



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”
ESCUELA DE MEDICINA**

**PREVALENCIA DE COLELITIASIS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. TEODORO
MALDONADO CARBO” 2017-2018.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO
PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR:

GÉNESIS MICHELLE JAMI SUÁREZ

TUTOR:

EDUARDO MARRIOTT

SAMBORONDÓN, FEBRERO 2019

Samborondón, 15 de febrero del 2019

**Sr. Dr.
Pedro Barberán Torres
Decano Facultad de Medicina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Samborondón**

De mis consideraciones:

Por medio de la presente yo, Eduardo Marriott Díaz, Gastroenterólogo del Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo comunico a usted que el trabajo de titulación "Prevalencia de coleditiasis en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo 2017-2018" de la Srta. Génesis Michelle Jami Suarez, estudiante de sexto año de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Enrique Ortega Moreira" de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo ha sido revisado y cuenta con mi aprobación para el proceso de sustentación del trabajo de grado.

Manifiesto que el trabajo de titulación ha concluido de acuerdo a lineamientos técnicos y científicos establecidos, por lo que reúne los requisitos suficientes para presentarse.

Agradezco de antemano la atención brindada a la presente.

Atentamente,

Dr. Eduardo Marriott Díaz
MEDICO GASTROENTEROLOGO
SERVICIO GASTROENTEROLOGIA
RUC 2-1-13 C.I. 0901561738
HOSPITAL REG. DR. T.M.C.
Eduardo Marriott Díaz
Dr. Eduardo Marriott Díaz
Gastroenterólogo

DEDICATORIA

Mi tesis se la dedico a Dios, quien ha sido la luz y mi guía, cuando las cosas se pusieron difíciles Él me dio paz y tranquilidad. Él jamás me soltó y sé que con Él puedo lograrlo todo. Él me dio la oportunidad de estudiar en esta prestigiosa Universidad, una oportunidad de la que estaré eternamente agradecida.

A mis padres, José Olmedo y Nereira Amelia porque me han apoyado en todo momento, gracias a ellos por confiar siempre en mí.

A mis hermanos José y Shirley, mi gemela, son la razón de mi vida. Dedico todo esto a ellos, ser su hermana es un privilegio. Les agradezco por ayudarme a encontrar el lado dulce y no amargo de la vida. Fueron mi motivación más grande, ya que sé que siguen mis pasos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios.

A toda mi familia por darme su amor y apoyo incondicional durante esta carrera.

Al Dr. Eduardo Marriott mi tutor y amigo por guiarme en este trabajo, y por ser un ejemplo a seguir en esta carrera.

A mi novio, quien me apoyó con su tiempo, comprensión y amor, sé que sin él no hubiese podido confiar en mí, ni lograr todo lo que me propuse. Contigo está gran parte de mi vida, nadie me conoce mejor que tú. Eres mi orgullo, sé que triunfarás en todo. Gracias por darme todos los maravillosos momentos que vivimos juntos. Gracias a ti conocí lo que era el amor.

Gracias a todos los que conocí durante esta hermosa carrera, los que me apoyaron y los que confiaron siempre en mí. Y los que no también. Mírenme, llegué, estoy por lograrlo.

RESUMEN

Antecedentes: La relación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad biliar, específicamente la colelitiasis ha sido reconocida desde finales de los años sesenta. En particular, la aparición de enfermedad litiásica biliar en pacientes con enfermedad de Crohn se ha investigado en varios estudios, con tasas de prevalencia que van del 13% al 34%. El objetivo principal de este estudio fue determinar la prevalencia de enfermedad litiásica biliar en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, entiéndase como enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa.

Métodos: Un total de 126 pacientes fueron enrolados en el estudio con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal. Este fue un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con enfoque cuantitativo que tomó lugar en el Hospital de Especialidades, Teodoro Maldonado Carbo.

Resultados: Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron 126, de los cuales el 60% correspondían al sexo femenino. La edad de diagnóstico de EII fue bimodal, el 25% se presentó entre la tercera y cuarta década de vida, y en un 23% en la sexta década de vida. Dependiendo del tipo de EII, el 73% (n= 92) tuvo diagnóstico de colitis ulcerosa, y el 27% (n= 34) de enfermedad de Crohn. La prevalencia de enfermedad litiásica biliar en pacientes con EII fue del 0.79%.

Conclusiones: En pacientes con enfermedad de Crohn, la frecuencia de colelitiasis fue mayor que en pacientes con colitis ulcerosa. La prevalencia de colelitiasis en pacientes con diagnóstico de EII es menor que en estudios internacionales. Este es el primer estudio realizado en Ecuador que estudia el desarrollo de colelitiasis en pacientes con EII.

INTRODUCCIÓN

La colelitiasis consiste en enfermedad de cálculos en la vesícula biliar, cálculos intrahepáticos y cálculos en el conducto biliar común, que se distinguen según la distribución de los cálculos en la trama hepato- biliar. La colelitiasis es una de las afecciones médicas más frecuentes en los departamentos de Gastroenterología y puede provocar colecistitis, colangitis, pancreatitis y cáncer del tracto biliar.(1)

El desarrollo de colelitiasis se relaciona con la edad, el sexo femenino y los trastornos metabólicos. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Las manifestaciones extraintestinales son comunes en pacientes con EII, pero la mayoría de los estudios clínicos solo se han centrado en la hepatitis viral y la hepatotoxicidad causada por fármacos relacionados con la EII.(2)

Sin embargo, varios estudios de laboratorio han propuesto que la EII, particularmente la EC, puede predisponer al desarrollo de la colelitiasis al alterar la reabsorción enterohepática de los ácidos biliares y el vaciamiento de la vesícula biliar. Además, los fármacos relacionados con la EII pueden conducir a la colelitiasis al inducir la hemólisis. Mientras que la colangitis esclerosante primaria, relativamente común en la UC, puede predisponer a la formación de cálculos en los árboles biliares intrahepáticos y extrahepáticos.(3)

ÍNDICE DE CONTENIDO

CAPITULO I	9
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	12
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
FORMULACIÓN DE HIPOTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	12
CAPITULO II	13
MARCO TEORICO	13
Enfermedad inflamatoria intestinal: generalidades	13
Epidemiología de las EII	13
Tendencias en EII	14
Factores de riesgo para EII	15
Curso clínico y pronóstico de las EII	24
Fisiopatología de las EII	26
Manifestaciones clínicas de las EII	26
COLITIS ULCEROSA	28
Manifestaciones clínicas	29
Complicaciones agudas	31
Manifestaciones extraintestinales	32
Evaluación clínica	32
ENFERMEDAD DE CROHN	35
Manifestaciones clínicas	36
Diagnóstico	39
Pruebas endoscópicas	40
Marcadores serológicos	41
ENFERMEDAD DE CROHN Y COLELITIASIS	43
CAPITULO III	46
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	46
Lugar	46
Periodo	46
Diseño y tipo de estudio	46
Universo	46

Muestra.....	47
Criterios de inclusión:.....	47
Criterios de exclusión:.....	47
Operacionalización de las variables	47
Análisis de datos.....	48
Aspectos éticos y legales	48
Aspectos éticos	48
Aspectos legales	49
Recursos	49
Presupuesto y cronograma.....	49
Presupuesto	49
CAPITULO IV	51
RESULTADO Y ANALISIS	51
Resultados.....	51
DISCUSION	54
CAPITULO V	56
CONCLUSIONES	56
CAPÍTULO VI.....	57
RECOMENDACIONES.....	57
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	58

CAPITULO I

ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), posee un espectro clínico que corresponde a dos enfermedades: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU), las cuales son patologías autoinmunes cuya incidencia y prevalencia están aumentando en todo el mundo (4).

La CU también denominada rectocolitis hemorrágica afecta principalmente la mucosa del colon, de forma continua y con predominio rectal (5). Mientras que la EC afecta de manera transmural a cualquier parte del tracto gastrointestinal la afectación de la CU es distinta.

Siendo más variable que la CU, la EC con su característica afectación en forma de parches es patognomónica (6). Respecto a su etiología, aún se desconoce, pero se ha asociado a causas multifactoriales, de las cuales destacan los factores ambientales, factores genéticos y la respuesta inmune (7).

La colelitiasis es una patología obstructiva que se caracteriza por la formación de cálculos en la vesícula biliar (8), es considerada un problema a nivel mundial por ser una de las patologías digestivas más costosas ya que generalmente su tratamiento suele ser quirúrgico (9).

En esta enfermedad existen diversos factores de riesgo asociados, y estos se pueden agrupar usando la nemotecnia de las "5Fs", por sus siglas en inglés: *female, fat, fertile, forty, fair* (10).

La asociación entre colelitiasis y EII, ha incrementado en países del Asia y Sudamérica, regiones que en épocas pasadas tenían un bajo número de casos de estas dos patologías (11). Los pacientes mayores a 50 años con CU, presentan un riesgo 3 veces mayor de padecer colelitiasis según estudios.

Dentro de los factores de riesgo se destacan; sexo femenino, la edad avanzada, el peso corporal alto y las dietas con alto contenido de colesterol. Algunos estudios han sugerido que el índice de masa corporal elevado es un posible factor causal de cálculos biliares en la población general (12).

El tratamiento actual de la EII se enfoca en la regulación de la expresión de factores derivados de neutrófilos, citoquinas, moléculas de adhesión y metabolitos reactivos de oxígeno/nitrógeno. Este tratamiento incluye corticosteroides, aminosalicilatos, inmunomoduladores, antibióticos, probióticos, anticuerpos monoclonales y medidas dietéticas(7)(13).

El diagnóstico y pronóstico de la EII y la colelitiasis se basan generalmente en una combinación de manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio, radiología, endoscopia y aspectos patológicos, lo cual se sigue considerando como un desafío para los médicos el día de hoy.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal es considerada un problema de salud a nivel mundial debido a que su incidencia ha incrementado (14). Las dos patologías que la constituyen son la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, las cuales presentan una variedad de síntomas que afectan la calidad de vida del paciente. Estos pacientes presentan manifestaciones extraintestinales, dentro de las cuales destacan las; hepatobiliares, presentándose la colelitiasis en un 13-34% (15).

La incidencia anual de EC es más alta en América del Norte (20,2 por 100.000, por persona/ año); mientras que la incidencia anual de CU es más alta en Europa (24.3 por 100,000 por persona/ año). La prevalencia de CU y EC es más alta en Europa (505 y 322, por cada 100,000 habitantes/ año respectivamente) (16).

Hasta el 20% de las personas afectadas tienen un historial de EII en su familia, con el mayor riesgo entre los familiares de primer grado. En los últimos años, se ha avanzado mucho en la comprensión de la contribución genética a

la patogénesis de la EII y otras enfermedades autoinmunes, con más del 75% de superposición con los loci de riesgo genético.

En nuestro país, si bien es cierto, no es una patología muy conocida, esto se puede asociar a que es infradiagnosticada. El diagnóstico no es solo su principal problema, sino también los tratamientos costosos tanto para la EII como para la colelitiasis(17).

Por lo tanto, es importante comenzar a planificar las principales necesidades de pacientes con EII en el mundo, particularmente con respecto al diagnóstico y la atención adecuada, teniendo en cuenta su impacto económico sobre la salud pública (17).

Su asociación con la colelitiasis, ha sido analizada en un estudio de cohorte en el cual participaron 2323 pacientes que fueron diagnosticados con EII, de los cuales el 55.4% presentaba EC, y el 42.6% CU, de estos a su vez el 7.8% y el 3.8% presentaron colelitiasis respectivamente (15).

Existen factores de riesgo significativos como el diagnóstico de EC, la edad de diagnóstico, la actividad de la enfermedad y duración, la medicación con antiinflamatorios no esteroideos, manifestaciones extraintestinales y cirugías intestinales para el desarrollo de colelitiasis.

Por tal motivo tiene importancia su asociación con la EII para poder diagnosticar a los pacientes de forma oportuna y evitar así que se desarrollen complicaciones derivadas al cuadro.

JUSTIFICACIÓN

Las patologías gastrointestinales son de gran importancia ya que afectan la calidad de vida del paciente, debido a su relación con la nutrición y alimentación del mismo, especialmente si son patologías crónicas. La relación entre la EII y la colelitiasis ha incrementado en los últimos años (15). Siendo

dos patologías gastrointestinales que generan altos costos y con diversas complicaciones, su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, mejorara la calidad de vida del paciente y su pronóstico (17).

La EII y las enfermedades de la vesícula y vía biliar se encuentran en la línea de investigación 16 que corresponden a patologías de origen gastrointestinal, dentro de las Prioridades de Investigación en salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, siendo importante su investigación acerca del perfil epidemiológico, pudiendo así aplicar el modelo de salud preventivo para disminuir costos, pero sobre todo de mejorar la vida de los pacientes que padecen de esta patología (18).

Se decidió realizar la investigación en el Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo, entidad que posee el área de Gastroenterología. Departamento que cuenta con una amplia gama de especialistas y tecnología destacada, además de su capacidad para acoger pacientes, es un hospital de referencia de tercer nivel en el país.

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de colelitiasis en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo 2017-2018

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Describir las características de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa.
- b) Identificar el número de casos de colelitiasis en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- c) Estimar el periodo de tiempo de la aparición de colelitiasis en pacientes EII.

FORMULACIÓN DE HIPOTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

La prevalencia de colelitiasis es alta en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

Enfermedad inflamatoria intestinal: generalidades

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se compone de dos trastornos principales: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn tienen características clínicas y patológicas distintas, pero su patogenia sigue siendo poco conocida.(19)

Epidemiología de las EII

En América del Norte, las tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal varían de 2.2 a 19.2 casos por 100,000 personas-año para la colitis ulcerosa y de 3.1 a 20.2 casos por 100,000 personas-año para la enfermedad de Crohn.

En uno de los estudios más grandes, basado en nueve millones de reclamaciones de seguros de salud, la prevalencia de colitis ulcerosa en adultos en los Estados Unidos fue de 238 por 100,000 habitantes y la prevalencia de la enfermedad de Crohn fue de 201 por 100,000 habitantes.(20)

La incidencia y la prevalencia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (CU) parecen ser más bajas en Asia y en el Medio Oriente; sin embargo, en algunos países recientemente industrializados en África, Asia y América del Sur, la incidencia de EII ha aumentado. (21)

En una gran revisión sistemática de estudios poblacionales sobre la incidencia de la enfermedad de Crohn y la CU, se observaron las siguientes tendencias temporales en:

Brasil, el cambio porcentual anual aumentó para la enfermedad de Crohn en un 11.1% (IC 95% 4.8-17.8) y para la UC en un 14,9% (IC del 95%: 10,4 a 19,6), y en Taiwán, el APC aumentó para la enfermedad de Crohn en un 4% (el 95% de 1.0 a 7.1) y para la UC en un 4.8% (de 1.8 a 8.0).(22)

Tendencias en EII

Se han informado tendencias en la incidencia de EII según el sexo, la edad, la variación geográfica y estacional. En un estudio que utilizó datos del *Rochester Epidemiology Project*, el sexo masculino se asoció con una mayor tasa de incidencia de colitis ulcerosa en comparación con el sexo femenino (12,8 versus 8,8 casos por 100,000 personas-año), y la edad más joven se asoció con una mayor incidencia de la enfermedad de Crohn.(23)

Los adultos jóvenes (es decir, el grupo de edad de 20 a 29 años) tuvieron la mayor incidencia de enfermedad de Crohn (16.6 casos por 100,000 personas-año). En esta cohorte, la prevalencia de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn aumentaron entre los años 2000 y 2011, pero este efecto puede atribuirse en parte a una mayor esperanza de vida:

- Colitis ulcerativa: 214 versus 286 casos por 100,000 personas-año (34% de aumento).
- Enfermedad de Crohn: 174 versus 247 casos por 100,000 personas-año (41% de aumento).

También se ha observado variación geográfica en la incidencia de EII. En algunos países europeos, se ha observado que la incidencia de EII es más baja en el sur en comparación con las latitudes del norte.

Esta tendencia también se ha visto en los Estados Unidos. La variación estacional en los brotes de EII (con picos en la primavera) se ha sugerido en

algunos informes; sin embargo, la magnitud de la asociación, si existe, es débil, y también se han publicado datos discordantes. (24)

Factores de riesgo para EII

Aunque la patogenia de la CU y la EC aún no está clara, la inflamación intestinal resultante parece deberse a una desregulación del sistema inmunitario en respuesta a los cambios en la flora intestinal comensal (no patógena).(25)

Los estudios genéticos han demostrado que las interacciones huésped-microbio desempeñan un papel prominente en la patogénesis de la UC y la CD e involucran regiones genómicas que regulan la defensa microbiana y la inflamación intestinal. Se han identificado algunos factores de riesgo:

Edad y sexo: la edad de inicio de la mayoría de los casos de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn es entre 15 y 40 años. Algunos estudios sugieren una distribución bimodal de edad para ambos trastornos con un posible segundo pico entre los 50 y los 80 años. (26)

No está claro si este segundo pico se relaciona con una mayor susceptibilidad a la enfermedad con el aumento de la edad, la expresión tardía de una exposición ambiental anterior o el diagnóstico erróneo de colitis isquémica como la EII.

Parecen haber pequeñas diferencias en la incidencia de EII por género. En general, existe un ligero predominio femenino en la enfermedad de Crohn, aunque en algunas áreas de baja incidencia existe un predominio masculino.(27)

El predominio femenino, especialmente entre las mujeres en la adolescencia tardía y la edad adulta temprana, sugiere que los factores hormonales pueden desempeñar un papel en la expresión de la enfermedad. En contraste, puede haber un ligero predominio masculino en la colitis ulcerosa.(28)

Racial y étnico: tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn son más comunes en los judíos que en los no judíos. La incidencia de la EII es menor en las poblaciones negras e hispanas en comparación con las blancas.(29)

Sin embargo, las diferencias étnicas y raciales pueden estar relacionadas con factores ambientales y de estilo de vida, así como debido a diferencias genéticas subyacentes. Como ejemplo, las tasas de EII en Israel son más altas en los judíos nacidos en Europa y en Estados Unidos que en los judíos de Asia y África. Además, la tasa de EII aumenta en los no blancos con la urbanización y, en algunos casos, puede ser igual o superior a la de los blancos.(24,30)

Susceptibilidad genética: aproximadamente del 10 al 25% de las personas con EII tienen un familiar de primer grado con enfermedad de Crohn o con colitis ulcerosa. Los estudios también han demostrado una concordancia para el mismo tipo de enfermedad dentro de las familias, especialmente con la enfermedad de Crohn.

Hábito tabáquico: Fumar tiene diferentes efectos sobre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Si bien la base de esta dicotomía aún no se ha resuelto, la nicotina y / o los productos derivados del hábito de fumar pueden afectar directamente las respuestas inmunitarias de la mucosa, el tono del músculo liso, la permeabilidad intestinal y la microvasculatura.

Fumar se asocia con un mayor riesgo de enfermedad de Crohn. Los fumadores actuales y anteriores son más propensos a desarrollar la enfermedad de Crohn que aquellos que nunca habían fumado (índice de riesgo [HR] = 1.4 a 1.9).(31)

Fumar también puede aumentar el riesgo de recurrencia de la enfermedad de Crohn. Al menos un estudio sugirió que los pacientes que dejan de fumar por más de un año pueden disminuir el riesgo de brotes.

En contraste, los estudios sugieren que fumar en la actualidad no es un factor de riesgo y puede ser protector del desarrollo de la colitis ulcerosa. En un

gran estudio de cohorte prospectivo de 229,111 mujeres, el riesgo de colitis ulcerosa fue similar en los fumadores actuales en comparación con los que nunca habían fumado, mientras que los ex fumadores tenían un mayor riesgo de colitis ulcerosa en comparación con los que nunca habían fumado (HR 1,6, IC 95% 1.3-1.9). (32)

El riesgo de colitis ulcerosa aumentó dos años después de dejar de fumar y persistió durante más de 20 años. El aumento en el riesgo asociado con el abandono del hábito de fumar puede explicarse por la pérdida del efecto protector del hábito de fumar, que luego precipita la aparición o desenmascara los síntomas de la colitis ulcerosa.

Fumar cigarrillos también puede influir en el curso de la colitis ulcerosa. Dejar de fumar en pacientes con colitis ulcerosa se asocia con un aumento de la actividad de la enfermedad y la hospitalización.(33)

Si bien los ensayos clínicos para evaluar la efectividad de los parches transdérmicos de nicotina para el tratamiento de la colitis ulcerosa de leve a moderada han sugerido que estos agentes pueden mejorar los síntomas asociados con la colitis ulcerosa, no han mostrado ningún efecto sobre las medidas objetivas de la enfermedad.

Dieta: se cree que los antígenos alimentarios desencadenan una respuesta inmunológica que resulta en el desarrollo de la EII. Sin embargo, no se han identificado antígenos patógenos específicos. Si bien los estudios que intentaron asociar dietas específicas con el desarrollo de la EII tuvieron resultados inconsistentes, los datos sugieren que una dieta estilo "occidental" (alimentos procesados, fritos y azucarados) se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Crohn, y posiblemente ulcerativa colitis.

Varios estudios han implicado factores de riesgo en la dieta:

- La hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca en la infancia se ha postulado como causa de la EII, especialmente de la colitis ulcerosa. Una encuesta de pacientes con EII y controles observó que la hipersensibilidad a la leche de vaca era más común en pacientes con colitis ulcerosa y

enfermedad de Crohn en comparación con los controles (21, 9 y 3%, respectivamente).(34)

- La ingesta de azúcar refinada se ha relacionado con el desarrollo de la EII, especialmente la enfermedad de Crohn.(19)
- La ingesta a largo plazo de fibra dietética, particularmente de frutas, se ha asociado con una disminución en el riesgo de enfermedad de Crohn, pero no de colitis ulcerativa.(35)
- El aumento de la ingesta alimentaria de grasa total, grasa animal, ácidos grasos poliinsaturados y proteínas de la leche se ha correlacionado con una mayor incidencia de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn y recaída en pacientes con colitis ulcerosa. Además, una mayor ingesta de ácidos grasos omega-3 y una menor ingesta de ácidos grasos omega-6 se han asociado con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Crohn.(36)

Actividad física: la actividad física se ha asociado con una disminución del riesgo de enfermedad de Crohn. En dos grandes estudios de cohorte prospectivos (*Nurse's Health Study I y II*) que incluyeron 194,711 mujeres que proporcionaron datos sobre la actividad física y otros factores de riesgo, durante 3, 421,972 años-persona de seguimiento, el riesgo de enfermedad de Crohn pero no de colitis ulcerosa fue inversamente asociado con la actividad física (37)

El riesgo absoluto de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa entre las mujeres en el quinto más alto de la actividad física fue de 6 y 8 eventos por 100,000 personas-año en comparación con 16 y 11 eventos por 100,000 personas-año entre las mujeres en el quinto más bajo de la actividad física, respectivamente.

También existe evidencia limitada de que la actividad física está asociada con una reducción en la actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn existente.(38)

Obesidad: no está claro si la obesidad está asociada con un mayor riesgo de desarrollar EII. Sin embargo, la acumulación de grasa intraabdominal puede

contribuir a la inflamación de la mucosa, lo que afecta el curso clínico en pacientes con IBD establecida. (39)

En un estudio de pacientes con enfermedad de Crohn, las complicaciones anales y perineales ocurrieron antes en pacientes obesos en comparación con pacientes no obesos.

Los pacientes obesos eran más propensos a desarrollar una enfermedad activa (OR 1,5, IC 95% 1.1-2.1) y a requerir hospitalización (OR 2.4 IC 95% 1.6-3.5) (40). En un estudio, los niños con EII que tenían sobrepeso u obesidad tenían más probabilidades de requerir cirugía relacionada con la EII (OR 1.7, IC 95% 1.1-2.8).(41)

Infecciones: la disbiosis o un desequilibrio en el microbioma intestinal pueden contribuir al desarrollo de la EII. El papel de la disbiosis en la patogenia de la EII se sugiere por la correlación entre los microorganismos específicos y la EII y la asociación entre la gastroenteritis aguda y la EII.

Varios estudios han evaluado el posible papel de agentes infecciosos específicos en la patogénesis de la EII. Como ejemplo, se ha sugerido una asociación entre la susceptibilidad de la enfermedad de Crohn y los agentes infecciosos específicos (p. Ej., El virus del sarampión, Mycobacterium paratuberculosis, paramixovirus), pero aún no se ha comprobado. (19)

Una hipótesis es que la flora intestinal normal puede contribuir al desarrollo de la EII en individuos genéticamente susceptibles. Esto se apoya en la observación de que los animales que están alterados genéticamente para ser susceptibles a la EII no desarrollan la enfermedad cuando se crían en un ambiente libre de gérmenes.(19)

Varios estudios observacionales han sugerido una asociación entre la gastroenteritis aguda y el desarrollo de la EII. Como ejemplo, un estudio de casos y controles incluyó más de 3000 pacientes con EII incidentes y más de 11,600 controles.(42)

Después de excluir a los pacientes que tenían gastroenteritis aguda dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico de EII y de ajustar los posibles factores de confusión, el riesgo de EII aumentó significativamente en pacientes con un episodio previo de gastroenteritis aguda (OR 1.4; IC del 95%: 1.2-1.7).

También hubo un aumento aproximado de cinco veces el riesgo de IBD en individuos con un diagnóstico previo de síndrome de intestino irritable (IBS). No está claro si esta asociación entre el SII y la EII se debió a síntomas similares al SII en pacientes con EII no diagnosticados, o si el SII en realidad predispone a los individuos al desarrollo de la EII. Sin embargo, cuando los individuos con un diagnóstico previo de SII se excluyeron del análisis, persistió la asociación entre la infección entérica aguda y la EII.

También se encontró un mayor riesgo de desarrollar EII en un estudio de cohorte poblacional de 13,148 pacientes con gastroenteritis documentada por *Salmonella* o *Campylobacter* cuando se comparó con un grupo de control emparejado (1.2 versus 0.5%, HR 2.9, IC 95% 2.2-3.9). Si bien el mayor riesgo fue mayor durante el primer año después de la infección, se mantuvo elevado durante todo el seguimiento de 15 años.(43)

Eventos perinatales: la lactancia materna estimula el desarrollo y la maduración de la mucosa gastrointestinal de los bebés y puede protegerlos de infecciones gastrointestinales en la infancia.

Un estudio de niños con enfermedad de Crohn y sus hermanos no afectados encontró que las personas con enfermedad de Crohn tenían tres o cuatro veces menos probabilidades de haber sido amamantados. El mismo informe señaló que los niños afectados también tenían tres veces más probabilidades de haber tenido una enfermedad diarreica durante la infancia.

Otros estudios no han confirmado la asociación de la lactancia materna con la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, pero sí confirmaron el aumento de la incidencia de la enfermedad diarreica durante la infancia en aquellos que posteriormente desarrollaron colitis ulcerosa. (19)

El concepto de que los eventos perinatales pueden estar relacionados etiológicamente con el desarrollo de la EII en la infancia ha sido respaldado aún más en un estudio sueco que muestra un riesgo cuatro veces mayor de EII en aquellos que tuvieron "eventos de salud" en el período perinatal.

Antibióticos: se ha planteado la hipótesis de que el uso de antibióticos mediante la alteración de la flora intestinal puede ser un factor de riesgo para la EII. Si bien el uso de antibióticos se ha asociado con la EII, no está claro si se trata de una asociación causal.

En un metaanálisis de 11 estudios observacionales que incluyeron a 7208 pacientes con diagnóstico de EII, la exposición a antibióticos se asoció significativamente con un mayor riesgo de enfermedad de Crohn, pero no de colitis ulcerativa (enfermedad de Crohn 1.74, IC 95% 1.35-2.23). (44,45)

La exposición a varias clases de antibióticos, excepto las penicilinas, se asoció con un mayor riesgo de EII de nueva aparición. El riesgo fue más marcado con la exposición a metronidazol o fluoroquinolonas (O metronidazol 5.01, IC 95% 1.65-15.25; O fluoroquinolonas 1.79, IC 95% 1.03-3.12). Sin embargo, hubo una heterogeneidad considerable en los estudios incluidos en el metaanálisis y la mayoría de los estudios fueron retrospectivos.(46)

Isotretinoína: los estudios de reporte de casos han sugerido una asociación entre la isotretinoína, utilizada en el tratamiento del acné vulgar, y la EII. Si bien una asociación puede ser biológicamente plausible en función de los efectos pleiotrópicos de la isotretinoína sobre la capacidad inmunorreguladora intestinal innata y adaptativa, los estudios observacionales que evalúan esta asociación han arrojado resultados variables.(47)

Existe una confusión potencial entre la asociación del uso de isotretinoína, el desarrollo de la EII y la presencia de acné y el hecho de que muchos pacientes tratados con isotretinoína también han sido tratados con antibióticos orales de tetraciclina, que algunos datos sugieren que pueden estar asociados con el desarrollo de la EII.(48,49)

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides: la interrupción mediada por la ciclooxigenasa de la barrera epitelial intestinal asociada con el uso de aspirina o antiinflamatorio no esteroideo (AINE) puede afectar la interacción entre el microbioma intestinal y las células inmunitarias en el revestimiento intestinal. (50)

Además, los AINE y la aspirina alteran la agregación plaquetaria, la liberación de mediadores inflamatorios y la respuesta microvascular al estrés, que son eventos clave en la patogénesis de la EII. Si bien varios informes sugieren que los AINE aumentan el riesgo para el desarrollo de la EII, el riesgo absoluto parece ser pequeño.

Otros estudios sugieren que los AINE pueden exacerbar la EII subyacente en hasta el 25% de los pacientes. Sin embargo, algunos pacientes con EII parecen ser capaces de tolerar los AINE, especialmente cuando se administran en dosis bajas.

En el *Nurses' Health Study*, se estudió la asociación entre los AINE y el uso de aspirina y el desarrollo de la EII en 76.795 mujeres. Los AINE, pero no el uso de aspirina durante al menos 15 días por mes aumentó el riesgo de EII (HR para la colitis ulcerosa 1.87, IC del 95% 1.16-2.99; HR para la enfermedad de Crohn 1.59, IC del 95% 0.99-2.56). (50)

Sin embargo, esto representó un pequeño aumento absoluto en el riesgo (diferencia absoluta 7 casos / 100,000 persona-año para la colitis ulcerosa y 6 casos / 100,000 persona-año para la enfermedad de Crohn).

La experiencia con los inhibidores selectivos de COX-2 en pacientes con EII es limitada. Aunque las series de casos pequeñas sugirieron un mayor riesgo de exacerbación de la EII, los ensayos controlados aleatorios no han demostrado un aumento significativo en la actividad de la enfermedad o la recaída en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la COX-2 a corto plazo.

Anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal: la terapia de reemplazo hormonal y anticonceptivos puede predisponer al desarrollo de la EII

a través de efectos trombóticos en la microvasculatura. Sin embargo, hay datos contradictorios sobre una asociación y, si están presentes, el riesgo parece ser pequeño.

En un metanálisis de 2008 que incluyó 75,815 mujeres premenopáusicas, el riesgo de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn aumentó en las mujeres que usaban anticonceptivos orales, después de realizar ajustes para fumar (RR para colitis ulcerosa 1.3, IC 95% 1.1-1.5; RR para enfermedad de Crohn 1.5, IC 95% 1.3-1.7). Sin embargo, los anticonceptivos orales no parecen influir en la actividad de la enfermedad de Crohn en pacientes con enfermedad de Crohn establecida.(51)

En un estudio prospectivo de 108,844 mujeres posmenopáusicas, la terapia de reemplazo hormonal se asoció con un mayor riesgo de colitis ulcerosa pero no de la enfermedad de Crohn.

El riesgo de colitis ulcerosa aumentó tanto entre las usuarias actuales como las pasadas en comparación con las mujeres que nunca habían usado la terapia hormonal posmenopáusica (HR usuarias actuales 1,7; IC del 95%, 1,1-2,7; HR usuarias pasadas 1,7; IC del 95%: 1,0-2,7). El riesgo de colitis ulcerosa aumentó con la duración del uso de hormonas y disminuyó con el tiempo desde la interrupción.(52)

Apendicectomía: varios estudios han sugerido que la apendicectomía puede proteger contra el desarrollo de colitis ulcerosa, pero se desconoce el mecanismo del efecto protector. Una hipótesis es que las alteraciones en las respuestas inmunes de la mucosa que conducen a la apendicitis o que resultan de la apendicectomía pueden afectar negativamente los mecanismos patogénicos de la colitis ulcerosa.(53)

En un estudio de cohorte que incluyó a 212,963 pacientes que se sometieron a una apendicectomía entre 1964 y 1993, el riesgo de desarrollar colitis ulcerosa se redujo en aproximadamente un 55% en aquellos que se sometieron a una apendicectomía antes de los 20 años de edad por una

afección inflamatoria (apendicitis o linfadenitis), pero No por dolor abdominal inespecífico.

En contraste, algunos estudios han sugerido que el riesgo de enfermedad de Crohn aumenta después de la apendicectomía. Sin embargo, un metaanálisis de 2008 sugirió que el aumento aparente del riesgo puede deberse a un diagnóstico erróneo en pacientes con enfermedad de Crohn incipiente.(54)

Factores psicosociales: los estudios que examinan la asociación entre los factores psicológicos y el riesgo de desarrollar EII han arrojado resultados inconsistentes. Sin embargo, el estrés puede tener un papel en la exacerbación de los síntomas en pacientes con IBD establecida, posiblemente a través de la activación del sistema nervioso entérico y la elaboración de citoquinas proinflamatorias.(55)

Duración del sueño: la falta de sueño se ha asociado con un mayor riesgo de colitis ulcerosa incidente y brotes de enfermedad en pacientes con EII. Un estudio de cohorte prospectivo evaluó la duración del sueño en 151,871 mujeres y la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal. (56)

Durante un seguimiento de 2, 292,849 personas-año, hubo 91 casos incidentes de enfermedad de Crohn y 230 casos de colitis ulcerosa (incidencia 8/100,000 y 10/100,000 persona-años, respectivamente).

En comparación con las mujeres con duraciones de sueño habituales informadas de 7 a 8 horas / día, las mujeres con una duración de sueño informada de < 6 o > 9 horas/día tuvieron un mayor riesgo de colitis ulcerosa (OR 1,5; IC del 95%: 1,1-2,1). 2.1, IC 95% 1.4-2.9, respectivamente).

En contraste, la duración del sueño no modificó el riesgo de enfermedad de Crohn. Se necesitan estudios adicionales para explorar los mecanismos por los cuales el sueño puede influir en la inflamación intestinal y si la modificación de la duración del sueño puede disminuir el riesgo de EII.(57)

Curso clínico y pronóstico de las EII

Tanto en la CU, como en la EC, el curso típico son los brotes y las remisiones recurrentes, pero los pacientes estables permanecen estables con mayor frecuencia (un paciente con enfermedad clínicamente inactiva tiene una probabilidad del 80% -90% de permanecer así en el año siguiente), y aquellos con brotes recaída más frecuentemente (un paciente con enfermedad clínicamente activa tiene una posibilidad de recaída del 70% al 80% el año siguiente).(58)

La mayoría de los pacientes con CU presentan síntomas leves a moderados en el momento del diagnóstico. Tener un intervalo de menos de 2 años desde el diagnóstico hasta el primer brote, y la presencia de fiebre o pérdida de peso en el momento del diagnóstico son factores que pueden aumentar el riesgo de recaída posterior.

La extensión de la inflamación de la mucosa se correlaciona con la gravedad del curso de la enfermedad; Los que tienen pancolitis en general tienen una enfermedad más grave.

Aunque la mayoría de los tratamientos de UC son médicos, aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes eventualmente requieren cirugía. Las tasas de supervivencia a largo plazo han mejorado desde la introducción del tratamiento con corticosteroides y ahora es comparable a la población general.

A pesar de la terapia de remisión, la enfermedad de Crohn es a menudo progresiva y requiere terapia no médica. Un metaanálisis de 2010 con 25,870 pacientes mostró que la mitad de los pacientes requirieron cirugía dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico.

Otro metaanálisis de 2011 mostró que la necesidad de cirugía oscilaba entre el 18% y el 33% dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico. Los pacientes con EC tienen una mayor tasa de mortalidad que es aproximadamente de 1.3 a 1.5 veces más alta que la población general.

Esto es independiente de si hay compromiso intestinal pequeño o grande, o ambos. Está más relacionado con las complicaciones de la EC, como

el cáncer colorrectal, la hipovolemia, la desnutrición de proteínas y calorías y la anemia.

Fisiopatología de las EII

Aunque la patogenia de la CU y la EC aún no está clara, la inflamación del intestino parece deberse a la desregulación del sistema inmunitario en respuesta a cambios en la flora intestinal comensal (no patógena). Los estudios genéticos han demostrado que las interacciones huésped-microbio desempeñan un papel destacado en la patogénesis de ambos UC y CD e involucran regiones genómicas que regulan la defensa microbiana e intestinal. inflamación.(59)

Manifestaciones clínicas de las EII

Tanto en la UC como en la EC, el curso típico son los brotes y las remisiones recurrentes, pero los pacientes estables permanecen estables más a menudo (un paciente con enfermedad clínicamente inactiva tiene una probabilidad del 80% -90% de permanecer así en el año siguiente), y aquellos con brotes recaída más frecuentemente (un paciente con enfermedad clínicamente activa tiene una posibilidad de recaída del 70% al 80% el año siguiente).(58)

La mayoría de los pacientes con CU presentan síntomas leves a moderados en el momento del diagnóstico. Tener un intervalo de menos de 2 años desde el diagnóstico hasta el primer brote, y la presencia de fiebre o pérdida de peso en el momento del diagnóstico son factores que pueden aumentar el riesgo de enfermedad posterior. recaída. La extensión de la inflamación de la mucosa se correlaciona con la gravedad del curso de la enfermedad; Los que tienen pancolitis en general tienen una enfermedad más grave.

Aunque la mayoría de los tratamientos de UC son médicos, aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes eventualmente requieren cirugía. Las tasas de supervivencia a largo plazo han mejorado desde la

introducción del tratamiento con corticosteroides y ahora es comparable a la población general.

A pesar de la terapia de remisión, la CD es a menudo progresiva y requiere terapia no médica. Un metaanálisis de 2010 con 25,870 pacientes mostró que la mitad de los pacientes requirieron cirugía dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico. (19)

Otro metaanálisis de 2011 mostró que la necesidad de cirugía oscilaba entre el 18% y el 33% dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico. Los pacientes con EC tienen una mayor tasa de mortalidad que es aproximadamente de 1.3 a 1.5 veces más alta que la población general.

Esto es independiente de si hay compromiso intestinal pequeño o grande, o ambos. Está más relacionado con las complicaciones de la EC, como el cáncer colorrectal, la hipovolemia, la desnutrición proteico-calórica y la anemia.

Tanto la CU como la EC causan manifestaciones extraintestinales, observadas en 25 a 40% de los pacientes con pacientes con EII (Tabla 1). Casi todos los sistemas orgánicos pueden verse afectados, pero los síntomas que afectan los ojos, la piel, el hígado y las articulaciones se consideran manifestaciones primarias.

Tener una manifestación extraintestinal aumenta el riesgo de desarrollar otra. Los síntomas a menudo son paralelos a la actividad de la enfermedad y muchos de ellos, como la artritis periférica, el eritema nodoso y la episcleritis, responden al tratamiento de la inflamación intestinal subyacente.

La EII puede asociarse con una enfermedad específica. Por ejemplo, la colangitis esclerosante primaria (PSC) está fuertemente asociada con la EII; El 75% de los pacientes con PSC tiene CU y el 5% al 10% tiene EC. Sin embargo, solo el 5% de los pacientes con CU y el 2% de los pacientes con EC desarrollan PSC, respectivamente.

Table 1 Comparison of diagnosis for ulcerative colitis and Crohn disease		
Characteristic	Crohn Disease	Ulcerative Colitis
History		
Onset	More abrupt (d/wk)	More indolent (wk/mo)
Location	Anywhere in GI tract	Starts in rectum and moves proximally
Abdominal pain	Common	Uncommon
Rectal bleeding	+	++
Nongastrointestinal symptoms	Common	Uncommon
Fatigue	+++	++
Weight loss	+++	+
Physical examination		
Fever	+++	+
Abdominal tenderness	+++	+
Perianal disease	+++	+
Eye, joint, or skin changes	++	–
Laboratory		
Anemia	+++	++
Elevated CRP and/or ESR	+++	+
ASCA	++	–
Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody	+	+++
Endoscopy findings		
Rectal involvement	+/-	+++
Continuous mucosal involvement	+	+++
Transmural change on biopsy	+++	–
Granulomas	+++	+

Tomado de Sairenji, T., Collins, K. L., & Evans, D. V. (2017). *An Update on Inflammatory Bowel Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice*

COLITIS ULCEROSA

La colitis ulcerosa es una afección inflamatoria crónica que se caracteriza por episodios recurrentes y remitentes de inflamación limitada a la capa mucosa del colon. Invariablemente involucra el recto y típicamente se

extiende de manera proximal y continua para involucrar otras porciones del colon. Se han usado diferentes términos para describir el grado de participación.

- La proctitis ulcerativa se refiere a una enfermedad limitada al recto.
- La proctosigmoiditis ulcerativa se refiere a una enfermedad limitada al recto y al colon sigmoide que no involucra al colon descendente.
- La colitis ulcerativa del lado izquierdo o distal se define como una enfermedad que se extiende más allá del recto y tan proximalmente como la flexión esplénica.
- La colitis extensa se refiere a la enfermedad que se extiende proximal a la flexión esplénica pero que evita el ciego.
- La pancolitis se usa cuando el proceso inflamatorio se extiende por todo el colon hasta el ciego.

Manifestaciones clínicas

Colitis: los pacientes con colitis ulcerosa suelen presentar diarrea, que puede estar asociada con la sangre. Los movimientos intestinales son frecuentes y pequeños en volumen como resultado de la inflamación rectal.

Los síntomas asociados incluyen cólicos, dolor abdominal, urgencia, tenesmo e incontinencia. Los pacientes con enfermedad principalmente distal pueden tener estreñimiento acompañado de descargas frecuentes de sangre y moco.

El inicio de los síntomas suele ser gradual, y los síntomas son progresivos durante varias semanas. Los síntomas pueden estar precedidos por un episodio autolimitado de sangrado rectal que ocurrió semanas o meses antes.

La gravedad de los síntomas puede variar desde una enfermedad leve con cuatro o menos deposiciones por día con o sin sangre hasta una

enfermedad grave con más de 10 deposiciones por día con cólicos severos y sangrado continuo.

Los pacientes pueden tener síntomas sistémicos, como fiebre, fatiga y pérdida de peso. Los pacientes también pueden tener disnea y palpitations debido a anemia secundaria a deficiencia de hierro por pérdida de sangre, anemia por enfermedad crónica o anemia hemolítica autoinmune.

La presencia y la gravedad de los síntomas sistémicos dependen de la gravedad clínica de la enfermedad intestinal. El examen físico suele ser normal, especialmente en pacientes con enfermedad leve. Los pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave pueden presentar sensibilidad abdominal a la palpación, fiebre, hipotensión, taquicardia y palidez. El examen rectal puede revelar evidencia de sangre.

Los pacientes con síntomas de diarrea prolongada pueden presentar signos de pérdida muscular, pérdida de grasa subcutánea y edema periférico debido a la pérdida de peso y la desnutrición.

Gravedad de la enfermedad: la gravedad de la enfermedad en pacientes con colitis ulcerosa es importante para orientar el manejo clínico y puede predecir resultados a largo plazo. La gravedad de la actividad de la enfermedad se puede medir objetivamente utilizando un índice de actividad de la enfermedad clínica. (60)

La clasificación de Montreal de la gravedad de la colitis ulcerosa es uno de esos índices que estratifica la gravedad de la colitis ulcerosa en leve, moderada y grave según la frecuencia y la gravedad de la diarrea y la presencia de síntomas sistémicos y anomalías de laboratorio.

Leve: los pacientes con enfermedad clínica leve tienen cuatro o menos deposiciones por día con o sin sangre, sin signos de toxicidad sistémica y una tasa normal de sedimentación de eritrocitos (ESR). El dolor cólico leve, el tenesmo y los períodos de estreñimiento también son comunes, pero el dolor abdominal intenso, el sangrado profuso, la fiebre y la pérdida de peso no son parte del espectro de la enfermedad leve.

Moderado: los pacientes con enfermedad clínica moderada tienen deposiciones frecuentes y sueltas (más de 4 por día), anemia leve que no requiere transfusiones de sangre y dolor abdominal que no es grave. Los pacientes tienen signos mínimos de toxicidad sistémica, incluida una fiebre de bajo grado. La nutrición adecuada generalmente se mantiene y la pérdida de peso no se asocia con una enfermedad clínica moderada.

Grave: los pacientes con una presentación clínica severa suelen tener deposiciones frecuentes y sueltas (≥ 6 por día) con cólicos severos y evidencia de toxicidad sistémica, como lo demuestra la fiebre (temperatura ≥ 37.5 ° C), taquicardia (HR ≥ 90 latidos / minuto), anemia (hemoglobina < 10.5 g / dL) o un aumento de ESR (≥ 30 mm / hora). Los pacientes pueden tener una rápida pérdida de peso.

La mayoría de los pacientes con colitis ulcerosa presentan un ataque de gravedad leve en la presentación, aproximadamente el 27% de los pacientes tienen una enfermedad moderada y el 1% tiene una enfermedad grave en la presentación.

Complicaciones agudas

Sangrado grave: el sangrado puede ser grave en hasta el 10% de los pacientes. La hemorragia masiva ocurre en hasta el 3% de los pacientes con colitis ulcerosa en algún momento de su curso de la enfermedad y puede requerir una colectomía urgente.

Colitis fulminante y megacolon tóxico: los pacientes con colitis ulcerosa pueden desarrollar colitis fulminante con más de 10 deposiciones por día, sangrado continuo, dolor abdominal, distensión y síntomas tóxicos agudos y graves, como fiebre y anorexia.

Los pacientes con colitis fulminante tienen un alto riesgo de desarrollar megacolon tóxico ya que el proceso inflamatorio se extiende más allá de la mucosa para afectar las capas musculares del colon. El megacolon tóxico se caracteriza por un diámetro del colon ≥ 6 cm o un diámetro cecal > 9 cm y la presencia de toxicidad sistémica.

Perforación: la perforación del colon se produce con mayor frecuencia como consecuencia del megacolon tóxico. Sin embargo, también puede ocurrir en ausencia de megacolon tóxico en pacientes con el primer episodio de colitis ulcerosa debido a la falta de cicatrización de ataques previos de colitis. La perforación con peritonitis se ha asociado con una mortalidad del 50% o en pacientes con colitis ulcerosa.

Manifestaciones extraintestinales

Aunque la colitis ulcerativa afecta principalmente al intestino, se asocia con manifestaciones en otros sistemas orgánicos. Aunque menos del 10% de los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria tienen una manifestación extraintestinal (MEI) en la presentación inicial, el 25% de los pacientes tiene una MEI en su vida. Con la excepción de la colangitis esclerosante primaria y la espondilitis anquilosante, las MEI tienden a seguir el curso clínico de la colitis.

Manifestaciones extraintestinales comunes
Musculoesqueléticas Artritis (no erosiva) Osteoporosis Osteopenia Osteonecrosis
Oculares Episcleritis Escleritis Iritis Conjuntivitis
Piel Eritema nodoso Pioderma gangrenoso
Hepatobiliar Colangitis primaria esclerosante Hígado graso Hepatitis autoinmune
Otras Aumento del riesgo de trombosis venosa profunda

Tomado y traducido de Uptodate: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease

Evaluación clínica

La evaluación de un paciente con sospecha de colitis ulcerosa sirve para excluir otras causas de colitis, establecer el diagnóstico de colitis ulcerosa y determinar la extensión y la gravedad de la enfermedad.

Diagnóstico: el diagnóstico de colitis ulcerosa se basa en la presencia de diarrea crónica durante más de cuatro semanas y la evidencia de inflamación activa en la endoscopia y cambios crónicos en la biopsia. Dado que estas características no son específicas para la colitis ulcerosa, establecer el diagnóstico también requiere la exclusión de otras causas de colitis en la historia, los estudios de laboratorio y las biopsias de colon obtenidas en la endoscopia.

Anamnesis: se debe buscar un historial de factores de riesgo para otras causas de colitis. Esto incluye un historial de viajes recientes a áreas endémicas para infecciones parasitarias, como amebiasis, el uso reciente de antibióticos que podría predisponer a una infección por *Clostridium spp*, un historial o factores de riesgo de enfermedades de transmisión sexual (por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae* y herpes virus simple) que están asociados con la proctitis.

La enfermedad aterosclerótica o los episodios isquémicos anteriores sugieren una isquemia colónica crónica. Se debe buscar un antecedente de radiación abdominal / pélvica y exposición a AINE / medicación, ya que también pueden asociarse con colitis. En un paciente inmunocomprometido, el citomegalovirus (CMV) puede simular una colitis ulcerosa.

Estudios de laboratorio: los estudios en heces deben incluir la toxina *C. difficile* en heces, cultivos de heces de rutina (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*) y pruebas específicas para *Escherichia coli* O157: H7.

También se debe realizar una microscopía para óvulos y parásitos (tres muestras) y una prueba de antígeno de heces de *Giardia*, particularmente si el paciente tiene factores de riesgo, como los viajes recientes a áreas endémicas. Además, es posible que se realicen pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual, como *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, HSV y *Treponema*

pallidum, especialmente en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres o pacientes con síntomas rectales graves, como urgencia y tenesmo.

Además, se debe obtener un hemograma completo, electrolitos, albúmina y marcadores de la tasa de sedimentación de eritrocitos de la inflamación y la proteína C reactiva (PCR) para evaluar la gravedad de la enfermedad.

Se han detectado varios autoanticuerpos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. El anticuerpo citoplasmático antineutrófilo perinuclear (pANCA) puede estar elevado en pacientes con colitis ulcerosa.

Sin embargo, la precisión de las pruebas de anticuerpos para diferenciar la colitis ulcerativa de la enfermedad de Crohn en pacientes con "colitis indeterminada" en la biopsia, es incierta. Por lo tanto, las pruebas de anticuerpos no forman parte de la evaluación diagnóstica de pacientes con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal.

Endoscopia y biopsia: los hallazgos endoscópicos en pacientes con colitis ulcerosa no son específicos. Las biopsias del colon obtenidas en la endoscopia son necesarias para establecer la cronicidad de la inflamación y para excluir otras causas de colitis.

Una ileocolonoscopia permite la evaluación del íleon terminal para la inflamación que podría sugerir la enfermedad de Crohn y para determinar la extensión y la gravedad endoscópica de la enfermedad colónica.

Sin embargo, se debe evitar una colonoscopia en pacientes hospitalizados con colitis severa debido a la posibilidad de precipitar el megacolon tóxico. En tales pacientes, se debe realizar una sigmoidoscopia flexible y la evaluación debe limitarse al recto y al colon sigmoide distal.

Los hallazgos endoscópicos en pacientes con colitis ulcerosa incluyen la pérdida de marcas vasculares debido a la ingurgitación de la mucosa, lo que le da un aspecto eritematoso. Además, puede haber granularidad de la mucosa, petequias, exudados, edema, erosiones, friabilidad por contacto y sangrado espontáneo.

Los casos más graves pueden estar asociados con macroulceraciones, sangrado profuso y exudados abundantes. Pseudopólipos no neoplásicos pueden estar presentes en áreas de afectación de la enfermedad debido a una inflamación previa.

Las características de la biopsia que sugieren una colitis ulcerosa incluyen abscesos de la cripta, ramificación, acortamiento y desorden de la cripta y atrofia de la cripta. Se pueden observar anormalidades en las células epiteliales, incluyendo el agotamiento de la mucina y la metaplasia de las células de Paneth.

Las características inflamatorias de la colitis ulcerosa incluyen aumento de la celularidad de la lámina propia, plasmocitosis basal, agregados linfoides basales y eosinófilos de la lámina propia. Aunque ninguna de estas características es específica para la colitis ulcerosa, la presencia de dos o más características histológicas es altamente sugestiva de colitis ulcerosa.

La inflamación generalmente afecta al recto y se extiende proximalmente en un patrón continuo y circunferencial. El episodio inicial de colitis ulcerosa se limita al recto o colon sigmoide en 30 a 50% de los pacientes, 20 a 30% de los pacientes tiene colitis del lado izquierdo y solo aproximadamente 20% de los pacientes tienen pancolitis con enfermedad que se extiende proximal a la flexura esplénica y compromete el ciego.

Ocasionalmente, un subconjunto de pacientes con colitis ulcerosa tiene una inflamación focal alrededor del orificio apendicular que no es contiguo a la enfermedad en otras partes del colon (un "parche cecal"). La inflamación ileal se puede observar ocasionalmente en pacientes con colitis ulcerosa y colitis derecha activa. A diferencia de la ileítis asociada con la enfermedad de Crohn, que es parcheada, la ileítis asociada con la colitis ulcerosa es difusa.

ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno de etiología incierta que se caracteriza por la inflamación transmural del tracto gastrointestinal. La EC

puede involucrar todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el área perianal:

- Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen afectación del intestino delgado, generalmente en el íleon distal, y un tercio de los pacientes tiene ileítis exclusivamente.
- Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene íleocolitis, que se refiere a la participación tanto del íleon como del colon.
- Aproximadamente el 20% tiene una enfermedad limitada al colon. A diferencia de la afectación rectal en pacientes con colitis ulcerosa, la mitad de los pacientes con EC con colitis tienen un recorte del recto.
- Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen enfermedad perianal.
- Aproximadamente del 5 al 15% tienen afectación predominante de la boca o del área gastroduodenal, mientras que menos pacientes tienen afectación del esófago y el intestino delgado proximal.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por una inflamación transmural y lesiones por saltos. La naturaleza inflamatoria transmural de la enfermedad de Crohn puede conducir a fibrosis y estenosis, y a presentaciones clínicas obstructivas que no suelen observarse en la colitis ulcerosa. Más comúnmente, la inflamación transmural da lugar a tractos sinusales, dando lugar a microperforaciones y fístulas.

La enfermedad de Crohn puede afectar todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el área perianal. El área más comúnmente afectada es el íleon y el colon proximal.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn son más variables que las de la colitis ulcerosa. Los pacientes pueden tener síntomas durante muchos años antes del diagnóstico. La fatiga, la diarrea prolongada con dolor abdominal, la pérdida de peso y la fiebre, con o sin sangrado abundante, son las características de la EC.

Dolor abdominal: el dolor abdominal tipo cólicos es una manifestación común de la EC, independientemente de la distribución de la enfermedad. La naturaleza transmural del proceso inflamatorio da lugar a estenosis fibróticas.

Estas estenosis a menudo conducen a episodios repetidos de obstrucción del intestino delgado, o menos frecuentemente de colon. Un paciente con enfermedad limitada al íleon distal con frecuencia presenta dolor en el cuadrante inferior derecho. En ocasiones, los pacientes no tendrán manifestaciones clínicas de EC hasta que el estrechamiento luminal cause estreñimiento y signos tempranos de obstrucción con dolor abdominal.

Diarrea: la diarrea es una presentación común, pero a menudo fluctúa durante un largo período de tiempo. Un historial de diarrea prolongada sin hemorragia, pero con otras características que sugieren enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, problemas en la piel, los ojos o las articulaciones, o antecedentes familiares de EII) debe sugerir el diagnóstico de EC. La diarrea asociada con la EC puede tener múltiples causas, entre ellas:

- Secreción excesiva de líquido y absorción deficiente de líquido por el intestino inflamado, pequeño o grande.
- Malabsorción de sales biliares debido a un íleon terminal inflamado o resecaado.
- Esteatorrea relacionada con la pérdida de sales biliares.
- Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.
- Síndrome del intestino irritable superpuesto.
- Fístulas enterocutáneas que causan bypass de porciones de área de superficie de absorción.

Hemorragia: aunque las heces con frecuencia revelan la presencia de niveles microscópicos de sangre (p. Ej., Pruebas de guayaco o inmunoquímicas positivas), la hemorragia macroscópica es menos frecuente que en la colitis ulcerativa. Una excepción a esto son algunos pacientes con colitis de Crohn.

Fístulas: la inflamación transmural del intestino se asocia con el desarrollo de los tractos sinusales. Los tractos sinusales que penetran en la

serosa pueden dar lugar a fístulas. La penetración de la pared intestinal se presenta con mayor frecuencia como un proceso indolente y no como un abdomen agudo.

Flemón / absceso: todos los tractos sinusales no conducen a fístulas. Los tractos sinusales pueden presentarse como un flemón, una masa inflamatoria amurallada sin infección bacteriana que puede ser palpable en el examen físico. La participación ileal es sospechada por una masa en el cuadrante inferior derecho.

Algunos tractos sinusales conducen a la formación de abscesos y a una presentación aguda de peritonitis localizada con fiebre, dolor abdominal y sensibilidad. La peritonitis difusa debida a la perforación del absceso es una complicación rara pero reconocida de la EC.

Enfermedad perianal: los síntomas y signos relacionados con la enfermedad perianal ocurren en más de un tercio de los pacientes con EC y pueden dominar el cuadro clínico. Estos incluyen dolor perianal y drenaje de marcas grandes de piel, fisuras anales, abscesos perirectales y fístulas anorrectales.

Malabsorción: los ácidos biliares normalmente son absorbidos por receptores específicos en el íleon distal. La malabsorción de sales biliares ocurre cuando más de 50 a 60 cm del íleon terminal se enferma o se reseca. Las sales biliares no absorbidas ingresan al colon, lo que resulta en una diarrea secretora o de "sal biliar".

Otras complicaciones gastrointestinales: las manifestaciones clínicas de otros sitios de afectación gastrointestinal en la EC son variables e infrecuentes. Ejemplos incluyen:

- La afectación oral grave puede presentarse con úlceras aftosas o dolor en la boca y las encías.
- La afectación esofágica puede presentarse con odinofagia y disfagia.
- Se pueden formar cálculos biliares debido a que la reducción de la relación ácido biliar a colesterol hace que la bilis sea más litogénica y las

anomalías en el metabolismo de la bilirrubina predisponen a los cálculos pigmentarios.(61)

Síntomas sistémicos: la fatiga es una característica común de los CD. La pérdida de peso a menudo se relaciona con una menor ingesta oral, ya que los pacientes con segmentos obstructivos del intestino se sienten mejor cuando no comen. La pérdida de peso también puede estar relacionada con la malabsorción.

La fiebre ocurre con menos frecuencia y puede deberse al proceso inflamatorio en sí o puede ser el resultado de una perforación con una infección pericolónica que se complica.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Crohn generalmente se establece con hallazgos endoscópicos o estudios de imagen en un paciente con una historia clínica compatible. El examen físico puede ser normal o mostrar signos inespecíficos (palidez, pérdida de peso) indicativos de EC. Los hallazgos más específicos incluyen marcas de piel perianales, tractos sinusales y sensibilidad abdominal.

Los síntomas de presentación con frecuencia determinan el orden de las pruebas posteriores. La colonoscopia es la prueba inicial más adecuada para los pacientes que presentan diarrea predominante, mientras que los estudios de imagen pueden ser más apropiados para aquellos que presentan dolor abdominal.

Estudios de laboratorio: los estudios de sangre iniciales para pacientes con antecedentes y exámenes que sugieren CD deberían incluir:

- Conteo sanguíneo completo (CBC)
- Química sanguínea, incluidos electrolitos, pruebas de función renal, enzimas hepáticas y glucosa en sangre
- Tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR)
- Proteína C reactiva (PCR)

- Niveles de hierro sérico, vitamina D y vitamina B12.

Las pruebas de laboratorio de rutina pueden ser normales o pueden revelar anemia, deficiencia de hierro, recuento elevado de glóbulos blancos, deficiencia de B12 y / o tasa elevada de sedimentación de eritrocitos o PCR.

Si hay diarrea, se debe enviar una muestra de heces para el cultivo y el examen de los óvulos y parásitos, así como la toxina *C. difficile* en entornos clínicos apropiados.

Pruebas endoscópicas

Colonoscopia: la colonoscopia con intubación del íleon terminal se utiliza para establecer el diagnóstico de EC ileocolónica. Las características endoscópicas incluyen ulceraciones focales adyacentes a áreas de mucosa de apariencia normal junto con cambios en la mucosa polipoidea que dan una apariencia empedrada.

Omitir áreas de participación son típicas, con segmentos de intestino de apariencia normal interrumpidos por grandes áreas de enfermedad. Este patrón es diferente de la participación continua en la colitis ulcerosa. Pseudopólipos (masas hipertrofiadas de la membrana mucosa que se asemejan a pólipos), como se ve en la colitis ulcerosa, también están a menudo presentes.

El respeto al área rectal es común en CD también. En la colonoscopia inicial, se deben obtener biopsias del colon derecho, colon izquierdo y recto, incluso si su aspecto es endoscópicamente normal para evaluar la inflamación microscópica.

Los principales hallazgos en la biopsia intestinal son las ulceraciones focales y la inflamación aguda y crónica. Estos hallazgos suelen ser confirmatorios en lugar de diagnósticos. La focalidad de la inflamación difiere del patrón difuso que se observa típicamente en la colitis ulcerosa.

Los granulomas pueden observarse en hasta el 30% de los pacientes con EC y son diagnósticos del trastorno si se excluyen las infecciones apropiadas. Por lo tanto, la demostración de un granuloma no es necesaria

para establecer el diagnóstico, ni su presencia confirma el diagnóstico, ya que los granulomas se pueden ver con otros trastornos como la *Yersinia* spp., El síndrome de Behçet, la tuberculosis y el linfoma.

Endoscopia con cápsula inalámbrica: la endoscopia con cápsula inalámbrica es otro medio para visualizar el intestino delgado y se usa cada vez más para la evaluación de CD de intestino delgado sospechados y establecidos. Puede detectar lesiones sugestivas que no son visibles en otros estudios de intestino delgado.

No debe realizarse en pacientes con sospecha de estenosis intestinal, ya que es posible que la cápsula no pueda pasar a través de la estenosis, por lo que es necesario realizar una extracción quirúrgica. Tiene la ventaja de proporcionar una visualización del intestino delgado sin exponer al paciente a la radiación ionizante.

La endoscopia con cápsula después de una ileocolonoscopia negativa y una enterografía por tomografía computarizada (CTE) negativa o seguimiento de intestino delgado (SBFT) no ha demostrado ser una tercera prueba rentable así que las guías no lo recomiendan.

Marcadores serológicos

Se han descrito marcadores de enfermedades para ayudar en el diagnóstico de EC o indicar su gravedad; sin embargo, su precisión y valor predictivo aún no se han determinado.

Pruebas de anticuerpos: se han detectado varios autoanticuerpos en pacientes con EII. Las pruebas de anticuerpos han demostrado ser prometedoras para distinguir CD de colitis ulcerosa y para predecir el curso de la enfermedad de la EII en algunos informes. Sin embargo, se necesitan estudios longitudinales prospectivos para aclarar si estos marcadores tienen un valor predictivo real y deberían conducir a una terapia agresiva.

Los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (pANCA) y los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA): se han propuesto pANCA y ASCA como un medio para diagnosticar la EII y distinguir el CD de la

colitis ulcerosa. Un estudio incluyó a 582 pacientes adultos con diagnósticos establecidos (407 con EC, 147 con colitis ulcerosa y 28 con colitis indeterminada).

La sensibilidad de las pruebas de anticuerpos solos o en combinación estuvo en el rango de 40 a 60%, y la especificidad fue mayor al 90% para distinguir a los pacientes con EII de los controles. La especificidad fue ligeramente menor para distinguir la colitis ulcerativa de la EC. Se han descrito resultados similares en varios otros informes.

La precisión de estas pruebas para clasificar a los pacientes con colitis indeterminada (el contexto en el que es más probable que se necesiten) es incierta. Uno de los estudios prospectivos más grandes para abordar este problema se centró en 97 adultos que se sometieron a pruebas de anticuerpos y luego fueron seguidos clínicamente.

Se estableció un diagnóstico de colitis ulcerosa o EC en 31 pacientes (32%). ASCA + / pANCA: correlacionada con CD en 8 de 10 pacientes, mientras que ASCA - / pANCA + correlacionada con UC en 7 de 11 pacientes.

La ASCA estuvo presente en el 50% de los pacientes con enfermedad celíaca en un informe, lo que sugiere que pueden reflejar una respuesta inmune no específica en el curso de la enfermedad del intestino delgado. También se ha descrito en asociación con fibrosis quística y tuberculosis intestinal.

Anticuerpo anti-OmpC: el anticuerpo anti-OmpC se ha identificado como un posible marcador serológico de la EII. El OmpC es una proteína de E. coli porina de membrana externa que es inmunorreactiva a los anticuerpos monoclonales pANCA. Los anticuerpos anti-OmpC estaban presentes en el 46% de los 303 adultos con CD en un estudio.

ENFERMEDAD DE CROHN Y COLELITIASIS

La colelitiasis consiste en enfermedad de cálculos en la vesícula biliar, cálculos intrahepáticos, y cálculos en el conducto biliar común, que se distinguen según la distribución de los cálculos en los árboles biliares. La colelitiasis es una de las afecciones médicas más frecuentes en los departamentos gastrointestinales y puede provocar colecistitis, colangitis, pancreatitis y cáncer del tracto biliar.

La vesícula biliar litiásica es el principal tipo de colelitiasis, y se ha informado que la prevalencia de colelitiasis en Taiwán es aproximadamente del 5 al 10%. Se considera que la colelitiasis es la migración de un cálculo de la vesícula biliar que puede dar lugar a cálculos de la vesícula biliar y del conducto biliar común concomitantes, y afecta aproximadamente al 10-15% de los pacientes.(62)

Sin embargo, se considera que aproximadamente 85 a 90% de los pacientes con cálculos de conducto biliar común solo tienen cálculos de novo en dicho conducto. El desarrollo de litos intrahepáticos o cálculos de conducto biliar común se relaciona principalmente con la estenosis anatómica o la dilatación de los árboles biliares causada por la inflamación. (1)

Además, las piedras pueden desprenderse de la vesícula biliar o de los conductos intrahepáticos en el CDB. El desarrollo de GSD se relaciona con la edad, el sexo femenino y los trastornos metabólicos.(63)

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Con una mayor conciencia de la enfermedad, mejores herramientas de diagnóstico y un estilo de vida cada vez más occidentalizado, la incidencia de la EII ha aumentado rápidamente en países del Asia.

Las manifestaciones extraintestinales son comunes en pacientes con EII, pero la mayoría de los estudios clínicos se han centrado únicamente en la hepatitis viral y la hepatotoxicidad causada por fármacos relacionados con la EII.

Sin embargo, varios estudios de laboratorio han propuesto que la EII, particularmente la EC, puede predisponer al desarrollo de la colelitiasis al alterar la reabsorción enterohepática de los ácidos biliares y el vaciamiento de la vesícula biliar. (64)

Además, los fármacos relacionados con la EII pueden conducir a colelitiasis al inducir la hemólisis. Mientras que la colangitis esclerosante primaria, relativamente común en la UC, puede predisponer a la formación de cálculos en los árboles biliares intrahepáticos y extrahepáticos.

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) se asocia comúnmente con colelitiasis, especialmente en pacientes con enfermedad de Crohn (EC), cuya incidencia varía de 13 a 34%. Aunque la asociación entre colelitiasis y colitis ulcerosa (CU) no está clara, en algunos estudios parece haber un mayor riesgo de colelitiasis en pacientes con CU en comparación con la población general.(65)

Se han realizado diversos estudios en países occidentales y no occidentales, que demuestran una relación estrecha entre enfermedad de Crohn y colelitiasis (litiásica y no litiásica). Sin embargo, en el caso de la CU la relación no es tan estrecha, y solo se han reportado casos de colelitiasis. (66)

En un estudio de cohorte asiático se identificaron a 8186 pacientes que tenían una edad ≥ 20 años y fueron diagnosticados con EII entre 2000 y 2010. Se seleccionó un total de 8186 pacientes sin EII según la frecuencia, el sexo, las comorbilidades y la fecha del índice de diagnóstico, y se identificaron como grupo de control.(67)

Para medir la incidencia de colelitiasis, todos los pacientes fueron seguidos hasta finales de 2011. El riesgo de desarrollar colelitiasis, ya sea enfermedad de cálculos en la vesícula biliar, o cálculos en el conducto biliar común y cálculos intrahepáticos, fue mayor para la cohorte de enfermedad de Crohn que para la cohorte sin EII después de realizar ajustes por edad, sexo y comorbilidades de hiperlipidemia, diabetes, cirrosis hepática, hipertensión,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria e infección por el virus de la hepatitis C.

Sin embargo, la CU se relacionó con el desarrollo de litiasis vesicular pero no con cálculos de intrahepáticos o de conducto biliar común.(68) Debido a que las EII son enfermedades crónicas, los clínicos deberían encuestar a sus pacientes en busca de colelitiasis para monitorizar síntomas extraintestinales. Se necesitan estudios adicionales a futuro para clarificar el mecanismo fisiopatológico de la EII que resulta en la predisposición al desarrollo de colelitiasis.

. Hay varias razones por las que las personas con enfermedad de Crohn están en riesgo de tener cálculos biliares:

Las sales biliares no se reabsorben en el íleon. Esto puede suceder si el íleon se extirpó quirúrgicamente o si está muy inflamado. En cambio, las sales biliares pasan al colon. Las sales biliares se mezclan con la bilirrubina en el colon, cambiando la bilirrubina a una forma que puede ser reabsorbida.

Una vez que la bilirrubina se reabsorbe, regresa al hígado para agregarse a la bilis. Debido a que hay bilirrubina adicional en la bilis, los cálculos biliares comienzan a formarse. La bilirrubina extra hace que estos cálculos biliares se vuelvan negros.

Si las sales biliares no se reabsorben en el íleon, pasan fuera del cuerpo. La pérdida de sales biliares significa que el hígado tiene menos sales biliares para colocar en la bilis nueva. La nueva bilis se sobrecarga de colesterol. Esto puede conducir a la formación de cálculos biliares de colesterol.

Cuando tiene la enfermedad de Crohn activa, puede comer menos para limitar los síntomas de la enfermedad de Crohn. La pérdida rápida de peso es un factor de riesgo para los cálculos biliares.

El tracto digestivo está lleno de bacterias. Una explicación para el vínculo entre la enfermedad de Crohn y los cálculos biliares es que ciertas bacterias se vuelven demasiado grandes. Estas bacterias adicionales podrían

transformar la bilirrubina en una forma que puede ser reabsorbida. La bilirrubina adicional se agrega a la bilis en el hígado. El resultado es que se forman cálculos biliares negros.

CAPITULO III

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Lugar

El sitio de la investigación escogido para la realización del presente trabajo fue el Hospital Regional de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil. Se trata de una entidad hospitalaria perteneciente Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS).

Cuenta con consulta externa, área de emergencia, área de hospitalización, diversas especialidades y subespecialidades, como la cirugía cardiovascular, la nefrología y el trasplante de riñón, el laboratorio hormonal y de citogenética, así como en áreas como oftalmología, gineco-obstetricia, fisioterapia, y rehabilitación, y servicios complementarios (laboratorio clínico, farmacia, imagenología).

Periodo

La investigación se realizó con datos tomados de los pacientes atendidos desde enero del 2017 hasta enero del 2018 proporcionados por el departamento de estadística del Hospital Regional de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo..

Diseño y tipo de estudio

Estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con enfoque cuantitativo.

Universo

Pacientes que presentaron diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Hospital Regional de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.

Muestra

Todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Grupo de pacientes que presenten los mismos rasgos morfológicos
- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes con imagenología de litiasis.
- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Criterios de exclusión:

Paciente con otras patologías inmunes

Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumento de medición	Estadística
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Adulto joven: 20-39 años Adultos: 40-59 años Adulto mayor: Mayor a 60 años	Nominal	Historia clínica	Frecuencia
Género	Conjunto de características morfológicas que definen a un individuo.	¿Existe un predominio de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en pacientes de género masculino o femenino?	Femenino Masculino	Nominal	Historia clínica	Frecuencia
Colitis Ulcerativa	Es un proceso inflamatorio crónica que afecta a la mucosa del	Prevalencia de colelitiasis en Colitis Ulcerativa	Presencia Ausencia	Nominal	Historia clínica	Frecuencia

	colon en extensión variable, generalmente de predominio distal, de forma continua.					
Enfermedad de Crohn	Es un trastorno inflamatorio crónico transmural que puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano con carácter discontinuo.	Prevalencia de colelitiasis en Enfermedad de Crohn.	Presencia Ausencia	Nominal	Historia clínica	Frecuencia
Colelitiasis	Es la formación de depósitos endurecidos de fluidos digestivos en el interior de la vesícula biliar.	Prevalencia de colelitiasis en Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Presencia Ausencia	Nominal	Historia clínica	Frecuencia

Análisis de datos

Los datos recolectados se organizaron y tabularon en Microsoft Excel 2013 para su posterior análisis usando estadística descriptiva. Las variables cualitativas se describen en frecuencias y porcentajes. Los resultados pertinentes se presentan en gráficos y tablas.

Aspectos éticos y legales

Aspectos éticos

El Código Orgánico de la Salud menciona la definición de Salud como un estado de completo bienestar, mental, físico y social, y no solamente la ausencia de enfermedades (69). Los trabajos de investigación buscan un aporte con la sociedad, con su salud, para de esta manera mejorar la calidad de vida de la población. Al tratarse de enfermedades crónicas, cuyo diagnóstico precoz y tratamiento oportuno son la clave fundamental.

La Comisión Nacional de Bioética en Salud (CNBS) es una entidad que permite diseñar trabajos de investigación de esta manera vela la bioética en la salud mediante el consentimiento informado (70). Cabe recalcar que este proyecto es retrospectivo, por lo cual no se necesita el consentimiento informado.

Aspectos legales

El presente trabajo de investigación es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo por lo que se debe llevar a cabo la recolección de datos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo para lo cual se envió la respectiva solicitud al Ing. Ronnie Luzurraga, coordinador general de investigación (Anexo 2). Después del proceso respectivo se obtuvo una respuesta satisfactoria (Anexo 3).

Recursos

Humanos: Tutor y estudiante

Materiales: computadora portátil, plumas, Resma de hojas, cuaderno, tintas para impresora.

Presupuesto y cronograma

Presupuesto

Materiales	Valor
Computadora portátil	\$400
Bolígrafos	\$2.00
Hojas	\$8.00
Cuaderno	\$4.75

Tintas para impresora	\$40
Total	\$454.75

Cronograma

	2018									2019	
Actividades	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene.	Sept.
Elaboración de la ficha técnica											
Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis											
Elaboración de Anteproyecto											
Elaboración de marco teórico											
Entrega del Primer Borrador											
Aprobación y exposición del Anteproyecto											
Recolección de datos											
Procesamiento de Datos											
Análisis de resultados											
Conclusión de borrador final											
Entrega de borrador final											
Sustentación de tesis											

CAPITULO IV

RESULTADO Y ANALISIS

Los datos recolectados se organizaron y tabularon en Microsoft Excel 2013 para su posterior análisis usando estadística descriptiva. Las variables cualitativas se describen en frecuencias y porcentajes. Los resultados pertinentes se presentan en gráficos y tablas.

Resultados

El universo estuvo conformado por 223112 pacientes atendidos durante el periodo de enero del 2017 a enero del 2018 en el Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal atendidos durante ese periodo y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron 126, que corresponden al 0,005% de los pacientes.

El 60% de los pacientes corresponden al sexo femenino y el 40% al sexo masculino (Gráfico 1).

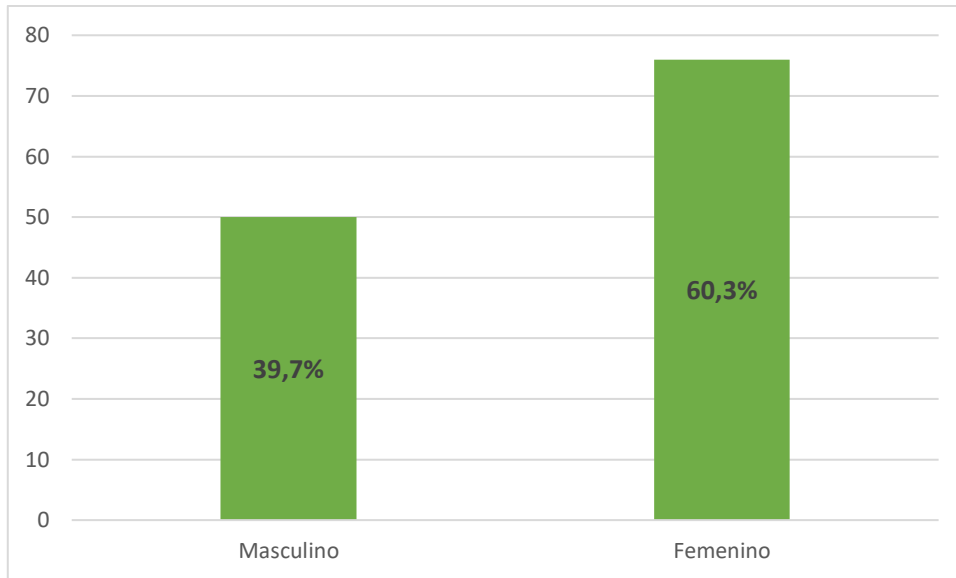


Gráfico 1. Frecuencia y porcentaje de los pacientes seleccionados según el sexo

Fuente: Departamento de Estadística, Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Autora

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de los pacientes seleccionados de acuerdo al grupo etario

n = 126		Frecuencia	Porcentaje
Grupo etario	< 20	7	5,6
	21 - 30	18	14,3
	31 - 40	31	24,6
	41 - 50	20	15,9
	51 - 60	29	23,0
	> 60	21	16,7

La edad promedio de los pacientes seleccionados fue $44,85 \pm 15,29$ años de edad. Se puede observar una distribución bimodal, en la cual se presenta la EII con mayor frecuencia en la cuarta década de vida (25%) y luego en la sexta década (23%), siendo infrecuente en pacientes menores de 20 años (Tabla 1).

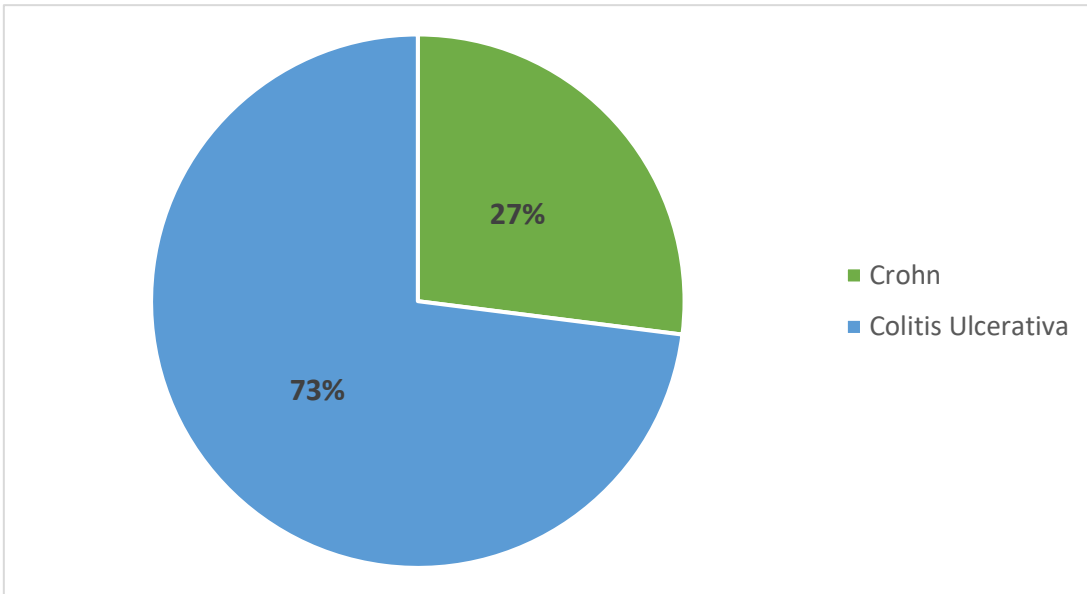


Gráfico 2. Porcentaje de los pacientes seleccionados según el tipo de EII

Fuente: Departamento de Estadística, Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Autora

De acuerdo al tipo de EII, 34 pacientes (27%) fueron diagnosticados con Enfermedad de Crohn, en contraste con 92 pacientes (73%) diagnosticados con Colitis Ulcerativa (Gráfico 2).

En cuanto a la prevalencia de colelitiasis, se encontró un paciente de sexo femenino con diagnóstico de EII y colelitiasis (0,79%).

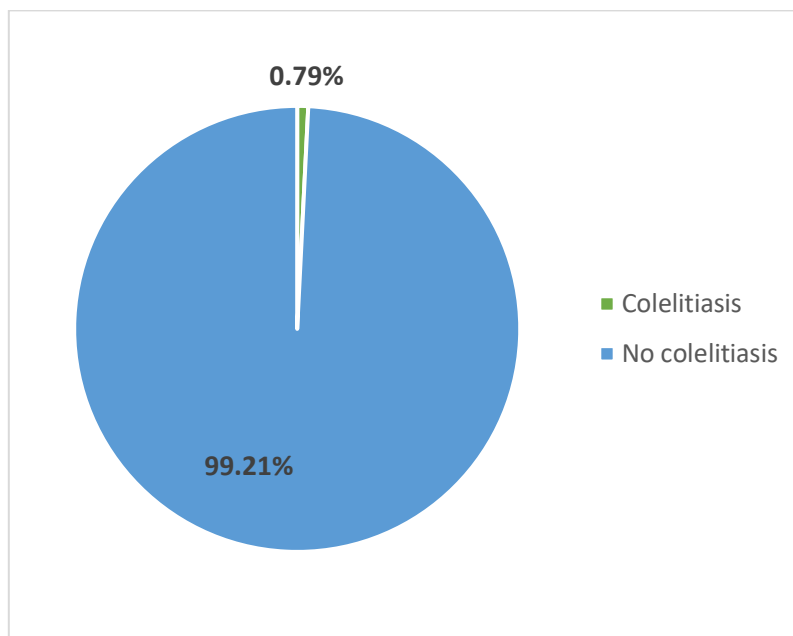


Gráfico 3. Porcentaje de los pacientes seleccionados con colelitiasis

Fuente: Departamento de Estadística, Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Autora

DISCUSION

Este estudio presentó las características clínicas de pacientes con diagnóstico de EII en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil. Al realizar el análisis estadístico se pudo obtener diversos datos.

El tipo de EII con mayor predominancia fue la CU al igual que en diversos estudios de investigación que han obtenido la misma tendencia (20). El sexo que tuvo mayor frecuencia en la CU, fue el sexo femenino; mientras que la EC se observó más en hombres, datos que no concuerdan con estudios realizados en Asturias, España (70).

Existe mucha variabilidad si se analizan diversos estudios, por ende establecer datos estadísticos en nuestro país, contribuiría de manera significativa a la estadística autóctona.

La colelitiasis es una condición médica con una alta frecuencia a nivel mundial. La misma que depende de diversos factores, entre ellos los demográficos. Su prevalencia en Asia y África es 3-10% (9).

La asociación entre colelitiasis y EII, específicamente con EC varía del 13-34% según diversos estudios (9) mientras que en el presente estudio la prevalencia es de 0.75%, que equivale a un paciente.

Encontrándose dicha paciente con las siguientes características: sexo femenino, de 41 años de edad, con antecedente patológico personal de diabetes mellitus tipo 2, no refiere antecedentes quirúrgicos. La colelitiasis fue confirmada por medio de ecografía abdominal. Con esta descripción se cumplen los dos primeros objetivos específicos.

De acuerdo a la historia clínica de la paciente, el periodo que transcurrió entre la aparición de colelitiasis y el diagnóstico de EII, fue de un mes 12 días. El diagnóstico preciso de EII es un punto importante en la práctica clínica, debido a las diversas complicaciones que se pueden desencadenar.

Solamente una historia clínica, se considera insuficiente en el diagnóstico de estas patologías, por ende, el diagnóstico definitivo solamente se puede dar por el resultado de la asociación clínica y la colonoscopia, procedimiento que se realiza en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo (12).

En diversos estudios mencionados anteriormente, la prevalencia de enfermedad biliar (colelitiasis específicamente) va desde el 13% a 34%. En este estudio no hubo casos de pacientes con EII y antecedente de rastreo ecográfico en busca de litiasis biliar, mas bien se indicó que la enfermedad biliar estaba presente por el antecedente de colecistectomía al momento del estudio, como fue el único caso se encontró.

Actualmente no existe indicación alguna para la realización de ecografía abdominal superior como tamizaje para enfermedad hepato- biliar en los pacientes con diagnóstico de EII, es decir, no se busca enfermedad litiásica biliar en pacientes con EII y que estén asintomáticos para enfermedad biliar. En otros estudios como el de Fraquelli *et al*, la prevalencia de la enfermedad litiásica biliar asintomática en pacientes con diagnóstico de EII fue incluso mayor que la reportada a nivel mundial (72)

CAPITULO V

CONCLUSIONES

Se determinó la prevalencia de colelitiasis en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de enero del 2017 a enero del 2018 la cual fue de 0,005%.

- Las principales características de los pacientes con EII fueron de sexo femenino y entre la tercera y cuarta década de vida.
- Más del 50% de los pacientes con EII fueron clasificados como colitis ulcerativa.
- La colelitiasis tuvo una prevalencia baja en los pacientes seleccionados.
- Debido a la presencia de un solo caso, solo se logró determinar un ejemplo del periodo de aparición de la colelitiasis en pacientes con EII.

CAPÍTULO VI

RECOMENDACIONES

Una limitante importante del presente trabajo de investigación fueron los pocos estudios relacionados a la asociación de estas patologías, aquí en Ecuador. El escoger el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, contribuyó de manera significativa ya que el área de Gastroenterología se encuentra mejor capacitada para el diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Pero también al ser un estudio retrospectivo con una población pequeña no permite generalizar los hallazgos encontrados.

Se recomienda para futuros proyectos, realizar esta investigación con el objetivo de obtener una prevalencia en todo el Ecuador (estudios multicéntricos). Tener este dato contribuiría de manera significativa para obtener una tendencia acerca de la asociación entre colelitiasis y Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Y si en años posteriores su prevalencia aumenta, comparar los estudios realizados.

Existen diversas patologías asociadas a Enfermedad Inflamatoria Intestinal, se recomienda que para futuros proyectos de investigación se analicen también datos nefrológicos, ya que durante la investigación se

encontraron con mayor frecuencia patologías renales tales como; Insuficiencia renal y cálculos renales, en comparación a la coledocitis. Se debería asociar la gastroenterología con la nefrología para realizar un estudio más amplio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* Baltim Md. mayo de 2007;45(5):1267-74.
2. El-Serag H, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, et al. Risk of Hepatobiliary and Pancreatic Cancers Following Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* Baltim Md. enero de 2009;49(1):116-23.
3. Chen C-H, Lin C-L, Kao C-H. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 14 de 2018;15(3).
4. Katsanos, Papadakis. Inflammatory Bowel Disease: Updates on Molecular Targets for Biologics. *GutLiver*. 2017;11(4):455-63.
5. Meyer A, Treton X. Colitis ulcerosa. *EMC - Tratado Med*. 2018;22(1):1-8.
6. Ferré MPB, Boscá-Watts MM, Pérez MM. Enfermedad de Crohn. *Med Clínica*. 2018;151(1):26-33.
7. Ko JK, Auyeung KK. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Curr Pharm Des*. 2014;20(7):1082-96.
8. Gallstones. Mayo Clinic [Internet]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gallstones/symptoms-causes/syc-20354214>
9. Njeze GE. Gallstones. *Niger J Surg Off Publ Niger Surg Res Soc*. diciembre de 2013;19(2):49-55.

10. Bass G, Gilani SNS, Walsh TN. Validating the 5Fs mnemonic for cholelithiasis: time to include family history. *Postgrad Med J*. noviembre de 2013;89(1057):638-41.
11. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. abril de 2013;45(4):269-76.
12. Ha JH, Park YS, Seon CS, Son BK, Ahn SB, Jo YK, et al. Increased Risk of Asymptomatic Gallstones in Patients With Ulcerative Colitis. *Intest Res*. abril de 2015;13(2):122-7.
13. Abraham S, Rivero HG, Erlikh IV, Griffith LF, Kondamudi VK. Surgical and nonsurgical management of gallstones. *Am Fam Physician*. 15 de mayo de 2014;89(10):795-802.
14. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol WJG*. 7 de enero de 2014;20(1):91-9.
15. Fagagnini S, Heinrich H, Rossel J-B, Biedermann L, Frei P, Zeitz J, et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS ONE*. 12 de octubre de 2017;12(10).
16. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013;5:237-47.
17. M'Koma AE. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33-47.
18. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud 2013-2017 [Internet]. Disponible en: [https://www.ucuenca.edu.ec/images/facu_medicina/Investigacion/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017%20\(1\).pdf](https://www.ucuenca.edu.ec/images/facu_medicina/Investigacion/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017%20(1).pdf)
19. Peppercorn M, Cheifetz A. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 9 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-risk-factors-in-inflammatory-bowel-disease?search=inflammatory%20bowel&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
20. 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*. 1 de enero de 2012;142(1):46-54.e42.
21. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 1 de mayo de 2013;7(4):322-37.

22. 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*. 23 de 2018;390(10114):2769-78.
23. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. junio de 2017;15(6):857-63.
24. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. diciembre de 2012;61(12):1686-92.
25. Fagagnini S, Heinrich H, Rossel J-B, Biedermann L, Frei P, Zeitz J, et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *Green J*, editor. *PLOS ONE*. 12 de octubre de 2017;12(10):e0185193.
26. Chen CY, Lu CL, Huang YS, Tam TN, Chao Y, Chang FY, et al. Age is one of the risk factors in developing gallstone disease in Taiwan. *Age Ageing*. julio de 1998;27(4):437-41.
27. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. febrero de 1991;100(2):350-8.
28. Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. junio de 2014;28(3):363-72.
29. Acheson ED. The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in United States veterans with particular reference to the Jewish religion. *Gut*. diciembre de 1960;1:291-3.
30. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. enero de 1991;100(1):143-9.
31. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*. abril de 2001;120(5):1093-9.
32. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *Am J Gastroenterol*. septiembre de 2012;107(9):1399-406.
33. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. julio de 2001;96(7):2113-6.

34. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis.* febrero de 2005;11(2):154-63.
35. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* noviembre de 2013;145(5):970-7.
36. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 2007;102(9):2016-25.
37. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ.* 14 de noviembre de 2013;347:f6633.
38. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis.* mayo de 2015;21(5):1063-71.
39. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol.* abril de 2013;108(4):575-82.
40. Blain A, Cattan S, Beaugier L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr Edinb Scotl.* febrero de 2002;21(1):51-7.
41. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* octubre de 2011;17(10):2162-8.
42. Porter CK, Cash BD, Pimentel M, Akinseye A, Riddle MS. Risk of inflammatory bowel disease following a diagnosis of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 28 de mayo de 2012;12:55.
43. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology.* agosto de 2009;137(2):495-501.
44. Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho K-L. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol.* 15 de abril de 2012;175(8):775-84.

45. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho K-L, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* noviembre de 2014;109(11):1728-38.
46. 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.* diciembre de 2011;106(12):2133-42.
47. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, Larson JJ, Lahr BD, Murray JA. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol.* diciembre de 2014;150(12):1322-6.
48. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* abril de 2013;133(4):907-12.
49. Etminan M, Bird ST, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol.* febrero de 2013;149(2):216-20.
50. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 6 de marzo de 2012;156(5):350-9.
51. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* septiembre de 2008;103(9):2394-400.
52. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology.* noviembre de 2012;143(5):1199-206.
53. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol.* diciembre de 2010;45(12):1464-71.
54. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* noviembre de 2008;103(11):2925-31.
55. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* enero de 2007;102(1):122-31.

56. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* octubre de 2013;19(11):2440-3.
57. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* noviembre de 2014;12(11):1879-86.
58. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Off Pract.* diciembre de 2017;44(4):673-92.
59. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert M-A, Quervain E, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut.* abril de 2013;62(4):531-9.
60. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 de marzo de 2016;14(3):348-354.e17.
61. Kratzer W, Haenle MM, Mason RA, von Tirpitz C, Kaechele V. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 21 de octubre de 2005;11(39):6170-5.
62. Peng Y-C, Lin C-L, Sung F-C. The association between cholecystectomy and colorectal neoplasm in inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study. Green J, editor. *PLOS ONE.* 26 de mayo de 2017;12(5):e0177745.
63. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* septiembre de 2010;16(9):1598-619.
64. Gizard E, Ford AC, Bronowicki J-P, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* julio de 2014;40(1):3-15.
65. Lin J, Shen B, Lee H-J, Goldblum JR. Histopathological characterization of cholecystectomy specimens in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* octubre de 2012;6(9):895-9.
66. Andoh A, Endo Y, Kushima R, Hata K, Tsujikawa T, Sasaki M, et al. A case of Crohn's disease involving the gallbladder. *World J Gastroenterol WJG.* 14 de febrero de 2006;12(6):977-8.
67. Chen C-H, Lin C-L, Kao C-H. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. marzo de 2018 [citado 9 de enero de 2019];15(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877058/>

68. Ha JH, Park YS, Seon CS, Son BK, Ahn SB, Jo YK, et al. Increased Risk of Asymptomatic Gallstones in Patients With Ulcerative Colitis. *Intest Res.* abril de 2015;13(2):122-7.
69. Asamblea Nacional de la Republica del Ecuador. Código Organico de Salud [Internet]. 2016 may p. 1-172. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/11/RD_248332rivas_248332_355600.pdf
70. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional de Bioética en Salud. Comisión Nacional de Bioética en Salud (CNBS) [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/comision-nacional-de-bioetica-en-salud-cnbs/>
71. Cosme Andres Avecillas Fuentes JDMC. Prevalencia de enterocolitis necrotizante en recién nacidos del Hospital de especialidades Dr. Abel Gilbert Ponton. Enero de 2015-Diciembre de 2015. [Guayaquil]: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2016.
72. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, Cesana BM, Pometta R, Colli A, et al. Gallstone Disease and Related Risk Factors in Patients With Crohn Disease: Analysis of 330 Consecutive Cases. *Arch Intern Med.* 8 de octubre de 2001;161(18):2201-4.