

Autor: **Juan E. Naves**

Título: "**Colitis Ulcerosa con afectación periapendicular. Estudio de casos y controles**".

Directores del trabajo:

Dr. Eugeni Domènech i Morral

Dr. Eduard Cabré

Servicio de Aparato Digestivo.

Departamento de Medicina.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Universitat Autònoma de Barcelona, 2010.

Trabajo de investigación, convocatoria de septiembre.

## **Índice**

	Página
Certificados de los directores	3
Resumen	6
Introducción	
Generalidades de la colitis ulcerosa	7
Patogenia de la colitis ulcerosa	9
Diagnóstico de la colitis ulcerosa	10
Características fenotípicas y pronóstico	10
Tratamiento de la colitis ulcerosa	14
Colitis ulcerosa y apéndice cecal	17
Objetivos	18
Material y métodos	
Pacientes	18
Definiciones	19
Variables evaluadas	20
Análisis estadístico	20
Resultados	21
Discusión	25
Conclusión	30
Bibliografía	31

EUGENI DOMÈNECH i MORRAL, Cap de Secció de Gastroenterologia i tutor de residents del servei d'Àparell Digestiu de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Colitis Ulcerosa con afectación periapendicular. Estudio de casos y controles**" ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Juan Enrique Naves**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de **setembre**.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eugeni Domènech i Morral', written in a cursive style.

Barcelona, trenta-un d'agost de dos mil deu.



EDUARD CABRÉ i GELADA, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i metge adjunt del servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Colitis Ulcerosa con afectación periapendicular. Estudio de casos y controles**" ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Juan Enrique Naves**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de **setembre**.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'E. Cabré', written in a cursive style.

Barcelona, trenta-un d'agost de dos mil deu.

## **Resumen**

La colitis ulcerosa (CU) se caracteriza por una afectación continua de la mucosa rectal en sentido proximal hacia otras zonas del colon. Se ha descrito la posibilidad de formas de CU con afectación parcheada distal y periapendicular (CU-PA).

**Objetivos:** evaluar la prevalencia de la CU-PA, y comparar sus características clínicas, terapéuticas y evolutivas.

**Métodos:** se identificaron 14 pacientes con CU-PA que se compararon en términos de evolución clínica con 25 pacientes con CU distal sin afectación periapendicular apareados por extensión inicial, año y edad al diagnóstico, y hábito tabáquico.

**Resultados:** Se halló una mayor frecuencia de CU-PA en hombres ( $p=0,047$ ), sin diferencias en el curso clínico evolutivo. El tipo de tratamiento instaurado (tópico o sistémico) no parece influir en el curso posterior de estas formas de la enfermedad.

## **Introducción**

### **Generalidades de la colitis ulcerosa**

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal de patogenia poco conocida que afecta al colon. Se caracteriza por una afectación inflamatoria continua de la mucosa que asciende en sentido proximal desde el recto hacia otras áreas del colon sin áreas de mucosa interlesional sana. La incidencia y la prevalencia de la CU varían según la localización geográfica y las características étnicas. En Europa, la incidencia varía entre 1,5 a 20,3 casos por 100.000 habitantes/año, con una prevalencia de 21 a 243 casos cada 100.000 habitantes, habiendo desaparecido prácticamente las diferencias históricas que existían entre norte y sur de Europa <sup>1 - 2 - 3</sup>. La predisposición genética a padecer la enfermedad es manifiesta dada la variación étnica existente en la incidencia de esta enfermedad, siendo especialmente susceptible la población judía, con menor incidencia de la enfermedad en países asiáticos en comparación con occidente. Se ha constatado que la enfermedad es más frecuente en países industrializados y, dentro de una misma población, se da con mayor frecuencia en la población urbana en comparación a la población rural. Los estudios efectuados en población emigrante desplazada a regiones geográficas de alto riesgo de CU han demostrado un aumento en la incidencia de CU al compararlo con los mismos grupos étnicos cuando viven en sus países de origen. Todos estos datos apoyan la idea de que existen también factores ambientales que influyen en el desarrollo de esta enfermedad. La CU puede aparecer a cualquier edad, aunque es infrecuente su diagnóstico antes de los 5 años y después de los 75

años. La incidencia máxima de CU tiene lugar entre la segunda y la tercera décadas de la vida, existiendo un segundo pico de incidencia menor entre los 60 y 70 años de edad. La mayoría de estudios realizados hasta la fecha no han demostrado diferencias entre ambos sexos.

El síntoma característico de esta enfermedad es la diarrea con sangre, asociado a síntomas rectales (esputos rectales, tenesmo rectal, urgencia e incontinencia deposicional). Algunos pacientes manifiestan dolor abdominal que suele ceder con la deposición. Las formas más extensas de la enfermedad pueden cursar con afectación sistémica en forma de fiebre, anorexia, pérdida de peso, anemia, y elevación de reactantes de fase aguda. Siempre debe indagarse sobre la presencia de manifestaciones extraintestinales que pueden asociarse a esta enfermedad (articulares, cutáneas y oculares entre las más habituales) y que pueden incluso preceder al diagnóstico de la misma. El inicio de los síntomas suele ser lento e insidioso, generalmente presentes semanas o meses antes de que el paciente solicite atención médica. La mayoría de los pacientes con CU (80%) muestran una evolución caracterizada por reactivaciones intermitentes entremezcladas con períodos variables de remisión. Algunos factores ambientales pueden influir en el curso evolutivo de la enfermedad induciendo recaídas, como algunas infecciones por gérmenes enteropatógenos, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y algunos antibióticos, el tabaco, la estacionalidad y el estrés, entre otros.



## Patogenia de la CU

La etiología de la CU es actualmente desconocida, pero es probable que el desarrollo de esta enfermedad dependa de múltiples factores. El paradigma que se sostiene actualmente implica la interacción de tres elementos fundamentales: la susceptibilidad genética, la inmunidad del huésped y factores ambientales. Entre los factores ambientales involucrados destaca el tabaquismo, existiendo diferentes estudios que demuestran que el tabaco tiene un efecto protector en la CU <sup>4-5</sup>. Otros factores ambientales que podrían influir en la aparición o en el curso evolutivo de esta enfermedad son la microbiota intestinal, algunos fármacos (anticonceptivos, AINEs) y la apendicectomía, existiendo evidencia controvertida respecto a la importancia que pueden tener cada uno de estos factores en el desarrollo y evolución de la CU. Hoy disponemos de suficiente evidencia científica para apoyar el papel de los factores genéticos en la CU, existiendo un riesgo 10 a 15 veces superior de padecer la enfermedad en familiares de primer grado de pacientes afectados, en comparación con la población general <sup>6</sup>. El papel del sistema inmune en el desarrollo de esta enfermedad parece fundamental. En circunstancias normales, el estado fisiológico del intestino es una inflamación de grado bajo pero constante como respuesta a diversos estímulos ambientales (luminales) como son los productos bacterianos o factores endógenos. Las brechas en este sistema inmunitario de la mucosa que se encuentra en equilibrio conducen a una inflamación mucosa descontrolada y crónica típica de esta enfermedad. Resumiendo, podríamos decir que la CU se manifiesta en individuos genéticamente predispuestos, en los que antígenos aún no identificados (pero probablemente en relación a la propia microbiota del colon) desencadenarían

una respuesta inmunológica descontrolada, que llevaría a una inflamación y a un daño tisular persistente <sup>7</sup>.

### Diagnóstico de la CU

El diagnóstico de la CU no es sencillo, ya que no existe ningún hallazgo patognomónico en esta enfermedad, siendo necesario excluir otras causas que puedan producir una sintomatología similar (infecciones, colitis isquémica, radioterapia, fármacos). Para ello deberemos recurrir a la ayuda de diferentes procedimientos complementarios (pruebas de laboratorio, coprocultivos, estudio parasitológico, pruebas de imágenes, endoscopia) que junto con una buena anamnesis y examen físico nos facilitarán el correcto diagnóstico diferencial. El diagnóstico final de la CU se basa en los datos clínicos, endoscópicos (aspecto macroscópico de la mucosa) e histológicos, reunidos en los llamados criterios clásicos de Lennard-Jones <sup>8</sup>.

### Características fenotípicas y pronóstico de la CU

Desde un punto de vista fenotípico, la CU presenta dos características que determinarán en gran medida el tratamiento a instaurar y el pronóstico a corto y largo plazo: la extensión de la enfermedad y la gravedad de cada brote.

La *extensión* se refiere a la longitud del segmento de mucosa cólica que, en continuidad desde el margen anal, se halla macroscópicamente afecto. Desde un punto de vista meramente práctico, la CU puede agruparse según su extensión en 3 formas tal como se consensuó en la reciente clasificación de Montreal (Tabla 1) <sup>9</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación de Montreal para la extensión de la CU

<b>E1</b> Proctitis ulcerosa	Afectación limitada al recto (el límite superior de la afectación no supera la unión rectosigmoidea).
<b>E2</b> Colitis distal	Afectación limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico).
<b>E3</b> Colitis extensa	Afectación que se extiende más allá del ángulo esplénico.

La *proctitis* limita la afectación a la ampolla rectal, se caracteriza por presentar clínica rectal (urgencia, tenesmo, incontinenencia) con poca o nula repercusión sistémica (fiebre, pérdida de peso, anemia, elevación de reactantes de fase aguda). Su manejo terapéutico suele limitarse a aminosalicilatos o esteroides administrados por vía rectal (tópica) en forma de supositorios o enemas de espuma o gel. La CU *distal*, también llamada “izquierda”, es aquella que afecta más allá de la ampolla rectal sin sobrepasar el ángulo esplénico del colon. Por último, la CU *extensa*, que incluye a la anteriormente llamada “pancolitis” o colitis universal –referida a la afectación de todo el colon-, incluye todas las formas cuya afectación sobrepasa el ángulo esplénico; siempre requieren

tratamiento sistémico (oral o parenteral) y son las que con mayor frecuencia presentan repercusión sistémica. La extensión no es una característica estable en la evolución de la CU. En este sentido no es infrecuente, en pacientes con CU distal o extensa bajo tratamiento médico que presenten brotes de actividad en un segmento más limitado que previamente. Asimismo, existe la posibilidad de que formas inicialmente distales de CU (proctitis y colitis izquierda) progresen hacia formas extensas, estimándose este riesgo en aproximadamente un 10-30% en 10 años tras el diagnóstico <sup>10</sup>. En un estudio reciente realizado en nuestro medio y cuyo objetivo era identificar los factores predictivos de progresión proximal en pacientes con CU distal, se encontraron como variables independientes relacionadas con un mayor riesgo de progresión, la presencia al diagnóstico de colangitis esclerosante y la menor edad al diagnóstico <sup>11</sup>.

Característicamente, la CU cursa clínicamente en forma de *brotes* de actividad inflamatoria en los que se reactiva el proceso inflamatorio de la mucosa cólica dando lugar a los síntomas anteriormente mencionados; estos brotes se alternan (ya sea de forma espontánea o, más frecuentemente, tras tratamiento médico adecuado) con períodos de *remisión* en los que el paciente permanece asintomático y sin alteraciones macroscópicas en la mucosa. Para valorar el grado de actividad de la CU se han elaborado diferentes índices, que pueden incluir variables clínicas (fundamentalmente número de deposiciones, presencia de rectorragia, dolor abdominal, estado general, y constantes vitales), biológicas (reactantes de fase aguda, hemoglobina, albúmina) y endoscópicas (friabilidad, úlceras). Uno de los más recientemente propuestos es el incluido en la clasificación de Montreal, que se basa en los criterios del

clásico índice de Truelove-Witts y que clasifica a los brotes en leves, moderados o graves en base a sencillas variables (Tabla 2). Una de las desventajas de este tipo de índices es que no tienen en cuenta la extensión de la enfermedad ni el impacto de la afectación/sintomatología rectal.

**Tabla 2. Clasificación de Montreal para la actividad de la CU**

<b>S1</b> Colitis en remisión	No hay síntomas de la enfermedad
<b>S1</b> Colitis leve	Menos de 4 deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia, ni aumento de VSG.
<b>S2</b> Colitis moderada	Criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afectación sistémica leves.
<b>S3</b> Colitis grave	Más de 6 deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y > de VSG, con afectación sistémica.

Dado que la esperanza de vida de los pacientes con CU es similar a la de la población general, podríamos afirmar que el pronóstico de la CU debe evaluarse en base a la probabilidad de requerir proctocolectomía. En este sentido, se ha demostrado que existe una mayor probabilidad de requerir colectomía en los pacientes con formas extensas de CU <sup>12</sup>, debiéndose esto a la mayor probabilidad de presentar brotes de actividad grave y de un mayor riesgo de desarrollar displasia o cáncer colorectal durante el seguimiento,

mientras que esto ocurre de forma excepcional en pacientes con formas de CU limitada al recto.

### Tratamiento de la colitis ulcerosa

Tanto la extensión como la gravedad de la CU deben tenerse en cuenta a la hora de instaurar el tratamiento. El objetivo principal es poder alcanzar la remisión clínica y mantenerla, con la máxima seguridad posible e intentando mejorar la calidad de vida del paciente. La extensión de la CU condicionará la necesidad de administrar tratamiento oral y/o tópico. Los brotes leves o moderados de CU distal pueden abordarse por vía oral o por vía tópica, mientras que cuando la colitis es extensa, aún cuando los brotes sean leves o moderados, se requerirá de tratamiento por vía oral para obtener buenos resultados, teniendo presente que en muchos casos, será necesario combinarlo con tratamiento tópico para mejorar los síntomas rectales. Disponemos actualmente de gran variedad de fármacos administrables por vía tópica para tratar esta enfermedad, entre los que destacan los aminosalicilatos (5-ASA) (mesalazina) que han demostrado ser de utilidad en la inducción de la remisión de la enfermedad, como así también en el mantenimiento de la remisión<sup>13 - 14</sup>. Existen diferentes formas de dispensación de estos fármacos, los supositorios se utilizan cuando la CU afecta los primeros 15cm desde margen anal, la espuma puede alcanzar 40cm desde margen anal, mientras que con el enema líquido o con el gel se puede llegar incluso hasta ángulo esplénico. Otra alternativa tópica para el tratamiento de la CU son los corticoesteroides, que también han demostrado su utilidad en la inducción de la

remisión de brotes leves y moderados de CU. Lamentablemente estos fármacos son poca eficaces para el mantenimiento de la remisión.

Dentro de las opciones de tratamiento oral y/o sistémico en la CU se encuentran los 5-ASA orales (fundamentalmente, salazopirina y mesalazina). Numerosos estudios han demostrado su eficacia para el tratamiento del brote leve o moderado, constituyendo asimismo el fármaco más utilizado para mantener la remisión de esta enfermedad <sup>15 - 16 - 17 - 18</sup>. Cuando con 5-ASA no se consigue un correcto control del brote, se recurre generalmente a los corticoesteroides sistémicos ya sea por vía oral o endovenosa, con una eficacia indiscutible en la inducción de la remisión de esta enfermedad <sup>19</sup>, pero que deben evitarse como terapia de mantenimiento, ya que no modifican la historia natural de la enfermedad y se asocian con la aparición de efectos adversos graves cuando son utilizados por períodos de tiempo prolongados. Recientemente se han introducido en el mercado algunos corticoesteroides sintéticos de administración oral pero con un importante fenómeno de primer paso hepático, por lo que su acción podría considerarse como “tópica” (esencialmente el dipropionato de beclometasona a nivel de colon y la budesonida a nivel de íleon terminal), lo que reduce de forma notable la tasa de efectos adversos pero a costa de una reducción también en su potencia y eficacia clínica.

Alrededor del 20-30% de los brotes moderados o graves de CU no responden a esteroides sistémicos. En estas circunstancias, la ciclosporina endovenosa ha demostrado evitar la colectomía en más del 60% de los casos <sup>20 - 21 - 22</sup>. Datos más recientes demuestran que las terapias con fármacos biológicos como los

anti-TNF (infliximab) tiene utilidad para el tratamiento de la CU tanto para la inducción de la remisión como para su mantenimiento, existiendo además cierta evidencia de su eficacia en caso de corticorefractariedad o corticodependencia <sup>23 - 24</sup>. Finalmente, la colectomía sigue siendo la última alternativa en pacientes no respondedores o con contraindicación/intolerancia a los fármacos anteriormente mencionados. Si bien debe considerarse teóricamente como “curativa”, las secuelas funcionales (en caso de optarse por un reservorio ileoanal), psicológicas (especialmente cuando se opta por la ileostomía definitiva), de la cirugía hacen que diste mucho de ser un tratamiento ideal y propicia su rechazo en los pacientes (la mayoría de ellos jóvenes). Por este motivo, la cirugía está relegada al tratamiento de brotes graves refractarios al tratamiento médico, ante aparición de complicaciones (megacolon tóxico, hemorragia masiva, perforación), o bien en caso de hallazgo de displasia o cáncer colorrectal en los programas de vigilancia.

En los pacientes en los que se haya alcanzado la remisión de la enfermedad mediante tratamiento médico, es necesario un tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas. Disponemos para ello de diferentes opciones que se aplicarán según las características de la enfermedad de cada paciente. En aquellos pacientes en los que se ha obtenido la remisión del brote previo con 5-ASA o corticoesteroides, se utilizarán 5-ASA oral o tópico (dependiendo de la extensión) para el mantenimiento. Sólo en pacientes que desarrollen corticodependencia (recaída de los síntomas al disminuir o retirar los corticoesteroides sistémicos) o tras inducción con ciclosporina o infliximab, debe introducirse el tratamiento de mantenimiento con tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) <sup>25</sup>. Infliximab también puede utilizarse como terapia de



mantenimiento en las mismas indicaciones o en caso de falta de respuesta o intolerancia a tiopurinas.

### Colitis ulcerosa y apéndice cecal

Desde hace años se ha intentado vincular el apéndice cecal en la patogenia y evolución clínica de la CU. Algunos estudios sugieren que la apendicectomía disminuye el riesgo de desarrollar CU <sup>26 - 27 - 28 - 29</sup>, e incluso algunos de estos estudios han sugerido que pacientes con CU sometidos a apendicectomía presentan una mejoría de la actividad clínica, alcanzándose en algunos casos la resolución completa de los síntomas <sup>30</sup>.

Hace algunas décadas se describió una variante de CU poco frecuente, que puede acontecer en pacientes con CU distal y/o proctitis ulcerosa que tienen, además de la afectación distal, una afectación macroscópica alrededor del orificio apéndice (CU-PA), con un amplio segmento (que incluye, como mínimo, el colon ascendente y el transversal) de mucosa interlesional sana. Existe en la literatura la comunicación de algún caso de “apendicitis ulcerosa” en pacientes con CU <sup>31</sup>, y desde entonces se han publicado algunos estudios con este tipo de afectación. Sin embargo no está bien establecido hasta el momento como se comportan estas formas de presentación, ni que relevancia tiene este hallazgo en el pronóstico de la enfermedad. Es importante destacar que en la clasificación de Montreal (Tabla 1) no se hace mención alguna a las formas de CU con afectación periapéndice. Por tanto, no disponemos de datos que nos orienten sobre si debemos considerar a estas formas de CU como formas distales o extensas y, consecuentemente cuál es la mejor estrategia terapéutica (oral, tópica o combinada), cuál debe ser el programa de

cribado de displasia/cáncer colorrectal y cuál es el pronóstico de estos pacientes.

## **Objetivos**

- 1) Evaluar la prevalencia de CU-PA en nuestro medio.
- 2) Evaluar las características epidemiológicas, requerimientos terapéuticos y la evolución clínica de los pacientes con CU-PA en comparación a pacientes con CU distal sin evidencia macroscópica de afectación periapendicular.
- 3) Evaluar, en pacientes con CU-PA, el efecto de la vía de tratamiento sobre la evolución clínica posterior.

## **Material y métodos**

### **Pacientes**

Se identificaron todos los pacientes con CU distal y afectación periapendicular (CU-PA) diagnosticados y/o tratados en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP) de Badalona. Para ello se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de Aparato Digestivo del HUGTiP. Cada paciente del grupo a estudio, se apareó por año de diagnóstico, extensión de la CU al diagnóstico (rectal o distal), hábito tabáquico y edad al diagnóstico, con 2 pacientes afectados de CU distal pero sin afectación periapendicular (grupo control). De todos ellos se revisaron las historias clínicas de forma detallada.

#### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes con CU diagnosticada por los criterios clásicos de Lennard-Jones.
- Pacientes con CU que no se extiende más allá del ángulo esplénico al momento del diagnóstico.
- Al menos una colonoscopia completa (hasta ciego) al diagnóstico o durante el seguimiento.
- Afectación macroscópica (endoscópica) a nivel periapendicular en algún momento del seguimiento (solo en pacientes del grupo de casos).

#### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con CU extensa.
- Pacientes apendicectomizados.

#### Definiciones

- *Colitis ulcerosa distal con afectación periapendicular:* pacientes con cambios macroscópicos típicos (endoscópicos) de CU que no sobrepasa ángulo esplénico, con resto de mucosa hasta ciego respetada (sin lesiones macroscópicas) y con presencia a nivel periapendicular de los mismos cambios macroscópicos de CU visualizados en el extremo distal.
- *Progresión proximal:* aumento de la máxima extensión del compromiso mucoso de la CU constatada en cualquier momento evolutivo de la enfermedad y que, en muchos casos, conlleva el cambio en la categoría de la clasificación de extensión de Montreal. (Ej de E2 a E3).

### Variables evaluadas

Fueron evaluadas variables epidemiológicas y clínicas de ambos grupos de pacientes. Entre las *variables epidemiológicas* se registraron, el sexo, la edad, los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, la presencia o ausencia de manifestaciones extraintestinales y el hábito tabáquico al diagnóstico. Dentro de las *variables clínicas* se registraron aquellas relacionadas con la forma de presentación como la edad al diagnóstico, la fecha de la primera colonoscopia completa, la extensión de la CU al diagnóstico, la presencia o ausencia de afectación periapendicular al diagnóstico, o la gravedad del primer brote (según índices de actividad habituales); también se registraron variables relacionadas con los requerimientos terapéuticos tanto al diagnóstico (5-ASA, corticoesteroides, inmunomoduladores o tratamientos tópicos) como de tratamiento de mantenimiento inicial (5-ASA o inmunomoduladores) y su vía de administración (oral, tópico o combinado) y la necesidad de tratamientos inmunosupresores o cirugía en la evolución. En relación a la *evolución* de la CU, se registró la progresión proximal, el desarrollo de displasia y el cambio de diagnóstico a enfermedad de Crohn. Por último, se registraron el tiempo de seguimiento y el número de colonoscopias durante este período.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan en números absolutos o mediana (límites). La comparación entre los grupos a estudio (CU-PA y control) se realizó mediante los tests de chi-cuadrado (para variables cualitativas) y *t* de Student (para variables continuas), considerándose como diferencia significativa cuando el

valor de  $p$  resultó inferior a 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

## **Resultados**

De 486 pacientes con CU registrados en la base de datos, en sólo 14 pacientes (2,9%) se constató afectación periapendicular en algún momento evolutivo de su enfermedad y pasaron a formar parte de nuestro grupo a estudio (CU-PA). De ellos, la mayoría eran hombres (11/14, 78%) y con extensión al diagnóstico de proctitis ulcerosa (11/14, 78%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años (límites 19-61) y el tiempo de seguimiento fue de 78 meses (límites 12-300). Ningún paciente con CU-PA presentaba antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal y sólo en 1 de ellos (7%) se constataron manifestaciones extraintestinales de la enfermedad. El 50% (7/14) de los pacientes con CU-PA no fumaba en el momento del diagnóstico, el 36% (5/14) eran ex-fumadores y sólo 1 (7%) fumaba activamente al diagnóstico. La afectación periapendicular se demostró en 9/14 pacientes (64%) en el momento del diagnóstico y en 5/14 (36%) durante el seguimiento. De estos 5 pacientes con CU-PA diagnosticados a lo largo del seguimiento, sólo se disponía de colonoscopia completa al diagnóstico en 2 de ellos (colonoscopia al diagnóstico sin afectación periapendicular) y en los 3 pacientes restantes la colonoscopia al diagnóstico fue incompleta (afectación periapendicular al diagnóstico desconocida). Ningún paciente del grupo a estudio CU-PA había sido apendicectomizado previamente al diagnóstico de CU ni tampoco lo fue

durante el seguimiento. El manejo terapéutico inicial de los pacientes con CU-PA, no requirió de la utilización de corticoesteroides sistémicos en ningún caso. Datos similares referentes al grupo control (CU sin afectación periapendicular) pueden encontrarse en la Tabla 3, expuesta a continuación. Es importante destacar que sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, siendo la CU-PA más frecuente en hombres (P = 0,047). No existieron diferencias estadísticas en el resto de variables evaluadas.

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con CU distal con o sin afectación periapendicular.**

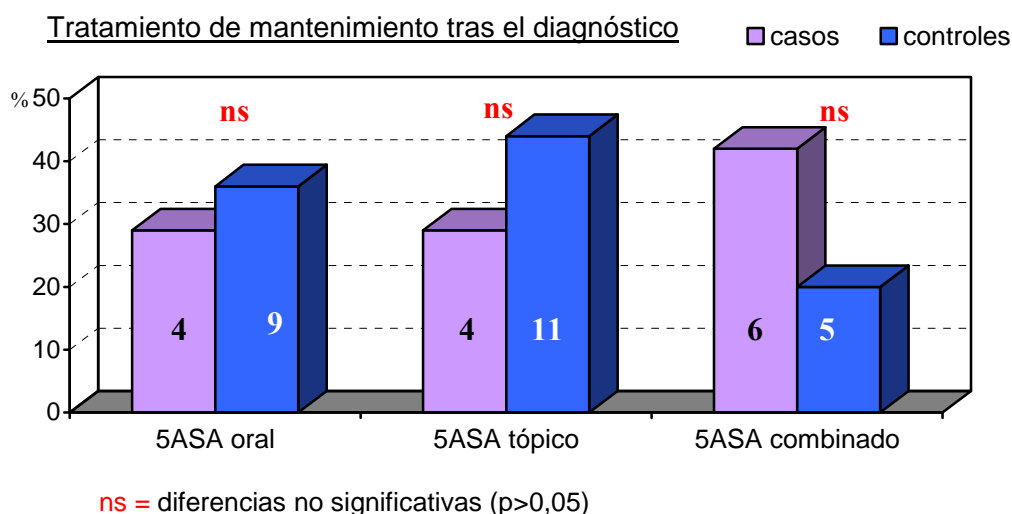
	<b>CU-PA n=14</b>	<b>CU distal n=25</b>
Sexo (hombre/mujer)	11 / 3 (*)	10 / 15
Antecedentes familiares	0	5
Edad al diagnóstico	40 (19 / 61)	40 (21 / 69)
Manifestaciones extraintestinales	1	3
Hábito tabáquico al diagnóstico (No / Sí / Ex)	7 / 1 / 5	17 / 1 / 7
Extensión al diagnóstico. (E1 / E2 / E3)	11 / 3 / 0	21 / 4 / 0
Afectación periapendicular al diagnóstico	9	0
Apendicectomía	0	0
Tiempo de seguimiento (meses)	78 (12 / 300)	96 (17 / 204)
Esteroides sistémicos al diagnóstico	0	4

Datos expresados en números absolutos o mediana (límites)

(\*) p=0,047

Respecto al tratamiento de mantenimiento inicial instaurado, los pacientes con CU-PA recibieron tratamiento tópico exclusivo en 4/14 pacientes (28,5%), tratamiento oral exclusivo en 4/14 pacientes (28,5%), mientras que 6/14 pacientes (43%) recibieron tratamiento combinado. En el grupo de pacientes control, el tratamiento de mantenimiento tras el diagnóstico fue tópico en 11/25 pacientes (44%), oral en 9/25 pacientes (36%) y combinado en 5/25 pacientes (20%). Al comparar y analizar estadísticamente estos datos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figura 1).

**Figura 1**



La evolución de los pacientes con CU-PA fue benigna, evidenciándose pocas recidivas. Solo 2/14 pacientes con CU-PA (14%) requirieron de la utilización de corticoides sistémicos por nuevos brotes de actividad durante el seguimiento. Uno de ellos (7%-) desarrolló corticodependencia por lo que recibió azatioprina como terapia de mantenimiento. Ningún paciente con CU-PA desarrollo

corticoreistencia durante el seguimiento y por lo tanto no fue necesaria la utilización de ciclosporina o infliximab. Tampoco se realizó colectomía en ningún paciente con CU-PA. Al analizar el grupo control pudimos apreciar que fue necesaria la utilización de corticosteroides por nuevos brotes, durante el seguimiento, en 5/25 pacientes (20%). Dentro de este subgrupo pacientes que requirieron corticoesteroides, sólo uno de ellos continuó con 5-ASA oral de mantenimiento. En otros 3 fue necesaria la introducción de tiopurinas (1 por corticodependencia, 2 por corticorretractariedad con respuesta a ciclosporina o infliximab). En el caso restante fue necesaria la colectomía tras fracaso terapéutico de corticosteroides, ciclosporina y leucoaféresis.

Se disponía de colonoscopia durante el seguimiento de 9/14 (64%) de los pacientes con CU-PA, constatándose sólo en 1 de ellos (7%) progresión proximal de la enfermedad, pasando de E1 a E3. En el grupo control, el 68% de los pacientes (17/25), tenían realizada FCS completa durante el seguimiento evidenciándose progresión proximal en 4 de ellos (16%), en todos los casos se pasó de E1 a E2.

Ningún paciente del estudio sufrió cambio de diagnóstico a enfermedad de Crohn ni presentó displasia/cáncer colorrectal durante el seguimiento.

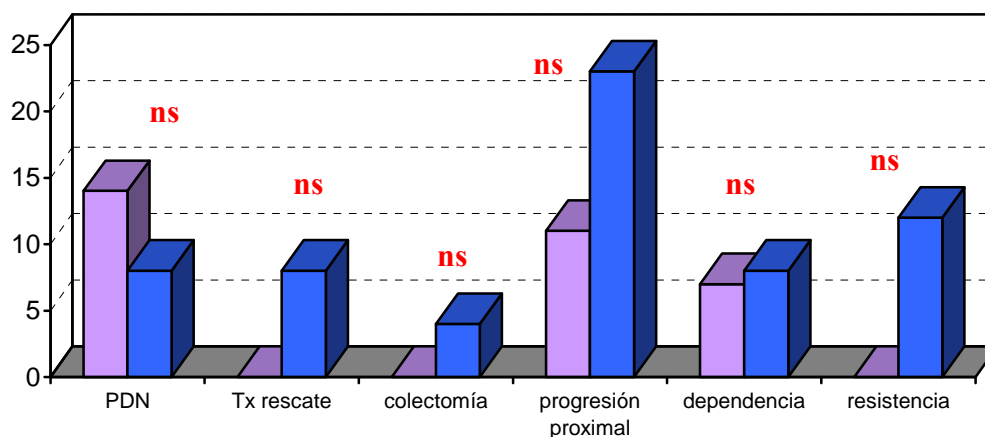
En el siguiente gráfico se detallan comparativamente las variables evolutivas de ambos grupos de pacientes, para las que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Figura 2).



**Figura 2**

Datos comparativos sobre la evolución de la enfermedad

■ casos ■ controles



ns = diferencias no significativas ( $p > 0,05$ )

## Discusión

El vínculo entre apéndice cecal y CU ha constituido un tema de interés recurrente en los últimos años. Por un lado, parece ya demostrado que existe una menor incidencia de esta enfermedad en pacientes apendicectomizados por apendicitis purulenta<sup>26 - 27</sup>. En base a esto, se ha especulado sobre el potencial efecto beneficioso de la apendicectomía sobre el curso evolutivo de la CU cuando la intervención acontece después del diagnóstico de CU, siendo escasos todavía los datos en este sentido<sup>30</sup>. Sin embargo como se ha mencionado previamente, se desconoce hasta el momento si la existencia de afectación parcheada periapendicular (CU-PA) puede influir en el curso evolutivo, la respuesta al tratamiento o el pronóstico de esta enfermedad.

La prevalencia de CU-PA es muy variable en diferentes estudios. D'Haens y colaboradores publicaron en 1997 el primer estudio al respecto y demostraron la presencia de CU-PA en 15 de 20 pacientes (75%) estudiados de forma prospectiva mediante colonoscopia completa y biopsias escalonadas de todos los segmentos de colon. Este estudio constató que la afectación microscópica era parcheada, y que sólo se demostraba en áreas con afectación macroscópica <sup>32</sup>. Posteriormente, dos estudios realizados sobre piezas de colectomía comunicaron tasas de afectación microscópica periapendicular del 48% y 12,3% <sup>33-34</sup>. Yang y colaboradores, en un estudio similar al realizado por el grupo de D'Haens, evaluaron el compromiso periapendicular mediante biopsias en 94 pacientes con afectación macroscópica que no sobrepasaba ángulo hepático, demostrándose ésta en 24 de ellos (26%) con CU <sup>35</sup>.

Byeon y colaboradores evaluaron de forma prospectiva una serie de 94 pacientes en el momento del diagnóstico (debut) de la CU, evidenciándose CU-PA tanto macro como microscópica en 48 de 94 pacientes (51%) <sup>36</sup>. Finalmente, la serie más amplia publicada hasta el momento incluyó un total de 352 pacientes, con una tasa de CU-PA del 3,4% (12 pacientes), ascendiendo este porcentaje al 9,4% si sólo se consideraban los pacientes con CU distal <sup>37</sup>. En nuestro estudio la prevalencia de CU-PA fue del 2,9% (14/486 pacientes), de forma similar al último estudio mencionado, pero muy alejada del resto de estudios. Esta heterogeneidad en la prevalencia de CU-PA, se puede explicar en primer lugar debido a que se tomaron en cuenta a la hora de determinar el porcentaje de pacientes afectados a todos los pacientes con CU (formas distales y extensas). Por otro lado el hecho de ser un estudio retrospectivo

determina la posibilidad de que en algunos pacientes de nuestra base de datos con formas de CU distal se desconozca la presencia o ausencia de afectación periapendicular por carecer de una colonoscopia completa (hasta ciego). Podría existir, además, una influencia de factores tanto ambientales como genéticos. Algunos de los trabajos citados fueron realizados en poblaciones asiáticas, diferentes a nuestra población en estudio; en este sentido, se ha demostrado que un factor ambiental como el tabaco, que interfiere de forma clara con el desarrollo y la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, no tiene el mismo efecto en población judía o coreana <sup>38 - 39</sup>. Por último, los criterios de definición de la afectación periapendicular (macro y/o microscópicos, con afectación macroscópica limitada a colon izquierdo –como en el presente estudio- o al ángulo hepático) pueden haber influido también en una mayor o menor prevalencia.

Como se expuso previamente las formas extensas de CU se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad <sup>40 - 41</sup>. Actualmente se desconoce como se comporta el subgrupo de pacientes que presentan CU-PA, y no está bien definido si estas formas de presentación deben considerarse como distales o como formas extensas. Hasta el momento, pocos estudios han evaluado las características epidemiológicas y el comportamiento evolutivo de la CU-PA. En el estudio de D`Haens antes citado, el subgrupo de pacientes con afectación periapendicular (75% del total) mostró un curso evolutivo más agresivo, con mayor número de recaídas, que el resto de pacientes <sup>32</sup>. Por el contrario en 1998 Okawa reportó 10 casos de CU-PA que presentaron buena respuesta y evolución clínica tras ser tratados con salicilatos <sup>42</sup>. Sólo existen hasta el momento dos estudios de casos y controles, que evaluaron comparativamente

pacientes con CU-PA y pacientes con CU distal sin afectación periapendicular. Uno de estos trabajos publicado en 2004 por Mutinga y colaboradores, se evaluaron de forma retrospectiva 12 pacientes con CU-PA y fueron comparados con un grupo control de 35 pacientes con CU sin afectación periapendicular. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad media de ambos grupos estudiados (edades superiores en el grupo de pacientes con CU-PA respecto al grupo control), sin diferencias en el resto de las variables evaluadas (género, manifestaciones extraintestinales, historia familiar de CU, tabaco, progresión proximal de la enfermedad, displasia y colectomía) <sup>37</sup>. El segundo estudio de casos y controles comparó de forma prospectiva a pacientes con CU-PA (n=48) con un grupo control de pacientes con CU sin afectación periapendicular (n=46). Se evaluaron las características epidemiológicas, curso clínico y requerimientos terapéuticos de ambos grupos, sin diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas <sup>36</sup>. En el presente estudio sólo se apreció una mayor incidencia de CU-PA en hombres (p=0,047), siendo el resto de variables epidemiológicas muy similares en ambos grupos a estudio. En ninguno de los estudios de casos y controles realizados hasta la fecha se habían evidenciado estas diferencias y, por el contrario, existía una tendencia no significativa hacia una mayor prevalencia de CU-PA en el sexo femenino. Debe tenerse presente que algunas variables como la edad, el hábito tabáquico o la extensión al diagnóstico se utilizaron para aparear ambas cohortes en un intento de hacer más homogéneos y comparables ambos grupos de pacientes.

Al evaluar el tipo de tratamiento médico inicial instaurado en pacientes con CU-PA y compararlo con el grupo control no encontramos diferencias, dato que

concuera con los trabajos realizados hasta la fecha <sup>36 - 37</sup>. De hecho, una proporción similar de pacientes con CU-PA fue tratada con tratamiento tópico, oral o combinado. Este hecho parece reflejar el vacío de información acerca de cómo debe considerarse la extensión de la CU en estos pacientes; si consideramos que la CU es una enfermedad de afectación mucosa continua, la detección de afectación macroscópica periapendicular debería inclinar al clínico a utilizar estrategias basadas en la administración de fármacos sistémicos (oral o combinada). A pesar de ello, y al igual que en los estudios de Byeon y de Mutinga, los pacientes con CU-PA presentaron una evolución clínica benigna, independientemente del tratamiento instaurado (tópica, mixta u oral).

No cabe duda que el diseño retrospectivo del trabajo y el escaso número de pacientes del grupo a estudio constituyen las limitaciones más importantes del estudio. Como ya se ha mencionado, existen algunas circunstancias que pueden añadir cierto sesgo en los resultados obtenidos; en primer lugar, se trata de una cohorte hospitalaria de un centro de referencia para enfermedad inflamatoria intestinal. En segundo lugar, el hecho que la CU presente (en la mayoría de casos) una afectación macroscópica continua hace que, en ocasiones, la colonoscopia no se complete si se constata una CU distal. Sin embargo, el hecho de que se trate de un estudio de casos y controles y el prolongado tiempo de seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico, fortalecen los resultados obtenidos.

## **Conclusión**

Se puede concluir que la CU-PA parece ser más frecuente en hombres. Esta forma de presentación tiene una evolución clínica comparable a la de los pacientes con CU distal sin afectación periapendicular. El tipo de tratamiento instaurado (tópico u oral) no parece influir en el curso evolutivo de la enfermedad. Con todos estos datos se puede inferir que, en pacientes que presenten a nivel distal cambios macroscópicos e histológicos claramente compatibles con CU, no sería imprescindible realizar una colonoscopia completa, ya que el hecho de que el apéndice esté o no afectado no debería influir en la decisión terapéutica y no implica para el paciente un peor curso evolutivo de la enfermedad. De todas formas serán necesarios nuevos y prospectivos estudios que confirmen estas observaciones.

## **Bibliografía**

1. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126:1504, 2004.
2. Shivananda S, Lennard Jones J, Logan R y cols; and the EC-IBD Study Group. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *GUT* 1996: 690-697.
3. Saro Gismera C, de la Coba C, Lacort Fernandez M y cols. Changes in Incidence of Inflammatory Bowel Disease during the last 15 years: An epidemiological prospective Population-Based study from Gijón (Spain) (1992-2006). *Gut* 2007; 39 (Supl1): A129.
4. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-1854.
5. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471.
6. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory Bowel Disease. *N Eng Journal* 1991; 324:84-88.
7. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.
8. Lennard-Jones JE. Classification of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (supl 170): 2-6.

9. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working party of the 2005 Montreal world congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36.
10. Ayres RC, Gillen CD, Walmsley RS, et al: Progression of ulcerative proctosigmoiditis: Incidence and factors influencing progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8:555, 1996.
11. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Sep;15(9):1320-5.
12. Hendriksen C, Kreiner S, Blinder V: Long term prognosis in ulcerative colitis-based on results from a regional patient group from the country of Copenhagen. *Gut* 28:1261, 1987.
13. Marshall JK, Irving EJ, et al. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis. A meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:293-300.
14. Trallori G, Messori A, Scuffi C y cols. 5-aminosalicylic acid enemas to maintain remission in left-sided ulcerative colitis: A meta-and economic análisis. *J Clin gastroenterol* 1995; 20:257-259.
15. Baron JH, Conell AM, Lennard-Jones JE, et al. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962; i:1094-1096.
16. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Conell AM, et al. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1965; i:185-188.



17. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, et al. Role of 5-aminosalicylate products in the treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4:86-91.
18. Sutherland L; Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4): CD000544.
19. Truelove SC; Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2:1041-1048.
20. Gupta S; Keshavarzian A, Hodgson HJF. Cyclosporin in ulcerative colitis. *Lancet* 1984; i: 1277-1278.
21. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A y cols. Cyclosporinen in severe ulcerative colitis refractory to esteroid therapy. *N engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
22. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (1): CD004277.
23. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Maté J. Systematic Review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment pharmacol Ther* 2007; 25:19-37.
24. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa para la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa (revisión Cochrane traducida). En: *La biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2.
25. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Databe Syst Rev* 2007; (1): CD000478.

26. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendicetomy and development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of Publisher case control studies. *AM J gastroenterol* 2000; 95:171-176.
27. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2001; 344:808-814.
28. Gilat T, D Hacoen, Lilos P et al. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Oct;22(8):1009-24.
29. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):829-32.
30. Bolin TD, Wong S, Crouch R, et al. Appendicectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Oct;104(10):2476-82. Epub 2009 Jul 7.
31. Cohen T, Pfeffer RB, Valensi Q. "Ulcerative appendicitis" occurring as a skip lesion in chronic ulcerative colitis; report of a case. *Am J Gastroenterol*. 1974 Aug;62(2):151-5.
32. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1275-9.
33. Scott IS, Sheaff M, Coumbe A, Feakins RM, et al. Appendiceal inflammation in ulcerative colitis. *Histopathology* 1998;33:168-73.

34. Perry WB, Opelka FG, Smith D, et al. Discontinuous appendiceal involvement in ulcerative colitis: pathology and clinical correlation. *J Gastrointest Surg* 1999;3:141-4.
35. Yang S, Jung H, Kang G, et al. Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. *Gastrointest Endosc* 1999;49:743-7.
36. Byeon J, Yang S, Myung S, et al. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:366-71.
37. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, et al. The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 May;10(3):215-9.
38. Reif S, Lavy A, Keter D, Fich A, et al. Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 474-478 [PMID: 10685753 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01771.x].
39. Jang JY, Kim HJ, Jung JH, et al. The role of smoking as a risk factor in inflammatory bowel diseases: single center study in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 198-204 [PMID: 16554673].
40. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992; 103:1444 – 1451.

41. Kjeldsen J. Treatment of ulcerative colitis with high doses of oral prednisolone. The rate of remission, the need for surgery, and the effect of prolonging the treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1993; 28:821-826.