)	p
Mayo basal Completo o Parcial	48	1,8±2,3	1 (0-3)	0,022 <sup>1</sup>
Mayo al año Completo o Parcial		1,0±1,9	0 (0-1)	
Mayo basal Completo	6	4,3±2,9	5 (1,0-6,5)	0,042 <sup>1</sup>
Mayo al año Completo		1,5±1,8	1 (0,8-2,0)	
Mayo basal Parcial	42	1,4±2,0	0 (0-3)	0,119 <sup>1</sup>
Mayo al año Parcial		0,98±1,95	0 (0-1,25)	

Tabla 23. Análisis de la evolución del índice de Mayo basal y al año de la resección/biopsia de los PPII. DE: Desviación estándar. <sup>1</sup>Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas.

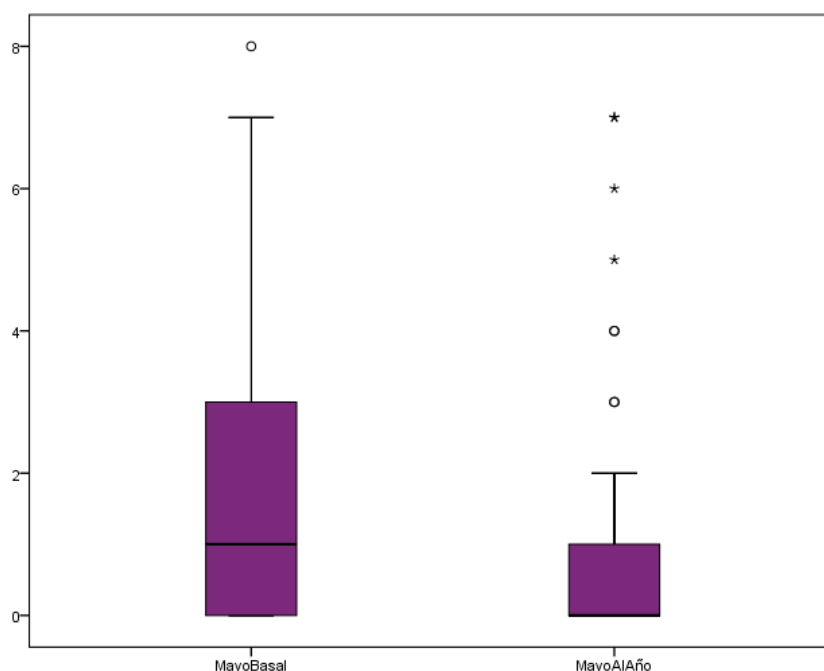


Figura 4. Diagrama de cajas y bigotes sobre el índice de Mayo basal y a los doce meses de la colonoscopia con resección/biopsia de PPII de todos los pacientes de los que se tenían datos en los dos momentos en el tiempo.

Si analizamos ambos subgrupos por separado, se mantiene esa reducción significativa al comparar únicamente los 6 pacientes en los que se podía calcular un índice de Mayo completo ( $p = 0,042$ ) (figura 5). Sin embargo, al analizar por separado el subgrupo en el que se comparaba el índice de Mayo parcial en ambos momentos en el tiempo por no disponer de colonoscopia al año, esta reducción no fue significativa ( $p = 0,119$ ) (tabla 24) (figura 6).

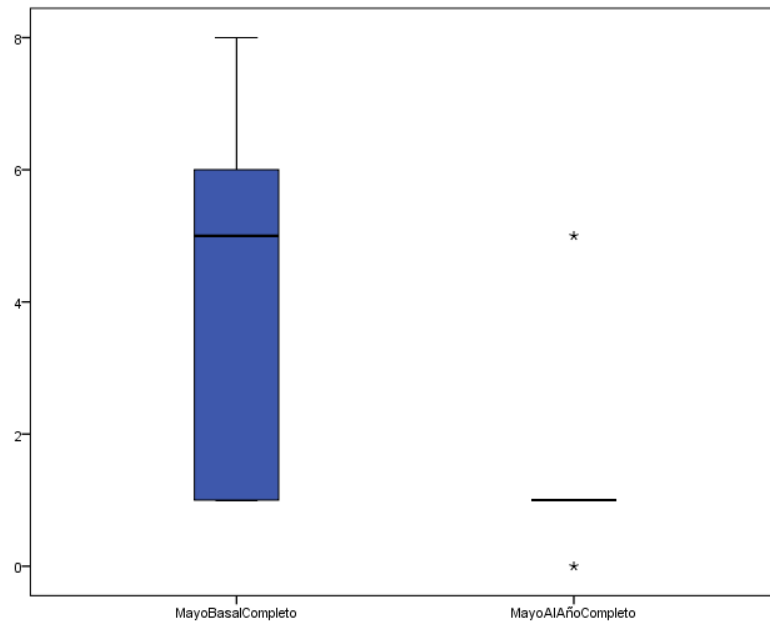


Figura 5. Diagrama de cajas y bigotes sobre el índice de Mayo basal y a los doce meses de la colonoscopia con resección/biopsia de PPII de aquellos pacientes en los que se pudo calcular un índice de Mayo completo.

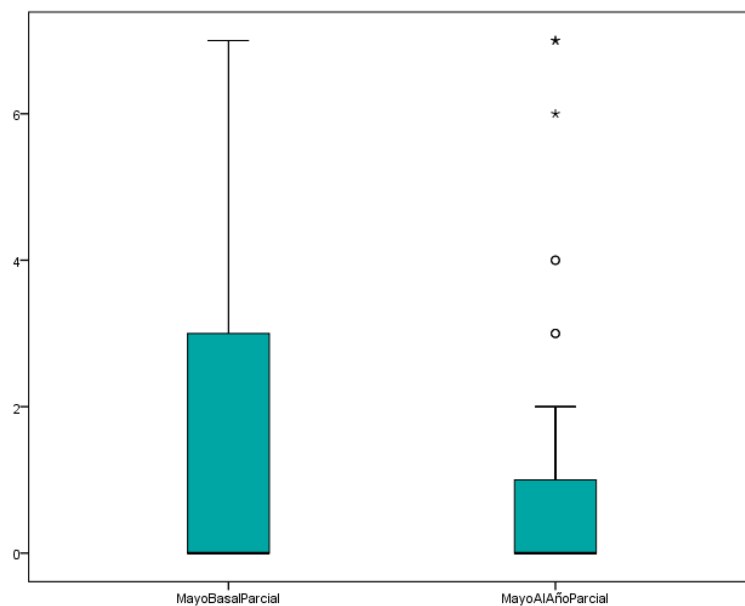


Figura 6. Diagrama de cajas y bigotes sobre el índice de Mayo basal y a los doce meses de la colonoscopia con resección/biopsia de PPII de aquellos pacientes en los que sólo se pudo calcular un índice de Mayo parcial.

Para valorar si esta mejoría en el índice de Mayo era debida a un eventual cambio de tratamiento por datos de actividad endoscópica en la colonoscopia basal, analizamos por separado la evolución en los índices de actividad clínica de aquellos pacientes con CU y CI en los que se realizó cambio en su tratamiento de mantenimiento y en aquellos que continuaron con el mismo plan terapéutico. En el grupo sin modificaciones terapéuticas al año de la colonoscopia basal, no se apreció una reducción significativa del índice de Mayo ( $p = 0,495$ ) (tabla 24), que sí se corroboró en el grupo al que se aplicaron cambios en su tratamiento de mantenimiento ( $p = 0,011$ ) (tabla 25).

Pacientes SIN CAMBIO de tratamiento				
	N	Media±DE	Mediana (RIQ)	p
Índice Mayo basal	35	1,1±1,7	0 (0-2)	0,495 <sup>1</sup>
Índice Mayo al año		1,1±2,2	0 (0-1)	

Tabla 24. Índice de Mayo basal y al año de pacientes con CU o CI y sin cambio de tratamiento en este tiempo. <sup>1</sup>Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas.

Pacientes CON CAMBIO de tratamiento				
	N	Media±DE	Mediana (RIQ)	p
Índice Mayo basal	13	3,5±2,8	4 (0,5-6,0)	0,011 <sup>1</sup>
Índice Mayo al año		0,77±1,01	0 (0-1,5)	

Tabla 25. Índice de Mayo basal y al año de pacientes con CU o CI y cambio de tratamiento en este tiempo. <sup>1</sup>Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas.

### Enfermedad de Crohn

Se disponía de datos para calcular la actividad clínica basal en el 87,5% (21) de pacientes con EC. Estos tenían una mediana de actividad clínica según el CDAI de 88,0 (20,5-175,5) y de 3,0 (1,5-5,5) según el índice de Harvey-Bradshaw. Un año tras la realización de la colonoscopia se calcularon los índices de actividad clínica en 16 pacientes con EC (66,67%), alcanzando una mediana en el CDAI de 51,4 (14,9-109,8) y

en el índice de Harvey-Bradshaw de 1,5 (1-3), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,075$  y  $p = 0,137$  respectivamente) para ninguna de las puntuaciones según la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas al comparar ambas puntuaciones de los pacientes para los que se disponían de datos en los dos momentos en el tiempo (siendo la mediana de la puntuación basal de estos 16 pacientes de 89 (31-181,3) para el CDAI y de 3 (1,3-5,0) para el índice de Harvey-Bradshaw) (tabla 26).

	N	Media $\pm$ DE	Mediana (RIQ)	p
CDAI basal	16	104,2 $\pm$ 73,2	89 (31-181,3)	0,075 <sup>1</sup>
CDAI al año		70,1 $\pm$ 59,7	51,4 (14,9-109,8)	
Harvey-Bradshaw basal	16	3,5 $\pm$ 2,3	3 (1,3-5,0)	0,137 <sup>1</sup>
Harvey-Bradshaw al año		2,4 $\pm$ 2,0	1,5 (1-3)	

Tabla 26. CDAI e índice de Harvey-Bradshaw basal y al año de los pacientes con EC de los que se disponía de datos en los dos momentos en el tiempo. <sup>1</sup>Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas.

#### **b) Niveles de calprotectina fecal (CF)**

Para aquellos pacientes de los que se disponían de los datos completos (14), la mediana del valor de CF en fechas próximas a la colonoscopia basal (máximo 3 meses antes) fue de 519,1  $\mu\text{g/g}$ ; RIQ (155,6-1262,1  $\mu\text{g/g}$ ). Un año después de la resección/biopsia de los PPII, la CF de estos mismos 14 pacientes fue menor, con una mediana de 297,9  $\mu\text{g/g}$ ; RIQ (51,9-795,7  $\mu\text{g/g}$ ). No obstante, esta reducción no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,331$ ).

## **VII. DISCUSIÓN**

---

La unidad de EII del HUVVM atiende a unos 2600 pacientes en la actualidad y está acreditada a nivel nacional por alcanzar las cotas de calidad exigidas por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). En este sentido, nuestros pacientes con EII tienen un seguimiento estrecho y periódico y son sometidos al cribado de CCR establecido en las guías. Así mismo, nuestro grupo ya ha realizado varios trabajos y tesis sobre la endoscopia en la EII (149,150).

Por ello, y a raíz de trabajar en esta línea, comprobamos que existe una laguna de conocimiento sobre los PPII, su etiopatogenia, implicaciones clínicas y tratamiento.

Los PPII son lesiones características, aunque no exclusivas, de la EII. Existen también casos de pacientes con PPII sin EII (151,152). De hecho, en nuestro estudio, hasta 85 muestras fueron excluidas por no tener diagnóstico de esta entidad. La mayoría de ellos procedían de pacientes con diverticulosis colónica, colitis microscópica o algún proceso inflamatorio colónico agudo previo; situaciones en las que también existe una inflamación de la mucosa colónica con regeneración posterior, que puede dar lugar a la formación de estas lesiones.

Sin embargo, a pesar de ser una entidad relativamente frecuente en pacientes con EII, existen pocos estudios que analicen su significación clínica, y la importancia de su presencia no está clara.

Dada la escasa literatura médica al respecto, decidimos desarrollar este novedoso estudio con el que profundizar en el conocimiento de este tipo de lesiones. Para ello fue precisa la colaboración estrecha con el servicio de Anatomía Patológica, con el que pudimos trabajar elaborando un sistema de descripción de los pseudopólipos. Como siempre, el trabajo multidisciplinar en medicina es absolutamente imprescindible.

Tradicionalmente, se define a los pseudopólipos como protrusiones de mucosa inflamada o tejido de granulación reepitelizado que surgen en pacientes con actividad inflamatoria colónica previa como consecuencia de repetidos ciclos de regeneración del epitelio ulcerado (124).

Se sabe que una mayor carga de PPII se relaciona con una peor evolución clínica de la EII, asociándose de forma independiente a una mayor tasa de hospitalización,

colectomía y necesidad de escalada terapéutica. No obstante, nunca se ha tenido en cuenta el subtipo de PPII (153).

En nuestro trabajo, los pseudopólipos fueron divididos según su histología en pseudopólipos inflamatorios verdaderos, pólipos inflamatorios, pseudopólipos postinflamatorios y CAP-pólipos; con la idea de poder comprender mejor su naturaleza y posterior evolución.

### **1. Población incluida en el estudio**

Como era de esperar por la prevalencia descrita (58), en nuestro estudio, la mayoría de muestras de PPII pertenecían a pacientes con CU en comparación con aquellas de enfermos de Crohn (64,9% vs 31,2%). El 84,7% tenía una colitis izquierda o extensa, frente a un 15,3% de pacientes con proctitis ulcerosa. Esto se explica porque una mayor superficie colónica afectada tiene una mayor área mucosa expuesta al riesgo de desarrollar PPII. Entre los enfermos de Crohn, el 95,8% tenía una afectación colónica o ileocolónica, dándose un único caso de PPII localizado a nivel de íleon terminal en un paciente con EC ileal. El patrón de comportamiento de la EC que más se asoció a la presencia de PPII en nuestro estudio fue el inflamatorio en más de la mitad de los casos (54,2%); no obstante, también es el patrón más común entre los pacientes de Crohn.

En lo que respecta al tratamiento de mantenimiento, un estudio reciente concluye que los pacientes con CU y PPII pueden representar una subpoblación con una mayor carga inflamatoria y una mayor necesidad de escalar el tratamiento, incluyendo fármacos biológicos o cirugía (154), por lo que algunos autores consideran que la presencia de PPII se debería incluir como marcador en los sistemas de puntuación endoscópica de la EII (155). En nuestro estudio, aproximadamente, un tercio de los pacientes con PPII, estaba en tratamiento con mesalazina en monoterapia, otro tercio recibía tratamiento biológico, un 13% tomaba corticoides y un 11,7% se encontraba sin tratamiento.

## 2. Hallazgos endoscópicos

En nuestra muestra, las localizaciones más frecuentes de los PPII fueron por orden decreciente colon izquierdo y recto, sumando entre ambos un 84,5%, seguidos por colon transverso y colon derecho. Como se ha mencionado anteriormente, únicamente un PPII fue encontrado en íleon distal en el contexto de una EC, demostrando lo infrecuente de su localización extracolónica. Los escasos estudios que exponen resultados al respecto coinciden en que la ubicación más frecuente de PPII es el colon descendente. No obstante, en nuestro estudio la localización rectal fue la segunda más repetida (41,6%), siendo esta una de las menos comunes en los dos estudios publicados que evalúan esta variable (131,156).

Teniendo en cuenta que todas las lesiones incluidas eran PPII, el endoscopista que realizó la exploración identificó correctamente a los PPII en un 72,7% de los casos. En un 20,8% de los informes, el endoscopista no especificó el tipo de lesión polipoide que le sugería su aspecto macroscópico y en un 6,5% las identificó como una lesión de naturaleza histológica diferente, siendo la más frecuente el adenoma (2,6%). Por tanto, únicamente por su aspecto macroscópico durante la colonoscopia, nuestros endoscopistas fueron capaces de identificar de forma clara y acertada algo menos de tres cuartas partes de los PPII, no siendo capaces de reconocerlos en el 27,3% de las exploraciones. Este hecho puede tener consecuencias en el manejo clínico de los pacientes, puesto que, según las guías actuales, no es necesario resear todos los PPII en un paciente con EII, recomendándose biopsia o resección de aquellos más representativos o que sean diferentes al resto y generen dudas respecto a su naturaleza. Pero cualquier otra lesión polipoide reseable endoscópicamente y que sea detectada en un paciente con EII debe researse.

Sussman et al (157) desarrollaron un estudio en el que identificaron algunos rasgos endoscópicos característicos de los PPII: contorno irregular, superficie hiperémica, edematosa, friable y ulcerada, cubierta fibrinosa, ausencia de patrón vascular y de superficie con NBI (*Narrow Band Imaging*), signo del halo con cromosendoscopia convencional (acumulación del colorante en el ápex del pólipo sin absorción circundante)... Posteriormente, presentaron estas características a un grupo de gastroenterólogos y les mostraron imágenes endoscópicas de diferentes pólipos cuya



histología ya era conocida, para averiguar el grado de precisión diagnóstica. En este ensayo se alcanzó una precisión diagnóstica para identificar PPII del 63% en las imágenes mostradas con luz blanca, 44% con NBI y 64% con cromoendoscopia convencional. Nuestro estudio, en cambio, se basa en la práctica clínica real, sin una explicación previa a los endoscopistas sobre cuáles son las características de los PPII y basándose en la imagen endoscópica en tiempo real, no a través de imágenes estáticas seleccionadas. A pesar de ello, y de no utilizar de forma sistemática cromoendoscopia convencional o virtual, en nuestro estudio se alcanzó una mejor precisión diagnóstica para identificar a los PPII.

### **3. Análisis histológico**

A nivel anatomopatológico se han definido 4 subtipos histológicos de PPII, cada uno con características propias, aunque esta clasificación no se suele especificar de forma rutinaria en los informes emitidos por los patólogos. Hasta la fecha ningún estudio ha analizado la frecuencia de sus subtipos, su asociación con otras variables o si tienen alguna significación clínica.

Al analizar las muestras incluidas en nuestro estudio, encontramos que un 30,3% presentaba características mixtas de dos subtipos, y se decidió clasificarlas en el grupo del subtipo predominante para tener una mayor muestra de cada tipo. El grupo más frecuente fue el de pólipos inflamatorios (62,3%), seguidos por el de pseudopólipos inflamatorios verdaderos (19,5%) y el de pseudopólipos postinflamatorios (18,2%). Llama la atención que no se identificó ningún CAP-pólipo puro, aunque 4 de las muestras (5,2%) sí eran PPII mixtos con componente no predominante de CAP-pólipo. Es destacable también que en los informes endoscópicos se identificaron a estas 4 lesiones como CAP-pólipo, aunque también se identificó una quinta lesión como tal erróneamente. Los CAP-pólipos son un subtipo de PPII que se caracterizan por tener una cubierta de exudado mucofibrinoide, que le confiere un aspecto endoscópico particular y que facilita su identificación macroscópica (158).

Al comparar el subtipo histológico de los PPII con el resto de las variables incluidas, se detectaron dos relaciones estadísticamente significativas. Por un lado, se

identificó una asociación entre la presencia de enfermedad perianal y los pseudopólipos postinflamatorios ( $p = 0,019$ ), pues un 28,6% de los pacientes con este tipo de PPII tenía enfermedad perianal. La otra asociación demostrada fue entre la existencia de manifestaciones extraintestinales y nuevamente los pseudopólipos postinflamatorios ( $p = 0,013$ ), con un 50% de pacientes con pólipos de esta clase y manifestaciones extraintestinales. Aun así, sería preciso el desarrollo de estudios con una muestra de mayor tamaño para conocer la relevancia de estos hallazgos.

Los PPII son lesiones no neoplásicas sin un claro potencial de malignización *per se*. Hasta la fecha se han publicado únicamente dos casos de PPII gigantes con hallazgos histológicos de carcinoma (135,143), por lo que su malignización se considera un evento extremadamente raro. A pesar de ello, se sabe que los pacientes con PPII tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer colorrectal (159), probablemente derivado de la intensa actividad inflamatoria previa a la formación del pseudopólipo y a que estos mismos pueden ocultar áreas de displasia que progresen a carcinoma.

Existen dos metaanálisis que analizan este riesgo (159,160). En ambos trabajos se llevó a cabo una revisión sistemática en diferentes bases de datos para valorar el riesgo de neoplasia colorrectal en pacientes con EII con y sin PPII, incluyendo más de 5000 pacientes en cada uno de los análisis. Estas revisiones arrojan un riesgo aumentado de neoplasia colorrectal en el grupo de pacientes con PPII, con una OR = 2,01 (IC 95%: 1,43–2,83) (160) y un Riesgo Relativo (RR) = 1,74 (IC 95%: 1,35-2,24,  $p < 0,001$ ) (159).

No obstante, existen algunos otros trabajos que ponen en duda estos resultados. Mahmoud et al (161), en un estudio retrospectivo que incluía más de 1500 pacientes con EII evidenció que no existían diferencias significativas en la tasa de aparición de neoplasia colorrectal entre pacientes con y sin PPII, concluyendo que los PPII no aumentan el riesgo de neoplasia colorrectal avanzada (Hazard ratio [HR] = 1,17; IC 95%, 0,59–2,31). Del mismo modo, Jong et al (162) demostraron en una cohorte retrospectiva de más de 500 pacientes con una mediana de más de 20 años de seguimiento, que la presencia de PPII no se asociaba con el desarrollo de neoplasia colorrectal (HR = 1,28; IC 95%, 0,85–1,93;  $p = 0,24$ ).

En cualquier caso, actualmente las guías recomiendan un seguimiento endoscópico entre 1-3 años según la cantidad de PPII (109–111). Algo poco específico y a nuestro criterio con poca evidencia científica.

En nuestro estudio se detectaron dos casos de pólipos inflamatorios con displasia de bajo grado (2,6%). Ambos fueron identificados por los endoscopistas que realizaron la exploración como PPII, no como adenomas, y se resecaron con márgenes libres. El primero de ellos pertenecía a un paciente con CU de 6 años de evolución, con un índice de Mayo endoscópico basal de 1, y sin datos de recidiva local en las colonoscopias de revisión (seguimiento a 3 años), por lo que, teniendo en cuenta el contexto de actividad endoscópica leve en el momento de la toma de la muestra, la existencia de displasia podría ser un falso positivo debido a la actividad inflamatoria local. El segundo caso se presentó en un paciente también con CU de 16 años de evolución y un índice de Mayo endoscópico de 1. Un mes después se repitió la colonoscopia para polipectomía de pólipo pendiente de reseca situado junto al PPII resecado anteriormente, siendo la histología en esta ocasión de adenoma túbulo-veloso ulcerado con márgenes de resección libres. Catorce meses más tarde se realizó una nueva colonoscopia, describiéndose en esta ocasión sobre la misma localización un área de mucosa plana con centro deprimido y de aspecto displásico, siendo la anatomía patológica compatible con adenocarcinoma infiltrante. El estudio de extensión fue negativo y el paciente fue sometido a una proctocolectomía total, no requiriendo tratamiento adyuvante por tratarse de un estadio precoz (T2N0M0). Cinco años después el paciente se mantiene en remisión desde el punto de vista oncológico.

Estos datos demuestran lo cauteloso que se debe ser ante la detección de displasia en un PPII. En algunos casos su presencia puede deberse a la presencia de actividad inflamatoria, y no tener mayor repercusión, pero en otros casos puede ocultar un área displásica en su proximidad. En nuestro caso no podemos saber si la displasia se desarrolló posteriormente o si ya estaba oculta en parte por la presencia de PPII a este nivel. En cualquier caso, nuestros resultados nos hacen concluir que sería preciso reseca la mayor parte de las lesiones objetivadas en la colonoscopia y que se debería profundizar en las características macroscópicas que nos indiquen qué PPII podría tener asociado un adenoma o cierto grado de displasia. Además, nos posicionaríamos a favor

de un seguimiento endoscópico estrecho para aquellos pacientes con EII y numerosos PPII o displasia.

#### **4. Actividad clínica**

Analizando el grado de actividad clínica y endoscópica en función del subtipo de PPII, en nuestro estudio se objetivó como la presencia de pólipos inflamatorios se asociaba significativamente a un mayor índice de Mayo endoscópico y total en los pacientes con CU, al compararlos con los valores obtenidos en las muestras de pseudopólipos verdaderos y pseudopólipos postinflamatorios. Los pseudopólipos verdaderos son los que se generan en el momento agudo del proceso inflamatorio como islotes de mucosa sana entre áreas ulceradas, apareciendo a continuación los pólipos inflamatorios, que surgen a raíz de la infiltración celular submucosa y la formación de tejido de granulación. Los pólipos postinflamatorios en cambio surgen durante el proceso de cicatrización, a consecuencia de la reepitelización y regeneración excesiva. Por tanto, fisiopatológicamente hablando, ante una mayor actividad clínica y endoscópica reciente, sería esperable encontrar una mayor cantidad de pseudopólipos verdaderos y pólipos inflamatorios. Esta misma teoría explicaría que casi la mitad de las muestras con pólipos inflamatorios pertenezcan a pacientes con tratamientos biológicos, pues se asocian a unos mayores índices de actividad clínica y endoscópica. La mayoría de muestras de pseudopólipos verdaderos pertenecían a pacientes en monoterapia con mesalazina, quizá porque al encontrarse en momentos iniciales del proceso inflamatorio, aún no se haya producido la escalada terapéutica durante el manejo clínico ambulatorio del paciente.

##### **4.1 Evaluación basal y a los 12 meses**

Para valorar la relevancia de los PPII en la evolución clínica de los pacientes con EII, calculamos los índices de actividad clínica basal en fechas próximas a la colonoscopia en la que se llevó a cabo la resección/biopsia de los PPII y 12 meses después.

En los pacientes con CU se utilizó el índice de Mayo para valorar la actividad clínica, donde parte de su puntuación viene dada por el grado de afectación

endoscópica. Dado que no se realizó colonoscopia a los 12 meses de la endoscopia basal en todos los casos, no siempre se pudo calcular un índice de Mayo completo. Por ello, se compararon valores de un índice de Mayo completo en los pacientes que tenían estudios endoscópicos en los dos momentos en el tiempo, y valores de un índice Mayo parcial para los pacientes que no tenían colonoscopia al año. Así, se evidenció de forma global una reducción estadísticamente significativa en la mediana de la puntuación para el índice de Mayo ( $p = 0,022$ ). Esta reducción significativa se mantuvo al analizar por separado el subgrupo que tenía un índice de Mayo completo basal y a los 12 meses ( $p = 0,042$ ), pero no al analizar de forma independiente el grupo donde se comparó un índice de Mayo parcial ( $p = 0,119$ ). Esto puede deberse a que el grado de actividad endoscópica tenía cierto peso en el índice de Mayo basal, y no debe restarle importancia a los datos de mejoría, puesto que no se estaría incluyendo la afectación endoscópica al calcular el índice de Mayo parcial por no disponer de este dato al año.

Para descartar que esta mejoría en el índice de actividad clínica pudiera estar influida por un cambio en el tratamiento de los pacientes y no únicamente por la resección/biopsia de los PPII, se compararon independientemente el grupo de pacientes en los que se había realizado una modificación terapéutica en ese periodo de tiempo y el grupo que continuó con el mismo plan de tratamiento. Al tener en cuenta esta variable, se objetivó cómo el índice de Mayo mejoraba al año de forma significativa en aquellos pacientes con cambios terapéuticos ( $p = 0,011$ ), mientras que dejaba de ser significativo en el grupo sin cambios de tratamiento ( $p = 0,495$ ). Estos datos podrían suponer que la resección/biopsia de los PPII no sea suficiente para lograr una mejoría en los índices de actividad clínica por sí solas. No obstante, estudios con una mayor muestra serían necesarios para confirmar esta hipótesis.

En los pacientes con EC se objetivó también una reducción en la mediana de los índices de actividad clínica según el CDAI y Harvey-Bradshaw al comparar la puntuación basal y al año de la colonoscopia; sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa, aunque creemos que puede ser debido a un número bajo de pacientes incluidos.

Es conocido que la presencia de numerosos pseudopólipos o de PPII gigantes puede ser responsable de manifestaciones clínicas como diarrea o rectorragia,

superponibles en muchas ocasiones a un brote de EII. Se han descrito casos de regresión clínica y endoscópica de estas lesiones con budesonida tópica (145) o infliximab (146). A pesar de ello, los PPII rara vez responden al tratamiento médico específico de la EII, precisando de resección endoscópica o intervención quirúrgica. También se han publicado casos de mejoría clínica tras resección endoscópica de PPII en pacientes con CU refractaria a tratamiento médico (148). Los datos de nuestro estudio confirman, aunque sólo en parte, que la resección endoscópica de estas lesiones puede contribuir a una mejoría clínica en pacientes con EII y PPII. Por ello, apostamos por indicar que, siempre que se pueda, se resequen las lesiones polipoides que se detecten en la exploración, en base a dos motivos: posible mejoría clínica en el caso que hubiera actividad, y ante la posibilidad de que alguna de las lesiones tenga componente adenomatoso.

Algún estudio corrobora que la presencia de PPII puede elevar la calprotectina fecal (51). Esto se demostró en nuestro estudio, donde la mediana del valor de CF en fechas próximas a la colonoscopia fue elevada (519,1  $\mu\text{g/g}$ ). A los 12 meses de la resección/biopsia de los PPII, se objetivó una reducción no significativa en la mediana del valor de CF (297,9  $\mu\text{g/g}$ ). No obstante, la muestra de pacientes de los que disponíamos de valores de CF era muy pequeña, por lo que consideramos que con una muestra mayor sí podrían alcanzarse resultados significativos que confirmaran esta teoría. Además, no debemos olvidar que en muchos pacientes se implementó un cambio en el tratamiento.

Sin duda, esto es una de las características más llamativas de los pseudopólipos, ya que, en el contexto de lesiones benignas que, normalmente aparecen tras controlar la inflamación mucosa, es de destacar que pueden elevar la calprotectina, algo que puede estar en relación con cierta actividad clínica que tienen algunos pacientes con pseudopólipos.

## **5. Limitaciones y fortalezas**

Nuestro trabajo tiene limitaciones importantes. Para su desarrollo partimos de una base poblacional (área sanitaria del HUVVM de Sevilla), que abarca una población de

unas 480000 personas, incorporando muestras de pacientes obtenidas en colonoscopias realizadas según práctica clínica habitual. No obstante, algunas de las colonoscopias y estudio histológico de las lesiones resecaadas se realizaron en centros externos concertados, que decidimos excluir del estudio, por lo que la muestra no incluye a la totalidad de la población de referencia durante el tiempo de estudio. La n del estudio es baja, a la luz de los resultados y, por tanto, hubiera estado bien poder analizar más muestras. Otra limitación es la inherente a que se trata de un estudio retrospectivo, con las consecuencias que ello supone (limitaciones en la recogida de datos, subjetividad en la interpretación de algunos síntomas, ausencia de algunos datos...). Esto supone, a nuestro entender, la mayor limitación, ya que no disponemos de colonoscopias de control al año de la basal ni disponemos de CF en todos los pacientes. Estos datos hubieran aportado mucha fortaleza al estudio. Por último, en este estudio se incluyeron muestras de PPII resecaados y/o biopsiados, por lo que el alcance de los hallazgos de mejoría en los índices de actividad clínica podría ser limitado.

Creemos que este es el primer estudio en el que se analizan los subtipos histológicos de pseudopólipos inflamatorios, su significación clínica y el grado de correlación entre los hallazgos endoscópicos (macroscópicos) y los microscópicos en práctica clínica real, atendiendo al informe elaborado por el endoscopista. La colaboración entre servicios es algo clave para avanzar en el conocimiento médico y, en este caso, ha sido fundamental contar con la ayuda del servicio de Anatomía Patológica. A partir de este primer trabajo se abren más vías de colaboración, como el estudio de la actividad inflamatoria y gradación de esta en nuestros pacientes con EII, profundización en el análisis de las lesiones encontradas o desarrollo de un manual anatomo-clínico de la EII.

Sin duda, consideramos que se deberían desarrollar estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral y un mayor seguimiento a largo plazo para continuar avanzando en el conocimiento de los PPII en los pacientes con EII.

## **VIII. CONCLUSIONES**

---



1. Los pseudopólipos inflamatorios son más frecuentes en la colitis ulcerosa, se localizan predominantemente en colon izquierdo y el subtipo histológico más frecuente lo constituyen los pólipos inflamatorios.
2. En cerca de un tercio de los casos, el endoscopista no identifica correctamente los pseudopólipos inflamatorios en la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que puede tener implicaciones clínicas importantes.
3. En los pacientes con colitis ulcerosa, el subtipo pólipo inflamatorio se relaciona de forma significativa con un mayor índice de Mayo clínico y endoscópico.
4. La resección de los pseudopólipos inflamatorios podría reducir la actividad inflamatoria en la colitis ulcerosa.
5. Se deben desarrollar estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral y un mayor seguimiento a largo plazo para continuar avanzando en el conocimiento de los pseudopólipos inflamatorios en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Hinojosa del Val J. Definiciones y clasificación. En: Gomollón García F, Hinojosa del Val J, Gassull Duró MÀ, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 4º. Madrid: Ergon; 2019. p. 3-10.
2. Lee KS, Medline A, Shockey S. Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1979;103(4):173-6.
3. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(2):144-64.
4. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38.
5. Bernstein CN. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease—clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):911-9.
6. Wilks S, Moxon W. *Lectures on pathological anatomy*. 2º. Londres: J & A Churchill; 1875.
7. Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer G. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1932;99:1323-9.
8. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;152(2):313-321.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(1):46-54.e42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
10. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10114):2769-78. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
11. Packey CD, Sartor RB. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J Intern Med*. 2008;263(6):597-606.
12. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: The importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):1-5.
13. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756-70.
14. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*.

- 2010;464(7285):59-65.
15. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: Linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013;62(10):1505-10.
  16. Van der Sluis M, De Koning BAE, De Bruijn ACJM, Velcich A, Meijerink JPP, Van Goudoever JB, et al. Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection. *Gastroenterology*. 2006;131(1):117-29.
  17. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, et al. Reduced Paneth cell  $\alpha$ -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(50):18129-34.
  18. Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: Implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(11):1068-83.
  19. Kagnoff MF, Eckman L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. *J Clin Invest*. 1997;100(1):6-10.
  20. Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1556-65.
  21. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Webb G, Spöttl T, Andus T, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1987-2000.
  22. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2018;53(4):379-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1447597>
  23. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
  24. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):780-9.
  25. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2394-400.
  26. Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, Marchbanks PA, Curtis KM. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Contraception* [Internet]. 2010;82(1):72-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.02.012>
  27. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of

- ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):171-6.
28. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2925-31.
  29. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A(September).
  30. Rice-Oxley J, Truelove S. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet.* 1950;255:663-6.
  31. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis.* 2017;11(6):649-70.
  32. Hamzaoglu I, Hodin RA. Perianal problems in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(9):856-9.
  33. Danese S, Semerano S, Papa A, Italia R, Franco S, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(46):7227-36.
  34. Park D. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4952):1386.
  35. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Asa for Mildely To Moderately Active Ulcerative Colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-9.
  36. Louis EJ, Collard A, Oger A-F, Groote E De, Belaiche J. Location and behavior of Crohn's disease according to Vienna classification evolution over the course of the disease. *Gastroenterology.* 2001;120(5):A141.
  37. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(4):244-50.
  38. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. Vol. 9, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 1997. p. 353-9.
  39. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, 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.* 2017;11(1):3-25.

40. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-32.
41. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Acosta MB de, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(3):239-54.
42. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern FJ. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.
43. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1:514.
44. Benítez Cantero J, García Sánchez V. Biomarcadores en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gomollón F, Hinojosa del Val J, Gassull Duró MÀ, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 4ª. Madrid; 2019. p. 111-9.
45. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.
46. Thomas R, Westengard J, Hay K, Bull B. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117(7):719-23.
47. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: Faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(4):675-81.
48. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JCW, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(1):41-9.
49. González-Lama Y, Isabel Vera M, Calvo M, Abreu L. Marcadores de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal tratada con inmunomoduladores o agentes biológicos. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(6):449-60.
50. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003;35(9):642-7.
51. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9(4):451-60.
52. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119(1):15-22.
53. Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: A predictor

- of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(10):1017-20.
54. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc [Internet].* 2009;69(3 SUPPL.):620-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2008.05.057>
  55. Hamilton MJ. The valuable role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Diagn Ther Endosc.* 2012;2012:467979.
  56. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, Hornick JL, Farraye FA. The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided ulcerative chronic colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(3):215-9.
  57. Castro Alvariño J. Diagnóstico endoscópico en enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gomollón García F, Hinojosa del Val J, Gassull Duró MÀ, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* 4ª. Madrid: Ergon; 2019. p. 121-39.
  58. Margulis A, Goldberg H, Lawson T, Montgomery C, Rambo N, Noonan C, et al. The overlapping spectrum of ulcerative and granulomatous colitis: a roentgenographic-pathologic study. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1971;113(2):325-34.
  59. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut.* 2012;61(4):535-42.
  60. Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Pariente B, Pineton de Chambrun G, Walsh AJ, et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(6):801-13.
  61. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut.* 1989;30(7):983-9.
  62. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):505-12.
  63. Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: Updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol.* 2013;66(12):1005-26.
  64. Odze RD, Goldblum J. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
  65. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: A practice guide. *Virchows Arch.* 2014;464(5):511-27.

66. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, Van Steen K, Geboes K, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1684-92.
67. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(10):827-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001>
68. Day D, Jass J, Price A, Shepherd NA, Sloan J, Talbot N. *Morson and Dawson Gastrointestinal Pathology*. 4<sup>o</sup>. Massachusetts: Blackwell Publishing Company; 2003.
69. Greenup AJ, Bressler B, Rosenfeld G. Medical imaging in small bowel Crohn's disease - Computer tomography enterography, magnetic resonance enterography, and ultrasound: «Which one is the best for what?». *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1246-61.
70. Bouzas Sierra R, Pereira Bueno S. Estudios de imagen en la enfermedad de Crohn. Perspectivas actuales y futuras. En: *Enfermedad de Crohn ¿Qué ha cambiado en los últimos 10 años?* A Coruña: EIGA; 2010. p. 31-50.
71. Fraquelli M, Sarno A, Girelli C, Laudi C, Buscarini E, Villa C, et al. Reproducibility of bowel ultrasonography in the evaluation of Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40(11):860-6.
72. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(2):135-49.
73. Caprilli R, Cesarini M, Angelucci E, Frieri G. The long journey of salicylates in ulcerative colitis: The past and the future. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2009;3(3):149-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.05.001>
74. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1).
75. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis*. 2022;16(1):2-17.
76. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4-22.
77. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(2):158-70.
78. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía



- GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(Supl 1):1-57.
79. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103-10.
  80. de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, Sanderson JD, Meijer B, Atreya I, et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: New findings and perspectives. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(5):610-20.
  81. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of tiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018;41(3):205-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.11.007>
  82. Haskó G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol*. 2013;4(85):1-8.
  83. Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(1):24-30.
  84. Fric J, Zelante T, Wong AYW, Mertes A, Yu HB, Ricciardi-Castagnoli P. NFAT control of innate immunity. *Blood [Internet]*. 2012;120(7):1380-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-02-404475>
  85. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF- $\alpha$  agents. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:559-69.
  86. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel J-F, et al. Maintenance infliximab in Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
  87. Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan BG, Fedorak R, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-85.
  88. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2006;353(23):2462-76.
  89. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.
  90. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lucas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232-9.
  91. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al.

- Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
92. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(2):257-65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.032>
  93. Hutas G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNFalpha. *Curr Opin Mol Ther*. 2008;10(4):393-406.
  94. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(1):85-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.048>
  95. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(1):96-109. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.010>
  96. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
  97. Balzola F, Cullen G, Ho GT, Russell R. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease: Commentary. *N Engl J Med*. 2014;14(2):55-6.
  98. European Medicines Agency - European public assessment reports – Vedolizumab [Internet]. European Medicines Agency - European public assessment reports – Vedolizumab. 2014 [citado 6 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entyvio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entyvio-epar-public-assessment-report_en.pdf)
  99. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.
  100. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
  101. European Medicines Agency - European public assessment reports – Ustekinumab [Internet]. 2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf)
  102. Feagan BG, Panés J, Ferrante M, Kaser A, D'Haens GR, Sandborn WJ, et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(10):671-80.
  103. López-Sanromán A, Esplugues J V, Domènech E. Farmacología y seguridad de

- tofacitinib en colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:39-48.
104. European Medicines Agency - European public assessment reports – Tofacitinib [Internet]. 2018 [citado 6 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  105. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-36.
  106. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1441-52.
  107. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-Analysis: The declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(7):645-59.
  108. Wang YR, Cangemi JR, Loftus E V., Picco MF. Rate of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in older patients with or without inflammatory bowel disease in the united states. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(3):444-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.429>
  109. Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, Velayos FS. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;161(3):1043-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.063>
  110. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn’s Colitis* [Internet]. 2013;7(12):982-1018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>
  111. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68.
  112. El Dallal M, Chen Y, Lin Q, Rakowsky S, Sattler L, Foromera J, et al. Meta-Analysis of virtual-based chromoendoscopy compared with dye-spraying chromoendoscopy standard and high-definition white light endoscopy in patients with inflammatory bowel disease at increased risk of colon cancer. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(9):1319-29.
  113. Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, Carballal-Ramil S, Cubiella-Fernández J, Ferrádiz-Santos J, et al. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. 1.ª ed. Madrid: International Marketing & Communication S.A.; 2018.
  114. Hornick JL, Odze RD. Polyps of the Large Intestine. En: Odze RD, Goldblum JR, editores. *Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. 3.ª ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2015. p. 607-55.
  115. Strum WB. Colorectal Adenomas. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1065-75.

116. Vogelstein B, Fearon E, Hamilton SR, Kern S, Preisinger A, Leppert M, et al. Genetic Alterations During Colorectal-Tumor Development. *N Engl J Med.* 1989;319(9):525-32.
117. Loffeld RJLF. Colorectal adenomas in patients presenting with inflammatory bowel disease. *Neth J Med.* 2009;67(1):21-4.
118. Sano W, Hirata D, Teramoto A, Iwatate M, Hattori S, Fujita M, et al. Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not? *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2276-85.
119. Gupta V, East JE. Optimal endoscopic treatment and surveillance of serrated polyps. *Gut Liver.* 2020;14(4):423-9.
120. Leggett B, Whitehall V. Role of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;138(6):2088-100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.066>
121. Ko HM, Harpaz N, Mcbride RB, Cui M, Ye F, Zhang D, et al. Serrated colorectal polyps in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* [Internet]. 2015;28(12):1584-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2015.111>
122. Shen J, Gibson JA, Schulte S, Khurana H, Farraye FA, Levine J, et al. Clinical, pathologic, and outcome study of hyperplastic and sessile serrated polyps in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol* [Internet]. 2015;46(10):1548-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.06.019>
123. Sehmbeey G, Chuang K-Y. Sporadic Colonic Hamartoma in an Adult Patient: A Rare Finding. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:825-6.
124. Politis DS, Katsanos KH, Tsianos E V., Christodoulou DK. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J Gastroenterol.* 2017;23(9):1541-51.
125. PJ K, TR S. Localized giant pseudopolyposis of the colon in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1980;23(4):268-70.
126. Chawla L, Chinna J, Dilawari J, Sood A. Course and prognosis of ulcerative colitis. *J Indian Med Assoc.* 1990;88(6):159-60.
127. Bockus H, Roth J, Buchman E, Kalsner M, Staub W, Finkelstein A, et al. Life history of nonspecific ulcerative colitis: relation of prognosis to anatomical and clinical varieties. *Gastroenterologia.* 1956;86(5):549-81.
128. Sheikholeslami M, RL S, Mukunyadzi P. Diffuse giant inflammatory polyposis. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2004;128(11):1286-8. Disponible en: <https://ezproxy.kpu.ca:2443/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=106083432&login.asp&site=ehost-live&scope=site>
129. Choi YS, Suh JP, Lee IT, Kim JK, Lee SH, Cho KR, et al. Regression of giant pseudopolyps in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2012;6(2):240-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2011.08.007>
130. Jalan K, Walker R, Sircus W, McManus J, Prescott R, Card W. Pseudopolyposis in

- ulcerative colitis. *Lancet*. 1969;2(7620):90260-8.
131. De Dombal FT, Watts JMK, Watkinson G, Goligher JC. Local Complications of Ulcerative Colitis: Stricture, Pseudopolyposis, and Carcinoma of Colon and Rectum. *Br Med J*. 1966;1(5501):1442-7.
  132. Hinrichs H, Goldman H. Localized giant pseudopolyps of the colon. *JAMA*. 1968;205(4):248-9.
  133. Lim YJ, Choi JH, Yang CH. What is the Clinical Relevance of Filiform Polyposis? *Gut Liver*. 2012;6(4):524-6.
  134. Kudo SE, Tamura S, Nakajima T, Yamano HO, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(1):8-14.
  135. DUKES CE. The surgical pathology of ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 1954;14(6):389-400.
  136. Buck J, Dachman A, Sobin L. Polypoid and pseudopolypoid manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics*. 1991;11(2):293-304.
  137. Duarte-Chang C, Benítez-Roldán A, Pellicer-Bautista F, Herrerías Gutiérrez J, García-Escudero A. Pólipos colónicos inflamatorios: ¿Hablamos siempre de colitis ulcerosa? *RAPD online*. 2012;35(5):347-9.
  138. RD M, IC R-T. Gastrointestinal: Colonic pseudopolyposis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(2):213-213.
  139. Manning RJ, Lewis C. Inflammatory ileal polyps in Crohn's disease presenting as refractory iron deficiency anemia. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1986;32(2):122. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(86\)71780-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(86)71780-X)
  140. Velayos FS, Loftus E V., Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and Protective Factors Associated With Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Case-Control Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2006;130(7):1941-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.028>
  141. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: Endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53(12):1813-6.
  142. Baars JE, Looman CWN, Steyerberg EW, Beukers R, Tan ACITL, Weusten BLAM, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: Results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106(2):319-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.428>
  143. Kusunoki M, Nishigami T, H Y, Okamoto T, Shoji Y, Sakanoue Y, et al. Occult cancer in localized giant pseudopolyposis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(3):379-81.
  144. Farraye FA, Wayne JD, Moschandrew M, Heeren TC, Odze RD. Variability in the diagnosis and management of adenoma-like and non-adenoma-like dysplasia-

- associated lesions or masses in inflammatory bowel disease: an Internet-based study. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(3):519-29.
145. Pilichos C, Preza A, Demonakou M, Kapatsoris D, Bouras C. Topical budesonide for treating giant rectal pseudopolyposis. *Anticancer Res.* 2005;25(4):2961-4.
  146. Sánchez J, Navarro B, Rubio J, Bastida G, Nos P. Regresión de pseudopólipo gigante en paciente con enfermedad de Crohn del colon tras tratamiento con infliximab. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2019;111(10):801-3.
  147. Biondi A, Persiani R, Paliani G, Mattana C, Vecchio FM, D'Ugo D. Giant inflammatory polyposis as the first manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(9):2359-60.
  148. Valdés Delgado T, Barranco Castro D, Argüelles Arias F. Cap-Polyposis: A Cause of Treatment Failure in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;(February).
  149. Belvis Jiménez M, Hergueta-Delgado P, Gómez Rodríguez BJ, Maldonado Pérez B, Castro Laria L, Rodríguez-Téllez M, et al. Index of the Mayo Endoscopy and Ulcerative Colitis Endoscopy Index of Severity: are they equally valid? *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(11):821-5.
  150. Belvis Jiménez M, Hergueta-Delgado P, Gómez Rodríguez B, Maldonado Pérez B, Castro Laria L, Rodríguez-Téllez M, et al. Comparison of the Mayo Endoscopy Score and the Ulcerative Colitis Endoscopy Index of Severity and the Ulcerative Colitis Colonoscopy Index of Severity. *Endosc Int Open.* 2021;09(2):E130-6.
  151. Tan KH, Meijer S, Donner R. Giant localized pseudopolyp of the colon without colonic inflammatory disease-case report. *Neth J Surg.* 1987;39(3):95-7.
  152. Martínez-Ubieto F, Jiménez-Bernadó T, Bueno-Delgado A, Martínez-Ubieto J, Pascual-Bellosta A. Recurrent intestinal intussusception in an adult due to intestinal pseudopolyps not associated with inflammatory bowel disease: A case report. *J Med Case Rep [Internet].* 2015;9(1):10-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-015-0754-x>
  153. Ellul P, Schembri J, Baldacchino VA, Molnar T, Resal T, Allocca MA, et al. Post-inflammatory polyps burden as a prognostic marker of disease-outcome in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2022;
  154. Politis DS, Papamichael K, Katsanos KH, Koulouridis I, Mavromati D, Tsianos E V., et al. Presence of pseudopolyps in ulcerative colitis is associated with a higher risk for treatment escalation. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(2):168-73.
  155. Politis DS, Katsanos KH, Papamichael K, Saridi M, Albani E, Christodoulou DK. Has the time been reached for pseudopolyps to be re-enrolled in endoscopic inflammatory bowel disease scores? *World J Gastrointest Endosc.* 2019;11(6):424-6.
  156. Rezapour M, Quintero MA, Khakoo NS, Sussman DA, Barkin JA, Clarke J, et al. Reclassifying pseudopolyps in inflammatory bowel disease: Histologic and endoscopic description in the new era of mucosal healing. *Crohn's Colitis 360.* 2019;1(3):1-7.

157. Sussman DA, Barkin JA, Martin AM, Varma T, Clarke J, Quintero MA, et al. Development of advanced imaging criteria for the endoscopic identification of inflammatory polyps. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2015;6(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2015.51>
158. Esaki M, Matsumoto T, Kobayashi H, Yao T, Nakamura S, Mizuno M, et al. Cap polyposis of the colon and rectum: An analysis of endoscopic findings. *Endoscopy*. 2001;33(3):262-6.
159. Shi JL, Lv YH, Huang J, Huang X, Liu Y. Patients with inflammatory bowel disease and post-inflammatory polyps have an increased risk of colorectal neoplasia: A metaanalysis. *World J Clin Cases*. 2022;10(3):966-84.
160. He DG, Chen XJ, Huang JN, Chen JG, Lv MY, Huang TZ, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease patients with post-inflammatory polyps: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14(1):348-61.
161. Mahmoud R, Shah SC, ten Hove JR, Torres J, Mooiweer E, Castaneda D, et al. No Association Between Pseudopolyps and Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1333-1344.e3.
162. Jong ME, Gillis VELM, Derikx LAAP, Hoentjen F. No increased risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease and postinflammatory polyps. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(9):1383-9.

## **X. ACTIVIDADES CIENTÍFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS**

---



## **PUBLICACIONES**

- Valdés Delgado T, Barranco Castro D, Argüelles Arias F. Cap-Polyposis: A Cause of Treatment Failure in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(7):e108-e109. doi:10.1093/ibd/izac023.

## **COMUNICACIONES A CONGRESOS**

- Barranco Castro D, Gutiérrez Domingo A, Argüelles Arias F, Castro Laria L, Sáez Díaz A, Caunedo Álvarez A. Pseudopólipos inflamatorios en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: correlación entre hallazgos macroscópicos y microscópicos y clasificación histológica. Comunicación oral presentada en: 52 Congreso anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva; 2021 Dic 2-4; Jaén.  
Anexo 3.
- Barranco Castro D, Gutiérrez Domingo A, Vías Parrado C, Castro Laria L, Maldonado Pérez MB, Sáez Díaz A, et al. Pseudopólipos inflamatorios en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: correlación entre hallazgos macroscópicos y microscópicos, clasificación histológica e implicaciones clínicas. Póster presentado en: LXXXI Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva; 2022 Jun 15-18; León.  
Anexo 4.

## **XI. ANEXOS**

---

## ANEXO 1. Informe de dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación



Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica  
C.P. PóliposEII-HUVM2020 - C.I. 1817-N-20  
15 de marzo de 2021

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

### CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 23/02/2021, acta CEI VM-VR\_03/2021 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Análisis de las lesiones polipoideas encontradas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

**Código Promotor:** PóliposEII-HUVM2020 **Código Interno:** 1817-N-20

**Promotor:** Investigador

**Versión Protocolo Evaluada:** versión 2.0 de fecha 17/01/2021

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** HIP-CI / versión 2.0 de fecha 17/01/2021

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío      Dr. Federico Argüelles Arias  
*(Digestivo) Hospital Universitario Virgen Macarena*

Lo que firmo en Sevilla, a 15 de marzo de 2021

Fdo: GARCIA PEREZ JOSE CARLOS - 52664213D  
Firmado digitalmente por GARCIA PEREZ JOSE CARLOS - 52664213D  
Fecha: 2021.03.15 13:43:48 +01'00'

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

**ANEXO 2. Hoja de información para los pacientes y consentimiento informado de participación en el estudio.**

**ANÁLISIS DE LAS LESIONES POLIPOIDES ENCONTRADAS EN LOS  
PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

**Información para el paciente**

**1. Objetivo**

Usted tiene una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis no específica), que se caracteriza por producir una inflamación en el intestino, de causa desconocida. Uno de los pilares diagnósticos de esta patología son las exploraciones endoscópicas.

En ocasiones, en las colonoscopias realizadas se detectan pólipos en la mucosa colónica, que se resecan y se remiten a anatomía patológica para filiar su naturaleza.

Como sabe, a usted se le reseco al menos un pólipo en la última colonoscopia realizada. Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido en un estudio encaminado a correlacionar los hallazgos endoscópicos y microscópicos de los pólipos encontrados en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Igualmente, se pretende evaluar si existe algún tipo de relación entre la presencia de estas lesiones y los niveles de calprotectina fecal, así como la sintomatología que presenta en ese momento.

**2. Descripción de los procedimientos**

En caso de que usted otorgue su autorización, permitirá al personal investigador el acceso a datos de su historial de salud relacionados con su Enfermedad Inflamatoria Intestinal (informes de consulta, endoscopias, anatomía patológica, tratamiento, analíticas...). Estos datos podrán ser transferidos de forma anónima a una base de datos con el fin de extraer conclusiones derivadas de los hallazgos encontrados.

### **3. Beneficios**

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en este estudio. Tampoco recibirá por su participación en el mismo ninguna compensación económica.

En el futuro, la información obtenida en este estudio podrá mejorar la atención y el seguimiento ofrecido a los pacientes con Enfermedad Inflamatorio Intestinal.

### **4. Riesgos**

La participación en este estudio no comporta para usted ningún riesgo.

Este análisis no supone realizar ninguna técnica o intervención distinta a las utilizadas habitualmente, ni ningún cambio en la práctica clínica habitual.

### **5. Participación voluntaria**

Se entiende que su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria, y que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello le suponga ningún perjuicio, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación. En caso de retirada, el paciente seguirá recibiendo el mismo tipo de cuidados y de apoyo por parte del equipo médico durante su enfermedad.

Usted puede negarse a participar en el mismo y tiene derecho a revocar su consentimiento. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro.

Del mismo modo, si usted retira el consentimiento, las hojas del estudio que contengan información sobre usted serán destruidas en el propio centro.

### **6. Confidencialidad**

Sus datos clínicos estarán a disposición de los investigadores y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen) en las publicaciones que se deriven del estudio, pero siempre de forma anónima, garantizando la confidencialidad de sus datos

personales, según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos, para ello puede ponerse en contacto con el investigador responsable del estudio, el Dr. Federico Argüelles Arias, en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, teléfono de contacto: 955008801.

Los médicos que le tratan y los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a los datos obtenidos, y su historial clínico podrá ser revisado de forma anónima por miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital o del Ministerio de Sanidad, como parte de las auditorias que en su momento pudieran plantearse.

Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en el estudio.

**Consentimiento informado:**

Nombre del paciente: .....

Fecha de nacimiento: .....

Número de historia del paciente: .....

Por la presente, declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio por el Dr/Dra .....

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El paciente:

El investigador:

.....

.....

(Firma)

(Firma)

.....

.....

(Lugar y fecha)

(Lugar y fecha)



**ANEXO 3. Certificado de comunicación oral en el 52 Congreso Anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.**

**ANEXO 4. Certificado de comunicación en el LXXXI Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva.**