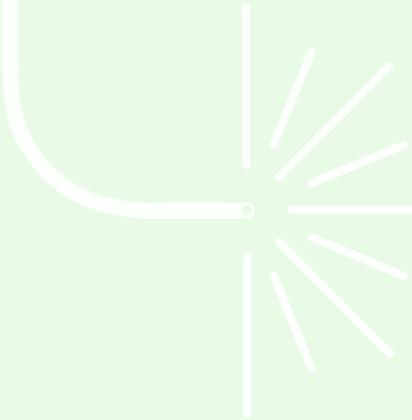


TESIS DOCTORAL

2023

**Evaluación de la variabilidad
interobservador de las escalas
endoscópicas de actividad en
pacientes con Enfermedad de
Crohn y su correlación con
índices clínicos y biomarcadores**



LAURA LORENZO GONZÁLEZ
DEPARTAMENTO DE MEDICINA — UNIVERSIDAD DE SEVILLA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

**EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LAS
ESCALAS ENDOSCÓPICAS DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CROHN Y SU CORRELACIÓN CON ÍNDICES
CLÍNICOS Y BIOMARCADORES**

TESIS DOCTORAL

Laura Lorenzo González

Director de la tesis

Dr. Federico Argüelles Arias

Tutor de la tesis

Dr. Jesús Rodríguez Baño

Sevilla, 2023

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

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

Que el presente trabajo titulado **“Evaluación de la variabilidad interobservador de las escalas endoscópicas de actividad en pacientes con enfermedad de Crohn y su correlación con los índices clínicos y biomarcadores”** ha sido desarrollado bajo mi dirección por Dña. Laura Lorenzo González, a fin de obtener el grado de Doctor.

La doctoranda 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 10 de febrero de 2023.

"Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad."

Albert Einstein.

Agradecimientos:

A mi familia y especialmente a mis padres, Ángela y Pablo, por su amor y apoyo incondicional. Gracias por educarme en el amor, la bondad, la curiosidad, la superación de uno mismo y que con fuerza de voluntad todo es posible.

A Ernesto por su cariño y apoyo constante. Gracias por acompañarme en este camino y en todos los demás caminos.

A Daniel y Pilar, mis compañeros en la aventura de la residencia. Gracias por ser mi familia sevillana, mi inspiración en seguir mejorando y mi grupo de terapia.

A la Dra. Jiménez, Dra. Romero, Dra. Ferreiro, Dra. Vera y los Dr. Rodríguez Téllez y Dr. Gómez por su paciencia y esfuerzo desinteresado que han permitido realizar este trabajo.

A la Dra. Cordero por su cariño y ayuda, más allá de su papel oficial y a la Dra. Belvis por motivarme y servirme de ejemplo estos años. Gracias a las dos por escucharme, aconsejarme y apoyarme siempre.

A mis compañeros del Servicio de Digestivo del Hospital Virgen Macarena, por su dedicación a su trabajo y también en la formación de nuevos especialistas como yo. Gracias por todo lo aprendido y el cariño que he sentido durante estos años. Gracias especialmente a los residentes, que han sido y son, grandes compañeros y amigos por su cariño y ayuda en este camino.

A Antonia Sáez por su disposición para que este proyecto saliera adelante.

Al Dr. Rodríguez Baño por facilitar esta investigación.

Al Dr. Argüelles Arias por motivarme a iniciar mi camino en la investigación, sin su impulso y dedicación este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por confiar en mí, por tu paciencia y esfuerzo.

Abreviaturas:

Anti-TNF	Fármaco biológico inhibidor del factor necrosis tumoral
AUC	Área bajo la curva.
CCR	Cáncer colorectal
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CE	Cápsula endoscópica.
CI	Colitis indeterminada o inclasificable
CU	Colitis ulcerosa
EC	Enfermedad de Crohn
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ICC	Coefficiente de correlación Intraclase.
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
MM-SES-CD	<i>The Modified Multiplier of the SES-CD.</i>
PCR	Proteína C reactiva
RIC	Rango intercuartílico.
RM	Resonancia magnética
SES-CD	<i>Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease.</i>
TC	Tomografía computarizada abdominal
VPN	Valor predictivo negativo.
VPP	Valor predictivo positivo.
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Índice

I. Resumen.....	XXIV
1. Introducción.....	26
1.1. Generalidades de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	28
1.2. Epidemiología, patogenia y factores de riesgo.....	30
1.3. Definición y diagnóstico de Enfermedad de Crohn.....	38
1.4. Clasificación de la Enfermedad de Crohn.....	49
1.5. Índices clínicos de la Enfermedad de Crohn.....	50
1.6. Tratamiento de la Enfermedad de Crohn.....	54
1.7. Colonoscopia en la Enfermedad de Crohn.....	60
1.8. Imágenes de mucosa colónica e ileal normal.....	64
1.9. Lesiones características de la Enfermedad de Crohn.....	67
1.10. Diferencias entre lesiones de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.....	70
1.11. Índices endoscópicos en la Enfermedad de Crohn.....	71
2. Justificación del estudio.....	80
3. Hipótesis.....	84
4. Objetivos.....	88
5. Material y métodos.....	92
5.1. Tipo de estudio.....	94
5.2. Periodo del estudio.....	95
5.3. Muestra.....	95
5.4. Criterios de inclusión.....	96
5.5. Criterios de exclusión.....	96
5.6. Tamaño muestral.....	96
5.7. Fuentes de información.....	97

5.8. Calidad de la preparación.....	97
5.9. Valoración de datos clínicos, analíticos y tratamiento.....	99
5.10. Variables recogidas en el trabajo.....	102
5.11. Análisis estadístico.....	108
6. Aspectos legales y éticos.....	112
7. Resultados.....	116
7.1. Características basales de los pacientes.....	117
7.2. Correlación interobservador.....	120
7.2.1. Correlación interobservador del Índice CDEIS y del Índice SES- CD.....	120
7.2.2. Subanálisis de la correlación interobservador del CDEIS y SES-CD por grupos.....	130
7.2.3. Correlación interobservador del Índice de Rutgeerts.....	136
7.3. Correlación de los índices endoscópicos de actividad con los índices clínicos de actividad.....	139
7.4. Valoración del índice MM-SES-CD y su correlación con parámetros clínicos y biomarcadores.....	146
7.5. Descriptivo de la relevancia clínica en la variabilidad interobservador de las escalas endoscópicas de actividad.....	149
8. Discusión.....	152
8.1. Variabilidad interobservador en las escalas endoscópicas.....	155
8.2. Correlación entre los índices endoscópicos, los índices clínicos de actividad y biomarcadores.....	160
8.3. Limitaciones.....	164

8.4. Aplicabilidad.....	166
9. Conclusiones.....	173
10. Bibliografía.....	176
11. Actividades científicas relacionadas con la tesis.....	194
12. Anexos.....	196

Índice de tablas:

Tabla 1. Índice clínico *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI).

Tabla 2: Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).

Tabla 3: Características endoscópicas de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla 4: *Modified multiplier of the SES-CD* (MM-SES-CD). Adaptado de Narula et al. (95)

Tabla 5: Categorías de gravedad del Índice MM-SES-CD.

Tabla 6: Definición de las variables utilizadas en el estudio.

Tabla 7. Interpretación de los coeficientes de correlación.

Tabla 8: Características de los pacientes recogidos en el estudio.

Tabla 9: Correlación Intraclase de los índices CDEIS y SES-CD.

Tabla 10: Análisis de los sub-items del índice CDEIS.

Tabla 11: Análisis de los sub-items del índice SES-CD.

Tabla 12. Correlación por pares de evaluadores del índice CDEIS y SES-CD.

Tabla 13: Correlación de variables resúmenes de los sub apartados del CDEIS y SES-CD.

Tabla 14: Subanálisis por grupos de los índices CDEIS y SES-CD.

Tabla 15: Valoración del acuerdo por aparatos de los índices CDEIS y SES-CD por grupos.

Tabla 16: Valoración del acuerdo mediante correlación Intraclass de las variables cuantitativas del índice CDEIS por grupos.

Tabla 17: Valoración del acuerdo de las variables resumen de los índices CDEIS y SES-CD por grupos.

Tabla 18: Concordancia del índice de Rutgeerts entre los endoscopistas.

Tabla 19: Concordancia por grupos del Índice de Rutgeerts.

Tabla 20: Correlación de los índices endoscópicos CDEIS y SES-CD con el índice clínico Harvey-Bradshaw y con biomarcadores.

Tabla 21: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo correspondientes a la curva ROC que relaciona puntuación del Índice CDEIS y niveles de calprotectina fecal.

Tabla 22: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo correspondientes a la curva ROC que relaciona puntuación del índice SES-CD y niveles de calprotectina fecal.

Tabla 23: Correlación del Índice MM-SES-CD con IHB, calprotectina fecal y PCR.

Tabla 24: MM-SES-CD y su correlación por categorías con los índices clínicos y biomarcadores.

Índice de Figuras:

Figura 1. Clasificación de Montreal.

Figura 1: Índice *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS).

Figura 3: Índice *Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease* (SES-CD).

Figura 4. Índice de Rutgeerts.

Figura 5: Escala de preparación catártica de Boston.

Figura 6: Distribución del Índice CDEIS según los diferentes endoscopistas.

Figura 7: Distribución del Índice SES-CD según los diferentes endoscopistas.

Figura 8: Gráfica de variabilidad del tamaño de la úlcera en íleon dentro del índice SES-CD para los diferentes endoscopistas.

Figura 9: Gráfica de variabilidad de la superficie ulcerada en íleon dentro del índice SES-CD para los diferentes endoscopistas.

Figura 10: Curva ROC para la relación entre la puntuación del índice CDEIS y los niveles de calprotectina fecal.

Figura 11: Curva ROC para la relación entre la puntuación del índice SES-CD y los niveles de calprotectina fecal.

Figura 12: Relación gráfica entre los niveles de calprotectina fecal y la puntuación del índice CDEIS.

Figura 13: Relación gráfica entre los niveles de calprotectina fecal y la puntuación del índice SES-CD.

Figura 14: Índice de Harvey-Bradshaw medio de los 10 pacientes que cambiaron el tratamiento tras la colonoscopia.

Índice de Imágenes:

Imagen 1: Mucosa colónica normal endoscópicamente.

Imagen 2: Mucosa ileal endoscópicamente normal.

Imagen 3: Imagen al detalle de la mucosa ileal normal.

Imagen 4: Fosita apendicular.

Imagen 5: Válvula ileocecal de aspecto endoscópicamente normal.

Imagen 6: Ampolla rectal endoscópicamente normal.

Imagen 7: Aftas típicas de enfermedad de Crohn.

Imagen 8: Úlcera fibrinada.

Imagen 9: Lesiones de distribución discontinua.

Imagen 10: Úlceras profundas.

Imagen 11: Patrón en empedrado.

Imagen 12: Estenosis ulcerada de la válvula ileocecal.

I. RESUMEN

Introducción: La evaluación de la actividad endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) es de gran relevancia clínica ya que influye en la toma de decisiones respecto al tratamiento o la cirugía. Las escalas endoscópicas permiten valorar la gravedad de manera objetiva. No obstante, son escalas complejas y con poca aplicabilidad a la práctica clínica habitual.

Objetivos: El objetivo principal fue evaluar la variabilidad inter-observador de la actividad endoscópica en pacientes con EC mediante el uso de los índices endoscópicos entre endoscopistas expertos y no expertos en EII. Los objetivos secundarios fueron valorar qué sub-apartados de los índices presentaban mayor variabilidad, estudiar la correlación entre las escalas endoscópicas y los índices de actividad clínicos y parámetros biológicos de actividad; y evaluar el manejo clínico de los pacientes según los resultados de la valoración endoscópica.

Material y métodos: estudio observacional y prospectivo en el que se analizó la actividad inflamatoria en la colonoscopia de pacientes pertenecientes a la unidad de enfermedad inflamatoria del Hospital Universitario Virgen Macarena. Las lesiones encontradas se estadiaron según los índices CDEIS, SES-CD y Rutgeerts por 7 endoscopistas expertos; 4 del propio Hospital Virgen Macarena y otros 3 evaluadores pertenecientes a otros centros nacionales. Los datos clínicos fueron recogidos de la historia digitalizada de cada paciente. Posteriormente, se analizó la variabilidad interobservador en el resultado de dichas escalas endoscópicas.

Resultados: se analizaron los videos de 22 pacientes. El CDEIS presentó ICC para los 7 evaluadores de 0,83 (0.733-0.915) mientras que el SES-CD presentó 0,77 (0.644-0.879). El ítem “úlceras superficiales” fue

la variable que presenta mayor dificultad en el índice CDEIS mientras que en el índice SES-CD fue la “superficie ulcerada”. El grupo con mejor concordancia fue el grupo no expertos en EII, tanto para el índice CDEIS como para el SES-CD con un ICC 0.91 y 0.88 respectivamente. Sin embargo, en el índice de Rutgeerts se encontró una correlación global de kappa 0.68 y la mejor correlación se dio en el grupo de expertos en EII. La correlación entre el índice CDEIS y SES-CD y la calprotectina fecal fue buena con una r 0.445 ($p = 0.065$) y r 0.582 y ($p = 0.011$) respectivamente. El 20% de los pacientes presentaban discrepancias en la puntuación endoscópica que pudieran conllevar un manejo clínico erróneo.

Conclusión: La variabilidad interobservador de los índices CDEIS, SES-CD y Rutgeerts fue buena entre los distintos endoscopistas, aunque, la variabilidad fue mayor entre expertos en EII frente a los no expertos. Es importante una adecuada formación en endoscopia ya que existen apartados en los índices con difícil evaluación por los endoscopistas. La calprotectina fecal se puede utilizar como indicador de la actividad endoscópica en la EC, no así el IHB o la PCR. En un cuarto de los pacientes existe una discrepancia en la evaluación endoscópica que podría impactar en el manejo clínico posterior. Por todo ello, el uso de un índice más simple y aplicable para la EC puede resultar de mayor utilidad en práctica clínica.

1 | Introducción

1.1. GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa un grupo de trastornos intestinales inflamatorios, crónicos y de etiología multifactorial caracterizadas por una respuesta inmune desproporcionada que ocasiona lesiones e inflamación en el tracto intestinal. Este grupo de enfermedades comprende principalmente la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI), con características clínicas y patológicas distintas y superpuestas. La CU es principalmente un trastorno colónico, suele comenzar en el recto y generalmente la inflamación se limita a la capa mucosa y, en la mayoría de los casos, termina en la unión ileocecal. Por el contrario, la EC puede ocurrir en cualquier segmento del tracto gastrointestinal, pero los sitios afectados con mayor frecuencia son el íleon y el colon. Si bien algunas lesiones son comparables a las de la CU, la mayoría son penetrantes y graves, sobrepasando la capa mucosa y afectando a la capa muscular. Estas lesiones pueden conducir incluso a la formación de abscesos o fístulas entre asas intestinales o con órganos adyacentes y, estenosis. En la mayoría de los casos de EII encontramos hallazgos histopatológicos que permiten identificar la enfermedad como EC o CU. Sin embargo, hay una proporción de casos en los que esto no es posible.

La EII es una entidad crónica, que cursa por brotes, con periodos de recaída y otros periodos de remisión. De acuerdo a los datos de la mayoría de las investigaciones epidemiológicas mundiales la incidencia

de la EII se encuentra en aumento. El inicio de la enfermedad suele ocurrir en la segunda, tercera década de la vida, por lo que afecta a población muy joven, lo que supone la necesidad de atención especializada durante muchos años y, una reducción en la calidad de vida de los pacientes. (1)

La patogenia de la EII no se conoce por completo debido a su complejidad. Actualmente es sabido que juegan un papel fundamental las interacciones entre factores genéticos, factores ambientales y la microbiota en la desregulación de la inmunidad intestinal.

Debido a la morbilidad asociada a la enfermedad, la investigación sobre la patogenia de la EII y los factores que desencadenan los brotes y nuevos tratamientos es actualmente intensa.(2)

La colonoscopia es la prueba diagnóstica de elección ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal permitiendo evaluar las lesiones mucosas, su extensión y tomar biopsias para confirmación histológica. (3)

1.2. EPIDEMIOLOGÍA, PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO.

En los últimos 30 años, se ha observado una variación considerable en la epidemiología de la EII en todo el mundo. Se cree que la EII está asociada con la industrialización, y clásicamente las tasas de incidencia y prevalencia más altas de EII se observaban en América del Norte y Europa.

Sin embargo, la incidencia de EII está en aumento en los países recientemente industrializados de África, Asia y América del Sur. (4)(5)(6) Aunque la incidencia se está estabilizando o en disminución en los países occidentales, la carga sigue siendo alta, ya que la prevalencia supera el 0,3%. Los valores de prevalencia más altos informados por Ng SC et al. (7) fueron en Europa (CU 505/100.000 en Noruega; EC 322/100.000 en Alemania) y América del Norte (CU 286/100.000 en los EE. UU; EC 319/100.000 en Canadá).

En el análisis de Molodecky et al.(4) la incidencia anual más alta de CU fue de 24,3/100.000 años-persona en Europa, 19,2/100.000 años-persona en América del Norte y 6,3/100 000 años-persona en Asia y Oriente Medio. La incidencia anual más alta de EC fue de 12,7/100.000 años-persona en Europa, 20,2/100.000 años-persona en América del Norte y 5/100.000 años-persona en Asia y Oriente Medio.

En España los estudios realizados sitúan la incidencia es niveles similares al resto de Europa como en el de Fernández et al. (8) con una incidencia 21,4/100.000 pacientes-año (10,8 para EC y 9,4 para CU) en pacientes mayores de 15 años.

Por todo ello, observamos que la EII se ha convertido en una enfermedad en alza y con una distribución mundial; una incidencia acelerada en los países recientemente industrializados y una prevalencia estable en los países occidentales.

La edad más frecuente para la aparición de EC es de 20 a 30 años mientras que para la UC, es de 30 a 40 años, con un segundo pico de incidencia entre los 60 y los 70 años. La EII pediátrica representa del 7 % al 20 % de todos los casos de EII. (9) La EII de inicio en la tercera edad (diagnóstico edad >60 años), representó el 9 % de la población total de EII en varios estudios. (10)(11)

La presentación clínica y el fenotipo de la enfermedad difieren según la edad de diagnóstico. Encontrándose que en la EC de inicio en la tercera edad existe un predominio de afectación colónica pura y comportamiento inflamatorio, en contraste que el grupo de edad joven, donde la afectación habitual es ileocólica. La afectación de tramos altos es mucho más frecuente en población pediátrica, al igual que un curso más agresivo de la enfermedad. (12)

En la CU el curso natural de la enfermedad pediátrica suele ser también más grave que el de los pacientes mayores, con mayor extensión de la enfermedad. (13)(14).

Respecto al sexo, en algunos estudios la CU ocurre con una frecuencia ligeramente mayor en hombres (60 %), mientras que la EC ocurre entre un 20 % - 30 % más en mujeres, aunque esto no se

corroborar en otros estudios, y en líneas generales, podríamos decir que existe una incidencia similar entre ambos sexos. (9)(15)

Sobre la patogenia, se cree que la EI es el resultado de la activación inapropiada del sistema inmunológico de la mucosa intestinal. Esta respuesta aberrante es muy probable que se encuentre facilitada por defectos tanto en la función de barrera del epitelio intestinal, como en la regulación del sistema inmune. El efecto agregado de factores genéticos, inmunológicos, microbianos y desencadenantes ambientales es la activación sostenida de la respuesta inmunitaria de la mucosa intestinal.

No queda claro si el sistema inmunitario se activa como resultado de un defecto intrínseco, (ya sea la activación o el fallo de mecanismos reguladores-supresores), o debido a estimulación continua resultante de un cambio en la permeabilidad de la barrera mucosa, o en la composición de la microbiota. (16) Esto conduce a la pérdida de tolerancia inmune a los antígenos intestinales, con la activación de las células dendríticas y su transporte a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde se promueven la diferenciación de las células T vírgenes a TH-1, TH-2, TH-17 o células T reguladoras y a su vez la producción de citocinas proinflamatorias. (17)(18) En EC se encuentran elevadas las citocinas relacionadas con TH-1 (IFN gamma) y con TH-17 (IL-17, IL-21, 22, 23 y 26) mientras que IL-4, IL-5 e IL-13, IL-6, TNF- α están elevada en CU. (19)(20)

Hay múltiples genes implicados tanto en la EC como en la CU. El primer loci asociado con la EI que se identificó fue en el cromosoma 16,

el locus NOD2, asociado en homocigotos con un aumento de 20 a 40 veces el riesgo de presentar enfermedad inflamatoria. Posteriormente, se identificaron hasta 200 loci potencialmente asociados a la EII. La gran mayoría de los loci se comparten entre ambas enfermedades con direcciones de efecto similares, aunque algunos loci están específicamente asociados solo con enfermedad de Crohn y otros solo con colitis ulcerosa. Alteraciones en genes de la respuesta inmune innata, como como NOD2, ATG16L1 e IRGM son específicos para pacientes con EC. Por el contrario, múltiples genes implicados en la vía de la IL-23 están asociados tanto con UC y EC. (17)(21)(22)

Las diferencias que se observan en la incidencia de la EII según la edad, el tiempo y la región geográfica sugieren que existen factores ambientales que modifican significativamente la expresión de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Estos factores abarcan desde el modo de parto y las exposiciones tempranas (lactancia materna, la exposición a antibióticos en la infancia o infecciones), hasta las exposiciones posteriores en la edad adulta (tabaquismo, dieta y el estilo de vida). (5)

El parto por cesárea ha sido relacionado en algunos estudios con mayor riesgo de EII, (23) sin embargo, en otros estudios como el de Frías et al. (24) no parece existir relación entre la forma de nacer y la EII.

La alimentación en los primeros meses de vida es vital para la formación de la microbiota intestinal, y se ha demostrado que los

lactantes que se alimentan con lactancia materna tienen una mayor diversidad bacteriana. Además, algunos componentes de la leche materna tienen actividad antibacteriana como la lisozima y la lactoferrina, y se produce una transferencia pasiva de inmunoglobulinas a través de la lactancia. Todo esto confiere protección contra infecciones en la infancia y ayuda al desarrollo de la inmunidad innata de la mucosa intestinal, y puede contribuir a prevenir la respuesta hiperinmune ante la exposición a patógenos que se observa en la EII. (25)

Respecto a la exposición a antibióticos, Shaw et al. (26) demostraron una asociación fuerte entre el uso de antibióticos durante el primer año de vida y EII pediátrica. La pérdida de bacterias potencialmente beneficiosas puede alterar la composición de la flora intestinal facilitando la aparición de bacterias potencialmente patógenas, o que la pérdida de la interacción inmune con bacterias a una edad temprana no puede preparar el sistema inmunológico para organismos nocivos que puede encontrar más adelante en la vida. Estas teorías se han propuesto como explicación a la relación entre el uso de antibióticos en la infancia y la EII.

Los factores ambientales más fuertes identificados con la EII son la apendicectomía y el tabaquismo.

La apendicectomía se ha estudiado ampliamente como factor protector en la colitis ulcerosa, aunque permanece desconocida la causa de esta relación, y parece estar más potenciada en pacientes jóvenes.

(27) La relación de la apendicectomía con la EC no está bien establecida, aunque parece que es un factor de riesgo, a diferencia de la CU. (28).

El tabaco es un factor ambiental bien descrito que afecta a la EI. Se han propuesto varios mecanismos para explicar su efecto como; cambios en la inmunidad humoral y celular, niveles de citosinas, modificaciones en la microbiota intestinal, motilidad intestinal, permeabilidad y moco colónico.

La razón exacta de su diferente efecto sobre la EC y la CU no está clara; una hipótesis es el deterioro funcional diferencial de las respuestas de las células mononucleares en sangre periférica en la EC pero no en la CU. (29)(30)

En la EC establecida, el consumo de tabaco se asocia con una mayor actividad de la enfermedad, un mayor requerimiento de inmunosupresores, un mayor riesgo de presentar estenosis, enfermedad fistulizante y recurrencia postoperatoria temprana. Un metanálisis (31) encontró que, en comparación con los no fumadores, los fumadores activos tenían una mayor probabilidad de brote de la enfermedad (OR 1,56; IC 95% 1,21 – 2,01). Sin embargo, la probabilidad de recaída de la enfermedad en los ex fumadores fue similar a la de los no fumadores (OR 0,0,90; IC del 95%: 0,59 a 1,39), lo que demuestra que dejar de fumar puede ser una influencia ambiental beneficiosa en la EC.

Por otro lado, existen numerosos estudios donde se observa que los pacientes con colitis ulcerosa con hábito tabáquico activo tienen

menos probabilidades de haber requerido una terapia con corticosteroides a largo plazo en comparación con los no fumadores, (32) y mayores requerimientos de inmunomoduladores, corticoides y hospitalización en pacientes que dejan de fumar tras el diagnóstico de CU.(33) (34)

Aún no está claro si otros factores como la dieta, los anticonceptivos orales, las infecciones perinatales/infantiles o las infecciones micobacterianas atípicas juegan un papel en la expresión de la enfermedad inflamatoria intestinal.(5)

Los anticonceptivos orales se han asociado con un mayor riesgo de EC, aunque permanece desconocido el rol que juegan estas hormonas en la EII. En modelos animales se ha observado que los estrógenos exógenos pueden modular las funciones de barrera intestinal lo que podría explicar esta relación. En el estudio realizado por Khalili et al. (35) en la EC establecida, el uso de anticonceptivos orales combinados se asoció con una mayor probabilidad de cirugía, particularmente con el uso a largo plazo.

El consumo de fibra en la dieta o de grasas saturadas, la depresión, la falta de sueño, y los niveles bajos de vitamina D se han asociado con la EII, sin embargo, el rol que juegan y cómo modificarlos siguen siendo desconocidos. Estudios de intervención que evalúen los efectos de la modificación de estos factores de riesgo en la evolución natural de la

enfermedad y los resultados de los pacientes, son una importante necesidad no satisfecha en la actualidad. (22)

1.3. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE CROHN.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta a todo el sistema digestivo, pudiendo producir afectación desde la boca hasta el ano. Es una enfermedad de carácter crónico y heterogénea en su expresión clínica. La inflamación intestinal es transmural, es decir, afecta a toda la pared intestinal. Esto implica la posibilidad de desarrollar complicaciones como estenosis y fistulas. La enfermedad puede adquirir diferentes fenotipos: inflamatorio, estenosante o fistulizante. La presentación clínica puede variar en función de la región que se encuentre afectada, así como de la extensión y gravedad de la inflamación.

El inicio de la enfermedad en edades tempranas se considera un factor de riesgo, dado que se suele asociar a fenotipos más agresivos. Aunque la localización suele permanecer estable con el curso de la enfermedad, el fenotipo suele complicarse (estenosante o fistulizante) hasta en el 90% de los pacientes, por ello, se considera la enfermedad de Crohn como un proceso dinámico. (3)

La EI se asocia con manifestaciones extraintestinales como uveítis, colangitis esclerosante primaria, espondilitis anquilosante, pioderma gangrenoso y eritema nodoso, pero en la EC estas manifestaciones extraintestinales son más frecuentes. (36)

Por otro lado, es interesante conocer las definiciones de enfermedad activa, remisión, respuesta clínica, recidiva y recurrencia:

- La enfermedad activa se define como leve, moderada o grave en relación a diferentes índices de actividad clínica como el Crohn's Disease Activity Index (CDAI), el índice validado en los ensayos clínicos, considerándose enfermedad activa $CDAI > 220$.
- La remisión se define utilizando igualmente el CDAI como $CDAI < 150$ puntos. Sin embargo, ante las limitaciones que tiene la evaluación clínica exclusiva en los pacientes con enfermedad de Crohn, se deben incluir datos objetivos como biomarcadores (proteína C reactiva, calprotectina fecal), hallazgos endoscópicos y de otras técnicas de imagen (ecografía, resonancia).
- La recidiva hace referencia a la reaparición de los síntomas en un paciente que estaba en remisión clínica.
- La respuesta clínica se considera tomando de referencia el CDAI como descenso de > 100 puntos respecto a la puntuación basal (en algunos estudios se propone el descenso de > 70 puntos).
- La recurrencia se refiere a la aparición de lesiones a nivel de la anastomosis en un paciente que se ha sometido a una resección quirúrgica. (37)

La enfermedad de Crohn puede manifestarse de forma muy variada. La diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso son los síntomas más frecuentes, si bien no siempre están presentes. Además, pueden

aparecer síntomas sistémicos como la anemia, ferropenia, febrícula o astenia.

El diagnóstico de la enfermedad de Crohn debe basarse en la combinación de clínica compatible, biomarcadores, pruebas de imagen tanto endoscópicas como técnicas radiológicas, y hallazgos histológicos confirmatorios. Es muy importante el diagnóstico diferencial con enfermedades que imitan la clínica o las lesiones de la enfermedad de Crohn como la tuberculosis intestinal y otras infecciones intestinales.

La historia clínica debe recoger síntomas típicos como sangre o moco en las heces; dolor abdominal, incontinencia; diarrea nocturna; viajes; infecciones intestinales recientes; uso de antiinflamatorias no esteroides; estado de apendicectomía; tabaquismo; antecedentes familiares de enfermedad de Crohn o enfermedad inflamatoria intestinal; síntomas extraintestinales. En el examen físico debemos incidir en el índice de masa corporal, exploración abdominal, inspección perianal de fístulas, tacto rectal y buscar síntomas extraintestinales en ojos, piel y articulaciones. (2)

Los estudios de laboratorio incluirán parámetros nutricionales e inflamatorios como el hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), pruebas de función hepática, ferritina, vitamina B12, ácido fólico, proteína C reactiva (PCR), calprotectina fecal y estudio de heces.

La PCR ha sido estudiada como biomarcador de ayuda al diagnóstico en la EII. Su precisión es mayor en la EC que en la CU, sin

embargo, se trata de un dato inflamatorio inespecífico, siendo normal en muchos pacientes con enfermedad activa, y con una sensibilidad variable en los estudios de entre 40-68% y especificidad en torno al 75-90%. Por tanto, unos valores normales de PCR no nos permitirían descartar EII, pero estando ésta elevada tenemos un dato que sugiere alta probabilidad de trastorno orgánico. (38)

La calprotectina fecal presenta una capacidad diagnóstica para inflamación del tracto digestivo mucho mayor que la PCR. Sin embargo, su especificidad para la identificación de EII es menor, encontrándose elevada en otras entidades como neoplasias colorrectales o infecciones gastrointestinales. Con el alto valor predictivo negativo, unos valores normales (inferiores a 50 $\mu\text{g/g}$) nos permite discriminar entre enfermedad orgánica intestinal y enfermedad funcional. En estudio realizado por Kennedy et al. (39) la combinación de síntomas de alarma junto con aumento de estos biomarcadores ($\text{PCR} \geq 5 \text{ g/l}$ y $\text{CF} \geq 50 \mu\text{g/g}$) aumenta la precisión diagnóstica de EII.

Ante una sospecha de enfermedad de Crohn por clínica y biomarcadores compatibles, la realización de una ileocolonoscopia con múltiples biopsias es la técnica de elección. Es útil para diferenciar las lesiones típicas de EC y de CU, explorar la localización de la enfermedad, el grado de afectación y la severidad de la actividad inflamatoria en las diferentes fases de la enfermedad, además, permite tomar biopsias para una confirmación histológica de la enfermedad. La colonoscopia resulta también útil durante el seguimiento de la enfermedad, para evaluar si

existe mejoría con la administración de diferentes tratamientos y guiar las decisiones terapéuticas, valorar la curación mucosa o la vigilancia de displasia y cáncer. (40)

Para llegar a un diagnóstico fiable de EC o UC se recomienda tomar múltiples biopsias de los seis segmentos (íleon terminal, ascendente, transverso, descendente, sigmoideo y recto), al menos 2 biopsias de cada tramo, incluyendo áreas macroscópicamente normales. (41)

Las características histológicas de la enfermedad de Crohn incluyen actividad inflamatoria segmentaria donde se aprecia daño en epitelio glandular mediado por neutrófilos, actividad no inflamatoria correspondiente a inflamación transmucosa, células plasmáticas y eosinófilos, al igual que se pueden observar granulomas y distorsión arquitectónica segmentaria de las glándulas. La celularidad típica es polimórfica, con linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos. (42)

Respecto a los granulomas, son agregados de células inflamatorias como macrófagos y linfocitos T, y deben distinguirse de los agregados de histiocitos que se encuentran cerca de las glándulas o criptas rotas. La necrosis no suele estar presente en las biopsias de EC, mientras que los granulomas epiteliales no necrotizantes se han asociado con un fenotipo más agresivo. (43)

La base de la histología de la enfermedad inflamatoria intestinal es la presencia de inflamación crónica que incluye la observación de linfocitos

y células plasmáticas en la lámina propia, eosinófilos y distorsión glandular.

La EC y la CU presentan hallazgos histológicos compartidos entre sí, y otros hallazgos característicos propios de cada enfermedad, que en muchos casos permiten un diagnóstico. La infiltración linfoplasmocitaria, la distorsión glandular y la hiperplasia de las células de Paneth en relación a inflamación crónica son características compartidas por ambas entidades.

Sin embargo, en la EC existen menos abscesos crípticos que en la CU, se produce metaplasia pilórica, granulomas epitelioides y no se desarrolla plasmocitosis basal. En la CU, por el contrario, los abscesos crípticos son muy frecuentes y se observa plasmocitosis basal, habitualmente no hay metaplasia pilórica; y los granulomas no son epitelioides y tienen que ver con criptas destruidas. (44)

El diagnóstico de la EII puede ser muy complejo en determinadas situaciones como en el diagnóstico diferencial entre una enfermedad inflamatoria activa o una colitis infecciosa. En ambos se producen criptitis y abscesos crípticos, sin embargo, en la colitis infecciosa no hay signos de cronicidad al tratarse de una patología aguda.

El diagnóstico diferencial entre EC y tuberculosis intestinal puede ser incluso más dificultoso, ya que ambas son inflamaciones crónicas y tienen un componente granulomatoso. En la EC el componente granulomatoso está constituido por granulomas pequeños y sin necrosis,

mientras que, en la tuberculosis, los granulomas suelen ser grandes y necrotizantes.

La enfermedad inflamatoria en niños o adolescentes es otra situación clínica compleja, puesto que los hallazgos histopatológicos son diferentes de la EI del adulto, especialmente la EC. Las lesiones en la EC pediátrica incluyen distorsión de las criptas, inflamación aguda segmentaria y la visualización de granulomas más frecuentemente que en adultos. La localización de la EC en el tracto gastrointestinal superior (duodeno, estómago, esófago) en niños es más común que en adultos. (43)

La endoscopia digestiva alta está recomendada de rutina en pacientes pediátricos y adolescentes, dado la mayor prevalencia de afectación del tracto gastrointestinal alto. Aunque puede ser útil en todos los pacientes en el momento del diagnóstico, para evaluar la extensión y localización de la enfermedad, no se realiza habitualmente en pacientes adultos asintomáticos. (40)

Respecto a la evaluación del intestino delgado, se ha realizado con procedimientos radiológicos como tomografía computarizada abdominal (TC), resonancia magnética (RM) o, cada vez con mayor aceptación y calidad, mediante ecografía. También juegan un papel importante la cápsula endoscópica, la ileoscopia o la enteroscopia.

La ecografía, el TC y la RM pueden detectar los cambios transmurales y extramurales causados por la enfermedad,

complementando así la información proporcionada otros estudios. Estas tres técnicas permiten evaluar la presencia de estenosis y dilatación, y la enfermedad extramural como la aparición de fístulas, flemones y abscesos. Estas técnicas también permiten evaluar los signos que indican actividad inflamatoria como hiperemia, el realce de la pared o aumento de la vascularización mesentérica.

Tanto el TC como la RM tiene similar resolución permitiendo obtener imágenes de buena calidad diagnóstica. El principal inconveniente del TC es la radiación que produce su uso, por lo que se recomienda limitar su uso repetido en paciente jóvenes. No obstante, el TC en situación de urgencias es la prueba diagnóstica fundamental para valorar la mayoría de complicaciones graves de la enfermedad como perforación, absceso y obstrucción intestinal, siendo menor la disponibilidad de la RM en estas situaciones, mientras que la ecografía presenta mayor complejidad, al ser en algunos casos poco reproducible y operador dependiente. (45)

Para la realización de un buen examen, tanto enteroTC como enteroRM, es muy importante la correcta preparación oral. Es necesario distender la luz de las asas intestinales para poder valorar correctamente la pared intestinal, utilizándose para ello, soluciones de Manitol, Celulosa o Polietilenglicol que el paciente ingiere minutos antes de la realización de la prueba.

La RM es en la actualidad la prueba radiológica de elección en el diagnóstico de enfermedad de Crohn para la evaluación de la extensión de la enfermedad. También permite valorar la respuesta al tratamiento en

el seguimiento, e igualmente, resulta útil para distinguir entre las estenosis inflamatorias y fibróticas, y en la detección de otras complicaciones como abscesos o fístulas.

Los hallazgos en la RM con más utilidad en la EII son la evaluación del grosor de la pared intestinal, la hiperintesidad de la pared en T2 que equivalen a edema e inflamación de la pared y el realce con el contraste intravenoso de la pared intestinal, que ayuda a distinguir las asas patológicas y evaluar la presencia de estenosis con o sin dilatación preestenótica. (46)

Por otra parte, en los últimos años es cada vez más frecuente el uso de la ecografía en la EII debido a sus grandes beneficios; ser una prueba no invasiva, barata, sin irradiación al paciente y con gran disponibilidad en todos los centros. (47)

La ecografía intestinal permite medir el grosor de la pared intestinal siendo este parámetro el que menor variabilidad interobservador presenta, también evaluar la ecoestructura de la pared, ya que las úlceras profundas visualizadas en endoscopia se pueden observar como una pared intestinal con ecoestructura desorganizada. Otro parámetro importante de actividad que permite evaluar la ecografía es la vascularización intestinal con el doppler. Además, la ecografía con contraste se encuentra actualmente en investigación ya que parece tener capacidad de evaluar la hiperemia intestinal de forma objetiva. (48) (49)

Otros parámetros de actividad que permite valorar la ecografía son la motilidad intestinal, la presencia de adenopatías o líquido libre y, también nos permite valorar complicaciones como la presencia de abscesos. (50)

Por otro lado, para la visualización de lesiones mucosas en intestino delgado que sean superficiales o precoces, la cápsula endoscópica (CE) ha demostrado una mayor sensibilidad que otras técnicas como la entero-RM. (51)

En un estudio realizado por Jensen et al. (52), utilizando la ileoscopia como estándar de oro, evaluaron la inflamación en la pared intestinal, comparando TC, RM y CE. En este estudio se objetivó una sensibilidad superior para la detección de lesiones compatibles con EC en el íleon terminal y un mayor rendimiento diagnóstico en el intestino delgado proximal para la cápsula endoscópica.

A pesar de la CE es una prueba útil, poco invasiva y capaz de observar las lesiones del intestino delgado mejor que otras técnicas de imagen, presenta una complicación importante que es la retención de la propia CE. El riesgo de retención en pacientes con sospecha de EC fue del 1,5 % pero puede ascender hasta un 13 % en los casos de estudios realizados en el contexto de EC conocida. (53) (54) Para evitar esta complicación, se desarrolló una cápsula de prueba denominada “Cápsula Patency” que se disuelve entre 36 y 72 horas tras su ingestión y permite evaluar la permeabilidad intestinal de forma segura, si el paciente expulsa

la cápsula de permeabilidad, sin estar ésta deformada, podremos realizar la exploración con la cápsula endoscópica de forma segura. (55)

1.4. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Con el objetivo de evaluar los diferentes subgrupos y unificar criterios en los estudios clínicos se desarrolló la Clasificación de Viena donde se recogen la localización, el comportamiento fenotípico y la edad. La revisión de Montreal es la utilizada actualmente en la clasificación de la enfermedad de Crohn. En esta revisión no se cambiaron los tres parámetros predominantes, pero se realizaron modificaciones dentro de cada una de estas categorías. (56)

	Viena	Montreal
Edad al diagnóstico	A1 menor de 40 años	A1 menor de 16 años
	A2 mayor de 40 años	A2 entre 17 y 40 años
		A3 mayor de 40 años
Localización	L1 ileal	L1 ileal
	L2 colónica	L2 colónica
	L3 ileocolónica	L3 ileocolónica
	L4 tracto superior	L4 tracto superior aislado*
Comportamiento	B1 no estenosante, no fistulizante	B1 no estenosante, no fistulizante
	B2 estenosante	B2 estenosante
	B3 fistulizante	B3 fistulizante
		p enfermedad perianal+
* L4 es una modificación que puede añadirse a L1-L3 cuando la enfermedad del tracto intestinal alto concomitante está presente.		
+ " p" se añade a B1-B3 cuando esté presente enfermedad perianal.		

Figura 1: Clasificación de Montreal. Tabla adaptada de Satsangi J et al (56).

1.5. ÍNDICES CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Los pacientes con enfermedad de Crohn no tienen buena correlación clínica con el grado de actividad inflamatoria, y en muchas ocasiones los síntomas se deben a la localización de la enfermedad o a las complicaciones asociadas como la formación de estenosis o fístulas perineales. No obstante, la necesidad de estandarizar en los ensayos clínicos la gravedad clínica, y desarrollar un índice numérico que establezca grados (leve, moderada, grave) y permita realizar comparaciones que evalúen la mejoría o empeoramiento de los pacientes, provocó el desarrollo de los índices clínicos de gravedad.

Hablaremos a continuación de los dos índices más utilizados en la práctica clínica y en los ensayos clínicos:

El Crohn's Disease Activity Index (CDAI) fue desarrollado en 1976 por Best et al. (57) Se trata de un índice cuantitativo, basado en 8 variables (7 clínicas; nº heces líquidas, dolor abdominal, estado general, manifestaciones generales/extraintestinales/fístula, toma de antidiarreicos, masa abdominal, peso; y 1 analítica, el hematocrito). La información de cada variable se recoge durante 7 días. Dado la complejidad en su elaboración resulta poco práctico en la clínica habitual y se utiliza casi exclusivamente en ensayos clínicos. Tiene puntos de cortes validados: inactividad <150 puntos, actividad leve 150-220, actividad moderada 220-450 y actividad grave >450 puntos. Los

apartados 1 ,2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los 7 días previos a la consulta.

Variable	Descripción	Días 1,2,3,4,5,6,7. Suma x factor = Subtotal
1	Número de deposiciones líquidas (cada día por 7)	_,_,_,_,_,_,_ = ___ x 2 = ___
2	Dolor abdominal, suma de 7 evaluaciones diarias (0=ninguno, 1=leve, 2=moderado, 3= intenso)	_,_,_,_,_,_,_ = ___ x 5 = ___
3	Estado general, suma de 7 diario (0=bueno; 1,2,3= intermedio; 4=malo)	_,_,_,_,_,_,_ = ___ x 7 = ___
4	Nº de las siguientes complicaciones en la semana previa= artritis o artralgias, iritis o uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa, fisura o fistula anal, fistula en otra localización, fiebre superior a 37,8°	___ x 20 = ___
5	Uso de antidiarreicos (0=no, 1=sí)	___ x 30 = ___
6	Masa abdominal (0=no, 2=dudosa, 5=presente)	___ x 10 = ___
7	Diferencia de hematocrito con respecto al normal (47% hombre, 42% mujeres)	___ x 6 = ___
8	Porcentaje de desviación del IMC estándar	___ x 1 = ___

Tabla 1: Índice clínico Crohn's Disease Activity Index (CDAI). (57)

El índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (58) es otro de los índices de actividad clínica más utilizados. Tiene una menor complejidad y posee una buena correlación con el CDAI, de modo que es el más utilizado en la práctica clínica habitual. Es igualmente cuantitativo, incluyendo 5 variables clínicas; estado general, dolor abdominal, número de deposiciones líquidas, masa abdominal y una variable donde se recogen complicaciones como las manifestaciones extraintestinales o la afectación perianal. Se calcula puntuando cada uno de las 4 primeras variables de 0-3/4, siendo 3/4 la puntuación de mayor gravedad y añadiendo un 1 punto por cada complicación que presente el paciente. Una puntuación final menor de 4 puntos indica remisión de la enfermedad, entre 4-6 puntos actividad leve, entre 6-12 puntos actividad moderada, y más de 12 puntos actividad grave.

Estado general	Muy bueno =0 puntos Regular= 1 punto Malo= 2 puntos Muy malo = 3 puntos Terrible =4 puntos
Dolor abdominal	Ausente= 0 puntos Leve=1 punto Moderada= 2 puntos Severo =3 puntos
Número de deposiciones al día	Puntaje según el número
Masa abdominal	No = 0 puntos Dudosa = 1 punto Definida =2 puntos Dolorosa =3 puntos
Complicaciones	1 punto por cara variable: <ul style="list-style-type: none"> - Artralgia - Uveítis - Eritema nodoso - Aftas - Pioderma gangrenoso - Fisura anal - Absceso - Fistula

Tabla 2: Índice de Harvey-Bradshaw (IHB). (58)

1.6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

El objetivo de la estrategia terapéutica en la Enfermedad de Crohn va dirigida a modificar el curso clínico de la enfermedad, logrando la remisión clínica o evitando la progresión hacia fenotipos complejos (penetrantes o fibro-estenosantes).

El manejo de un paciente con EC debe tener en cuenta el grado de actividad, la localización y el comportamiento de la enfermedad, y siempre debe discutirse con el paciente. Determinar la actividad de la enfermedad puede ser más difícil en la EC que en la CU, ya que los síntomas son más inespecíficos. Por lo tanto, se debe obtener evidencia objetiva de la actividad de la enfermedad con biomarcadores, pruebas radiológicas o endoscópicas antes de comenzar o cambiar la terapia médica.(37)

Los esteroides son potentes agentes antiinflamatorios utilizados ampliamente en la EI para la inducción de la remisión clínica, sin embargo, no se utilizan como terapia de mantenimiento debido a su elevada tasa de efectos adversos. En pacientes con actividad leve y localizada a nivel de íleon o colon se recomienda utilizar corticoides de acción tópica por su eficacia y menor tasa de eventos adversos. En casos de actividad moderada-grave o gran extensión de la enfermedad, el tratamiento inicial para inducir la remisión del brote son los corticoides sistémicos a dosis de mg/kg de peso.

En pacientes con EC que logran remisión con corticoides sistémicos, se recomienda para el mantenimiento de la remisión el uso de inmunosupresores. Los inmunosupresores indicados en la enfermedad de Crohn son la azatioprina, la mercaptopurina y el metotrexate, cuyo papel fundamental es el mantenimiento de la remisión clínica. Las tiopurinas, que son las más utilizadas en EII, están indicadas tras la remisión del brote de EC inducido por corticoides, como terapia adyuvante en enfermedad perianal compleja, junto a fármacos biológicos anti-factor necrosis tumoral alfa (anti-TNF), prevención de la recurrencia postquirúrgica y para la prevención de la inmunogenicidad con el tratamiento con anti-TNF. (59) Son fármacos de acción lenta, por lo que no se recomienda utilizarlos para la inducción de la remisión.

La terapia biológica ha supuesto una revolución en el tratamiento de la enfermedad de Crohn permitiendo el rescate de multitud de pacientes que habían fracasado a terapias previas. En España el medicamento biológico se define en el Real Decreto 1345 del año 2007 como “medicamento elaborado con materiales de origen biológico tales como los microorganismos, órganos o tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares sean o no recombinantes incluidas las células primarias)”. (59)

Dentro del grupo de fármacos biológicos encontramos los inhibidores de citosinas proinflamatorias (anti factor necrosis tumoral α) y

los inhibidores de moléculas de adhesión selectivas (anti-integrinas y anti-interleucinas).

Actualmente estos fármacos están indicados en pacientes con EC moderada y grave que no han respondido o que son intolerantes a la terapia con esteroides e inmunomoduladores. También se utilizan para el tratamiento de la enfermedad fistulizante abdominal, o perianal, o en casos de debut de la enfermedad de forma muy agresiva.

La elección del tratamiento biológico dependerá de múltiples factores como la edad y comorbilidades del paciente, riesgo de infecciones y de neoplasias, fallo a terapias biológicas previas, manifestaciones extraintestinales o enfermedad perianal, y otros factores externos como factores económicos debido al elevado precio de estos tratamientos. (61)

En los últimos años existen numerosos ensayos clínicos dirigidos a la búsqueda de nuevos fármacos biológicos, que permitirán ampliar las posibilidades terapéuticas en pacientes complejos. (62) (63) (64)

Actualmente disponemos de varios tratamientos biológicos para la EC:

- Anticuerpos monoclonales dirigidos frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α): Infliximab y Adalimumab.
- Anticuerpos monoclonales dirigidos frente a integrinas: Vedolizumab.
- Anticuerpo monoclonal dirigido frente a IL12/23: Ustekinumab.

Infliximab fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en adultos en 1999.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico; 75% humano y 25% murino dirigido con alta especificidad y afinidad contra el TNF- α , produciendo su neutralización. Además de la acción directa sobre esta citoquina proinflamatoria, infliximab ejerce un efecto pro-apoptótico sobre los linfocitos T lo que favorece el mantenimiento de la respuesta clínica.

Su eficacia en la EC activa fue evaluada en 1997 por Targan et al. (65) en el primer ensayo controlado en pacientes con EC moderada a grave, observándose una tasa de respuesta tras 4 semanas de infliximab a 5 mg/kg del 81% de los pacientes, en comparación con el 17% con placebo.

Posteriormente, multitud de estudios han corroborado la eficacia del fármaco tanto en la inducción como en el mantenimiento en la práctica clínica. En el mantenimiento de la remisión, varios estudios encontraron buenas tasas de remisión y respuesta clínica al año comparado con placebo del tratamiento con 5 y 10 mg/kg de infliximab cada 8 semanas, tras una única dosis de 10 mg/kg o tras una pauta de inducción clásica con 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. (66) (67)

Actualmente, en las guías ECCO se recomienda el tratamiento con infliximab en pacientes con criterios de corticodependencia o

corticorretractariedad, y que no han respondido, o han perdido respuesta a inmunosupresores tiopurínicos o metotrexato.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 100% humanizado y dirigido contra el TNF- α , produciendo su apoptosis. Se administra por vía subcutánea con una vida media de entre 12 y 14 días. En el estudio CLASSIC I (68) se demostró la eficacia del tratamiento con 160 mg de adalimumab seguido de 80 mg a las dos semanas en el tratamiento de la EC activa, alcanzándose tasas de remisión del 36% a las 4 semanas frente al 12% en el grupo placebo. Su eficacia en el tratamiento de mantenimiento ha sido demostrada en múltiples estudios de práctica clínica a largo plazo. (69) (70)

Respecto a los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a integrinas, Vedolizumab fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en 2014, es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1 dirigido contra la integrina $\alpha 4\beta 7$. Al unirse a la glucoproteína $\alpha 4\beta 7$ de la superficie de los linfocitos T, vedolizumab inhibe la adhesión de estas células a MAdCAM-1 y con ello, la adhesión y migración de los leucocitos hacia el tracto gastrointestinal. Esto produce una actividad selectiva a nivel intestinal, sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

La eficacia de vedolizumab para el tratamiento de la EC fue evaluada en los ensayos (GEMINI II y III) (71) (72) en los que se incluyeron pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento convencional,

incluyendo el tratamiento con anti-TNF α . Varios estudios posteriores demostraron eficacia en el tratamiento de mantenimiento. (73) (74) (75)

Por otro lado, Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se une a la subunidad p40 compartida por las interleuquinas heterodiméricas IL-12 e IL-23. Fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada y/o presenten pérdida de respuesta, o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF- α , o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos, estando comercializado en España desde el 2018. (76)

Se administra por dosis intravenosa según el peso del paciente para la inducción (<55kg 260mg, >55 kg a \leq 85 kg 390 mg y >85 kg 520 mg) y con dosis de mantenimiento de 90 mg subcutáneos cada 8 semanas.

La eficacia de ustekinumab para inducir y mantener la remisión clínica en EC moderada a severa se evaluó en los ensayos UNITI. (77) Otros estudios han evaluado la eficacia en práctica clínica del tratamiento con ustekinumab (78), incluyendo estudios de vida real en nuestro medio (79).

1.7. COLONOSCOPIA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN:

La prueba de elección para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn como hemos comentado antes es la ileocolonoscopía con toma de biopsias. Esta exploración nos permite visualizar lesiones típicas de la enfermedad de Crohn y hacer un diagnóstico diferencial con las lesiones propias de la colitis ulcerosa, o de otras patologías como las colitis infecciosas, además, nos permite la toma de biopsias para la confirmación histológica.

No existe ningún hallazgo patognomónico en la EII, pero sí que existen patrones endoscópicos que orientan hacia colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

La principal característica de las lesiones endoscópicas de la enfermedad de Crohn es la distribución irregular de la inflamación, con lesiones discontinuas, de modo que encontramos áreas de inflamación entre otras de mucosa conservada, a diferencia de la colitis ulcerosa, donde la afectación suele ser continua. Las úlceras en la EC tienden a ser aftosas, caracterizadas por ser redondeadas, superficiales y de pequeño tamaño, con fondo de fibrina y rodeadas de mucosa de aspecto normal. A medida que aumenta la severidad de la inflamación, estas úlceras superficiales tienden a aumentar de tamaño y a hacerse más profundas o “en sacabocados”. Al aumentar su tamaño suelen confluir entre ellas dando lugar a úlceras lineales y estrelladas. Con la evolución de la enfermedad puede aparecer edema en la submucosa y lesiones

nodulares con base de implantación amplia y poca altura, que confieren un aspecto “adoquinado” a la pared colónica, constituyendo lo que se conoce como patrón “en empedrado”, muy característico de la EC. En las fases más avanzadas de la enfermedad, pueden observarse ulceraciones lineales y serpiginosas profundas, que se caracterizan por seguir el eje del intestino e incluso aparecer orificios fistulosos y estenosis. La localización suele ser principalmente ileocolónica, siendo la afectación rectal rara en la EC. (3)

Más allá del diagnóstico de la enfermedad, la colonoscopia también nos sirve como una herramienta terapéutica, tanto como ayuda en el manejo médico para evaluar respuesta al tratamiento y curación mucosa, como también para el tratamiento de estenosis con la dilatación endoscópica con balón. Esta técnica ha demostrado ser segura y eficaz para estenosis de anastomosis y estenosis ileocolónicas. Se ha evaluado en diferentes estudios su tasa de complicaciones siendo de aproximadamente un 2%, fundamentalmente hemorragia y perforación, observándose mejores resultados cuando se tratan estenosis cortas o estenosis de la anastomosis quirúrgica. (80) (81)

Otro aspecto importante en la utilidad de la colonoscopia es el cribado de cáncer de colon. Es bien sabido que la EI aumenta el riesgo de cáncer colorectal (CCR) respecto a la población general, con tasas de incidencia en los últimos años de 1.58 cada 1000 pacientes/año. (82) El riesgo es mayor en pacientes con colitis ulcerosa y está en relación a la duración, extensión y grado de inflamación de la enfermedad. Otros

factores de riesgo son la historia previa de displasia, antecedentes familiares de primer grado de CCR y la colangitis esclerosante primaria.

Se recomienda iniciar el cribado a los 8 años de inicio de la enfermedad y en todos los pacientes a partir de los 50 años. En los pacientes con colangitis esclerosante primaria se debe iniciar el cribado al diagnóstico de la enfermedad.

Se realizarán controles anuales los pacientes con inflamación severa y extensa, con antecedentes de displasia previos o estenosis, colangitis esclerosante, antecedentes familiares de CCR antes de los 50 años.

En pacientes con riesgo intermedio (colitis extensa e inflamación severa, pólipos inflamatorios o una historia familiar de cáncer colorrectal en mayores de 50 años), el cribado se realizará cada 2-3 años. El intervalo de cribado será de 5 años en el resto de pacientes. (83)

En el consenso internacional “SCENIC” sobre vigilancia y manejo de la displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal (84), se recomienda vigilancia mediante colonoscopia con endoscopio de alta definición. La cromoendoscopia con tinción (azul de metileno o índigo carmín) o virtual con toma de biopsias dirigidas, es la técnica de elección para realizar el cribado de estos pacientes.

En los últimos años se ha propuesto como objetivo terapéutico alcanzar la curación mucosa, es decir, la cicatrización completa de las lesiones a nivel endoscópico. La curación mucosa se ha relacionado en diversos estudios con una mejor evolución de la enfermedad, con menor

tasa de hospitalizaciones, reducción del uso de corticoides, menor tasa de colectomía, menor tasa de CCR y mejoría en la calidad de vida. (85) (86) Como en la enfermedad de Crohn la relación entre los síntomas clínicos de los pacientes y el grado de actividad de la enfermedad es pobre, resulta importante evaluar la curación mucosa mediante exploración por ileocolonoscopia. (85) (86)

Un objetivo propuesto recientemente aun más ambicioso es la curación histológica, es decir, la ausencia de inflamación a nivel microscópico, relacionada también con un mejor pronóstico de la enfermedad. (87)

1.8. IMÁGENES DE MUCOSA COLÓNICA E ILEAL NORMAL

Las siguientes imágenes pertenecen a pacientes del Hospital Virgen Macarena que se realizaban exploraciones de práctica clínica habitual y que concedieron permiso por escrito para la utilización de imágenes anónimas con fines de investigación o científicos.

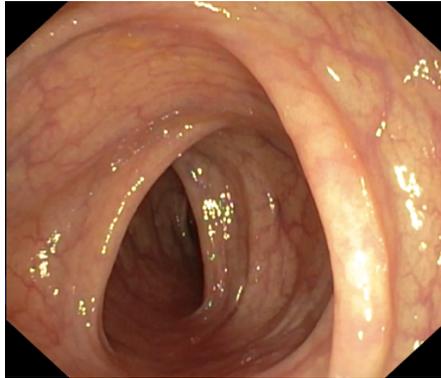


Imagen 1: Mucosa colónica normal endoscópicamente, con trama vascular y haustraciones conservadas.

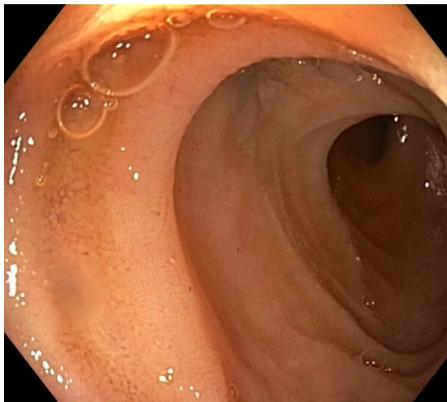


Imagen 2: Mucosa ileal endoscópicamente normal, con vellosidades conservadas.



Imagen 3: Imagen al detalle de la mucosa ileal normal, con vellosidades desarrolladas y de aspecto endoscópicamente normal.

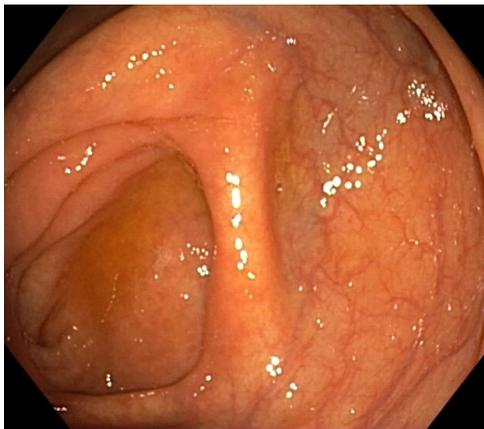


Imagen 4: Fondo de saco cecal de aspecto endoscópicamente normal, y fosa apendicular localizada en el interior del saco cecal (pliegue localizado en la parte inferior izquierda de la imagen).

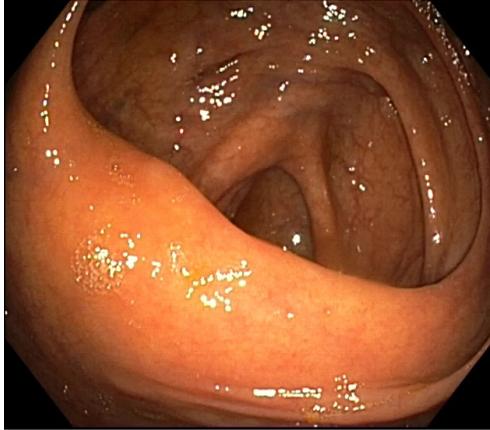


Imagen 5: Válvula ileocecal de aspecto endoscópicamente normal.

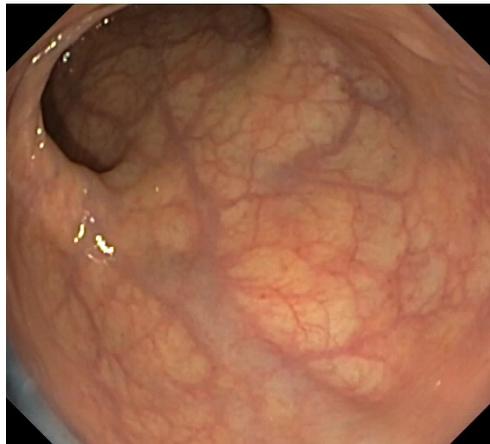


Imagen 6: Ampolla rectal endoscópicamente normal con vascularización conservada.

1.9. LESIONES CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Las siguientes imágenes han sido capturadas de los vídeos de las exploraciones grabadas durante este estudio.



Imagen 7: Aftas típicas de enfermedad de Crohn, caracterizadas por ser de pequeño tamaño, superficiales, con fondo de fibrina y rodeadas de mucosa de aspecto normal.



Imagen 8: Úlcera fibrinada de bordes eritematosos y de mayor tamaño pero superficial.



Imagen 9: Lesiones de distribución discontinua, en esta imagen úlcera fibrinada con halo eritematoso rodeada de mucosa colónica de aspecto normal.

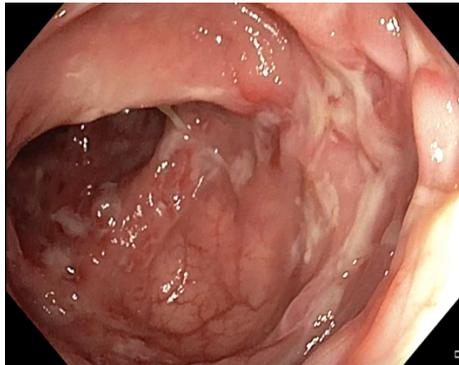


Imagen 10: Úlceras colónicas lineales y profundas.



Imagen 11: Patrón en empedrado característico debido al aspecto “adoquinado” de la pared colónica.

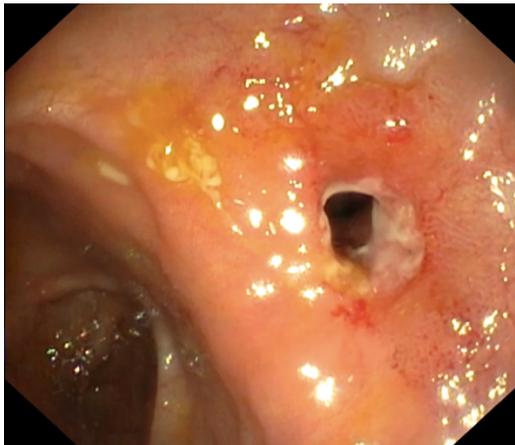


Imagen 12: Estenosis ulcerada de la válvula ileocecal ocasionada por la ulceración e inflamación crónica de la mucosa colónica que produce una reducción de la luz.

1.10. DIFERENCIAS ENTRE LESIONES DE ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA.

Endoscopia	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Recto	Respetado	Afectado
Patrón vascular	Normal	Ausente
Patrón mucoso	Nodular	Granular
Friabilidad	Escasa	Notable
Distribución de las lesiones	Parcheada	Continua
Úlceras colónicas	Sí	Sí
Empedrado	Sí	No
Haustración	Pérdida	Pérdida
Puentes mucosos	Sí	Sí
Pseudopólipos	Sí	Sí
Estenosis	Frecuentes	Ocasionales
Úlceras ileales	Sí	No
Fístulas	Sí	No

Tabla 3: Características endoscópicas de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Adaptado de Enfermedad Inflamatoria Intestinal IV Edición. Pág 124. Tabla 1. Gomollón et al. (3)

1.11. ÍNDICES ENDOSCÓPICOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Con el objetivo de estandarizar la evaluación de la severidad de la enfermedad a nivel endoscópico, se han desarrollado varios índices cuantitativos que evalúan por tramos la actividad inflamatoria. El primer índice endoscópico validado fue publicado por el grupo francés de la GETAID (groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif) en 1989, llamado CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) (88). Este índice evalúa cuatro tipos de lesiones: úlceras superficiales, úlceras profundas, estenosis ulcerada y estenosis no ulcerada; en cinco segmentos diferentes: íleon terminal, colon ascendente, colon transverso, colon descendente + sigma, y recto. Se valora el porcentaje de superficie colónica afectada, y porcentaje de superficie colónica ulcerada según una escala analógica visual de 10 cm. La puntuación de este índice tiene un rango de 0 a 40, siendo mayor la severidad de la enfermedad cuanto mayor sea la puntuación.

El CDEIS es un índice validado y utilizado actualmente mayoritariamente en estudios y ensayos clínicos, puesto que, dada su complejidad, su aplicabilidad en la práctica clínica habitual está muy limitada.

Hay estudios que han evaluado la relación existente entre la puntuación del índice CDEIS y la clínica del paciente mediante una escala de evaluación clínica como el CDAI, sin encontrar buena correlación entre

ambos. (89) Sin embargo, sí ha demostrado buena correlación con biomarcadores predictores de inflamación como la calprotectina fecal y la lactoferrina fecal. (90)

	Recto		Sigma y colon izquierdo		Colon transverso		Colon derecho		Íleon			
Úlceras profundas (12 si presente, 0 si ausente)	0	+	0	+	12	+	0	+	/	=	12	Total 1
Úlceras superficiales (6 si presente, 0 si ausente).	0	+	0	+	6	+	6	+	/	=	12	Total 2
Superficie afectada por la enfermedad en cm	0	+	2	+	8	+	6	+	/	=	16	Total 3
Superficie ulcerada en cm	0	+	0	+	6	+	1.5	+	/	=	7.5	Total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4										=	47.5	Total A
Número de segmentos total o parcialmente explorados (1-5)										=	4	n
Total A dividido por n										=	11.9	Total B
Añadir 3 si hay estenosis ulcerada en cualquier sitio, si no 0										+	0	C
Añadir 3 si hay estenosis no ulcerada en cualquier sitio, si no 0										+	3	D
Total B + Total C + Total D										=	14.9	CDEIS

+Para los segmentos explorados parcialmente y para el íleon, la escala lineal de 10 cm representa la superficie explorada efectiva.

Figura 2: Índice Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS). (88)

En 2008 Daperno desarrolló un índice simplificado con el objetivo de servir de herramienta para la práctica clínica además de la investigación. Se trata del SES-CD (Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease), un índice también validado, y cuya puntuación va de 0 a 56. (91) Al igual que el CDEIS, se trata de un índice cuantitativo; evalúa el

tamaño de las úlceras (0,1 a 0,5cm: 1 punto, 0,5 a 2cm: 2 puntos, >2cm: 3 puntos), el grado de afectación colónica afectada y ulcerada y la presencia de estenosis. En este índice se elimina el cálculo de la superficie afecta y ulcerada en cm ya que es lo que más tiempo consume en ser calculado en el CDEIS, y se sustituye por una puntuación de 0-3 puntos con relación al grado de afectación en porcentaje; la superficie ulcerada <10% 1 punto, 10-30% 2 puntos y >30% 3 puntos, mientras que la superficie afecta <50% 1 punto, 50-75% 2 puntos y >75% 3 puntos.

Por ultimo, clasifica las estenosis en única que permite el paso del endoscopio, múltiple que permite el paso y estenosis que impide el paso del endoscopio.

El SES-CD ha demostrado una correlación pobre con los índices clínicos como el CDAI, pero muy buena correlación con biomarcadores, especialmente con la calprotectina fecal y con hallazgos radiológicos de actividad inflamatoria en RM. (92) (93)

	0	1	2	3
Tamaño de la úlcera	No	Úlceras aftosas (Ø 0.1 a 0.5 cm)	Úlceras grandes (Ø 0.5 a 2 cm)	Úlceras muy grandes (Ø > 2 cm)
Superficie ulcerada	No	<10%	10-13%	>30%
Superficie afecta	Segmento no afectado	<50%	50-75%	>75%
Presencia de estenosis	No	Única, permite el paso	Múltiple, permite el paso	No permite el paso
Ø Diámetro				

Figura 3: Índice Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD). Adaptado de Daperno et al. (91)

El SES-CD y el CDEIS presentan una buena correlación entre ellos en estudios realizados. Ambos índices muestran una respuesta moderada cuando se producen cambios en la actividad de la enfermedad endoscópica, es decir, si el paciente presenta mejoría de la enfermedad se encuentra correlacionada con una puntuación menor de los índices, aunque parece que el SES-CD tiene una mejor respuesta. (94)

Respecto a los puntos de corte para evaluar remisión y grado de severidad, no se encuentran validados para ninguno de los dos índices. No obstante, en la mayoría de los estudios se considera remisión si $CDEIS < 3$ y $SES-CD \leq 2$.

Recientemente en 2022, Narula et al. (95) ha publicado y validado una modificación del SES-CD, el MM-SES-CD (The Modified Multiplier of

the SES-CD) con el objetivo de aportar al índice un valor pronóstico de remisión endoscópica al año ($SES-CD < 3$) en pacientes con tratamiento activo. Esta modificación se diseñó mediante una regresión logística que valoraba parámetros individuales del índice SES-CD con la remisión endoscópica al año, observando que las variables del índice presentaban una ponderación diferente.

Las variables “tamaño basal de la úlcera”, “la extensión de la ulceración” y “estenosis no transitables” tuvieron la asociación más fuerte con la remisión endoscópica en comparación con “superficie afectada”. De igual forma, se observó que las variables de diferentes tramos colónicos presentaban una asociación mayor o menor con la remisión endoscópica, adquiriendo mayor importancia la actividad en íleon.

	Íleon	Multiplificador	Colon derecho	Multiplificador	Colon transverso	Multiplificador	Colon izquierdo	Multiplificador	Recto	Multiplificador
Tamaño úlcera (0-3)		x1		x3		x1		x3		x3
Extensión superficie ulcerada (0-3)		x3		x2		x1		x2		x1
Extensión superficie afecta (0-3)		x5		x1		x1		x1		x0,5
Presencia de estenosis		x4		x1		x1		x2		x2
Número de segmentos basales con úlceras (0 = no ulcerado, 1= ulcerado)		x4		x4		x4		x4		x4

Tabla 4: Modified multiplier of the SES-CD (MM-SES-CD). Adaptado de Narula et al. (95)

El MM-SES-CD demostró una fuerte discriminación para la remisión endoscópica al año con un AUC de 0,83 (IC 95 %: 0,78 a 0,94).

Posteriormente en agosto de 2022, Narual et al. (96) publicaron las categorías de gravedad del índice MM-SES-CD:

Categoría de gravedad	Puntuación	Predictivo de remisión endoscópica al año
Inactivo o muy leve	<14	50%
Leve	≥14 a <31	30,3%
Moderada	≥31 a <45	21,7%
Grave	≥45	8,8%

Tabla 5: Categorías de gravedad del Índice MM-SES-CD. (96)

Este índice está disponible como una herramienta virtual online en la siguiente dirección: "<https://www.mcmasteribd.com/mm-ses-cd>".

Por otro lado, el índice más utilizado en la práctica clínica es el índice de Rutgeerts desarrollado en 1990, con el objetivo de valorar la recurrencia postquirúrgica. (97) Este índice nos permite estratificar la gravedad de la recurrencia y asigna una probabilidad de recidiva a cada estadio. La exploración debe ser realizada entre 6 y 12 meses tras la cirugía. Las lesiones que se deben considerar para su cálculo han de estar en el lado ileal de la anastomosis o en la parte del íleon neoterminal que la precede. El riesgo de recurrencia es < 10% en pacientes con score

i0 o i1 a los 5 años, y de un 80-100% en pacientes que presentan un Rutgeerts i4.

Posteriormente, se elaboró una puntuación de Rutgeerts modificada, puesto que algunos estudios propusieron separar las lesiones aftosas en el neo-íleon terminal de las lesiones confinadas a la anastomosis, debido a existencia de dudas sobre si las lesiones limitadas a la anastomosis están relacionadas a cambios isquémicos posquirúrgicos, en lugar de recidiva de la enfermedad de Crohn. Por ello, se subdividió el apartado de i2; i2a para las lesiones aisladas en la anastomosis e i2b para >5 lesiones aftosas en el íleon neoterminal. (98)

No obstante, varios estudios han evaluado esta nueva subclasificación con resultados contradictorios. (99) En un estudio retrospectivo de Riviere et al. (100) el uso de esta puntuación modificada no encontró diferencias significativas en términos de recurrencia postoperatoria clínica o necesidad de intervención endoscópica o quirúrgica entre pacientes con recurrencia endoscópica i2a o i2b.

Sin embargo, otro estudio retrospectivo concluyó que las lesiones endoscópicas limitadas a la anastomosis ileocolónica (i2a) no se asociaron con la progresión de la enfermedad o con mayor riesgo de requerir nuevas cirugías, mientras que sí lo hicieron aquellos con lesiones en el íleon neo-terminal (i2b). (101)

En el estudio de Lopes et al. evaluaron la correlación del índice de Rutgeerts modificado con biomarcadores como la calprotectina fecal y la lactoferrina fecal encontrando una buena correlación. (102)

Grados	Hallazgos endoscópicos	Riesgo de recurrencia sintomática a los 5 años (%)
i0	No hay lesiones en el íleon distal	6
i1	Menos de 5 lesiones aftosas en el íleon distal	6
i2	Más de 5 lesiones aftosas con mucosa normal entre las lesiones o áreas salteadas de lesiones mayores o lesiones confinadas a la anastomosis ileocólica	27
i2a	Lesiones confinadas a la anastomosis ileocólica	
i2b	Más de 5 úlceras aftosas o lesiones mayores con mucosa normal entre ellas en el neolíleon terminal (con o sin lesiones en la anastomosis)	
i3	Ileitis difusa aftosa con mucosa difusamente inflamada	63
i4	Inflamación difusa con lesiones mayores: úlceras grandes y/o nódulos y/o estenosis	100

Figura 4: Índice de Rutgeerts. Adaptado desde Rutgeerts et al. (97)

2| **Justificación del estudio**

Las lesiones vistas mediante endoscopia en la enfermedad de Crohn, aunque no patognómicas, son bastante características y fácilmente identificables. La alta incidencia y prevalencia de la enfermedad ocasiona que la mayoría de los digestivos, incluso los no dedicados a la endoscopia o a la enfermedad inflamatoria intestinal, estén acostumbrados a observarlas y a reconocerlas.

No obstante, debido a la amplia variabilidad de estas lesiones, mayor que en la colitis ulcerosa, su valoración objetiva puede ser complicada. Tanto el índice CDEIS como el SES-CD y el índice de Rutgeerts, en la enfermedad de Crohn intervenida, tratan de aportar una gradación de la gravedad que sea objetiva, que se correlacione con la clínica y que pueda ser aplicable en la práctica clínica.

Y quizás, donde más fallan estos índices, es en su aplicabilidad en la rutina clínica habitual. Son índices complejos, farragosos y con numerosas variables que impiden que sean utilizados de forma habitual. Aún más, hay muy pocos estudios que analicen la similitud o la variabilidad que alcanzan entre los endoscopistas.

Por ello, creemos que es útil realizar un análisis de la variabilidad de estos índices entre distintos endoscopistas, se dediquen o no la EII y cuáles son los apartados de los índices que mayor dificultad impliquen, al igual que estudiar su relación con variables clínicas y biomarcadores.

3 | Hipótesis

Hipótesis nula: no se observan diferencias interobservador en el análisis de la actividad endoscópica de la enfermedad de Crohn según los índices SES-CD, CDEIS y Rutgeerts.

Hipótesis alternativa: se observan diferencias interobservador en el análisis de la actividad endoscópica de la enfermedad de Crohn según los índices SES-CD, CDEIS y Rutgeerts.

4 | Objetivos

Los objetivos principales:

- Evaluar la variabilidad interobservador de los distintos índices endoscópicos en la enfermedad de Crohn.
- Analizar los sub-apartados de los índices que presentan una mayor y menor concordancia entre los distintos endoscopistas.
- Valorar el acuerdo entre grupos de endoscopistas expertos en EII y no expertos.

Los objetivos secundarios:

- Valorar la correlación entre las escalas endoscópicas y los índices de actividad clínicos y parámetros biológicos de actividad.
- Valorar el manejo clínico de los pacientes según los resultados de la evaluación endoscópica.

5| Material y métodos

5.1. TIPO DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA:

Estudio observacional prospectivo que incluye pacientes pertenecientes al área del Hospital Universitario Virgen Macarena diagnosticados de enfermedad de Crohn que se realizaron una colonoscopia según práctica clínica habitual, y que cumplieran los criterios inclusión desde noviembre 2019 hasta noviembre de 2021. Se seleccionaron las peticiones de colonoscopia de pacientes con enfermedad de Crohn solicitadas en la práctica clínica habitual por el médico especialista de referencia y se grabaron las exploraciones anonimizando los datos de los pacientes. Posteriormente, las grabaciones fueron visualizadas por 4 endoscopistas expertos de nuestro centro (Hospital Universitario Virgen Macarena) de forma independiente, dando una puntuación sobre el grado de actividad de la enfermedad mediante las escalas CDEIS, SES-SD, MM-SES-CD y Rutgeerts; y por otros 3 endoscopistas expertos en el área de enfermedad inflamatoria intestinal de otros 3 centros nacionales.

Se consideró endoscopista experto aquel con una experiencia de al menos 15 años y/o realización de 10.000 colonoscopias. Por otro lado, se consideraron endoscopistas expertos en enfermedad inflamatoria intestinal a aquellos endoscopistas con al menos 4 años de experiencia y con formación específica y/o que tuvieran al menos 1 consulta habitual a la semana dedicada a la atención específica de estos pacientes y/o pertenecientes a unidades de EII nacionales. Se codificaron como endoscopistas E1, E2, E3, E4, E5, E6 y E7.

Se desarrolló una base de datos donde se almacenaron variables clínicas y datos analíticos, además del resultado de la colonoscopia. Los datos clínicos y analíticos se recogieron de la historia clínica del paciente, según las evoluciones y pruebas de control habituales en las consultas.

La solicitud de la colonoscopia a los pacientes recogidos en el estudio fue dentro de la práctica clínica habitual y los motivos principales de la petición fueron la no respuesta al tratamiento y el cribado de CCR.

5.2. PERIODO DEL ESTUDIO:

Se recogieron pacientes desde noviembre 2019 hasta noviembre de 2021. Se realizó un seguimiento prospectivo de un año para valorar la evolución clínica tras la colonoscopia. Algunos de los vídeos seleccionados fueron realizados previamente a la fecha indicada en el contexto de ensayos clínicos.

5.3. MUESTRA:

Pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn en seguimiento especializado en las consultas de EII del Hospital Virgen Macarena de Sevilla que se realizaban una colonoscopia dentro de la práctica clínica habitual.

5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO:

1. Edad superior a 18 años e inferior a 85 años.
2. Diagnóstico histológico previo de Enfermedad de Crohn.
3. Pacientes en seguimiento en consultas de enfermedad inflamatoria intestinal del HUVM.

5.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Rechazo del Consentimiento Informado para realización de colonoscopia.
2. Embarazo.
3. Cardiopatía isquémica severa o no revascularizada o con alto riesgo anestésico.
4. NYHA>2.
5. EPOC severo.
6. Enfermedad Renal crónica en prediálisis o diálisis.
7. Pacientes con inadecuada preparación catártica (Escala de Boston <6 puntos).

5.6. TAMAÑO MUESTRAL:

No se planteó un tamaño muestral determinado, siendo analizados todos los pacientes que se realizaron una colonoscopia valorable y que cumplieran los criterios de inclusión, y no tuvieran los criterios de

exclusión hasta finalizar el período del estudio. El tiempo de recogida de pacientes que se estableció fue de 2 años.

5.7. FUENTES DE INFORMACIÓN:

Las grabaciones se realizaron utilizando una grabadora externa (AVerMedia EZRecorder 330©) durante la exploración que se realizaba con el programa disponible en la unidad de endoscopia (Endobase©), sin incluir los datos de los pacientes y codificándolos para su identificación en la base de datos. Las grabaciones se realizaron por diferentes endoscopistas de la unidad y se grabó durante la retirada de la exploración, del íleon al recto.

Las exploraciones se realizaron según la práctica habitual de la unidad de endoscopia con sedación con midazolam intravenoso o con propofol intravenoso controlado por anestesista.

Los datos clínicos y el resto de variables incluidas en la base de datos se tomaron de la historia clínica electrónica digitalizada en el programa DIRAYA del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

5.8. CALIDAD DE LA PREPARACIÓN:

Para evaluar la preparación de la colonoscopia se utilizó la escala de Boston. Esta escala fue desarrollada en 2009 por Lai et al. (103) con el

objetivo de disminuir la variabilidad inter-observador en la valoración de la calidad de la preparación intestinal durante la colonoscopia. Esta escala estandariza con una puntuación numérica la calidad de la preparación y es utilizada de forma habitual a nivel internacional. Se divide el colon en 3 segmentos; colon derecho, transverso e izquierdo que son calificados según su grado de limpieza de 0 a 3 puntos de la siguiente forma:

0 = Preparación inadecuada. Segmento de colon no preparado con mucosa no visible debido a heces sólidas que no se pueden eliminar.

1 = Preparación pobre. Se ve una parte de la mucosa del segmento del colon, pero no se ven bien otras áreas del segmento del colon debido a heces residuales y/o líquido opaco.

2 = Preparación buena. Se ve bien la mucosa del segmento colónico, pero con una cantidad menor de restos fecaloideos y/o líquido opaco.

3 = Preparación excelente. Se puede valorar perfectamente toda la mucosa del segmento de colon que no presenta restos.

Las puntuaciones de los 3 segmentos se suman por separado para lograr una puntuación total de 0 a 9, para la cual 0 indica un intestino con una preparación completamente inadecuada y 9 representa un intestino completamente limpio. Si un endoscopista finaliza el procedimiento por cualquier causa, cualquier segmento proximal no visualizado se considera como no aplicable.

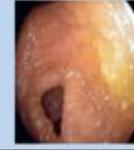
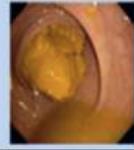
BBPS	3	2	1	0
3 = Excellent				
2 = Good				
1 = Poor				
0 = Inadequate				

Figura 5: Escala de preparación catártica de Boston. Adaptado de Massinha et al. GE Port J Gastroenterol. 2018. (104)

5.9. VALORACIÓN DE DATOS CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y TRATAMIENTO:

La valoración del estado clínico del paciente se realizó mediante la recogida de los datos clínicos reflejados en la historia clínica electrónica digitalizada en el programa DIRAYA del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Como índice clínico de actividad se utilizó el Índice de Harvey-Bradshaw en el momento de realización de la exploración (en los 3 meses anteriores o posteriores a la prueba), a los 6 meses de realización de la colonoscopia y a los 12 meses. En 2 de los pacientes no se pudo recoger la información a los 12 meses por retraso en la consulta o que el paciente no asistió. También se recogieron parámetros analíticos como los valores de PCR (mg/L) y de calprotectina fecal ($\mu\text{g/g}$) en el momento

de realización de la exploración (en los 3 meses anteriores o posteriores a la prueba). No estaban disponibles los resultados de PCR en 4 pacientes ni de calprotectina fecal en 4 pacientes.

Igualmente, se valoró el tratamiento que estaba realizando el paciente en el momento de la colonoscopia, a los 6 y 12 meses de la realización de ésta y si hubo algún cambio de tratamiento tras la valoración del informe de la colonoscopia por el médico de referencia del paciente.

Para la valoración de las grabaciones de los vídeos, los endoscopistas sólo conocían el diagnóstico de enfermedad de Crohn, no así el estado clínico o el tratamiento que recibía el paciente.

Estado general	Muy bueno =0 puntos Regular= 1 punto Malo= 2 puntos Muy malo = 3 puntos Terrible =4 puntos
Dolor abdominal	Ausente= 0 puntos Leve=1 punto Moderada= 2 puntos Severo =3 puntos
Número de deposiciones al día	Puntaje según el número
Masa abdominal	No = 0 puntos Dudosa = 1 punto Definida =2 puntos Dolorosa =3 puntos
Complicaciones	1 punto por cara variable: <ul style="list-style-type: none"> - Artralgia - Uveítis - Eritema nodoso - Aftas - Pioderma gangrenoso - Fisura anal - Absceso - Fistula

Tabla 2: Índice de Harvey-Bradshaw (58)

5.10. VARIABLES RECOGIDAS EN EL TRABAJO:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Código del paciente	Número adjudicado a cada paciente con el objetivo de anonimizarlo	Cuantitativa numérica discreta
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa nominal dicotómica 1= Hombre; 2= Mujer
Edad	Tiempo cronológico de vida en el momento del diagnóstico	Cuantitativa discreta (años)
Hábito tabáquico	Consumo de tabaco	Cualitativa ordinal 1= Fumador; 2 = No fumador; 3= Exfumador
Tipo de enfermedad de Crohn según la	Grado de severidad y extensión de la enfermedad	Cualitativa nominal A1, A2, A3, L1, L2, L3, L4, B1, B2, B3

clasificación de Montreal		
Cirugías intestinales previas	Valora si el paciente ha sufrido cirugías intestinales previo al momento de la colonoscopia	Cualitativa nominal dicotómica 1= Sí; 2= No
Valores de PCR (mg/L)	Valor de uno de los biomarcadores inflamatorios más utilizados	Cuantitativa continua
Valores de calprotectina fecal (µg/g)	Valor de uno de los biomarcadores inflamatorios más utilizados	Cuantitativa continua
Tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal	Tratamiento que seguía el paciente en el momento de la colonoscopia	Cualitativa nominal Ninguno: 0 Aminosalicilatos (5-ASA): 1 Corticoides: 2 Inmunosupresores: 3

		<p>Corticoides + inmunosupresores: 4</p> <p>Biológicos: 5</p> <p>Corticoides + biológicos: 6</p> <p>Corticoides + biológicos+ inmunosupresores: 7</p> <p>Inmunosupresores + biológicos: 8</p>
Cambio de tratamiento tras colonoscopia	Valora si el médico de referencia del paciente realiza un cambio en el tratamiento tras valorar el informe de la colonoscopia	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p> <p>1= Sí; 2= No</p>
Índice de Harvey-Bradshaw	Índice que gradúa la actividad clínica de la enfermedad. Valorada en el momento de realización de la	Cuantitativa discreta

	colonoscopia y a los 6 y 12 meses	
Índice de SES-CD “Simple Endoscopic Score for Crohn Disease” para evaluar grado actividad endoscópica	Índice que evalúa la severidad de la actividad inflamatoria a nivel endoscópico	Cuantitativa discreta (0-56)
Índice MM-SES-CD “Modified Multiplier of the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease”	Índice que adjudica una probabilidad de remisión endoscópica al año en pacientes en tratamiento activo	Cuantitativa continua
Índice CDEIS (Crohn's	Índice que evalúa la severidad de la actividad	Cuantitativa discreta (0-40)

diseas endoscopic index of severity) para evaluar grado actividad endoscópica	inflamatoria a nivel endoscópico	
Índice de Rutgeerts para evaluar grado actividad endoscópica en pacientes intervenidos	Índice que evalúa la severidad de la actividad inflamatoria a nivel endoscópico en pacientes intervenidos	Cualitativa ordinal i0, i1, i2a, i2b, i3, i4
Preparación intestinal de la colonoscopia	Preparación catártica que presenta el paciente según la clasificación de Boston	Cuantitativa discreta (0-9)
Colonoscopia se ha realizado completa	Valora si fue posible realizar la colonoscopia de forma completa	Cualitativa nominal dicotómica 1= Sí; 2= No

	(desde íleon terminal a recto)	
--	-----------------------------------	--

Tabla 6: Definición de las variables utilizadas en el estudio.

5.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables de interés. En caso de variables continuas se utilizó la media y la desviación estándar en los casos en que la distribución fue normal, y la mediana y percentiles en los que la distribución no fue normal, y las variables categóricas según la proporción.

Para valorar la concordancia entre las diferentes mediciones de los endoscopistas se ha calculado:

- El índice de Kappa. Para las variables dicotómicas.
- El índice de Kappa ponderado. Para las variables categóricas con más de dos posibles respuestas.
- El coeficiente de correlación Intraclase (ICC). Para las variables cuantitativas.

Se definió la fuerza de la concordancia de los tres índices (índice de Kappa, índice de Kappa ponderado y coeficiente de correlación Intraclase) según la siguiente tabla.

Índice de Kappa Índice de Kappa ponderado Coeficiente de correlación Intraclase	Interpretación
< 0,40	No aceptable
0,40 – 0,6	Aceptable
0,60 – 0,8	Bueno
>0,8	Excelente

Tabla 7: Interpretación de los coeficientes de correlación.

También se ha realizado un análisis correlacional para indicar la intensidad y tendencia en la relación entre dos variables cuantitativas. Según sea el comportamiento de las variables, se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson (normalidad) o el coeficiente de correlación de Spearman (no normalidad). Se ha tenido en cuenta un nivel de confianza del 95%, por lo que el p-valor experimental se ha comparado con un nivel de significación del 5%. El análisis estadístico se ha realizado utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 24.

Dentro del análisis de la concordancia entre observadores para los índices CDEIS y SES-CD se han realizado 2 sub-análisis por grupos. Por un lado, hemos separado los evaluadores internos del servicio de endoscopia del Hospital Virgen Macarena de Sevilla (evaluadores 1, 2, 3 y 4) codificados como grupo 1, y en otro grupo los evaluadores de

centros externos (correspondientes a evaluadores 5, 6 y 7) de 3 centros nacionales diferentes, codificado como grupo 2.

Por otro lado, se ha realizado un sub-análisis en dos grupos; por un lado, los evaluadores expertos en enfermedad inflamatoria intestinal (correspondientes con los evaluadores 1, 5, 6 y 7) definido como grupo 3 y, por otro lado, los evaluadores no expertos en enfermedad inflamatoria intestinal (evaluadores 2, 3 y 4) correspondiente al grupo 4.

Por último, se han elaborado un análisis y construcción de curvas ROC donde se obtuvo el poder predictivo y de discriminación del modelo, calculando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Estos valores se han obtenido a partir del área bajo la curva (AUC), donde 0,5 es una prueba sin capacidad discriminatoria y 1 representa el diagnóstico perfecto. Se considera un AUC de 0.5 a 0,75 como una prueba de capacidad discriminatoria moderada, entre 0.75 y 0.9 una buena capacidad de diagnóstico y mayor de 0.9 muy bueno o excelente.

6| Aspectos éticos y legales

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Virgen Macarena (ver anexo 1).

Para su realización se han seguido los principios éticos que se recogen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964. (105) Dado el diseño de este estudio como observacional, no implicó ninguna intervención ni riesgo para los pacientes. La indicación de la colonoscopia para cada paciente fue realizada de forma independiente a este trabajo por el médico especialista correspondiente dentro de la práctica clínica habitual.

Se recogió el consentimiento informado por escrito de cada paciente de forma voluntaria para la recogida de datos de la historia clínica. El tratamiento de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal. Se mantuvo el anonimato de los participantes identificándolos con un código, y sólo el investigador principal tuvo acceso para relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

7 | Resultados

7.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron 25, de los cuales 3 se excluyeron debido a la mala calidad de los vídeos o la mala preparación catártica. De este modo, la muestra final del estudio incluyó 22 pacientes.

El 59% de los pacientes eran varones con una edad media de 41,5 años y con una mediana de duración de la enfermedad de unos 8,5 años. El 45,5% de los pacientes eran fumadores activos.

Respecto a las características de la enfermedad, el 59,1% de los pacientes fue diagnosticado entre los 17 y los 40 años, presentando el 54,5% de los pacientes una afectación ileal. La mitad de los pacientes (50%) presentaban un fenotipo estenosante, seguido del patrón inflamatorio con un 45,5%. Solo el 9,1% de los pacientes tenían afectación perianal.

Por otro lado, 9 pacientes (40,9%) presentaban manifestaciones extraintestinales asociadas a la enfermedad. Además, 5 pacientes (22,7%) se habían sometido a cirugía previa al inicio del estudio.

Sobre el tratamiento al inicio del estudio, se recogió el que utilizaba el paciente en el momento de realización de la colonoscopia, estando el 27,3% de los pacientes con tiopurinas y el 36,4% con fármacos biológicos.

Con respecto a las variables clínicas y biomarcadores inflamatorios, el Índice Harvey-Brashaw basal fue de 5 puntos, disminuyendo a 3

puntos a los 6 y 12 meses de la colonoscopia. La mediana de la PCR fue de 8,15 mg/L y la de calprotectina fecal fue 653,15 $\mu\text{g/g}$.

Número de pacientes	22
Edad; media, desviación estándar	40,6 (13,25)
Género (H/M); n, %	13 (59%) / 9 (41%)
Hábito tabáquico; n, %	3 (13,6%)
Ex fumador	10 (45,5%)
Fumador	9 (40,9%)
No fumador	
Duración EC (años); mediana, RIC	8,5 (3-17,3)
Edad al diagnóstico; n, %	
< 17 años (A1)	2 (9,1%)
17-40 años (A2)	13 (59,1%)
> 40 años (A3)	7 (31,8%)
Localización; n, %	
Ileal (L1)	12 (54,5%)
Colónica (L2)	2 (9,1%)
Ileocólica (L3)	8 (36,4%)
TDS (L4)	0 (0%)
Fenotipo; n, %	
Inflamatorio (B1)	10 (45,5%)
Estenosante (B2)	11 (50%)
Penetrante (B3)	1 (4,5%)
Perianal (p)	2 (9,1%)
Manifestaciones extraintestinales; n, %	9 (40,9%)
Articulares	5 (55,5%)
Cirugía; n, %	5 (22,7%)
Tratamiento actual n %	
Mesalazina	6 (27,3%)
Corticoides	2 (9,1%)
Tiopurinas	6 (27,3%)
Biológicos	8 (36,4%)
Índice Harvey-Bradshaw; mediana, RIC	
Basal	5 (3-8)
6 meses	3 (2-6)
12 meses*	3 (2-5)
PCR (mg/L); mediana, RIC**	8,15 (2,9-18,75)
Calprotectina fecal (µg/g); mediana, RIC***	653,15 (177-1242)

Tabla 8: Características de los pacientes recogidos en el estudio. RIC rango intercuartílico. *IHB a los 12 meses disponible solo en 19 pacientes **PCR en el momento de la colonoscopia disponible en 18 pacientes, *** Calprotectina fecal disponible en el momento de la colonoscopia en 18 pacientes.

7.2. CORRELACIÓN INTEROBSERVADOR.

7.2.1 CORRELACIÓN INTEROBSERVADOR DEL ÍNDICE CDEIS Y DEL ÍNDICE SES-CD.

El índice CDEIS presenta un resultado global de la correlación intraclassa para los 7 evaluadores de 0,83, mientras que el índice SES-CD presenta un resultado global de la correlación Intraclassa para los 7 evaluadores de 0,77. Se reflejan ambos resultados con sus respectivos intervalos de confianza al 95% en la tabla 9.

	Correlación Intraclassa	IC (95%)
CDEIS	0.835	0.733-0.915
SES-CD	0.772	0.644-0.879

Tabla 9: Correlación Intraclassa de los índices CDEIS y SES-CD.

En las siguientes gráficas se recogen mediante representación de cajas y bigotes la distribución de las puntuaciones establecidas por cada endoscopista para los 22 vídeos.

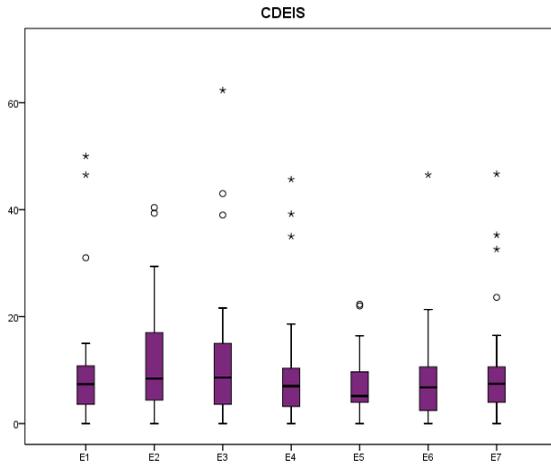


Figura 6: Distribución del Índice CDEIS según los diferentes endoscopistas.

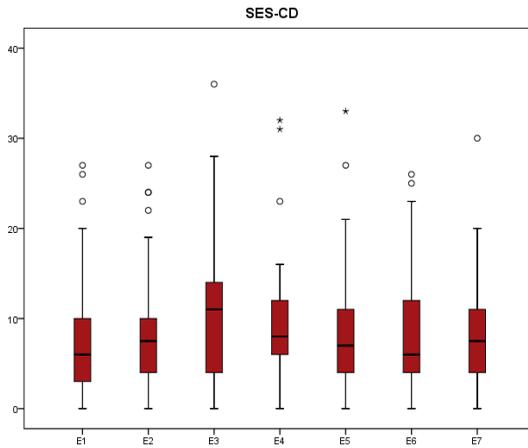


Figura 7: Distribución del Índice SES-CD según los diferentes endoscopistas.

Los ítems recogidos en ambos índices se han desglosado para su análisis, con el objetivo de valorar cuáles de ellos presentan mayor variabilidad y, por tanto, mayor dificultad en su medición de forma objetiva. Se exponen a continuación en la tabla 10 los sub-apartados del índice CDEIS y en la tabla 11 los del SES-CD. Se ha realizado la media en las variables categóricas analizadas mediante kappa ponderada para facilitar las comparaciones entre ellas.

	Correlación Intraclase	Kappa ponderado																				Media	
		E1-E2	E1-E3	E1-E4	E1-E5	E1-E6	E1-E7	E2-E3	E2-E4	E2-E5	E2-E6	E2-E7	E3-E4	E3-E5	E3-E6	E3-E7	E4-E5	E4-E6	E4-E7	E5-E6	E5-E7		E6-E7
CDEIS Estenosis ulceradas		0.71	0.62	0.81	0.72	0.71	0.52	0.71	0.52	0.63	0.41	0.61	0.62	0.72	0.52	0.33	0.54	0.71	0.33	0.63	0.63	0.41	0.59
CDEIS Estenosis no ulceradas		1	1	0.18	0.78	0.62	0.42	1	0.18	0.78	0.62	0.42	0.18	0.78	0.62	0.42	0.397	0.58	0.396	0.83	0.59	0.74	0.60
CDEIS Úlceras profundas íleon		0.07	0.67	0.55	0.49	0.67	0.4	0.36	-0.27	0.22	-0.05	-0.27	0.59	0.14	0.69	0.25	-0.01	0.68	0.65	0.19	0.02	0.55	0.31
CDEIS Úlceras profundas CD		0.23	1	0.77	0.34	0.64	0.44	0.23	0.14	0.15	0.35	0.23	0.77	0.34	0.64	0.44	0.49	0.46	0.77	0.18	0.34	0.64	0.46
CDEIS Úlceras profundas CT		1	0.70	0.83	1	0.78	0.33	0.70	0.83	1	0.78	0.33	0.86	0.83	0.51	0.51	1	0.62	0.62	0.77	0.46	0.45	0.71
CDEIS Úlceras profundas CI		0.35	0.46	0.46	-0.01	-0.05	-0.07	0.49	0.83	0.69	-0.10	0.49	0.23	0.15	0.46	-0.16	0.49	-0.07	0.61	-0.08	0.49	-0.07	0.27
CDEIS Úlceras profundas recto		-	0	0	-	-	0	0	0	-	-	0	1	0	0	1	0	0	1	-	0	0	0.20
CDEIS Úlceras superficiales íleon		0.30	0.18	0.58	0.29	0.73	0.43	0.60	0.50	0.50	0.30	0.58	0.31	0.53	0.18	0.60	0.38	0.58	0.68	0.29	0.67	0.43	0.46
CDEIS Úlceras superficiales CD		0.39	0.48	0.48	0.42	0.61	0.38	0.57	0.86	0.44	0.39	0.73	0.69	0.09	0.83	0.57	0.32	0.48	0.86	0.19	0.20	0.38	0.49
CDEIS Úlceras superficiales CT		0.58	0.88	0.88	0.58	0.86	0.397	0.74	0.74	0.86	0.39	0.83	1	0.74	0.74	0.59	0.74	0.74	0.59	0.39	0.70	0.15	0.67
CDEIS Úlceras superficiales CI		0.70	0.83	0.83	0.70	0.61	0.59	0.86	0.86	0.74	0.70	0.88	1	0.86	0.49	0.74	0.86	0.49	0.74	0.397	0.64	0.59	0.72
CDEIS Úlceras superficiales recto		0.78	1	1	0.65	1	1	0.78	0.78	0.46	0.78	0.78	1	0.65	1	1	0.65	1	1	0.65	0.65	1	0.84
CDEIS Superficie ulcerada íleon	0.321																						
CDEIS Superficie ulcerada CD	0.736																						
CDEIS Superficie ulcerada CT	0.617																						
CDEIS Superficie ulcerada CI	0.575																						
CDEIS Superficie ulcerada recto	0.722																						
CDEIS Superficie afecta íleon	0.385																						
CDEIS Superficie afecta CD	0.716																						
CDEIS Superficie afecta CT	0.702																						
CDEIS Superficie afecta CI	0.636																						
CDEIS Superficie afecta recto	0.800																						

Tabla 10: Análisis de los sub-ítems del índice CDEIS. Se resaltan en verde y naranja los mejores (>0.8) y peores (<0.4) valores. "-": No calculable porque no hay variabilidad por una única respuesta coincidente. CD colon derecho, CT colon transversal, CI, colon izquierdo.

	Kappa ponderado																				Media	
	E1-E2	E1-E3	E1-E4	E1-E5	E1-E6	E1-E7	E2-E3	E2-E4	E2-E5	E2-E6	E2-E7	E3-E4	E3-E5	E3-E6	E3-E7	E4-E5	E4-E6	E4-E7	E5-E6	E5-E7		E6-E7
SES-CD tamaño úlcera íleon	0.19	0.41	0.36	0.32	0.86	0.58	0.54	0.21	0.32	0.16	0.35	0.50	0.18	0.45	0.49	0.33	0.32	0.54	0.29	0.38	0.64	0.40
SES-CD tamaño úlcera CD	0.36	0.71	0.74	0.17	0.85	0.56	0.25	0.38	0.52	0.35	0.44	0.60	0.05	0.70	0.54	0.34	0.60	0.59	0.14	0.30	0.54	0.46
SES-CD tamaño úlcera CT	0.78	0.80	0.69	0.73	0.81	0.39	0.80	0.80	0.85	0.83	0.44	0.82	0.85	0.74	0.60	0.79	0.63	0.60	0.66	0.49	0.42	0.69
SES-CD tamaño úlcera CI	0.55	0.61	0.42	0.32	0.73	0.37	0.72	0.88	0.74	0.67	0.83	0.73	0.59	0.60	0.55	0.64	0.51	0.72	0.39	0.70	0.63	0.61
SES-CD tamaño úlcera recto	0.78	0.78	0.78	0.65	0.48	0.65	0.63	0.63	0.54	0.37	0.54	1	0.73	0.65	0.73	0.73	0.65	0.73	0.65	1	0.65	0.68
SES-CD superficie ulcerada íleon	0.15	0.10	0.05	0.33	0.89	0.34	0.29	0.22	0.42	0.21	0.22	0.58	0.24	0.16	0.43	0.13	0.15	0.33	0.39	0.51	0.38	0.31
SES-CD superficie ulcerada CD	0.60	0.62	0.69	0.36	0.93	0.69	0.34	0.58	0.44	0.55	0.58	0.47	0.24	0.71	0.47	0.56	0.64	0.89	0.31	0.56	0.64	0.57
SES-CD superficie ulcerada CT	0.75	0.71	0.69	0.52	0.92	0.37	0.78	0.67	0.76	0.63	0.49	0.82	0.74	0.59	0.65	0.72	0.67	0.73	0.48	0.64	0.44	0.66
SES-CD superficie ulcerada CI	0.60	0.56	0.45	0.30	0.81	0.55	0.60	0.88	0.63	0.51	0.82	0.73	0.60	0.61	0.68	0.64	0.37	0.70	0.38	0.71	0.73	0.61
SES-CD superficie ulcerada recto	0.54	0.73	0.85	0.85	0.54	1	0.64	0.64	0.64	0.64	0.54	0.88	0.88	0.64	0.73	1	0.64	0.85	0.64	0.85	0.54	0.73
SES-CD superficie afecta íleon	0.40	0.10	0.13	0.59	0.76	0.21	0.41	0.34	0.54	0.29	0.23	0.64	0.22	0.10	0.59	0.19	0.29	0.41	0.44	0.41	0.25	0.36
SES-CD superficie afecta CD	0.56	0.61	0.56	0.29	0.79	0.56	0.49	0.68	0.62	0.51	0.56	0.51	0.25	0.58	0.51	0.34	0.43	0.68	0.23	0.31	0.42	0.50
SES-CD superficie afecta CT	0.58	0.77	0.75	0.74	0.95	0.69	0.69	0.66	0.55	0.64	0.61	0.83	0.69	0.73	0.69	0.64	0.70	0.76	0.68	0.81	0.75	0.71
SES-CD superficie afecta CI	0.60	0.73	0.61	0.60	0.66	0.60	0.70	0.86	0.72	0.51	0.82	0.85	0.85	0.61	0.55	0.86	0.51	0.70	0.51	0.57	0.61	0.67
SES-CD superficie afecta recto	0.52	0.88	1	1	0.64	0.84	0.56	0.53	0.53	0.84	0.72	0.88	0.88	0.64	0.78	1	0.64	0.84	0.64	0.84	0.84	0.76
SES-CD estenosis íleon	0.53	0.74	0.74	0.57	0.89	0.74	0.47	0.68	0.73	0.48	0.68	0.80	0.51	0.63	0.58	0.72	0.63	0.79	0.45	0.74	0.63	0.65
SES-CD estenosis CD	0.30	1	0.66	0.36	1	1	0.30	0.23	0.62	0.30	0.30	0.66	0.36	1	1	0.29	0.66	0.66	0.36	0.36	1	0.59
SES-CD estenosis CT	0	0.65	0.65	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0.65	0.65	1	0.65	0.65	0	0	1	0.47
SES-CD estenosis CI	-	-	-	0	-	0	-	-	0	-	0	-	0	-	0	0	-	0	0	-0.05	0	0
SES-CD estenosis recto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 11: Análisis de los sub-ítems del índice SES-CD. Se resaltan en verde y naranja los mejores (>0.8) y peores (<0.4) valores. “-“: No calculable porque no hay variabilidad por una única respuesta coincidente. CD colon derecho, CT colon transversal, CI, colon izquierdo.

En el índice CDEIS la mayor variabilidad se aprecia en las úlceras profundas en varios tramos y en la superficie ulcerada y afecta en íleon. Presentan mejor concordancia úlceras superficiales en colon izquierdo y recto, al igual que superficie ulcerada y afecta en los tramos que no son íleon.

Respecto al SES-CD, de forma similar al CDEIS presenta una menor correlación las variables de superficie ulcerada y afecta en íleon y la estenosis en colon izquierdo. Las variables con mejor acuerdo fueron superficie ulcerada y afecta en el resto de tramos que no son íleon.

El resultado de la correlación por pares entre los evaluadores realizada mediante un análisis de kappa ponderada se muestra en la tabla 12. Se incluyen valores máximos, mínimos y media.

	Kappa					
	CDEIS (todas)			SES-CD (todas)		
	Mínimo	Máximo	Media	Mínimo	Máximo	Media
E1-E2	0.07	1	0.54	0	0.78	0.50
E1-E3	0	1	0.65	0.1	1	0.64
E1-E4	0	1	0.63	0.05	1	0.59
E1-E5	-0.01	1	0.53	0	1	0.48
E1-E6	-0.05	1	0.66	0.48	1	0.82
E1-E7	-0.07	1	0.41	0	1	0.59
E2-E3	0	1	0.59	0	0.80	0.53
E2-E4	-0.27	0.86	0.50	0	0.88	0.57
E2-E5	0.15	1	0.58	0	0.85	0.56
E2-E6	-0.1	0.78	0.41	0	0.84	0.48
E2-E7	-0.27	0.88	0.47	0	0.83	0.50
E3-E4	0.18	1	0.69	0.47	1	0.74
E3-E5	0	0.86	0.48	0.47	1	0.54
E3-E6	0	1	0.56	0.10	1	0.61
E3-E7	-0.16	1	0.53	0	1	0.61
E4-E5	-0.01	1	0.49	0	1	0.58
E4-E6	-0.07	1	0.53	0.15	0.71	0.54
E4-E7	0.33	1	0.69	0	0.89	0.65
E5-E6	-0.08	0.83	0.39	0	0.76	0.43
E5-E7	0	0.70	0.45	-0.05	1	0.56
E6-E7	-0.07	1	0.45	0	1	0.60

Tabla 12: Correlación por pares de evaluadores del índice CDEIS y SES-CD.

Las parejas que mejor correlación presenta en el índice CDEIS fueron E3-E4 y E4-E7. E3-E4 son dos miembros de mismo centro (Hospital Virgen Macarena), mientras que E4-E7 son dos endoscopistas de diferentes centros. Hay otras parejas que también presentan buena correlación como E1-E6 y E1-E3. La peor puntuación la presentan E5-

E6 que son dos endoscopistas de diferentes centros, pero ambos son especialistas en enfermedad inflamatoria intestinal.

Respecto al SES-CD, la mejor puntuación se encuentra en la pareja E1-E6 correspondientes a dos endoscopistas de diferentes centros, ambos expertos en enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, la peor correlación del SES-CD la presentan E5-E6 que, igualmente, son dos endoscopistas de diferentes centros,

Por otro lado, se ha realizado un sub-análisis uniendo las variables de úlceras profundas y superficiales de todos los tramos, obteniendo dos variables; úlceras profundas (todas) y úlceras superficiales (todas), al igual que tamaño de la úlcera y superficie ulcerada y afecta por tramos, se representan en la tabla 13.

	Kappa		
	Mínimo	Máximo	Media
CDEIS Estenosis ulceradas	0.33	0.81	0.59
CDEIS Estenosis no ulceradas	0.18	1	0.60
CDEIS Úlceras profundas (todas)	0.18	0.71	0.46
CDEIS Úlceras superficiales (todas)	0.35	0.77	0.62
SES-CD tamaño de la úlcera (todas)	0.41	0.83	0.58
SES-CD superficie ulcerada (todas)	0.44	0.89	0.57
SES-CD superficie afecta (todas)	0.50	0.80	0.59
SES-CD estenosis (todas)	0.50	0.94	0.68
	IC (95%)		Correlación Intraclase
CDEIS Superficie ulcerada (todas)	0.582-0.857		0.727
CDEIS Superficie afecta (todas)	0.733-0.916		0.835

Tabla 13: Correlación de variables resúmenes de los subapartados del CDEIS y SES-CD.

En el apartado del CDEIS, las dos variables de superficie ulcerada y afecta presentan el mejor acuerdo con ICC de 0.73 y 0.84 respectivamente, seguidas de las úlceras superficiales (todas) con una kappa media de 0.62 y de las estenosis no ulceradas con 0.60 de kappa medio.

Por otro lado, en el SES-CD se observa que el apartado de estenosis es el que menor variabilidad presenta con una kappa media de 0.68, seguido de superficie afecta con 0.59 y el tamaño de la úlcera 0.58, siendo la superficie ulcerada el apartado con mayor variabilidad con 0.57.

A continuación, se exponen dos figuras que representan la variabilidad de dos de estos apartados, utilizando de ejemplo el tamaño de la úlcera en íleon y la superficie ulcerada en íleon del índice SES-CD.

Respecto al tamaño de la úlcera en íleon, vemos como hay evaluadores que tienden a clasificar las úlceras con un tamaño más pequeño como el E7 y E5 donde no objetivan ninguna úlcera “muy grande” en comparación con el E3 que define como “muy grandes” hasta un 20% de las lesiones. De forma similar, en la valoración de la superficie ulcerada ileal, observamos que E6 y E1 tienen a las definir las lesiones con menor extensión y en ningún paciente consideraron la superficie ulcerada >30%, sin embargo, E3 y E4 encontraron un 40% y 20% de los pacientes con una superficie ulcerada en íleon mayor del 30%.

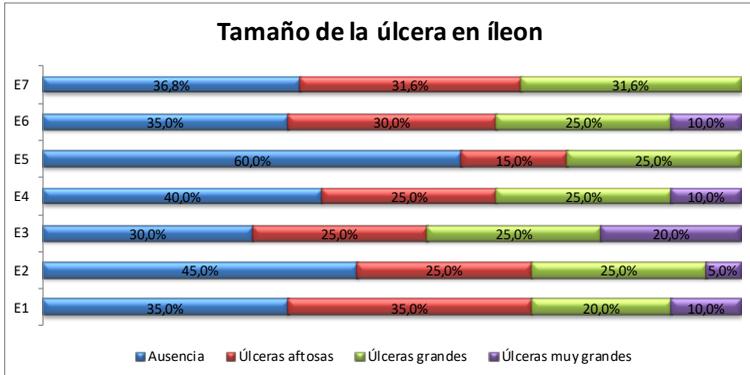


Figura 8: Gráfica de variabilidad del tamaño de la úlcera en íleon dentro del índice SES-CD para los diferentes endoscopistas.

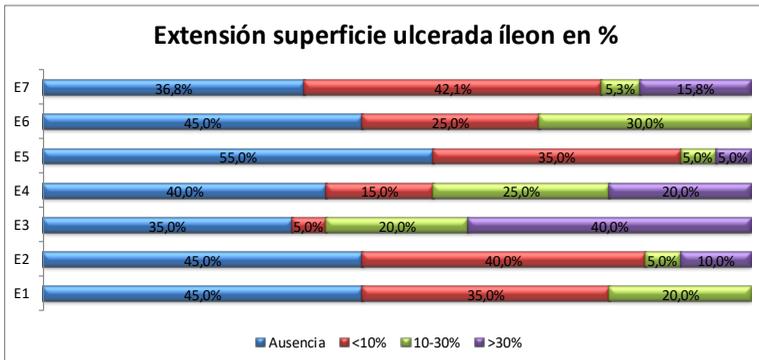


Figura 9: Gráfica de variabilidad de la superficie ulcerada en íleon dentro del índice SES-CD para los diferentes endoscopistas.

7.2.2. SUB-ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN INTEROBSERVADOR DEL CDEIS Y SES-CD POR GRUPOS.

En el sub-análisis por grupos realizado que representamos en la tabla 14, encontramos que el grupo con mejor concordancia es el representado por endoscopistas no expertos en enfermedad inflamatoria intestinal, tanto para el índice CDEIS como para el SES-CD con un IC de 0.91 y 0.88 respectivamente. El grupo de evaluadores expertos en enfermedad inflamatoria, por otro lado, presentan una similar concordancia en ambos índices con un IC de 0.79 tanto en el CDEIS como en el SES-CD.

	Correlación Intraclase							
	Grupo 1	IC 95%	Grupo 2	IC 95%	Grupo 3	IC 95%	Grupo 4	IC 95%
CDEIS	0.913	0.843-0.959	0.733	0.542-0.868	0.795	0.655-0.897	0.915	0.837-0.961
SES-CD	0.743	0.582-0.868	0.784	0.617-0.895	0.795	0.656-0.897	0.881	0.777-0.945

Tabla 14: Sub-análisis por grupos entre evaluadores de un mismo centro (grupo 1), evaluadores externos (grupo 2) y entre endoscopistas expertos en enfermedad inflamatoria (grupo 3) y no expertos en enfermedad inflamatoria (grupo 4).

	Índice de Kappa											
	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3			Grupo 4		
	Máx.	Mín.	Media	Máx.	Mín.	Media	Máx.	Mín.	Media	Máx.	Mín.	Media
CDEIS Estenosis ulceradas	0.81	0.52	0.67	0.63	0.41	0.56	0.72	0.41	0.60	0.71	0.52	0.62
CDEIS Estenosis no ulceradas	1	0.18	0.59	0.83	0.59	0.72	0.83	0.42	0.66	1	0.18	0.45
CDEIS Úlceras profundas íleon	0.67	0	0.33	0.55	0.02	0.25	0.67	0.02	0.39	0.59	0	0.23
CDEIS Úlceras profundas CD	1	0.14	0.52	0.64	0.18	0.39	0.64	0.18	0.43	0.77	0.14	0.38
CDEIS Úlceras profundas CT	1	0.70	0.82	0.77	0.45	0.56	1	0.33	0.63	0.86	0.70	0.80
CDEIS Úlceras profundas CI	0.83	0.23	0.47	0.49	0	0.11	0.49	0	0.04	0.83	0.23	0.52
CDEIS Úlceras profundas recto	1	0	0.20	0	0	0	0	0	0	1	0	0.33
CDEIS Úlceras superficiales íleon	0.60	0.18	0.41	0.67	0.29	0.46	0.73	0.29	0.47	0.60	0.31	0.47
CDEIS Úlceras superficiales CD	0.86	0.39	0.58	0.38	0.19	0.26	0.61	0.19	0.36	0.86	0.57	0.71
CDEIS Úlceras superficiales CT	1	0.58	0.80	0.70	0.15	0.41	0.86	0.15	0.51	1	0.74	0.83
CDEIS Úlceras superficiales en CI	1	0.70	0.85	0.64	0.40	0.54	0.70	0.40	0.59	1	0.86	0.91
CDEIS Úlceras superficiales recto	1	0.78	0.89	1	0.65	0.77	1	0.65	0.83	1	0.78	0.85
SES-CD tamaño úlcera íleon	0.54	0.19	0.37	0.64	0.29	0.44	0.86	0.29	0.51	0.54	0.21	0.42
SES-CD tamaño úlcera CD	0.74	0.25	0.51	0.54	0.14	0.33	0.85	0.14	0.43	0.60	0.25	0.41
SES-CD tamaño úlcera CT	0.82	0.69	0.78	0.66	0.42	0.52	0.81	0.39	0.58	0.82	0.80	0.81
SES-CD tamaño úlcera CI	0.88	0.42	0.65	0.70	0.39	0.57	0.73	0.32	0.52	0.88	0.72	0.78
SES-CD tamaño úlcera recto	1	0.63	0.77	1	0.65	0.77	1	0.48	0.68	1	0.63	0.75
SES-CD superficie ulcerada íleon	0.58	0.05	0.23	0.51	0.38	0.43	0.89	0.33	0.47	0.58	0.22	0.36
SES-CD superficie ulcerada CD	0.69	0.34	0.55	0.64	0.31	0.50	0.93	0.31	0.58	0.58	0.34	0.46
SES-CD superficie ulcerada CT	0.82	0.67	0.74	0.64	0.44	0.52	0.92	0.37	0.56	0.82	0.67	0.76
SES-CD superficie ulcerada CI	0.88	0.45	0.64	0.73	0.38	0.61	0.81	0.30	0.58	0.88	0.60	0.74
SES-CD superficie ulcerada recto	0.88	0.54	0.71	0.85	0.54	0.68	1	0.54	0.74	0.88	0.64	0.72
SES-CD superficie afecta íleon	0.64	0.10	0.34	0.44	0.25	0.37	0.76	0.21	0.44	0.64	0.34	0.46
SES-CD superficie afecta CD	0.68	0.49	0.57	0.42	0.23	0.32	0.79	0.23	0.43	0.68	0.49	0.56
SES-CD superficie afecta CT	0.83	0.58	0.71	0.81	0.68	0.75	0.95	0.68	0.77	0.83	0.66	0.73
SES-CD superficie afecta CI	0.86	0.60	0.73	0.61	0.51	0.56	0.66	0.51	0.59	0.86	0.70	0.80
SES-CD superficie afecta recto	1	0.52	0.73	0.84	0.64	0.77	1	0.64	0.80	0.88	0.53	0.66
SES-CD estenosis íleon	0.80	0.47	0.66	0.74	0.45	0.61	0.89	0.45	0.67	0.80	0.47	0.65
SES-CD estenosis CD	1	0.23	0.53	1	0.36	0.57	1	0.36	0.68	0.66	0.23	0.40
SES-CD estenosis CT	1	0	0.38	1	0	0.33	1	0	0.50	1	0	0.33
SES-CD estenosis CI	-	-	-	0	0	0	0	0	0	-	-	-
SES-CD estenosis recto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 15: Valoración del acuerdo por apartados del CDEIS y SES-CD por grupos. Máx.: Máximo. Mín.: Mínimo. "-": No calculable porque no hay variabilidad por una única respuesta coincidente. CD colon derecho, CT colon transverso, CI, colon izquierdo. Se resaltan en verde y naranja los mejores y peores valores medios respectivamente.

	Correlación Intraclase							
	Grupo 1	IC 95%	Grupo 2	IC 95%	Grupo 3	IC 95%	Grupo 4	IC 95%
CDEIS Superficie ulcerada íleon	0.214	0.009-0.492	0.290	0.011-0.592	0.474	0.238-0.716	0.580	0.324-0.786
CDEIS Superficie ulcerada CD	0.824	0.692-0.917	0.526	0.261-0.753	0.664	0.467-0.828	0.797	0.628-0.906
CDEIS Superficie ulcerada CT	0.757	0.601-0.876	0.321	0.053-0.601	0.489	0.270-0.709	0.765	0.589-0.885
CDEIS Superficie ulcerada CI	0.655	0.466-0.816	0.346	0.083-0.615	0.372	0.160-0.613	0.793	0.632-0.900
CDEIS Superficie ulcerada recto	0.870	0.772-0.937	0.415	0.152-0.667	0.601	0.400-0.781	0.870	0.757-0.939
CDEIS Superficie afecta íleon	0.341	0.116-0.607	0.252	0-0.561	0.443	0.207-0.694	0.541	0.277-0.762
CDEIS Superficie afecta CD	0.823	0.690-0.916	0.479	0.207-0.722	0.593	0.380-0.784	0.886	0.778-0.949
CDEIS Superficie afecta CT	0.829	0.707-0.916	0.558	0.305-0.769	0.559	0.347-0.758	0.902	0.813-0.955
CDEIS Superficie afecta CI	0.802	0.666-0.901	0.439	0.177-0.684	0.464	0.250-0.685	0.909	0.826-0.958
CDEIS Superficie afecta recto	0.786	0.642-0.892	0.868	0.755-0.938	0.898	0.818-0.951	0.771	0.598-0.888

Tabla 16: Valoración del acuerdo mediante correlación Intraclase de las variables cuantitativas del índice CDEIS por grupos. Se resaltan en verde y naranja los mejores y peores valores respectivamente.

En las tablas 15 y 16 se puede observar el análisis por grupos de los sub-ítems de los índices CDEIS y SES-CD.

Encontramos que las variables con mejor acuerdo en el grupo 1 fueron las úlceras superficiales en colon izquierdo y recto, y la superficie afecta del CDEIS. Las variables con peor acuerdo fueron las úlceras profundas en recto y la superficie ulcerada en íleon, tanto en el CDEIS como en el SES-CD.

En el grupo 2, las variables con mejor concordancia fueron la superficie afecta en recto (CDEIS) y tamaño de la úlcera en recto (SES-CD), las de peor acuerdo fueron la superficie ulcerada en íleon y afecta en íleon (CDEIS) y las úlceras profundas en íleon y colon izquierdo.

Respecto al grupo 3, la mejor concordancia fue en la superficie afecta en recto (CDEIS y SES-CD) y las úlceras superficiales en recto. Sin embargo, el peor acuerdo lo presentaron la superficie ulcerada en colon izquierdo (CDEIS) y las úlceras profundas en íleon y colon izquierdo (SES-CD).

Por último, el grupo 4 presentó muy buena correlación en las variables de superficie afecta (CDEIS) excepto en íleon, que fue la que peor correlación presentaba, también se observó una mala correlación en las úlceras profundas en íleon y colon derecho, y resultados algo mejores en las superficiales.

	Índice de Kappa											
	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3			Grupo 4		
	Máximo	Mínimo	Media	Máximo	Mínimo	Media	Máximo	Mínimo	Media	Máximo	Mínimo	Media
CDEIS Estenosis ulceradas	0.81	0.52	0.67	0.63	0.41	0.56	0.72	0.41	0.60	0.71	0.52	0.62
CDEIS Estenosis no ulceradas	1	0.18	0.59	0.83	0.59	0.72	0.83	0.42	0.66	1	0.18	0.45
CDEIS Úlceras profundas (todas)	0.71	0.34	0.54	0.47	0.24	0.34	0.68	0.24	0.42	0.68	0.34	0.49
CDEIS Úlceras superficiales (todas)	0.77	0.53	0.69	0.58	0.35	0.47	0.76	0.35	0.54	0.77	0.73	0.75
SES-CD tamaño de la úlcera (todas)	0.72	0.52	0.62	0.62	0.41	0.52	0.83	0.41	0.56	0.72	0.58	0.63
SES-CD superficie ulcerada (todas)	0.71	0.51	0.57	0.64	0.44	0.56	0.89	0.44	0.59	0.71	0.54	0.62
SES-CD superficie afecta (todas)	0.76	0.54	0.60	0.57	0.51	0.54	0.80	0.51	0.60	0.76	0.59	0.66
SES-CD estenosis (todas)	0.87	0.50	0.68	0.75	0.50	0.63	0.94	0.50	0.70	0.87	0.50	0.65

Tabla 17: Valoración del acuerdo de las variables resumen de los índices CDEIS y SES-CD por grupos. “-“: No calculable porque no hay variabilidad por una única respuesta coincidente. CD colon derecho, CT colon transversal, CI, colon izquierdo.

En la tabla 17 se analiza por grupos las variables resumen de los índices CDEIS y SES-CD. En general se observa que las mejores puntuaciones por grupos fueron en las variables de estenosis para ambos índices, excepto las estenosis no ulceradas en el grupo 4. La variable con peor puntuación en casi todos los grupos fue la de úlceras profundas del índice CDEIS.

7.2.3. CORRELACIÓN INTEROBSERVADOR DEL ÍNDICE DE RUTGEERTS

Se ha realizado un análisis por parejas de evaluadores utilizando la kappa ponderada, no obstante, para obtener un resultado global de todos los evaluadores se ha realizado la media, obteniendo una puntuación de 0.68, es decir, una buena correlación global.

Índice de Rutgeerts	
	Kappa ponderada
E1-E2	0.50
E1-E3	0.76
E1-E4	0.39
E1-E5	0.76
E1-E6	1
E1-E7	0.67
E2-E3	0.69
E2-E4	0.82
E2-E5	0.69
E2-E6	0.50
E2-E7	0.57
E3-E4	0.55
E3-E5	1
E3-E6	0.76
E3-E7	0.85
E4-E5	0.55
E4-E6	0.39
E4-E7	0.55
E5-E6	0.76
E5-E7	0.85
E6-E7	0.67
Media	0.68

Tabla 18: Concordancia mediante Kappa del índice de Rutgeerts entre los endoscopistas. Se resaltan en verde los valores > 0.8 y naranja <0.4.

Como podemos observar, existe una concordancia perfecta entre los endoscopistas E1 y E6 que son dos endoscopistas de diferente centro, pero ambos expertos en enfermedad inflamatoria intestinal; y entre los endoscopistas E3-E5 igualmente, dos endoscopistas de diferentes centros y uno de los cuales era experto en EII y uno no experto en EII.

Por otro lado, con muy buen acuerdo también encontramos a la pareja de E3-E7 y a la E5-E7, en la prima pareja ambos endoscopistas eran de diferentes centros y uno (E7) era experto en EII, por otro lado, en la segunda pareja igualmente ambos eran de centros diferentes y ambos eran expertos en EII.

Respecto a la peor concordancia, la encontramos entre las parejas E1-E4 y E4-E6. La primera pareja fueron dos endoscopistas del mismo servicio, siendo uno de ellos experto en EII, mientras que la otra pareja, ambos endoscopistas pertenecían a diferentes centros y uno de ellos era experto en EII.

Índice de Rutgeerts											
Kappa											
Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3			Grupo 4		
Mínimo	Máximo	Media	Mínimo	Máximo	Media	Mínimo	Máximo	Media	Mínimo	Máximo	Media
0.39	0.82	0.62	0.67	0.85	0.76	0.67	1	0.79	0.55	0.82	0.69

Tabla 19: Concordancia por grupos del Índice de Rutgeerts. Se incluyen valores mínimos, máximos y media.

La mejor concordancia por grupos para el índice de Rutgeerts fue el grupo 3, es decir, el grupo de endoscopistas expertos en enfermedad inflamatoria intestinal, seguido del grupo 2 correspondiente a evaluadores de centros externos y que eran todos especialistas en EII. El grupo con peor acuerdo fue el de endoscopistas pertenecientes al mismo servicio del Hospital Universitario Virgen Macarena (grupo 1).

7.3. CORRELACIÓN DE LOS ÍNDICES ENDOSCÓPICOS DE ACTIVIDAD CON LOS ÍNDICES CLÍNICOS DE ACTIVIDAD.

Se ha realizado un análisis de Spearman para el cálculo de la correlación de los índices endoscópicos (CDEIS y SES-CD) y el índice de Harvey-Bradshaw basal, encontrando una mala correlación en ambos. La mediana de la puntuación de CDEIS se correlaciona con el índice de Harvey-Bradshaw con una puntuación de 0.093 siendo la p 0.681. Respecto a la mediana de SES-CD, la puntuación fue de 0.105 con una p de 0.642.

Por otro lado, se calculó de igual forma con un análisis de Spearman, la relación entre la mediana del CDEIS y SES-CD con la calprotectina fecal y la PCR.

Se obtuvo una puntuación de 0.445 con una p de 0.064 entre la mediana del CDEIS y la calprotectina fecal, y 0.234 con una p de 0.351 entre la mediana de CDEIS y la PCR. Creemos que este resultado al borde de la significación estadística entre la calprotectina fecal y la mediana del CDEIS, se debe a la escasa muestra de pacientes disponibles en nuestro trabajo.

Respecto al SES-CD, se observó una relación positiva entre la mediana de SES-CD y la calprotectina fecal siendo estadísticamente significativa con una puntuación de 0.582 y una p de 0.011. Sobre la relación de la mediana del SES-CD y la PCR, al igual que con el CDEIS, encontramos una mala correlación con una puntuación de 0.0191 y una p de 0.448.

Correlaciones ¹ (ρ)	Harvey-Bradshaw	Calprotectina	PCR
CDEIS (Mediana)	0.093 (0.681)	0.445 (0.064)	0.234 (0.351)
SESCD (Mediana)	0.105 (0.642)	0.582 (0.011)	0.0191 (0.448)

Tabla 20: Correlación de los índices endoscópicos CDEIS y SES-CD con el índice clínico Harvey-Bradshaw y con biomarcadores (PCR y calprotectina fecal). ¹Rho de Spearman.

Por último, se ha realizado una curva de ROC que relaciona los niveles de calprotectina fecal de los pacientes con los índices endoscópicos CDEIS y SES-CD.

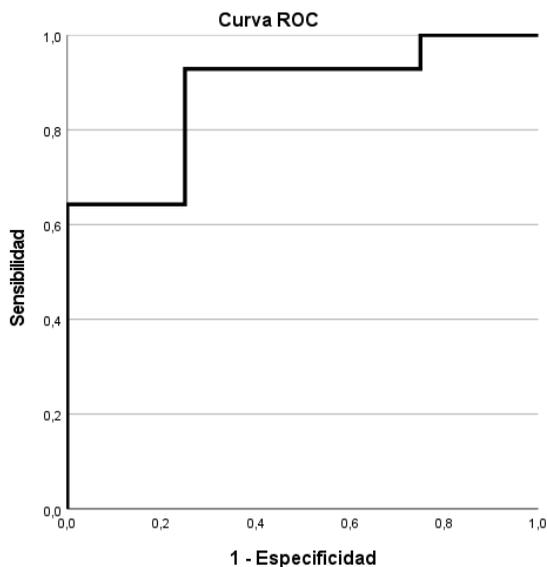


Figura 10: Curva ROC para la relación entre la puntuación del índice CDEIS y los niveles de calprotectina fecal.

Encontramos que para pacientes con una calprotectina fecal mayor de 196 $\mu\text{g/g}$ existe una mayor probabilidad de tener un índice de CDEIS mayor o igual a 4,7, es decir, de que el paciente no esté en remisión endoscópica y presente actividad endoscópica al menos leve. Se expone a continuación en la tabla 21, los valores

de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para este análisis.

	Valor	IC 95%
Sensibilidad	85.7%	60.1%-96.0%
Especificidad	75.0%	30.1%-95.4%
Valor predictivo positivo	92.3%	66.7%-98.6%
Valor predictivo negativo	60.0%	23.1%-88.2%

Tabla 21: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo correspondientes a la curva ROC que relaciona puntuación del Índice CDEIS y niveles de calprotectina fecal.

Los valores de sensibilidad de 85,7% y valor predictivo negativo de 60% son buenos, no incluyendo el IC el 50% con lo que los consideramos estadísticamente significativos.

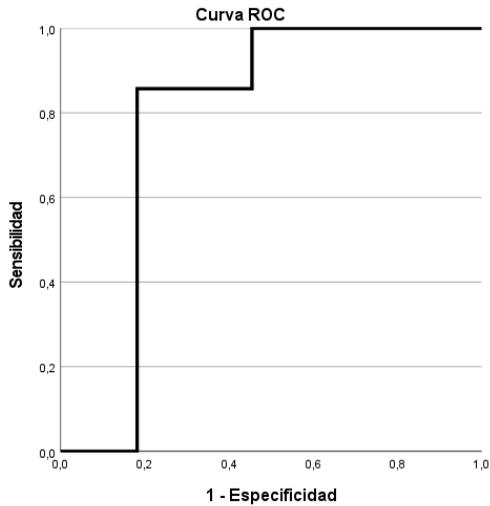


Figura 11: Curva ROC para la relación entre la puntuación del índice SES-CD y los niveles de calprotectina fecal.

Por otro lado, se observó que los pacientes con calprotectina mayor de 983 tienen más probabilidad de tener un SES-CD mayor a 8.8, es decir, una actividad endoscópica significativa, dado que en la mayoría de estudios considera una puntuación de SES-CD entre 7-15 puntos como moderada.

	Valor	IC 95%
Sensibilidad	71.4%	35.9%-91.8%
Especificidad	81.8%	52.3%-94.9%
Valor predictivo positivo	71.4%	35.9%-91.8%
Valor predictivo negativo	81.8%	52.3%-94.9%

Tabla 22: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo correspondientes a la curva ROC que relaciona puntuación del índice SES-CD y niveles de calprotectina fecal.

En este caso, el intervalo de confianza de la sensibilidad incluye el 50% y, por tanto, este resultado no es estadísticamente significativo. Este efecto se encuentra en probable relación a la escasa muestra de pacientes de nuestro trabajo, lo que disminuye la potencia estadística.

Por último, en las figuras 12 y 13 se puede observar la relación directamente proporcional que existe entre la puntuación de los índices CDEIS y SES-CD en relación a los niveles de calprotectina fecal. Por tanto, esto demuestra la utilidad de la calprotectina fecal como un marcador de actividad endoscópica dado que, a mayor puntuación de los índices endoscópicos, mayores niveles de calprotectina son esperables.

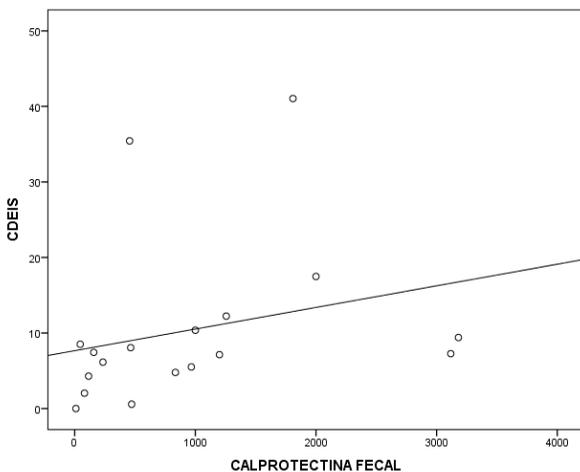


Figura 12: Relación gráfica entre los niveles de calprotectina fecal y la puntuación del índice CDEIS.

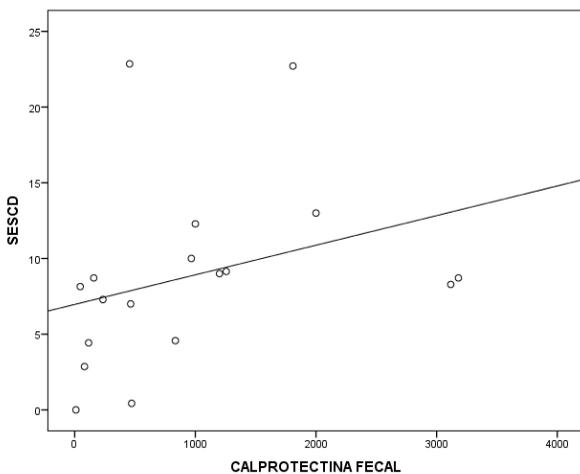


Figura 13: Relación gráfica entre los niveles de calprotectina fecal y la puntuación del índice SES-CD.

7.4. VALORACIÓN DEL ÍNDICE MM-SES-CD Y SU CORRELACIÓN CON PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES.

La mediana del MM-SES-CD de nuestros pacientes fue de 23 con un rango intercuartílico de 22,65.

Respecto a su correlación con los parámetros clínicos y biomarcadores no encontramos relación entre ellos de forma significativa, posiblemente por nuestra escasa muestra de pacientes.

En la siguiente tabla se muestra las correlaciones de las puntuaciones del Índice MM-SES-CD con el índice de Harvey-Bradshaw basal, la calprotectina fecal y la PCR.

Correlaciones ¹ (ρ)	Harvey-Bradshaw	Calprotectina	PCR
MM-SES-CD (Mediana)	0.323 (0.143)	0.338 (0.170)	0.020 (0.938)

¹Rho de Spearman

Tabla 23: Correlación del Índice MM-SES-CD con IHB, calprotectina fecal y PCR.

Igualmente, se ha intentado realizar un análisis que relacione estos parámetros por categorías de gravedad del índice MM-SES-CD (remisión, actividad leve, actividad moderada y actividad grave). Sin embargo, la mayoría de nuestra muestra de pacientes se sitúa en el grupo de actividad leve, presentando las categorías extremas (remisión y actividad grave) muy pocos pacientes, por lo que no fue posible realizar el análisis. Tampoco fue posible en el análisis descriptivo realizar la mediana en las categorías con menos de 3 pacientes.

No obstante, en la siguiente tabla se observa como la media de la calprotectina fecal aumenta según asciende la gravedad del índice MM-SES-CD excepto en la categoría de actividad grave donde solo existe un paciente.

	MM-SES-CD									
	Remisión <14					Actividad leve 14-31				
	N	Media	DE	Mediana	RIQ	N	Media	DE	Mediana	RIQ
IHB	3	2.3	1.2	3	2	15	5.6	3.1	5	3-9
Calprotectina fecal	2	241.0	326.8	241.0	-	13	973.4	1060.0	834.3	136.7-1228.0
PCR	2	14.7	12.3	14.7	-	13	11.3	11.9	7	1.8-18.5
	MM-SES-CD									
	Actividad moderada 31-45					Actividad grave >45				
	N	Media	DE	Mediana	RIQ	N	Media	DE	Mediana	RIQ
IHB	2	4	1.4	4	-	2	5	5.7	2	1-5
Calprotectina fecal	2	1904.5	135.1	1904.5	-	1	455	-	455	-
PCR	2	7.7	4.7	7.7	-	1	129.7	-	129.7	-

Tabla 24: Descriptivo del MM-SES-CD y su correlación por categorías con los índices clínicos y biomarcadores."-“ No calculable por n escasa.

7.5. DESCRIPTIVO DE LA RELEVANCIA CLÍNICA EN LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LAS ESCALAS ENDOSCÓPICAS DE ACTIVIDAD.

La distinción entre remisión endoscópica y actividad endoscópica tiene gran relevancia clínica, dado que las guías de tratamiento actuales recomiendan escalar el tratamiento en pacientes con actividad endoscópica relevante.

De los 22 pacientes analizados a 11 (50%) se les cambió el tratamiento tras la colonoscopia. Este cambio de tratamiento se realizó por el médico responsable del paciente según el informe endoscópico realizado, más la clínica del paciente y los biomarcadores o pruebas radiológicas disponibles.

En nuestros pacientes se observaba un índice de Harvey Bradshaw basal de 4,95. Sin embargo, en el grupo de pacientes a los que se les cambió el tratamiento presentaban una mayor puntuación media en el índice de Harvey Bradshaw basal con 5,38. Asimismo, durante el seguimiento de estos pacientes, se observó una mejoría en el IHB a los 6 meses con una media de 3,74 y a los 12

meses de 3,39 (19 pacientes analizados). Estos cambios en el IHB se reflejan en la siguiente figura.

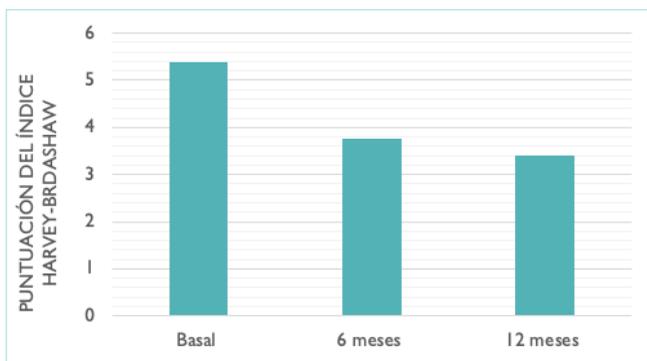


Figura 14: Índice de Harvey-Bradshaw medio de los 10 pacientes que cambiaron el tratamiento tras la colonoscopia. Solo disponibles datos de 19 pacientes a los 12 meses.

Analizando la totalidad de los pacientes en nuestro trabajo encontramos que 5 de 22 pacientes, es decir, un 22,7% tenían puntuaciones de CDEIS discordantes. Para algunos observadores el paciente estaba en remisión (considerando remisión CDEIS<3) y para otros presentaba actividad inflamatoria endoscópica.

Respecto al SES-CD, al igual que el CDEIS, no tiene puntos de corte validados, pero se considera de forma

general en la mayoría de los ensayos clínicos remisión si $SES-CD \leq 2$. En nuestro estudio encontramos 4 de 22 pacientes, es decir, un 18,18% presentaban puntuaciones que diferían entre remisión y no remisión según los evaluadores.

Por último, el índice de Rutgeerts considera que los pacientes con una puntuación igual o superior a i2 deberían ser considerados para escalada de tratamiento médico. En este trabajo analizamos qué pacientes tenían puntuaciones de i0-i1, que consideramos que no requerían modificación de tratamiento, y Rutgeerts >i2 donde se recomienda escalar tratamiento. 1 paciente de los 5 del trabajo, es decir, el 20% presentaba esta variabilidad en las puntuaciones.

Estos resultados demuestran que debido a la variabilidad interobservador puede haber un 22%, 18% y 20% de los pacientes que pueden ser manejados de forma errónea si el digestivo se basa exclusivamente en el informe endoscópico.

8 | **Discusión**

Los objetivos del tratamiento en la enfermedad inflamatoria han evolucionado en los últimos años, haciéndose cada vez más exigentes. Actualmente, no sólo es deseable el alivio de los síntomas sino conseguir un cambio en la evolución de la enfermedad que permita al paciente tener una buena calidad de vida. Para ello, se ha demostrado en varios estudios la importancia de la remisión clínica, analítica y mucosa. (106) (107) En la enfermedad de Crohn, dado que la clínica no se correlaciona bien con la actividad inflamatoria, tiene incluso más importancia la evaluación endoscópica de la mucosa. Teniendo esto en cuenta, es vital la correcta evaluación de la actividad inflamatoria durante la endoscopia, evitando valoraciones subjetivas y grandes variaciones entre observadores.

Se han publicado varios consensos europeos que describen las lesiones típicas de la enfermedad de Crohn como el consenso ECCO de 2013 (44), y otros donde se recomiendan el uso de las escalas endoscópicas validadas como el consenso ECCO de 2019 (108), aunque reflejan el poco uso en la práctica clínica habitual de estas escalas.

Sin embargo, a pesar de las definiciones claras de las lesiones en los consensos, y las escalas de las que disponemos, realizar una correcta evaluación de las

lesiones en la enfermedad de Crohn resulta en muchas ocasiones difícil por varios factores: la experiencia del endoscopista, el conocimiento en enfermedad inflamatoria del que disponga, el carácter discontinuo de las lesiones en la EC, la complejidad de las medidas de superficie o de tamaño de las lesiones donde podría aumentar la subjetividad en la valoración.

Tras revisar la bibliografía publicada hasta la actualidad encontramos muy pocos trabajos que evalúen la variabilidad inter-observador en la valoración de la actividad endoscópica de la enfermedad de Crohn, y sólo en uno, hemos encontrado que se valore los ítems con mayor variabilidad por separado, por lo que creemos que esta tesis aporta resultados novedosos y de interés.

8.1. VARIABILIDAD INTER-OBSERVADOR EN LAS ESCALAS ENDOSCÓPICAS.

En nuestro trabajo se han incluido 22 pacientes. Dado el número escaso de pacientes se decidió aumentar la potencia estadística incluyendo un mayor número de observadores, consiguiendo finalmente 7 evaluadores.

En nuestro estudio hemos encontrado una excelente correlación entre los evaluadores para el índice CDEIS y una buena correlación para el índice SES-CD y el índice de Rutgeerts.

Como hemos comentado con anterioridad existe poca bibliografía que evalúe la variabilidad interobservador de estas escalas. En el trabajo en el que desarrollaron el Índice SES- CD, Daperno et al. (91) realizaron un análisis de la variabilidad interobservador con 71 pacientes que fueron evaluados por el endoscopista que realizaba la exploración y por otro observador en un monitor, encontrando una correlación excelente en la puntuación del índice SES-CD (kappa de 0.98) y el CDEIS (kappa de 0.91), es decir, una correlación algo mejor de la encontrada en nuestro trabajo. Además, se evaluó las variables que forman el índice SES-CD independientemente, encontrando que la que presentaba mayor variabilidad fue

“superficie afecta”. En nuestro trabajo, se encontró que la variable que mayor variabilidad presentada era la superficie ulcerada (kappa media de las variables 0.57), seguida del tamaño de las úlceras (0.58) y la superficie afecta (0.59).

En otro trabajo publicado en 2016 por Rutgeerts et al. (109) se evaluó la variabilidad interobservador en la valoración de la actividad endoscópica entre los observadores locales y un observador central. Se encontró una buena correlación tanto para el CDEIS (ICC 0.78) como para el SES-CD (ICC 0.77), es decir, datos similares a los encontrados en nuestro análisis que igualmente incluye evaluaciones de diferentes centros.

Uno de los trabajos que más información nos aporta de la literatura es otro trabajo publicado por Daperno et al. (110) en 2014. El objetivo de este estudio fue evaluar la variabilidad interobservador de las escalas endoscópicas más utilizadas en la enfermedad inflamatoria intestinal, es decir, el índice de Mayo para la colitis ulcerosa, el índice de Rutgeerts en pacientes intervenidos de EC y los índices CDEIS y SES-CD para los no intervenidos. Se siguió un diseño similar a nuestro trabajo. Se realizaron los grupos de evaluadores, por una parte, 14 endoscopistas con experiencia en enfermedad inflamatoria intestinal que evaluaron 10 vídeos de paciente intervenidos de EC y 8

vídeos de pacientes con enfermedad de Crohn para utilizar las escalas CDEIS y SES-CD y otro grupo con 30 endoscopistas sin experiencia específica en el campo de la enfermedad inflamatoria intestinal que revisaron 5 vídeos de cada tipo. Se encontró un acuerdo para la escala de Rutgeerts regular (κ 0,57) en el grupo de expertos y bueno (κ 0,67) para el grupo de los no expertos. Respecto a la concordancia de las puntuaciones en los pacientes con enfermedad de Crohn no intervenidos, fueron muy buenas y buenas para los expertos y no expertos, respectivamente. Los valores de ICC para el SES-CD fueron 0.93 para el grupo experto versus 0.67 para el no experto, y los valores ICC para el CDEIS fueron 0.83 y 0.67, para el grupo experto y el no experto, respectivamente.

En nuestro trabajo se ha encontrado una puntuación similar global en el índice de Rutgeerts respecto al grupo de no expertos de Daperno et al. que es el que presenta mejor concordancia. Por otro lado, en nuestro trabajo la puntuación tanto de SES-CD como de CDEIS del grupo de no expertos en EII fue mejor que en la del grupo de expertos, con un ICC 0.79 en el índice CDEIS de expertos en EII y 0,91 en el grupo de no expertos, mientras que en el índice SES-CD el ICC fue de 0.79 y 0.88 en el grupo de

expertos y no expertos respectivamente. Esto nos llama la atención, y creemos que estos resultados pueden deberse a que los endoscopistas no expertos en enfermedad inflamatoria intestinal tenían, en general, mayor experiencia en endoscopia, y esto quizás ha influido en una mejor localización o determinación de las lesiones, aunque se necesitan más estudios que valoren este resultado.

En otro trabajo publicado por Daperno et al. (111) en 2017, investigaron el acuerdo interobservador entre gastroenterólogos que no utilizaban habitualmente escalas de actividad endoscópica en enfermedad inflamatoria intestinal, y el efecto que tenía un curso de capacitación al respecto. Se realizó el estudio (11 vídeos) con 265 evaluadores para el CDEIS y 237 para el SES-CD obteniendo un resultado en la valoración inicial de IC 0.77 (0.56-0.96) y IC 0.76 (0.54-0.96) respectivamente. Estos resultados son prácticamente iguales que los encontrados en nuestro trabajo para el SES-CD y muy similares para el CDEIS. Respecto al índice de Rutgeerts realizado por 143 evaluadores, se encontró una Kappa de 0.45 (95%CI 0.40-0.50), siendo este resultado peor que el que encontramos en nuestro estudio.

Por otra parte, hay varios artículos que han estudiado la variabilidad interobservador del índice de Rutgeerts

como en el de Marteau et al. (112) donde se realizaron 156 lecturas encontrando una kappa de 0.43 (0.33-0.52), resultados similares a los de Daperno et al.

En un artículo más recientemente publicado por Fernandes et al. (113) se encontró una IC de 0.33 (0.28–0.38) para la concordancia del índice de Rutgeerts entre 58 participantes que evaluaron 5 vídeos de pacientes intervenidos. Estos resultados son peores a los encontrados en nuestro estudio, y esta variación puede tener relación con la escasa potencia estadística de nuestro análisis al tener un número de lecturas bajo (35 en comparación a 156, 143 y 290 de otros estudios).

8.2. CORRELACIÓN ENTRE LOS ÍNDICES ENDOSCÓPICOS, LOS ÍNDICES CLÍNICOS DE ACTIVIDAD Y BIOMARCADORES.

En la literatura se pueden encontrar varios estudios que han comparado los índices endoscópicos y clínicos de actividad con biomarcadores inflamatorios, como PCR, VSG y especialmente con la calprotectina fecal.

Sipponen et al. (114) realizó un estudio con 87 pacientes con EC que se realizaron ileocolonoscopias donde se puntuaba la actividad inflamatoria con el índice de SES-CD, y donde también se analizaron muestras de heces para evaluar la calprotectina fecal y la lactoferrina, al igual que biomarcadores como la PCR. Encontraron una mejor correlación del SES-CD con la calprotectina fecal 0.662 ($P < 0.001$) que con otros biomarcadores como PCR 0.522 ($P < 0.001$) o con índices clínicos de actividad como el CDAI 0.346 ($P < 0.001$). Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro trabajo y reafirman la utilidad de la calprotectina fecal como marcador no invasivo de actividad.

Por otra parte, Sipponen et al. (115) también realizaron un estudio similar con 77 pacientes donde encontraron que una concentración de calprotectina fecal

de 200 $\mu\text{g/g}$ obtenía una sensibilidad del 70%, una especificidad del 92% con predictivo positivo (VPP) del 94% y un valor predictivo negativo (VPN) del 61% en la predicción de la enfermedad endoscópicamente activa (CDEIS ≥ 3), lo que concuerda en gran medida con nuestros resultados.

En otro estudio publicado por Schoepfer et al. (92) con 122 pacientes con EC, encontraron igualmente que el SES-CD se correlacionaba mejor con los niveles de calprotectina fecal ($r = 0,75$), peor con la PCR ($r = 0,53$), y mal con el CDAI ($r = 0,38$), siendo $p < 0.001$ en todas las variables.

Jones et al.(116) encontró en su estudio que incluía 164 pacientes con EC, una asociación del SES-CD de $r = 0.46$ con la PCR, $r = 0.45$ con la calprotectina fecal y de $r = 0.15$ con el CDAI.

En nuestro estudio se utilizó el índice clínico Harvey-Bradshaw en lugar del CDAI por requerir menor tiempo y ser más utilizado en la práctica clínica habitual y, por tanto, estar más disponible en las evaluaciones de los pacientes. No obstante, se objetiva tanto en la literatura como en nuestro trabajo que los índices clínicos no se correlacionan bien con la actividad endoscópica de la enfermedad.

En este estudio de Falvey et al. (117) utilizaron el índice de Harvey-Bradshaw como variable clínica, obteniendo resultados similares a nuestro trabajo con una mala correlación entre el IHB y el SES-CD de 0.25 (0.06–0.43) p 0.007. Igualmente, en este trabajo, estudiaron mediante un análisis ROC, el punto de corte de calprotectina fecal óptimo para la detección de actividad endoscópica relevante, encontrando que con niveles de calprotectina fecal de 125 μg /g presentaba una sensibilidad del 74%, especificidad del 80%, VPP de 85% y VPN de 67% para un SES-CD >3 . Estos resultados son bastante cercanos a nuestro propio análisis ROC, aunque nuestro punto de corte de calprotectina es algo más elevado, pero con mejor resultado de sensibilidad.

En la revisión sistemática realizada por Khanna et al. (90) encuentran una correlación de la PCR con el SES-CD variable entre $r = 0.4$ y 0.6 en la mayoría de los estudios, y en menor medida con el CDEIS. En nuestro trabajo, no encontramos concordancia significativa de la PCR con la actividad endoscópica de ninguno de los dos índices, lo que probablemente esté en relación al escaso número de pacientes en nuestra muestra.

Respecto al MM- SES-CD, existen pocos estudios en la literatura por su reciente publicación. Capela et al. (118)

realizó recientemente un estudio que relacionaba la puntuación del índice con biomarcadores, donde encontró que la puntuación del MM-SES-CD se correlacionaron de forma regular con la PCR ($r=0,376$, $P<0,001$) y buena con la calprotectina fecal ($r=0,531$, $P<0,001$). También postularon puntos de corte óptimos de PCR y calprotectina fecal para la remisión endoscópica, siendo en el caso de la PCR 8,5 mg/dl (sensibilidad 74,7 %, especificidad 43,6 %, VPN 77,4 %, VPP 40,0 %) y 471,5 ug/g en el caso de la calprotectina fecal (sensibilidad 62,6 %, especificidad 87,3%, VPN 82,3%, VPP 71,3%).

En nuestro estudio debido al tamaño muestral tan pequeño de pacientes no encontramos correlación entre el índice MM-SES-CD y los índices clínicos o biomarcadores, aunque parece probable que la calprotectina fecal se asocie positivamente con categorías de mayor gravedad del índice, dado el aumento de la media en relación a la aumento de puntuación del MM-SES-CD.

Estos resultados deben ser corroborados con nuevos estudios que evalúen este índice tan recientemente desarrollado.

8.3. LIMITACIONES.

Nuestro estudio presenta limitaciones que debemos reflejar.

El más importante es el número escaso de pacientes recogido debido a problemas técnicos para la grabación de vídeos, pacientes que no toleraron la exploración cuando fue realizada sin sedación profunda, o no cumplir con los criterios de inclusión (especialmente por mala preparación). Esto ha limitado la potencia estadística de nuestro análisis y, por tanto, los posibles resultados que podríamos haber encontrado.

De los 22 pacientes, sólo 5 estaban intervenidos, por lo que especialmente el índice de Rutgeerts disponía de una muestra muy escasa para su análisis.

Por otro lado, la calidad de imagen de los vídeos no fue excelente en todos los casos, y en algunos casos la retirada fue rápida, lo que podría limitar la capacidad de los evaluadores de identificar las lesiones y la localización. No obstante, todos los evaluadores realizaron la lectura de los mismos vídeos, por lo que este sesgo afectaría a todas las evaluaciones por igual.

Dos de los videos evaluados presentaban estenosis no franqueables a 50 y 45 cms del margen anal externo, por lo que solo se han podido ver 3 segmentos intestinales, sin embargo, dado que la puntuación de las escalas endoscópicas se divide por segmentos, se pueden realizar los cálculos con los que están disponibles.

Respecto a los evaluadores, los no expertos en enfermedad inflamatoria no utilizaban habitualmente las escalas, y fueron necesarias algunas aclaraciones previas al inicio de las evaluaciones.

Varios endoscopistas rechazaron participar en el estudio debido al tiempo prolongado de evaluación de los videos, por lo que se ha limitado el número de evaluadores inicialmente propuesto. No obstante, conseguimos 3 evaluadores externos con el objetivo de evitar sesgos propios de trabajos unicéntricos.

Otro aspecto que limitó el estudio fue la falta de algunos datos, como la calprotectina fecal o la PCR en 4 y 5 pacientes, respectivamente. En 3 pacientes no hubo un seguimiento adecuado.

8.4. APLICABILIDAD.

La utilización de los índices endoscópicos de actividad en la enfermedad de Crohn no está tan extendida como los utilizados en la colitis ulcerosa, en gran medida, debido a la complejidad y tiempo que requieren para su elaboración. Muchos endoscopistas que no se dedican a enfermedad inflamatoria no conocen estas escalas, y se limitan a describir las lesiones en el informe de la exploración. Además, la interpretación de estos índices es muchas veces confusa y genera dudas o fallos en su comprensión. A pesar de la buena correlación global entre observadores de los índices tanto en este trabajo, como en la literatura, tienen apartados con gran variabilidad entre observadores. Igualmente, hasta un 20% de los pacientes tendrían un cambio en el manejo debido a la variabilidad de puntuación de estos índices como la encontrada en nuestros análisis.

Por ello, las escalas de actividad endoscópica de la enfermedad de Crohn han quedado relegados a su utilización para ensayos clínicos o en algunas unidades de enfermedad inflamatoria intestinal con endoscopistas expertos que los usan de rutina. El índice de Rutgeerts es una excepción, debido a su mayor rapidez de elaboración

y su buena correlación con el pronóstico clínico del paciente, y por esto sigue siendo el índice más utilizado en la enfermedad de Crohn.

Por otro lado, y como punto importante, debemos añadir que, en la práctica clínica habitual, las puntuaciones de los índices SES-CD y CDEIS son de difícil interpretación y pequeñas modificaciones de la puntuación no influyen, por lo general, en el manejo del paciente, además de que los puntos de corte no están bien establecidos ni validados.

Debido a esta poca utilidad de los índices de actividad tanto para su cálculo como su uso en la clínica, proponemos buscar alternativas de valoración y medición de la actividad endoscópica más sencillas y con una mayor aplicabilidad clínica.

Existen pocos artículos en la bibliografía actual que traten esta necesidad de sistematizar los informes de endoscopia de enfermedad inflamatoria intestinal, y prácticamente ninguno, es específico de la enfermedad de Crohn. En 2016 Devlin et al. (119) publicó unas recomendaciones para la realización de un informe de endoscopia de calidad en enfermedad inflamatoria intestinal, y donde específicamente comenta qué datos importantes deben describirse en pacientes intervenidos

(anastomosis ileocolónicas o anastomosis ileoanal con reservorio). Sin embargo, aunque en este trabajo se especifican los datos importantes a recoger en el informe, no se hacen recomendaciones sobre cómo describir las lesiones a excepción de la utilización de escalas endoscópicas como el SES-CD.

Debido a la complejidad y la distribución irregular de las lesiones en la enfermedad de Crohn creemos necesario sistematizar el informe realizando una descripción de las lesiones por tramos visualizados.

Creemos que a nivel clínico es importante conocer varios datos de la exploración, por la relevancia a nivel de manejo de tratamiento:

- Si existen orificios fistulosos a nivel perianal.
- Si existe afectación inflamatoria a nivel colónico y si esta es leve, moderada o grave.
- Si existe afectación inflamatoria a nivel ileal y si esta es leve, moderada o grave.
- Si hay estenosis en cualquiera de los tramos evaluados y si ésta presenta aspecto inflamatorio o fibrótico.

Sin embargo, a nivel clínico, es poco relevante para cambios en el tratamiento la longitud de la afectación colónica (a excepción de pacientes con afectación solo recto-sigmoidea que serían candidatos a tratamientos tópicos) que, además, resulta la parte más laboriosa de completar en los índices CDEIS y SES-CD.

Respecto a la valoración de las úlceras, hemos comprobado en nuestro trabajo que la descripción de las úlceras como “superficiales” o “profundas” muestra una mayor dificultad y variabilidad interobservador que la utilizada en el SES-CD con “tamaño de la úlcera”, donde se utiliza una escala en cm. Esta forma de definir las úlceras puede ser más objetiva y en general resultar más sencillo para los endoscopistas, que están habituados a hacer estas aproximaciones para otras lesiones como los pólipos colónicos.

Por otro lado, el hecho de no tener una puntuación numérica podría aumentar la dificultad en la evaluación de la respuesta a los tratamientos pues es difícil cuantificar pequeñas mejoras, por ello, en el ámbito de los estudios clínicos sí es necesaria la aplicación de los índices CDEIS o SES-CD, sin embargo, estas pequeñas mejoras son poco relevantes en la práctica clínica habitual y en el manejo global del paciente.

Propuesta de informe sistematizado:

Preparación catártica: utilizar la escala de Boston.

Tacto e inspección anal: valorar presencia de orificios fistulosos y/o abscesos.

-Íleon y válvula ileocecal: si es accesible o presenta lesiones. Valorar la presencia y el tamaño de las úlceras, si son aftosas o mayores de 0,5 cm y si hay estenosis.

-Colon derecho: valorar presencia de lesiones. Valorar la presencia y el tamaño de las úlceras, si son aftosas o mayores de 0,5 cm y si hay estenosis.

-Colon transverso: valorar presencia de lesiones. Valorar la presencia y el tamaño de las úlceras, si son aftosas o mayores de 0,5 cm y si hay estenosis.

-Colon izquierdo: valorar presencia de lesiones. Valorar la presencia y el tamaño de las úlceras, si son aftosas o mayores de 0,5 cm y si hay estenosis.

-Recto: valorar presencia de lesiones. Valorar la presencia y el tamaño de las úlceras, si son aftosas o mayores de 0,5 cm y si hay estenosis.

Juicio clínico:

Enfermedad de Crohn ileal vs Enfermedad de Crohn ileocolónica vs Enfermedad de Crohn colónica sin actividad o con actividad leve/moderada/grave.

+ / - Fístula perianal.

+ / - Estenosis inflamatoria/fibrótica a X cm del margen anal.

Proponemos una forma numérica simplificada para el juicio clínico:

0. No actividad inflamatoria.
1. Actividad leve: definida como presencia de aftas (úlceras menores de 0,5 cm) con mucosa circundante normal.
2. Actividad moderada: definida como la presencia de úlceras mayores de 0,5 cm.
3. Actividad severa: definida como patrón empedrado, úlceras confluyentes, reducción calibre de la luz.

Describiendo estas lesiones tanto en el íleon (I) como en el colon (C).

Ejemplo:

Fórmula completa: Enfermedad de Crohn ileocolónica (sin fístulas ni estenosis) con actividad ileal leve y afectación colónica moderada.

Fórmula numérica simplificada: Enfermedad de Crohn ileocolónica (sin fístulas ni estenosis) I1C2.

Otro ejemplo:

Fórmula completa: Enfermedad de Crohn ileocolónica con actividad ileal severa y afectación colónica moderada con estenosis ileal.

Fórmula numérica simplificada: Enfermedad de Crohn ileocolónica I3C2 + estenosis ileal.

Último ejemplo:

Fórmula completa: Enfermedad de Crohn colónica con actividad severa y estenosis no franqueable a 45 cms del margen anal.

Fórmula numérica simplificada: Enfermedad de Crohn colónica I-C3 + estenosis no franqueable a 45 cms.

("-": no valorable).

9 | Conclusiones

- La variabilidad interobservador es buena tanto para el CDEIS, como el SES-CD y el índice de Rutgeerts entre los distintos endoscopistas de forma global.
- La variabilidad es mayor entre expertos en EI frente a los no expertos.
- La evaluación objetiva de las úlceras superficiales es la que presenta mayor dificultad en el índice CDEIS mientras que en el índice SES-CD es la medición de la superficie ulcerada, lo que indica que es necesaria una adecuada formación endoscópica en estos parámetros.
- La calprotectina fecal se puede utilizar como un buen indicador de la actividad endoscópica en la enfermedad de Crohn, no así el índice de Harvey-Bradshaw o la PCR.
- En un cuarto de los pacientes analizados existe una discrepancia en la evaluación endoscópica que podría impactar en el manejo clínico posterior.
- En base a las anteriores conclusiones, el uso de un índice más simple y aplicable para la enfermedad de Crohn en práctica clínica puede ser de mayor utilidad.

10| Bibliografía

1. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(1):112–24.
2. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 2017; 82(1):46–84.
3. Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÁ. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. IV. Madrid: Ergon; 2019. p. 3-10.
4. 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*. 2012; 142(1):46-54.e42; quiz e30.
5. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126(6):1504–17.
6. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(47):6866–75.
7. 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 Lond Engl*. 2017; 390(10114):2769–78.
8. Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D, Sanromán L, de Castro ML, Pineda JR, et al. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel

- disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 38(9):534–40.
9. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140(6):1785–94.
 10. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL, On Behalf of ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature☆. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(11):1351–61.
 11. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014; 63(3):423–32.
 12. Crocco S, Martelossi S, Giurici N, Villanacci V, Ventura A. Upper gastrointestinal involvement in paediatric onset Crohn's disease: prevalence and clinical implications. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(1):51–5.
 13. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J*. 2014; 61(1):B4778.
 14. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Tilloy E, Brazier F, Merle V, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(8):2080–8.
 15. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(6):1274–82.

16. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347(6):417–29.
17. Kaistha A, Levine J. Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014; 44(11):328–34.
18. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol.* 1995; 102(3):448–55.
19. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(6):458–66.
20. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3(7):390–407.
21. Rogler G, Biedermann L, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148:w14599.
22. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(4):205–17.
23. Andersen V, Möller S, Jensen PB, Möller FT, Green A. Caesarean Delivery and Risk of Chronic Inflammatory Diseases (Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Coeliac Disease, and Diabetes Mellitus): A Population Based Registry Study of 2,699,479 Births in Denmark During 1973–2016. *Clin Epidemiol.* 2020; 12:287–93.
24. Frias Gomes C, Narula N, Morão B, Nicola P, Cravo M, Torres J. Mode of Delivery Does Not Affect the Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2021;

66(2):398–407.

25. 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.

26. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12):2133–42.

27. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8(4):277–86.

28. Salgado VCL, Luiz RR, Boéchat NLF, Leão IS, Schorr B do C, Parente JML, et al. Risk factors associated with inflammatory bowel disease: A multicenter case-control study in Brazil. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(25):3611–24.

29. Burke KE, Boumitri C, Ananthakrishnan AN. Modifiable environmental factors in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 19(5):21.

30. Bergeron V, Grondin V, Rajca S, Maubert MA, Pigneur B, Thomas G, et al. Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18(6):1101–11.

31. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43(5):549–61.

32. Lunney PC, Kariyawasam VC, Wang RR, Middleton KL, Huang T, Selinger CP, et al. Smoking

prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(1):61–70.

33. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(9):1147–52.

34. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004; 18(3):481–96.

35. Khalili H, Granath F, Smedby KE, Ekbom A, Neovius M, Chan AT, et al. Association Between Long-term Oral Contraceptive Use and Risk of Crohn's Disease Complications in a Nationwide Study. *Gastroenterology.* 2016; 150(7):1561-1567.e1.

36. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(1):110–9.

37. 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 Crohns Colitis.* 2017; 11(1):3–25.

38. Lewis JD. The Utility of Biomarkers in the Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2011; 140(6):1817-1826.e2.

39. 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 Crohns Colitis.* 2015; 9(1):41–9.

40. 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 Crohns Colitis*. 2013; 7(12):982–1018.
41. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63(4):558–65.
42. 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 Int J Pathol*. 2014; 464(5):511–27.
43. Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Caprioli F, Saragoni L, Salviato T, Mescoli C, et al. Histopathology of inflammatory bowel disease - Position statement of the Pathologists of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2020; 52(3):262–7.
44. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(10):827–51.
45. Ripollés González T, Martínez Pérez MJ. [Ultrasound, CT, and MRI in Crohn's disease]. *Radiologia*. 2007; 49(2):97–108.
46. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 177(6):1325–32.
47. Maconi G, Nylund K, Ripolles T, Calabrese E, Dirks K, Dietrich CF, et al. EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall Med Stuttg*

Ger 1980. 2018; 39(3):304–17.

48. Serafin Z, Białecki M, Białecka A, Sconfienza LM, Kłopotcka M. Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(3):354–62.

49. Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, Vizuite J, Martín G. The Role of Intravenous Contrast Agent in the Sonographic Assessment of Crohn's Disease Activity: Is Contrast Agent Injection Necessary? *J Crohns Colitis*. 2019; 13(5):585–92.

50. Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017; 30(2):135–44.

51. Goran L, Negreanu AM, Stemate A, Negreanu L. Capsule endoscopy: Current status and role in Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc*. 2018; 10(9):184–92.

52. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011; 9(2):124–9.

53. Ho KK, Joyce AM. Complications of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2007; 17(1):169–78, viii–ix.

54. Karagiannis S, Faiss S, Mavrogiannis C. Capsule retention: a feared complication of wireless capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(10):1158–65.

55. Herrerias JM, Leighton JA, Costamagna G, Infantolino A, Eliakim R, Fischer D, et al. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients

with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(6):902–9.

56. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006; 55(6):749–53.

57. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976; 70(3):439–44.

58. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet Lond Engl.* 1980; 1(8167):514.

59. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT, AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013; 145(6):1459–63.

60. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente [Internet]. Sect. 1, Real Decreto 1345/2007 Nov 7, 2007 p. 45652–98. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2007/10/11/1345>

61. 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 Crohns Colitis.* 2020; 14(1):4–22.

62. Selinger C, Sandborn W, Panes J, Jones J, Hassanali A, Jacob R, et al. OTU-003 Etrolizumab as induction therapy in moderate to severe crohn's disease:

results from bergamot cohort 1. *Gut*. 2018; 67(Suppl 1):A53–A53.

63. 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.

64. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG, Hibi T, et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158(3):537-549.e10.

65. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 to Tumor Necrosis Factor α for Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 1997; 337(15):1029–36.

66. Rutgeerts P, D’Haens G, Targan S, Vasiliasuskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 1999; 117(4):761–9.

67. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn’s disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2002; 359(9317):1541–9.

68. 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; quiz 591.

69. Asgharpour A, Cheng J, Bickston SJ. Adalimumab treatment in Crohn’s disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the EXTEND

trial. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013; 6:153–60.

70. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, Hellemons ME, Jansen JM, D’Haens GRAM, et al. Adalimumab for Crohn’s disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(8):866–75.

71. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(8):711–21.

72. Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(8):1353–65.

73. Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iborra M, Mesonero F, Vera I, et al. Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(8):839–51.

74. Vermeire S, Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn’s Disease. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(4):412–24.

75. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn’s Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019; 17(5):838-846.e2.

76. 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

77. 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.

78. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2020; 14(1):23–32.

79. Lorenzo González L, Valdés Delgado T, Vázquez Morón JM, Castro Laria L, Leo Carnerero E, Maldonado Pérez MB, et al. Ustekinumab in Crohn's disease: real-world outcomes and predictors of response. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* 2022; 114(5):272–9.

80. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(11–12):1457–64.

81. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, Shen B. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc.* 2016; 30(12):5434–43.

82. 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.

83. 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 Crohns Colitis*. 2017; 11(6):649–70.

84. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015; 148(3):639–651.e28.

85. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(3):317–33.

86. Casellas F, Barreiro de Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, et al. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24(7):762–9.

87. González-Partida I, Martínez-Lozano H, González-Lois C, Peligros I, Sánchez-Yuste R, Salas I, et al. Histological inflammatory activity can predict endoscopic relapse in patients with ulcerative colitis who have achieved mucosal healing. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 33(1S Suppl 1):e796–802.

88. 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 Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989; 30(7):983–9.

89. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(1):40–6.

90. Khanna R, Nelson SA, Feagan BG, D'Haens G,

Sandborn WJ, Zou G, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(8):CD010642.

91. 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.

92. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(1):162–9.

93. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the Simple Endoscopic Activity Score in Crohn's Disease. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 2016; 22(3):183–91.

94. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(12):2131–6.

95. Narula N, Wong ECL, Colombel JF, Sandborn WJ, Marshall JK, Daperno M, et al. Predicting endoscopic remission in Crohn's disease by the modified multiplier SES-CD (MM-SES-CD). *Gut.* 2022; 71(6):1078–87.

96. Narula N, Pray C, Wong ECL, Colombel JF, Marshall JK, Daperno M, et al. Categorising Endoscopic Severity of Crohn's Disease Using the Modified Multiplier SES-CD [MM-SES-CD]. *J Crohns Colitis.* 2022; 16(7):1011–9.

97. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;

99(4):956–63.

98. Domènech E, Mañosa M, Bernal I, Garcia-Planella E, Cabré E, Piñol M, et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(4):508–13.

99. Dasharathy SS, Limketkai BN, Sauk JS. What's New in the Postoperative Management of Crohn's Disease? *Dig Dis Sci.* 2022; 67(8):3508–17.

100. Rivière P, Vermeire S, Irlès-Depe M, Van Assche G, Rutgeerts P, de Buck van Overstraeten A, et al. No Change in Determining Crohn's Disease Recurrence or Need for Endoscopic or Surgical Intervention With Modification of the Rutgeerts' Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2019; 17(8):1643–5.

101. Ollech JE, Aharoni-Golan M, Weissshof R, Normatov I, Sapp AR, Kalakonda A, Israel A, Glick LR, Karrison T, Dalal SR, Sakuraba A, Cohen RD, Rubin DT, Pekow J. Differential risk of disease progression between isolated anastomotic ulcers and mild ileal recurrence after ileocolonic resection in patients with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2019; 90(2):269–275.

102. Lopes S, Andrade P, Afonso J, Rodrigues-Pinto E, Dias CC, Macedo G, et al. Correlation Between Calprotectin and Modified Rutgeerts Score. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(9):2173–81.

103. 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.* 2009; 69(3 Pt 2):620–5.

104. Massinha P, Almeida N, Cunha I, Tomé L. Clinical Practice Impact of the Boston Bowel Preparation

Scale in a European Country. *GE Port J Gastroenterol*. 2018; 25(5):230–5.

105. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310(20):2191–4.

106. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D’Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2020; 159(1):139–47.

107. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J, Loreau J, et al. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2020; 18(10):2256–61.

108. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019; 13(3):273–84.

109. Rutgeerts P, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, D’Haens G, Petersson J, et al. Agreement of site and central readings of ileocolonoscopy scores in Crohn’s disease: comparison using data from the EXTEND trial. *Gastrointest Endosc*. 2016; 83(1):188–197.e3.

110. Daperno M, Comberlato M, Bossa F, Biancone L, Bonanomi AG, Cassinotti A, et al. Inter-observer agreement in endoscopic scoring systems: preliminary report of an ongoing study from the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2014; 46(11):969–73.

111. Daperno M, Comberlato M, Bossa F, Armuzzi A,

Biancone L, Bonanomi AG, et al. Training Programs on Endoscopic Scoring Systems for Inflammatory Bowel Disease Lead to a Significant Increase in Interobserver Agreement Among Community Gastroenterologists. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(5):556–61.

112. Marteau P, Laharie D, Colombel JF, Martin L, Coevoet H, Allez M, et al. Interobserver Variation Study of the Rutgeerts Score to Assess Endoscopic Recurrence after Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(9):1001–5.

113. Fernandes SR, Pinto JSLD, Marques da Costa P, Correia L, GEDII. Disagreement Among Gastroenterologists Using the Mayo and Rutgeerts Endoscopic Scores. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(2):254–60.

114. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(10):1221–9.

115. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(1):40–6.

116. Jones J, Loftus EV, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2008; 6(11):1218–24.

117. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, et al. Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict

endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(4):824–31.

118. Capela T, Ferreira AI, Macedo Silva V, Freitas M, Arieira C, Cúrdia Gonçalves T, et al. P182 Modified Multiplier SES-CD (MM-SES-CD) and laboratorial Crohn's disease activity parameters: is there any association? *J Crohns Colitis.* 2023; 17(Supplement_1):i335–6.

119. Devlin SM, Melmed GY, Irving PM, Rubin DT, Kornbluth A, Kozuch PL, et al. Recommendations for Quality Colonoscopy Reporting for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a RAND Appropriateness Panel. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(6):1418–24.

11| Actividades científicas relacionadas con la tesis

Comunicaciones a congresos:

Lorenzo González L, Jiménez García VA, Gómez Rodríguez BJ, Rodríguez Téllez M, Hergueta Delgado P, Argüelles Arias F. “Variabilidad interobservador de los índices endoscópicos de la enfermedad de Crohn”. 52 Congreso anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Jaén. Diciembre 2-4, 2021. (ver Anexo 4).

Presentación de Trabajo Final de Máster en el Máster de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la Universidad de Sevilla. Junio 2022. (ver Anexo 5).

Ponencia sobre Colonoscopia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la XXIII Jornada sobre Enfermedad Inflamatoria Intestinal con la Asociación de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa de Sevilla (ACCU). Noviembre 2021. (ver Anexo 6).

12 | Anexos

ANEXO 1: INFORME DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR PARTE DEL COMITÉ ÉTICO INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D.D^a. Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DIGESTIVO H.U.V MACARENA para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Valoración de la variabilidad inter observador de las escalas endoscópicas de actividad en pacientes con enfermedad de Crohn y su correlación con índices clínicos y parámetros serológicos. (Variabilidad inter observador de las escalas endoscópicas en E. Crohn.)

Protocolo, Versión: V1
HIP, Versión: V1
CI, Versión: V1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad de lde la investigadora y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 15/02/2021



D.D^a. Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

Código Seguro De Verificación:	f6884c9582e81d5d619c5f981bdf5fb4069b60a4	Fecha:	15/02/2021	
Normaliva	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaleelectronica/html/ayuda/verifica.php?md=documento_1&ace/codex/f6884c9582e81d5d619c5f981bdf5fb4069b60a4		Página	

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 24/11/2020 y recogida en acta 02/2021 la propuesta de/ de la Promotor/a UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DIGESTIVO H.U.V MACARENA, para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Valoración de la variabilidad inter observador de las escalas endoscópicas de actividad en pacientes con enfermedad de Crohn y su correlación con índices clínicos y parámetros serológicos. (Variabilidad inter observador de las escalas endoscópicas en E. Crohn.)

Protocolo, Versión: v1
 HP, Versión: V1
 CI, Versión: V1

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

DDª Victor Sánchez Margalet

Vicepresidente/a

DDª Dolores Jiménez Hernández

Secretario/a

DDª Carlos García Pérez

Vocales

- DDª Enrique Calderón Sandubete
- DDª Gabriel Ramírez Soto
- DDª Ana Melcón de Dios
- DDª Cristina Pichardo Guerrero
- DDª Javier Vitorica Fernandez
- DDª MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA
- DDª Enrique de Álava Casado
- DDª EVA MARIA DELGADO CUESTA
- DDª ANGELA CEJUDO LOPEZ
- DDª Amancio Camero Moya
- DDª Regina Sandra Benavente Cantalejo
- DDª M José Carbonero Celis
- DDª LUIS GABRIEL LLUQUE ROMERO
- DDª ANTONIO PÉREZ PÉREZ
- DDª María Pilar Gaudy Martín
- DDª ESPERANZA GALLEGO CALVENTE

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en Sevilla a 15/02/2021

Código Seguro De Verificación:	#6884d9582e81d5d619c5f981bd5fb4069b60a4	Fecha	15/02/2021
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Carlos García Pérez		
URL De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldedeinicia/obhtml/agenda/verificafirma?FirmaDocumento.iface/code/#6884d9582e81d5d619c5f981bd5fb4069b60a4	Página	2/2



ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LOS SCORES ENDOSCÓPICOS QUE VALORAN LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN.

Información para el Paciente

1. Objetivo.

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido en un estudio encaminado a valorar la variabilidad de la gravedad de las lesiones visibles durante la colonoscopia en pacientes con Enfermedad de Crohn. Como usted sabe, los pacientes con Enfermedad de Crohn presentan lesiones en la mucosa del colon que pueden ser valoradas endoscópicamente. Para ello, existen diversas escalas que estratifican el grado de severidad de la misma, sin embargo, no hay muchos estudios sobre la variabilidad interobservador que en su valoración puede aparecer. Con este estudio pretendemos valorar si la misma prueba en un mismo paciente consigue el mismo valor en manos de distintos endoscopistas.

2. Descripción de los procedimientos.

En caso de que usted nos otorgue autorización, se realizará la colonoscopia solicitada por su médico de Digestivo de referencia, dentro de sus controles habituales de práctica clínica, y será visualizado por el endoscopista que le realiza la prueba, que emitirá su informe, y por otros endoscopistas a través de un video sobre las imágenes de su exploración (dichos endoscopistas no conocerán ni su identidad ni su historia) y valorarán también la gravedad de la enfermedad. No obstante, para fines terapéuticos, serán tenidos en cuenta la valoración por el endoscopista que realiza la prueba, de tal forma que no influya las otras valoraciones en la práctica clínica. Además, recogeremos datos clínicos y analíticos de su historia de salud. Toda la información que usted nos proporcione será transferida a una base de datos construida para tal fin. Los datos serán transmitidos de forma anónima, mediante un código, de forma que sólo el médico que le atiende podrá saber que le pertenecen a usted en particular.

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 puede permitir un mejor conocimiento del uso de las escalas endoscópicas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, lo que supondría un beneficio para los pacientes.

4. Riesgos

La participación en este estudio no comporta para usted ningún riesgo añadido, ya que la realización de la colonoscopia, a la que usted otorga consentimiento o no, está dentro de la práctica clínica diaria, y estaría indicada del mismo modo si este estudio no se llevase a cabo.

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 de Carácter Personal.

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 Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, teléfono de contacto: 955008801.

Sólo 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 auditorías 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.

ANEXO 3: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Consentimiento Informado

Nombre del paciente:

.....

Fecha de nacimiento:

.....

Número de historia de paciente:

.....

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

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 Investigador

El Paciente

(Firma)

(Firma)

(Lugar y Fecha)

(Lugar y Fecha)

ANEXO 4: CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN AL 52 CONGRESO ANUAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA.



CERTIFICADO PRESENTACIÓN DE COMUNICACIÓN

Manuel Ojeda Hinojosa, en calidad de Presidente del Comité Local de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva certifica que durante el 52 Congreso Anual de la SAPD, celebrado en Jaén de 02/12/2021 a 04/12/2021, se presentó el trabajo que seguidamente se indica:

CP-253. VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LOS ÍNDICES ENDOSCÓPICOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN.

Lorenzo González L , Jimenez García VA , Gómez Rodríguez BJ , Rodríguez-Téllez M , Hergueta Delgado P , Argüelles Arias F

Y para que conste, a los efectos oportunos expido la presente certificación a 4 de diciembre de 2021.

Manuel Ojeda Hinojosa
Presidente del Comité Local

**ANEXO 5: PRESENTACIÓN DE TRABAJO FINAL DE
MÁSTER EN EL MÁSTER DE ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL DE LA UNIVERSIDAD DE
SEVILLA.**



**VALORACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE
LAS ESCALAS ENDOSCÓPICAS DE ACTIVIDAD EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN Y SU
CORRELACIÓN CON ÍNDICES CLÍNICOS Y BIOMARCADORES
INFLAMATORIOS
Resultados preliminares**

**Laura Lorenzo González.
Tutor: Federico Argüelles Arias.**

ANEXO 6: PROGRAMA DE LA XXIII JORNADA SOBRE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

XXIII JORNADA SOBRE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

Día 11 de Noviembre de 2021

16:00-16:30 Presentación de la Jornada

Dr. Miguel Colmenero, Director Gerente Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Dr. Ángel Caunedo, Jefe de Servicio del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
Dra. Luisa Castro Laria, Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
Don José Luis Rodríguez de los Ríos, presidente de ACCU Sevilla.

16:30-18:00 Mesa Redonda:

Aspectos clínicos de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, ¿qué deben saber los pacientes?

Moderadora: Dra. Luisa Castro Laria

16:30-16:45 ¿Qué es y para qué sirve la Calprotectina fecal?

Dra. Belén Maldonado
Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

16:45-17:00 ¿Cómo saber si tengo un brote y cómo se trata?

Dr. Daniel Barranco
Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

17:00-17:15 Colonoscopia: ¿cuándo y para qué sirve?

Dra. Laura Lorenzo
Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

17:15-17:30 ¿Qué son los biológicos y cuándo esta indicados?

Dra. Teresa Valdés
Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

17:30-17:45 ¿Qué biológicos me pueden poner?

Dra. María Belvis
Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

17:45-18:00 Preguntas y Discusión

18:00-18:30 Café

18:30-20:00 Mesa Redonda:

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y trabajo con otras especialidades

Moderador: Federico Argüelles Arias

18:30-18:45 ¿Qué es una Unidad de EII y cómo se certifica?

Dr. Federico Argüelles Arias

Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

18:45-19:00 Manifestaciones extradigestivas de la EII.

Dra. Beatriz Benítez

Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

19:00-19:15 Papel de cirugía en la Unidad de EII: células madre para la enfermedad perianal.

Dr. Juan Carlos Gómez Rosado

Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

19:15-19:30 Papel de Farmacia en la Unidad de EII: niveles de biológicos.

Vicente Merino

Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

19:30-19:45 Enfermería en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: desde la atención a la investigación.

Dña Ángeles Castro

Don Jesús Martín

DUE Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

19:45-20:00 Preguntas y discusión

20:00-20:15 Cierre de las Jornadas

Dra. Luisa Castro Laria

Don José Luis Rodríguez de los Ríos