

¿SE PUEDEN IDENTIFICAR PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CON ALTO RIESGO DE RECIDIVA SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARÁMETROS DE LABORATORIO CONVENCIONAL?

V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, M.L. Rodríguez-Perálvarez, P. Soto-Escribano, P. Ruiz-Cuesta, A. Hervás-Molina, A. González-Galilea, J.M. Gallardo-Valverde, F. Gómez-Camacho.

Unidad Clínica de Gestión de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades crónicas de curso recidivante. La recidiva es imprevisible y no se dispone de marcadores clínicos ni analíticos capaces de seleccionar grupos de riesgo de recidiva.

OBJETIVOS: Determinar características clínicas y parámetros de laboratorio capaces de predecir la recidiva de los pacientes con EC y CU en remisión.

PACIENTES Y MÉTODO: Se incluyeron 135 pacientes en remisión clínica durante al menos 3 meses. Se recogieron datos clínicos y se determinaron en una muestra de sangre los parámetros analíticos. Todos fueron revisados cada 2 meses hasta completar un año. La recidiva se definió como un índice de TW modificado ≥ 11 o CDAI ≥ 150 puntos.

RESULTADOS: 69 tenían una CU (51%) y 66 una EC (49%). La recidiva se produjo en 21 pacientes con CU (31%)

y en 18 (27%) con EC. La recidiva fue mayor en pacientes con EC que fumaban (47% vs 17%, $p=0,05$), en aquellos con localización ileal (60% vs 10 y 15%, $p<0,01$) y en la CU, en pacientes con una menor duración desde la última remisión (7 ± 11 vs 19 ± 20 meses; $p<0,01$). El valor de la $\alpha 1$ -antitripsina basal fue mayor en el grupo que recidivó (138 vs 122 mg/mL; $p=0,04$). En el análisis multivariante, la única variable capaz de predecir la recidiva fue la localización ileal en la EC (OR 5,95, $p<0,01$).

CONCLUSIÓN: Los pacientes con EC ileal tuvieron 6 veces más riesgo de recidivar durante el seguimiento. Ningún parámetro de laboratorio se asoció al riesgo de recidiva.

Abstract

INTRODUCTION: In most cases, relapses in Crohn's disease (CD) and in ulcerative colitis (UC) are unpredictable. In this moment, there are not useful clinical, neither biological markers to predict the risk of relapse in these patients.

OBJECTIVES: To assess the importance of the patient and the disease's clinical characteristics and conventional laboratory test markers in predicting relapse in patients with inflammatory bowel disease in remission.

METHODS: This is a prospective study with 135 patients diagnosed with IBD in clinical remission for at least 3 months. At enrollment, the patient's clinical data were collected,

CORRESPONDENCIA

Valle García Sánchez
Calle San Adolfo nº 31
14005 Córdoba. España
Teléfono: 606867084. Fax: 957012818

vallegarciasanchez@gmail.com

and venous blood was drawn in order to measure the biological markers. All patients were followed up for one year, and were clinically assessed every two months and whenever they had any symptoms.

RESULTS: Sixty-six patients (51%) had CD, and 69 (49%) had UC. Relapse was observed in eighteen patients with CD (27%), and 21 patients (31%) with UC. Smoking (47% vs 21%; $p=0.05$) and ileal disease (60% vs 10 y 15%; $p<0,01$) in patients with CD and a shorter duration of the latest remission (7 ± 11 vs 19 ± 20 months; $p<0,01$) in UC patients were associated with a higher risk of relapse. In CD, the $\alpha 1$ -antitrypsin concentration was higher among the patients with relapse (138 vs 122 mg/dl; $p=0.04$). In the logistic regression analysis, ileal disease was considered an independent predictive variable for risk of relapse, with an OR of 5.95 (CI 95% 1.69-20.96; $p<0.01$).

CONCLUSIONS: Patients with ileal CD were at a higher risk of relapse during the follow-up period. None of the conventional laboratory test parameters were associated to relapse.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por la aparición de recidivas periódicas e imprevisibles que son el resultado de una inflamación progresiva y continua. La valoración de esta actividad inflamatoria se realiza mediante el uso de índices clínicos, endoscópicos e histológicos y con la ayuda de marcadores biológicos, serológicos o fecales.

Muchos autores han tratado de seleccionar grupos de pacientes con mayor susceptibilidad para padecer una recidiva mediante características clínicas del paciente y la enfermedad con el fin de monitorizarlos más estrechamente. De esta forma, se podría identificar precozmente la posible aparición de un brote de actividad, evitando la morbilidad asociada al brote y a su tratamiento así como disminuir la toxicidad potencial de los fármacos en pacientes con bajo riesgo.

En algunos estudios se ha sugerido que los pacientes con CU en remisión, jóvenes, mujeres, no fumadores, con un nivel educacional más alto, con una ingesta pobre en fibras, con una menor duración de la última remisión, mayor número de recidivas previas y con manifestaciones extraintestinales, tienen mayor riesgo de sufrir una recidiva¹⁻⁶. En el caso de la EC, también los pacientes más jóvenes, mujeres, fumadores, con enfermedad fistulizante y afectación del colon, con mayor duración de la enfermedad y menor duración de la última remisión, se han asociado a una probabilidad más alta de brotes de actividad^{7,11}. Por el momento, el empleo de estos parámetros clínicos ha quedado muy limitado en la práctica habitual por los resultados tan contradictorios en los estudios hasta ahora publicados.

También, los marcadores biológicos se han intentado utilizar para identificar un grado subclínico de inflamación de la mucosa intestinal y predecir el riesgo de recidiva de la enfermedad. Los reactantes de fase aguda se han propuesto como posibles marcadores ideales ya que su determinación es barata, fácilmente reproducible y no invasiva. No obstante, se ha demostrado que su sensibilidad y especificidad para correlacionarse con la actividad inflamatoria intestinal es muy baja¹²⁻¹⁴ y su capacidad para predecir la recidiva es escasa y controvertida^{2, 4, 10,15-21}.

El objetivo de este estudio es determinar si las características clínicas del paciente y de la enfermedad en una población de pacientes de nuestro medio se asocian al riesgo de aparición de un brote de actividad y valorar el papel de los parámetros convencionales de laboratorio en la predicción de la recidiva de la EII.

Pacientes y método

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo en el que participaron pacientes procedentes de un solo centro. El trabajo se llevó a cabo de acuerdo con la buena práctica clínica y los principios éticos de la declaración de Helsinki, siendo aprobado también por el Comité Ético de nuestro hospital.

Pacientes

Se incluyeron de forma consecutiva a los primeros 135 pacientes con EII, diagnosticados según criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos²², que acudieron a consulta monográfica de EII y estaban en remisión clínica durante un mínimo de tres meses. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con CU con afectación limitada al recto, pacientes que tuvieron una recidiva en los últimos tres meses o que estaban en tratamiento con corticoides por otras enfermedades crónicas concomitantes. Tampoco se incluyeron mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades cardiopulmonares, renales, hepáticas, neurológicas, reumatológicas y psiquiátricas graves, así como pacientes con abuso de alcohol o dependencia a drogas.

Sesenta y seis tenían una EC y 69, una CU. Según la clasificación de Montreal, la extensión de la EC se definió como ileal, colónica, ileocolónica o gastrointestinal alta y como colitis distal (hasta el ángulo esplénico) o colitis extensa (proximal al ángulo esplénico) para la CU. El patrón evolutivo de la EC se definió como inflamatorio, estenosante o fistulizante.

La remisión se consideró cuando el índice de actividad de la EC (CDAI) era menor de 150 puntos²³ y el Truelove Witts (TW) modificado, menor de 11 puntos para la CU²⁴.

A todos los pacientes se les extrajo una muestra de sangre venosa para la determinación de los parámetros de laboratorio convencional. Todos fueron revisados en consulta

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

	EC (n=66)	CU (n=69)
Sexo, n (%)		
Hombre	36 (55)	41 (59)
Mujer	30 (45)	28 (41)
Edad, media±DE (años)	37±9	40±13
Duración de la enfermedad (años), media±DE	6±4,8	7±5,4
Hábito tabáquico, n (%)		
Fumador	15 (23)	57 (83)
No fumador	51 (77)	12 (17)
Nunca fumó	33 (67)	39 (70)
Exfumador	17 (33)	17 (30)
Índices de actividad, media±DE		
CDAI	71±20,8	
TW modificado		9±0,2
Localización de la enfermedad, n (%)		
Ileal	20 (30)	
Colónica	20 (30)	
Ileocolónica	24 (37)	
Gastrointestinal alta	2 (3)	
Colitis distal		39 (55)
Colitis extensa		30 (45)
Patrón evolutivo, n (%)		
Inflamatorio	50 (76)	
Estenosante	3 (4)	
Fistulizante	13 (20)	
Tratamiento actual de algunos de estos fármacos en monoterapia o combinados, n (%)		
Ninguno	0	0
Mesalazina	36 (54)	63 (92)
Inmunosupresores*	39 (59)	19 (27)
Terapias biológicas†	4 (6)	1 (1,4)
Cirugía previa, n (%)	22 (33)	0 (0)
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	11 (17,7)	11 (16,9)

EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; n, número de pacientes, DE, desviación estándar

* Hace referencia a azatioprina o metotrexate

† Hace referencia a infliximab

cada 2 meses durante un año, así como si presentaban alguna sintomatología. La recidiva clínica se definió como un empeoramiento de los síntomas acompañados de un CDAI mayor o igual a 150 o un TW modificado mayor o igual a 11 puntos, suficientes para permitir un cambio en el manejo terapéutico del paciente. Todos mantuvieron una dosis estable de la medicación durante el seguimiento (salicilatos, inmunosupresores y/o terapias biológicas).

En la **Tabla 1** se detallan las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Parámetros convencionales de laboratorio

En una muestra de sangre venosa se determinó, según el método habitual de nuestro hospital, el recuento plaquetario, la concentración de hemoglobina, niveles de hierro, albúmina,

proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), α 1-glicoproteína ácida u orosomucoide y α 1-antitripsina.

Estudio estadístico

El análisis de los datos fue realizado con el programa estadístico SPSS/Windows 13.0. Se compararon las características clínicas y el resultado de los diferentes parámetros convencionales de laboratorio entre los pacientes que se mantuvieron en remisión y aquellos que recidivaron durante el año de seguimiento. La comparación de frecuencias se realizó usando el test de la Chi cuadrado con la corrección de Yates cuando fue necesario. Las variables continuas fueron expresadas como media, desviación estándar, mediana y rangos. El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para comprobar si las variables continuas seguían una distribución normal. Las diferencias entre las medias fueron calculadas usando el test de Mann-Whitney. La correlación entre las variables continuas fue calculada usando la r de Spearman.

Todas aquellas variables que obtuvieron un valor de $p < 0,2$ en el análisis univariante fueron incluidas en un modelo de regresión logística (análisis multivariante) con el fin de identificar los factores predictores independientes de recidiva. El nivel de significación se estableció para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Recidiva

Dieciocho de los 66 pacientes (27%) con EC sufrieron una recidiva durante el año de seguimiento con un tiempo medio desde la última remisión (no desde su inclusión en el estudio) de 17 ± 12 meses (rango 1-72). En el grupo de pacientes con CU, 21 de los 69 (31%) recidivaron con un tiempo medio de 15 ± 6 meses (rango 1-72). No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de recidiva entre ambos grupos de pacientes.

Características clínicas

En la **Tabla 2** se resumen las características clínicas de los pacientes según su situación al final del estudio (recidiva o remisión).

Los pacientes con EC que fumaban tenían más probabilidad de sufrir una recidiva durante el año de seguimiento que los pacientes no fumadores (47% vs 22%; $p = 0,05$). El número de recidivas de los fumadores activos fue discretamente más alto en comparación con aquellos que nunca habían fumado ($6,2 \pm 8$ vs $3,1 \pm 2$; $p = 0,17$). Sin embargo, si los exfumadores se incluían en el mismo grupo de pacientes expuestos activamente, el tabaco se asociaba al mayor número de recidivas previas de forma estadísticamente significativa ($4,3 \pm 2$ vs $2,6 \pm 2$ en los pacientes no expuestos; $p < 0,01$).

De los 18 pacientes con EC que recidivaron, 6 (33%) tenían afectación de colon (2 enfermedad colónica y 4 ileocolónica) y 12 (67%), afectación exclusiva de íleon terminal. De los 48 pacientes que se mantuvieron en remisión, en 38 (79%) la enfermedad implicaba al colon (18 enfermedad colónica y 28 afectación ileocolónica) y 10 (21%), a otros tramos del tubo digestivo (8 ileal y 2 afectación gastrointestinal alta). Los pacientes con EC ileal tuvieron una probabilidad de recidivar mayor en el plazo de un año, del 60%, en comparación con el 10% y 17% de los pacientes con enfermedad colónica e ileocolónica, respectivamente ($p < 0,01$). En el análisis de regresión logística, la enfermedad ileal fue considerada una variable predictora independiente del riesgo de recidiva con una OR de 5,95 (IC 95% 1,69-20,96; $p < 0,01$).

Más de la mitad de los pacientes con afectación exclusiva ileal (11 de 20) habían sido sometidos a una resección intestinal previa en comparación con el 10% y 37% de los pacientes con enfermedad colónica o ileocolónica, respectivamente ($p = 0,01$).

En el grupo de pacientes con CU, la menor duración de la última remisión se asoció con el riesgo de recidiva (7 ± 11 vs 19 ± 20 meses; $p < 0,01$). Sin embargo, esta variable no obtuvo un grado de significación estadística en el análisis multivariante.

Ni el sexo, la edad, la duración de la enfermedad, el número de recidivas previas, la presencia de manifestaciones extraintestinales, el patrón evolutivo, la duración de la última remisión, la resección intestinal y el tratamiento de mantenimiento en la EC ni el hábito tabáquico y la extensión de la enfermedad en la CU, se asociaron con la aparición de un brote de actividad.

Parámetros convencionales de laboratorio

En la **Tabla 3** se resume el valor basal de los diferentes parámetros analíticos en función de la situación final del paciente en el estudio (recidiva o remisión).

En la EC, el nivel de α 1-antitripsina fue mayor en el grupo de pacientes que recidivó durante el seguimiento en comparación con aquellos que se mantuvieron en remisión ($138,5 \pm 23$ vs $122,8 \pm 22$ mg/dL; $p = 0,04$). La curva ROC estableció que el punto de corte con mayor capacidad para predecir la recidiva fue de 117 mg/dL (área bajo la curva de 0,69; error estándar de 0,09). Este valor obtuvo una sensibilidad del 83%, una especificidad del 56%, un valor predictivo positivo (VPP) del 65% y un valor predictivo negativo (VPN) del 77%. Sin embargo, en el análisis multivariante, la α 1-antitripsina sérica no fue un factor predictivo independiente del riesgo de recidiva.

No se encontraron diferencias significativas en el recuento de leucocitos, la concentración de hemoglobina, el recuento plaquetario, el nivel de hierro, albúmina, VSG, PCR ni orosomucoide, entre los pacientes que recidivaron y aquellos que se mantuvieron en remisión. No obstante, hubo una correlación significativa entre el valor de la α 1-antitripsina

Tabla 2. Características clínicas y Recidiva.

	EC (n=66)			CU (n=69)		
	Recidiva (n=18)	Remisión (n=48)	P	Recidiva (n=21)	Remisión (n=48)	P
Sexo (hombre:mujer)	7:11	29:19	0,11	11:10	30:18	0,43
Edad, media±DE (años)	38,3±14	36,4±11	0,73	42,7±15	39,4±12	0,58
Duración de la enfermedad, media±DE (años)	6±4	6,1±6	0,68	7,1±6	6,6±4	0,79
Duración de la última remisión, media±DE (meses)	17±16	17±14	0,94	7±11	19±20	0,01
Número de recidivas previas, media±DE	3,7±4	3,8±4	0,84	3,5±3	4,4±6	0,38
Hábito tabáquico, n (%)						
Fumador	7 (47)	8 (53)	0,05	5 (42)	7 (58)	0,35
No fumador	11 (22)	40 (78)		16 (28)	41 (72)	
Localización EC, n (%)						
Ileal	12 (55)	10 (45)	<0,01			
Colónica o ileocolónica	6 (26)	38 (74)				
Afectación gastrointestinal alta en la EC, n (%)	0 (0)	2 (4)	-			
Evolución EC, n (%)						
Inflamatorio	15 (30)	35 (70)	0,49			
Estenosante	0 (0)	3 (100)				
Fistulizante	3 (23)	10 (77)				
Localización CU, n (%)						
Distal				10 (26)	29 (74)	0,45
Extensa				11 (37)	19 (63)	
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	3 (27)	8 (73)	8 (0,71)	4 (36)	7 (64)	0,72
Tratamiento actual de algunos de estos fármacos en monoterapia o combinados, n (%)						
Ninguno	0 (0)	0 (0)	0,84	0 (0)	0 (0)	0,55
Mesalazina	9 (50)	27 (56)		20 (95)	43 (89)	
Inmunosupresores*	9 (50)	30 (63)		6 (29)	13 (27)	
Terapias biológicas ⁺	0	4 (8)		0 (0)	1 (2)	
Tratamiento con mesalazina ± inmunomoduladores [^] , n (%)	9 (19)	27 (56)	0,42	20 (95)	43 (89)	0,40
Tratamiento con inmunomoduladores [^] ± mesalazina, n (%)	9 (47)	31 (65)	0,21	6 (29)	13 (27)	0,55
Cirugía previa, n (%)	7 (32)	15 (68)	0,38	0 (0)	0 (0)	-

EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; n, número de pacientes, DE, desviación estándar.

* Hace referencia a azatioprina o metotrexate.

+ Hace referencia a infliximab.

^ Hace referencia a tratamiento con inmunosupresores y/o terapias biológicas.

y PCR ($r=0,4$; $p=0,01$) y $\alpha 1$ -antitripsina y VSG ($r=0,4$; $p<0,01$).

En la CU, ningún parámetro de laboratorio se asoció al riesgo de recidiva de la enfermedad incluso cuando se analizaron a los pacientes en función de la localización de la enfermedad (datos no expuestos).

Discusión

La predicción de la recidiva de la EII es una aspiración y un deseo constante de los médicos que manejan esta enfermedad. Si se lograra alcanzar, permitiría mejorar en gran medida la calidad de vida de estos pacientes. En este estudio, los pacientes con EC ileal tenían 6 veces más riesgo de recidivar durante el seguimiento que aquellos con enfermedad colónica o ileocolónica. Sin embargo, ningún

Tabla 3. Parámetros convencionales de laboratorio y Recidiva.

	EC			CU		
	Recidiva (n=18)	Remisión (n=48)	P	Recidiva (n=21)	Remisión (n=48)	P
Recuento plaquetario (x10 ⁴ /mm ³), media±DE	28±5	28±6	0,64	26±6	26±6	0,76
Hemoglobina (g/dL), media±DE	12,9±0,9	12,8±1	0,68	13,5±1	13,7±1	0,79
Albúmina (g/dL), media±DE	4,4±0,3	4,4±0,3	0,78	4,5±,2	4,5±0,1	0,28
Hierro (µg/dL), media±DE	79,7±29	86±44	0,99	88,7±33	90,7±33	0,84
VSG (mm/h), media±DE	17,5±11	16,2±15	0,23	14,1±19	7,6±8	0,18
PCR (mg/L), media±DE	4,6±5	5,6±8	0,79	3,8±6	1,7±2	0,06
α1-antitripsina (mg/dL), media±DE	138,5±23	122,8±22	0,04	124,4±27	117,1±19	0,52
Orosomucoide (mg/dL), media±DE	29,2±17	94,2±27	0,48	85,5±21	82,5±22	0,94

EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; DE, desviación estándar

parámetro convencional de laboratorio ha mostrado su utilidad para predecir la recidiva.

Como en muchos otros^{11, 15-17, 25-28}, en este trabajo se ha empleado un índice numérico (CAI y TW modificado) para valorar la actividad clínica de la enfermedad y la recidiva. Ambos índices han recibido múltiples críticas porque dependen, fundamentalmente, de las características clínicas del paciente, que con frecuencia son subjetivas y pueden no representar verdaderamente el grado de inflamación de la mucosa activa²⁹. Sin embargo, reflejan fielmente el estado general del paciente, considerado uno de los factores más importantes en los que se basa el tratamiento. Además, continúan siendo útiles para definir la recidiva y la remisión de la EII. Por estas razones y a pesar de reconocer que podía suponer una limitación metodológica no despreciable, no se consideró emplear otro índice de actividad que incluyera procedimientos endoscópicos que pudieran comprometer la condición no invasiva de este estudio.

La estratificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo de recidiva, mediante simples datos demográficos y características clínicas del paciente y de su enfermedad, permitiría individualizar la monitorización clínica y analítica de los pacientes, además de ayudar a decidir el comienzo de un tratamiento de mantenimiento.

Del análisis multivariante de los resultados obtenidos en este estudio, la localización ileal de la EC se asoció al riesgo de recidiva. Los pacientes con afectación exclusiva de íleon terminal recidivaban más a lo largo de un año de seguimiento que aquellos con enfermedad colónica o ileocolónica. Hasta el momento, sólo dos estudios han encontrado una asociación significativa con la localización de la enfermedad en los cuales los pacientes con afectación del colon eran los que tenían un mayor riesgo de recidiva^{11, 26}. Sahmoud et al¹¹ publica un trabajo que incluye a 178 pacientes y demuestra que aquellos con EC

y afectación del colon tenían 3 veces más riesgo de recidivar durante un seguimiento de dos años en comparación con los que tenían enfermedad ileal. Estos hallazgos hay que tomarlos con cautela ya que la distribución de la localización de la enfermedad no se correspondía con los datos epidemiológicos comunicados previamente. El porcentaje de pacientes con EC ileal que presenta era del 11% en comparación con el 30-40% descrito previamente, más similar al obtenido en este estudio (31%). Una posible explicación a los resultados de esta serie es que el porcentaje de pacientes que requirieron una cirugía previa era mayor en aquellos que tenían enfermedad ileal. Por tanto, parece lógico suponer que sea este grupo de pacientes los que puedan tener un pronóstico más desfavorable. Además, estudios previos muestran como los pacientes con afectación del colon tienen una menor necesidad de cirugía que los pacientes con enfermedad ileal^{30, 31}.

El tabaco también se asoció a un mayor riesgo de recidiva aunque, posteriormente, esta variable no se encontró entre los factores predictivos independientes. Es posible que el bajo número de fumadores en comparación con los no fumadores (77% vs 23%) haya podido influir en los resultados. En este sentido, un solo estudio que incluye a 152 pacientes⁹ ha evaluado, de forma rigurosa y prospectiva, la influencia del tabaco en el pronóstico de los pacientes con EC, en el cual los fumadores activos tenían 2 veces más riesgo de recidivar que los que nunca habían fumado. Aunque la evidencia acerca del efecto real del tabaco en el pronóstico de los pacientes con EC es todavía escasa y controvertida, estos datos apoyarían los esfuerzos para recomendar a estos pacientes que dejen de fumar.

Ni la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, la duración de la última remisión, el patrón evolutivo, la presencia de manifestaciones extraintestinales, la necesidad de resección intestinal previa ni el tratamiento inmunosupresor, se asociaron al riesgo de recidiva de la EC. Algunos estudios

han demostrado que los pacientes jóvenes recidivan más^{8, 11}, sin embargo, muchos otros no han encontrado una asociación significativa^{10, 15, 16, 18, 26, 28, 29}. Se ha sugerido también que la duración más corta de la última remisión puede influir en el pronóstico de los pacientes con EC^{8, 11} e incluso se ha considerado por algunos autores una variable útil para definir grupos de riesgo en estudios randomizados clínicos^{32, 33}. No obstante, no se ha conseguido demostrar su asociación con la recidiva en ningún estudio^{16, 26, 28} al igual que en esta serie.

En el caso de la CU, tan sólo los pacientes con una duración más corta desde la última remisión tuvieron una mayor tendencia a recidivar aunque, en el análisis multivariante, esta variable no obtuvo un grado de significación estadística. En este sentido, los resultados obtenidos de este estudio están en consonancia con la mayoría de los comunicados previamente en la literatura, en los cuales también los pacientes con una remisión más larga se mantienen más tiempo en remisión^{4, 5}.

Ni la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, su extensión, el hábito tabáquico, la presencia de manifestaciones extraintestinales y el uso de fármacos inmunomoduladores, se asociaron al riesgo de recidiva en los pacientes con CU en remisión. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con CU más jóvenes, mujeres, con mayor extensión de la enfermedad y con un número mayor de recidivas previas, tienen un peor pronóstico durante el seguimiento. Sin embargo, los resultados de otros trabajos muestran lo contrario^{2, 6, 15, 16, 34}. En cuanto a un posible efecto del tabaco en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con CU, Höie et al⁶ ha publicado recientemente un estudio, prospectivo y con un periodo de seguimiento de 10 años, en el cual demuestra que los pacientes fumadores activos tuvieron un menor número de recidivas que aquellos que nunca habían fumado. Además, los pacientes que dejaron de fumar durante el seguimiento también tuvieron un mayor número de brotes de actividad. A pesar de que en esta serie no se encontró ninguna asociación, es posible que el tabaco pueda ejercer un efecto protector en el mantenimiento de la remisión y estos hallazgos tengan que ser validados en estudios más largos.

La determinación de parámetros serológicos cumple la mayoría de los requisitos para convertirlos en marcadores predictores ideales en la EI. Sin embargo, su correlación con la actividad clínica, endoscópica e histológica en pacientes con EC no ha sido del todo satisfactoria^{12, 13, 35} y en la CU, el resultado ha sido todavía peor^{36, 37}. A pesar de estos datos, se han publicado múltiples estudios que evalúan su capacidad para predecir la aparición de un brote de actividad, sobre todo, en pacientes con EC. En esta serie, ningún marcador serológico se asoció al riesgo de recidiva de la EC o CU. Si bien, en el primer grupo se encontraron niveles más altos de α 1-antitripsina en los pacientes que recidivaron en comparación con aquellos que se mantuvieron en remisión. Además, sus valores se correlacionaron positivamente con otros reactantes de fase aguda tales como la PCR y la VSG. No obstante, el resultado del análisis multivariante no consideró a este marcador como un factor independiente del riesgo de recidiva.

Algún estudio ha encontrado que la elevación de la PCR se asocia a un peor pronóstico de los pacientes con EC. También, que la probabilidad de recidiva es superior en los pacientes que tienen niveles más altos en comparación con aquellos con este marcador biológico normal^{28, 38-43}. Sin embargo, la capacidad predictora de la PCR no puede ser considerada perfecta. Un número importante de pacientes, aproximadamente un tercio en algunos estudios, que sufren una recidiva clínica tienen concentraciones normales de PCR mientras que un porcentaje similar con cifras más elevadas no presentan posteriormente un brote de actividad⁴⁰. Además, diversos autores han sido incapaces de establecer su valor predictor en los pacientes con EC en remisión^{7, 10, 11, 15-17, 20, 25, 44}. En cuanto a la VSG, dos únicos estudios han confirmado una correlación positiva entre este marcador y el riesgo de recidiva en la EC^{17, 28}. Brignola et al¹⁷ demostró que la VSG, junto a la α 2 globulina y el orosomucoide, era uno de los parámetros más útiles para identificar a los pacientes que se mantendrían en remisión en comparación con aquellos que presentarían una recidiva. También Consigny et al²⁸ encontró que los pacientes con una VSG superior a 15 mm/h y PCR superior a 20 mg/L tenían 8 veces más riesgo de recidivar que aquellos con niveles inferiores. Sin embargo, muchos otros investigadores han llegado a conclusiones opuestas^{2, 7, 10, 11, 15, 16, 20, 25, 44}. La utilidad de otros marcadores serológicos en este contexto clínico ha sido poco estudiada. En concreto, la α 1-antitripsina sérica no ha demostrado ser superior a la PCR u otros reactantes de fase aguda para valorar la actividad de la enfermedad³⁹. Sin embargo, su vida media más larga podría convertirla en un marcador prometedor para predecir la recidiva. Hacen falta estudios que valoren cual sería su utilidad real. Por el momento, no se dispone de ningún parámetro serológico ideal capaz de predecir la aparición de un brote de actividad en los pacientes con EC en remisión.

En la CU, los datos son muchos más escasos. Hasta el momento, ningún estudio ha demostrado cual es la utilidad de los marcadores serológicos para predecir la recidiva^{2, 4}. Teniendo en cuenta además que la elevación de la PCR se correlaciona menos con la actividad de la enfermedad, es posible que su valor predictivo sea todavía menor que en los pacientes con EC.

En resumen, los pacientes con EC ileal tienen mayor riesgo de recidiva durante el seguimiento. La monitorización clínica de este grupo de pacientes mediante revisiones periódicas en consulta debería ser más estricta. Esta pauta de actuación permitiría detectar y tratar más precozmente la posible aparición de un brote de actividad e incluso estos pacientes podrían ser candidatos a recibir más precozmente un tratamiento de mantenimiento tras la inducción de la remisión con corticoides u otros inmunomoduladores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salamero M, Pique JM, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*

- 2006; 101: 775-81.
2. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Systemic and local cytokine production in quiescent ulcerative colitis and its relationship to future relapse: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 589-96.
 3. Riley SA, Mani V, Goodman MJ. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1991; 32: 832.
 4. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13-20.
 5. Leo S, Leandro G, Di Matteo G, Caruso ML, Lorusso D. Ulcerative colitis in remission: it is possible to predict the risk of relapse? *Digestion* 1989; 44: 217-21.
 6. Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1692-701.
 7. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Mucosal cytokine production during remission after resection for Crohn's disease and its relationship to future relapse. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 671-8.
 8. Arnott ID, Drummond HE, Ghosh S. Gut mucosal secretion of interleukin 1beta and interleukin-8 predicts relapse in clinically inactive Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 402-9.
 9. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 1143-50.
 10. D'Inca R, Di Leo V, Corrao G, Martines D, D'Odorico A, Mestriner C, et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2956-60.
 11. Sahnoud T, Hochtin-Boes G, Modigliani R, Bitoun A, Colombel JF, Soule JC, et al. Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut* 1995; 37: 811-8.
 12. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elasticase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 162-9.
 13. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-6.
 14. Karoui S, Ouerdiane S, Serghini M, Jomni T, Kallel L, Fekih M, et al. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1006-10.
 15. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
 16. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-8.
 17. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 1490-4.
 18. Van Kemseke C, Belaiche J, Louis E. Frequently relapsing Crohn's disease is characterized by persistent elevation in interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor serum levels during remission. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 206-10.
 19. Hanaway P, Roseth A. Inflammatory biomarkers predict relapse in IBD. *Gut* 2005; 54(9): 1346-7.
 20. Wright JP, Young GO, Tigler-Wybrandi N. Predictors of acute relapse of Crohn's disease. A laboratory and clinical study. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 164-70.
 21. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Role of biological markers in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-29.
 22. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170(2-6; discussion 16-9).
 23. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
 24. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
 25. Louis E, Belaiche J, van Kemseke C, Franchimont D, de Groote D, Gueenen V, et al. A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 939-44.
 26. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, Hamling J, Koop I, Groessner B, et al. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 1999; 353: 459-61.
 27. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 669-73.
 28. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lemann M, Mary JY. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 551-7.
 29. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut* 1994; 35: 231-5.
 30. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2712-8.
 31. Basilisco G, Campanini M, Cesana B, Ranzi T, Bianchi P. Risk factors for first operation in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 749-52.
 32. Gendre JP, Mary JY, Florent C, Modigliani R, Colombel JF, Soule JC, et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993; 104: 435-9.
 33. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674-8.
 34. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Aadland E, Saavar J, Lygren I, et al. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1005-12.
 35. Karoui S OS, Serghini M, Jomni T, Kallel L, Fekih M, Boubaker J, Filali A. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1006-10.

36. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-12.
37. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351-9.
38. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-5.
39. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
40. Boirivant M, Leoni M, Taricotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 401-5.
41. Dichi I, Burini RC. [Inflammatory bowel disease activity index: clinical and laboratory indicators]. *Arq Gastroenterol* 1995; 32: 121-30.
42. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
43. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 580-6.
44. Louis E, Belaiche J, Van Kemseke C, Schaaf N, Mahieu P, Mary JY. Soluble interleukin-2 receptor in Crohn's disease. Assessment of disease activity and prediction of relapse. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1750-6.