

Relación entre los hallazgos histopatológicos, la severidad clínica y la necesidad de cirugía en pacientes con enfermedad de Crohn

Relation between histopathological findings, clinical severity, and the need of surgery in patients with Crohn's disease

Laura Andrea Peña Mejía*, Geraldine Victoria Ruiz Niño**, Ariel Antonio Arteta Cueto***

*Médico, Residente de Patología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Email: laura.penam@udea.edu.co. ORCID: 0000-0001-5931-4563

**Médico Residente de cirugía general, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Email: geraldine.ruizn@udea.edu.co. ORCID: 0000-0002-7426-1233

*** MD, PhD, Especialista en Patología, profesor asociado Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Grupo de Investigaciones en Patología Universidad de Antioquia (GRIP-UdeA) Universidad de Antioquia. Email: ariel.arteta@udea.edu.co. ORCID: 0000-0001-8274-6014

Consideraciones éticas

Para la realización del estudio se contó con la autorización del Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y del HUSVF. Durante todas las etapas del estudio se garantizó la confidencialidad de la información, no hubo intervención directa sobre los participantes y toda la información se obtuvo de fuente secundaria. El estudio fue llevado a cabo conforme los principios del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial.

Financiación

La presente investigación no recibió ninguna financiación específica de agencias de sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

RESUMEN

Introducción: Definir variables histológicas que permitan establecer la actividad de la enfermedad de Crohn (EC) y predecir los pacientes que presentan mayor riesgo de complicación clínica e intervención quirúrgica podría direccionar hacia ajustes oportunos en la terapia médica

Abreviaturas

EC: Enfermedad de Crohn

HUSVF: Hospital Universitario San Vicente Fundación

N&C: Índice histológico de Naini y Cortina

y cirugías programadas que representen menor riesgo de complicaciones. El propósito del estudio es determinar la relación entre los hallazgos histopatológicos utilizando el puntaje de Naini y Cortina, la severidad clínica y la indicación de cirugía en un grupo de pacientes con EC.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal de 44 pacientes con diagnóstico de EC, atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín entre los años 2010 y 2022.

Resultados: De los 44 pacientes se obtuvieron 36 muestras de íleon y 34 muestras de colon. De los pacientes con comportamiento inflamatorio, 87,5% no tuvo intervención quirúrgica ($p=0.022$), valor que se mantuvo significativo en el subgrupo de íleon ($p = 0,0058$). El 91,3% de los pacientes con compromiso ileal no desarrolló enfermedad perianal ($p=0,01$). Los granulomas solo se presentaron en 2 pacientes con muestra de colon (5,8%). En el puntaje histológico de N&C tanto en íleon como en colon, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación con el desenlace quirúrgico ($p = 0.34$ y 0.054) respectivamente.

Conclusión: El índice histológico de N&C no es un predictor en la Enfermedad de Crohn que se relacione con el desenlace quirúrgico.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía, Naini y cortina, enfermedad perianal.

ABSTRACT

Introduction: Defining histological variables that make it possible to establish the activity of Crohn's disease (CD) and predict the patients who may present a higher risk of clinical complications and surgical interventions could lead to timely adjustments in medical therapy and elective surgeries that represent a lower risk of complications. The purpose of the study is to determine the relation between the histopathological findings using the Naini and Cortina score, the clinical severity, and the indication for surgery in a group of patients with CD.

Materials and methods: Descriptive, retrospective, cross-sectional study of 44 patients diagnosed with CD, treated at the San Vicente Fundación University Hospital in Medellín between 2010 and 2022.

Results: Of the 44 patients, 36 ileum samples and 34 colon samples were obtained. Of the patients with inflammatory behavior, 87.5% did not have surgical intervention ($p=0.022$), a value that remained significant in the ileum subgroup ($p=0.0058$). 91.3% of the patients with ileal involvement did not develop perianal disease ($p=0.01$). Granulomas only occurred in 2 patients with a colon sample (5.8%). In the histological score of N&C both in the ileum and in the colon, no statistically significant differences were obtained in relation to the surgical outcome ($p = 0.34$ and 0.054), respectively.

Conclusion: The histological index of N&C was not a predictor in Crohn's disease (CD) related to the surgical outcome.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, surgery, Naini and cortina, perianal disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria no infecciosa, incurable, de etiología desconocida que se caracteriza por el compromiso inflamatorio, recurrente y progresivo de distintos segmentos del tracto gastrointestinal (1,2). La incidencia global de la EC está entre 5.1-9 pacientes por 100000 habitantes en Estado Unidos y Europa (3), con datos en nuestro país calculados de 0.75 por 100000 habitantes y una prevalencia aproximada de 17 por 100000 habitantes (4,5).

Conforme progresa la enfermedad, a partir de eventos inflamatorios a repetición, se desarrollan síntomas obstructivos secundarios a la presencia de complicaciones como fibrosis y estenosis, y en casos más avanzados fístulas, abscesos y perforaciones que pueden llegar a requerir intervenciones quirúrgicas que suponen pérdidas de segmentos anatómicos del tracto gastrointestinal, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes. Algunos autores estiman un incremento en la proporción de pacientes llevados a cirugía a pesar del advenimiento de la terapia biológica (6). Los pacientes con EC que son llevados a cirugía tienen mayor frecuencia de complicaciones que las mismas intervenciones quirúrgicas en pacientes sin la enfermedad, complicaciones secundarias a factores propios de los pacientes como desnutrición, infecciones y

el uso de inmunosupresores (7). La proporción de pacientes con EC que requiere procedimientos quirúrgicos no es despreciable, ya que luego de 10 años del diagnóstico entre el 30-50% de los pacientes requieren de algún tipo de manejo quirúrgico, hasta ahora sin poder predecir cuales pacientes van a necesitar de este tipo de terapia como parte del curso clínico de la enfermedad (8–10).

El diagnóstico de la EC incluye la combinación de características clínicas, de laboratorio, endoscópicas, histológicas y radiológicas, aunque no hay un estándar de oro para el diagnóstico (11). Uno de los criterios histológicos más utilizados por patólogos para el diagnóstico de la EC es la presencia de granulomas epitelioides, siendo la presencia de estos muy variable con rangos de entre 12-66% (12). Adicionalmente, se han descrito alrededor de 14 índices histológicos que se utilizan como herramientas para la aproximación diagnóstica, la evaluación de la actividad inflamatoria, el seguimiento, remisión y la respuesta al tratamiento. Dentro de estos índices, el índice de Naini y Cortina (N&C) tiene excelente reproducibilidad inter e intraobservador; parte de criterios diagnósticos dependientes e independientes de la clínica del paciente y evalúa hallazgos histológicos específicos para íleon y colon que en teoría se relacionan con la actividad de la enfermedad, lo que lo hace ligeramente superior al resto (13).

En la literatura actual, no encontramos en Colombia estudios que relacionen los hallazgos histopatológicos y la severidad de la enfermedad con el desenlace quirúrgico de los pacientes con EC. La predicción del curso clínico de la enfermedad a partir de criterios histopatológicos, favorecería la orientación oportuna en ajustes del tratamiento y contribuiría a disminuir las intervenciones quirúrgicas urgentes que tienen peores desenlaces respecto a las intervenciones programadas. Por esto, el propósito de este estudio es determinar la relación que existe entre los hallazgos histopatológicos basados en el puntaje de Naini y Cortina, la severidad clínica de la enfermedad y la indicación de cirugía en un grupo de pacientes con EC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal en pacientes de todas las edades con diagnóstico confirmado de enfermedad de Crohn, atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) de Medellín, Colombia, en el transcurso de su enfermedad y en cualquier fase de esta (diagnóstico, recaída o seguimiento), durante el periodo comprendido entre

los años 2010 y 2022. Para la realización del estudio se contó con la autorización del Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y del HUSVF; durante todas las etapas del estudio se garantizó la confidencialidad de la información.

Por medio de palabras clave (Enfermedad de Crohn, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Colitis), se realizó la búsqueda de pacientes en el sistema de información de reporte de resultados del Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia. La información de los datos se obtuvo de las historias clínicas físicas y electrónicas del HUSVF (LPA y GVR), y se revisaron nuevamente las placas histológicas por los investigadores (AAA y LAP), así como los informes de resultado de las muestras. La falta de información suficiente de las variables del estudio se consideró criterio de exclusión.

Se incluyeron pacientes con estudio de biopsia o espécimen quirúrgico analizados en el Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia, utilizando para el análisis la muestra con mayor severidad y analizando muestra de íleon y/o colon. En el análisis histopatológico, todas las muestras fueron graduadas de acuerdo con el índice de Naini y Cortina (14) de manera indistinta si la muestra era biopsia o espécimen. Para la graduación de la severidad clínica de la enfermedad se utilizó la escala de Montreal (15).

Los datos se consignaron en una base de datos y luego fueron exportados al paquete estadístico R en su versión 4.2.3 (2023-03-15 "Shortstop Beagle"). Se analizaron la totalidad de los 44 pacientes, y además se dividió el total de la muestra en 2 grupos, un grupo con los pacientes con muestras de íleon (N=36) y otro grupo de pacientes con muestras de colon (N=34). En estos últimos 2 grupos, existían pacientes con muestras de ambas localizaciones anatómicas (N=26), en cuyo caso se utilizó el puntaje de la muestra de íleon para el caso del grupo de íleon, y en el caso de muestras de colon de varias localizaciones anatómica, el puntaje mayor, para obtener un solo resultado final para la clasificación. Para el análisis de la información de las variables cuantitativas se utilizaron las medidas de tendencia central y porcentajes. Para las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias absolutas y relativas de cada una de las categorías de las variables. La relación de dos variables cualitativas se realizó mediante Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se consideró la diferencia como estadísticamente significativa si $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluaron inicialmente 101 pacientes como candidatos a participar en el estudio, de los cuales 45 cursaban con otras patologías como colitis ulcerativa y tuberculosis intestinal, 9 pacientes no tenían datos completos en la historia clínica y 3 se encontraban sin diagnóstico confirmado; el resto de los pacientes cumplían los criterios de inclusión. Se incluyeron en el estudio en total 44 pacientes (ver Tabla 1.) con edad promedio de 40 años (DS: 17.6) con un mínimo de 9 años y un máximo de 76 años; el 56,8% (25) de los pacientes fueron de sexo masculino.

Signos y síntomas de la enfermedad

El 81,8% (36) de los pacientes manifestó al momento del ingreso dolor abdominal, el 63,6% (28) diarrea, el 45,4% (20) pérdida de peso, el 34% (15) hemorragia del tracto gastrointestinal y el 29,5% (13) fiebre (ver Gráfica 1.) En el 13,6% (6) de los pacientes se documentó compromiso en piel, y en el 22,7% (10) tenían manifestaciones articulares.

El 29,5% (13) de los pacientes presentaron compromiso rectal, 10 documentados en la colonoscopia, 2 en imágenes y uno en ambos; el 18,1% (8) de los pacientes presentaron abscesos, los cuales se evidenciaron 3 en imágenes, 3 en colonoscopia y 2 en ambos; El 72,7% (32) presentaron úlceras, todas diagnosticadas por colonoscopia y la estenosis se presentó en 47,7% (21) de los pacientes, 9 por colonoscopia, 6 por imágenes y 6 en ambos.

Clasificación de Montreal

Se categorizaron los pacientes con EC de acuerdo con la clasificación de Montreal. El 43,1% (19) de los pacientes presentó una edad al momento del diagnóstico mayor de 40 años (A3), el 40,9% (18) se diagnosticaron entre los 17 a 40 años (A2) y el 15,9% (7) se diagnosticaron antes de los 16 años (A1). En el 43,1% (19) la localización más frecuente fue (L3) ileocolónica con el 43,1% (19), en el 29,5% (13) fue ileal (L1) y en el 27,2% (12) fue colónica (L2). Solo un paciente tuvo compromiso del tracto gastrointestinal superior. Respecto al comportamiento de la enfermedad, el 45,4% (20) fue estenosante (B2), el 36,3% (16) fue inflamatorio (B1), y el 18,1% (8) fue penetrante (B3); en el 34% (15) de los pacientes se documentó enfermedad perianal.

El compromiso ileal (L1) y el colónico (L2) fueron diagnosticados con mayor frecuencia en pacientes mayores de 40 años (A3), 61.5% (8) y 50% (6) respectivamente; la enfermedad ileocolónica se diagnosticó principalmente en pacientes entre 17 y 40 años (A2), en el 57.8% (11) de los casos. El comportamiento inflamatorio (B1) se manifestó en igual proporción en pacientes A2 y A3, cada uno en el 37.5% (6), en el comportamiento estenosante (B2) predominaron los pacientes A3 en un 50% (10) y en el penetrante (B3) el 50% (4) fue A2. En la localización ileal (L1) el 53.8% (7) de los pacientes tuvo comportamiento estenosante (B2), en la localización colónica (L2) el 58.3% (7) tuvo un comportamiento inflamatorio (B1) y en la localización ileocolónica (L3) el 52.6% (10) tuvo un comportamiento estenosante (B2). La prueba de chi cuadrado entre los diferentes componentes de la escala de Montreal en el grupo completo (N=44) y en los subgrupos de íleon (N=36) y colon (N=34) no presentó diferencias significativas en el análisis bivariado con el índice de N&C.

Hallazgos histopatológicos

De los 44 pacientes, se obtuvieron para estudio histopatológico 27 biopsias y 17 especímenes quirúrgicos. El 59% (26) tenían muestra con representación ileal y colónica, el 27.7% (10) tenía muestra solo de íleon y el 18.1% (8) restante solo de colon. En total fueron 36 muestras con representación de íleon y 34 muestras con representación de colon.

Hallazgos histopatológicos Grupo Colon

En este grupo los hallazgos histopatológicos más relevantes fueron: úlceras, en el 58.8% (20) de las muestras, nódulos linfoides en el 52.9% (18), distorsión arquitectónica de la cripta, la criptitis y microabscesos en el 44.1% (15); aumento de eosinófilos en la lámina propia en el 26.4% (9), plasmocitosis basal en el 20.5% (7) y granulomas en el 5.8% (2). No se documentó hiperplasia de la muscular ni de las células endocrinas en colon.

De la distribución por sexo de los pacientes con muestra de colon, las mujeres tenían puntaje de N&C alto y moderado en el 38.4% (5/13) en cada categoría, en los hombres, el 33,3% (9/21) tenían puntaje alto y moderado 23,8% (7/21). En la localización colónica el 50% (6/12) tuvo puntaje alto, y en la ileocolónica se presentó en igual proporción alto, moderado y bajo, 33.3% cada uno (5/15). En el tipo de comportamiento inflamatorio se obtuvo un puntaje alto en el

42.8% (6/14) de las muestras, en el estenosante fue más frecuente el puntaje bajo en el 50% (8/16) y en el penetrante predominó el puntaje alto en el 50% (2/4). En los pacientes A1, no hubo diferencias entre en puntaje alto y bajo, con un 42,8% en cada uno; en los pacientes A2 predominó el puntaje moderado en el 38,4% (5/13) y en los A3 se presentaron en igual frecuencia los puntajes alto y moderado en el 35,7% (5/14). De los 17 pacientes operados, 10 pacientes tenían muestra de colon, con puntaje de N&C moderado en 40% (4/10), y alto y bajo en 30% (3/10) cada uno. De los pacientes reintervenidos, 2 tenían muestra de colon, uno con puntaje alto y otro moderado, en ambos había compromiso ileocolónico. En el análisis bivariado utilizando la prueba de chi-cuadrado no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes variables (ver Tabla 2.).

Hallazgos histopatológicos Grupo Íleon

Los hallazgos histológicos fueron descritos de acuerdo con los criterios de Naini y Cortina. Los hallazgos más relevantes fueron: distorsión arquitectónica e inflamación neutrofílica con erosiones y ulceraciones, presentes en el 61.1% (22) de las muestras, plasmocitosis basal en el 33.3% (12); y metaplasia de glándula pilórica en el 13.8% (5); no se documentaron granulomas en íleon.

En la evaluación final de los criterios de N&C, el 63.8% (23) de las muestras de íleon, sumaban un puntaje final de alto riesgo, el 13.8% (5) riesgo moderado y 19.4% (7) riesgo bajo. De los pacientes con muestra de íleon el 68.7% (11/16) de las mujeres y el 60% (12/20) de los hombres tuvieron puntaje alto. El puntaje alto se presentó en el 91.6% (11/12) de EC ileal (L1) y en el 63.1% (12/19) de ileocolónica (L3) y fue el puntaje más frecuente en todos los tipos de comportamiento, B1 en el 54.5% (6/11), B2 en el 76.4% (13/17) y B3 en el 50% (4/8). Los pacientes A2 y A3 tuvieron un puntaje alto de 66,6% (10/15) y 73,3% (11/15) respectivamente, mientras que en los pacientes A1 no hubo diferencias con respecto a los puntajes.

Los pacientes que requirieron cirugía y tenían muestra ileal, el 78.5% (11/14) tenía puntaje N&C alto, dos pacientes tuvieron puntaje moderado y uno bajo; en los pacientes no quirúrgicos también predominó el puntaje alto en el 54.5% (12/22). De los 6 pacientes reintervenidos todos tenían compromiso ileal, aislado en el 66,6% (4/6) e ileocolónico en 33.3% (2/6); el 84% (5/6) tuvo un puntaje alto y ninguno tuvo puntaje bajo. En el análisis bivariado en el grupo de íleon

entre el puntaje de N&C y otras variables no se obtuvieron resultados significativos (ver Tabla 3.) excepto para la enfermedad perianal.

Cirugía

El 38,6% (17) de los pacientes requirieron intervención quirúrgica. La mayoría de las cirugías (94,1%) ocurrieron en escenario urgente, solo una fue electiva. El motivo de la cirugía fue obstrucción intestinal en el 52.9% (9) de los casos, perforación en el 28.5% (4), fístula en el 5.8% (1); obstrucción intestinal y fístula en el 5.8% (1), obstrucción intestinal y perforación en el 5.8% (1) y perforación y fístula en el 5.8% (1).

Los tipos de cirugía realizados fueron: 6 resecciones de intestino delgado, 2 hemicolectomías derechas, 2 hemicolectomías izquierdas, 2 colectomías totales y 5 resecciones de intestino delgado e intestino grueso; el 70,5% (12) fueron realizadas por abordaje abierto y el porcentaje restante por laparoscopia. En 8 pacientes se dejó ostomía en la intervención inicial. Del total de pacientes operados, el 35.2% (6) fueron reintervenidos por complicaciones postoperatorias, en 3 pacientes se presentó filtración de la anastomosis, 2 pacientes presentaron fístula y un paciente presentó perforación. De los 44 pacientes con EC, el 20.4% (9) requirieron drenaje de abscesos o colecciones y el 9% (4) dilatación endoscópica.

En el análisis bivariado, entre la variable cirugía y el comportamiento de la enfermedad, clasificación de Montreal (B), en el grupo completo de pacientes se obtuvo un valor de $p = 0.022$ (ver Tabla 4). Valor que se mantuvo significativo en el grupo de íleon ($p = 0,0058$) pero que no fue significativo en la misma comparación en el grupo de colon ($p = 0,2$) (ver Tabla 5.). Estas diferencias, se basan en los pacientes en la categoría B1 en la que sólo 2 pacientes requirieron cirugía mientras que 14 no requirieron intervención quirúrgica en el grupo completo ($N=44$) y en el grupo de íleon el 100% de los pacientes en la categoría B1 no requirió cirugía. No encontramos diferencias en el análisis bivariado usando como desenlace la reintervención quirúrgica.

Enfermedad Perianal

La enfermedad perianal fue definida como complicaciones de la EC sobre la piel y los tejidos blandos perianales, tales como fisuras, fístulas, estenosis y abscesos (16). En este análisis, la

presencia de enfermedad perianal tuvo diferencias significativas con varias variables (ver Tabla 6.). En la comparación con el índice N&C para el grupo de pacientes con muestras de íleon (N=36) ($p = 0,01$), la diferencia se explica porque sólo 2 pacientes con puntaje alto tenían enfermedad perianal, mientras que 21 pacientes igualmente con puntaje alto no desarrollaron este tipo de enfermedad. En este mismo análisis, para la localización ileal en la clasificación de Montreal (L1) ($p = 0,041$) y el comportamiento de la enfermedad categoría B2, se obtuvieron diferencias significativas ($p = 0,033$). Ninguno de los pacientes con enfermedad ileal exclusiva desarrollo enfermedad perianal, mientras que la presencia de enfermedad de tipo estenosante B2 en el grupo completo de pacientes (N=44) se relacionó igualmente con una disminución de la probabilidad de desarrollo de enfermedad perianal. La mayoría de los pacientes con comportamiento biológico B2 en el grupo de íleon, tenían puntaje alto en el índice N&C (ver Tabla 3.) pero esta diferencia no fue significativa en ninguno de los 2 subgrupos. Igualmente, en el análisis bivariado, entre la enfermedad perianal y el compromiso rectal ($p = 0,0004$), los pacientes con compromiso rectal desarrollaron muy frecuentemente enfermedad perianal.

DISCUSIÓN

La EC es una enfermedad heterogénea en cuanto a sus características clínicas e histopatológicas en las diferentes localizaciones geográficas, por lo cual existe mucha variabilidad en las frecuencias y proporciones de los eventos clínicos y situaciones de interés. La edad al momento del diagnóstico se ha relacionado con el fenotipo de la enfermedad, por ello en el año 2005 se incluyó en los criterios de la clasificación de Montreal (15). La presentación temprana de EC se asocia con predisposición genética y la exposición temprana a factores de riesgo, así mismo con mayor frecuencia de compromiso gastrointestinal superior y mayor extensión ileocolónica (17). En nuestro estudio 7 pacientes fueron A1, uno de ellos de 14 años, siendo el único en el que se documentó compromiso del tracto gastrointestinal superior. No existe una explicación en cuanto al predominio de la enfermedad en cierto rango etario, pero la presentación a edades tempranas se ha asociado con un comportamiento en general más agresivo a menudo con compromiso perianal (18).

Hasta la fecha los índices histológicos no han demostrado ser factores predictivos del curso clínico y complicaciones de la EC. La mayoría de los estudios no han encontrado relación entre

la actividad inflamatoria histológica, recaída y tiempo de remisión (19,20) entre otros desenlaces clínicos. Esto puede estar explicado por el compromiso transmural de la enfermedad y la representación sólo de la mucosa de las muestras obtenidas por endoscopia, lo que no refleja la verdadera severidad del proceso inflamatorio de la pared gastrointestinal. Adicionalmente, otros factores como las fluctuaciones de la severidad del proceso inflamatorio en los distintos segmentos anatómicos y la sintomatología leve autolimitada sin búsqueda de atención médica son factores que incrementan la actividad inflamatoria y se encuentran fuera del espectro de los índices histológicos.

La presencia de granulomas en los diferentes tipos de muestras es variable y los desenlaces clínicos asociados a estos son controversiales. En las muestras analizadas de íleon no se documentaron granulomas, esto coincide con dos estudios internacionales, uno realizado en Turquía en donde los granulomas se observan con mayor frecuencia en especímenes quirúrgicos en lugar de biopsia (21) y otro en España, que reporta una frecuencia menor de granulomas, tan baja como 4% (22). En un estudio realizado en Estados Unidos, en donde se encontró que los granulomas se desarrollan en menos de 13% de los pacientes con EC, con una edad media de 34 años, la presencia de estos se asoció con mayor frecuencia a un fenotipo estenosante y a mayor riesgo de cirugía y reintervención (23); mientras que otro estudio reporta que el número de granulomas encontrados en muestras resecaadas no influyó en la tasa de reintervención sin clarificarse su papel en la evolución de la enfermedad (24). En nuestro estudio, la presencia de granulomas se documentó sólo en dos pacientes 5,8%, ambos de sexo masculino, menores de 30 años, en muestras de colon, y con puntaje NyC alto y moderado; en los dos casos con hallazgos de lesiones estenóticas, uno de los pacientes requirió tanto cirugía como reintervención. Como la biopsia es el tipo de muestra que predominó en nuestro estudio, esto pudiera explicar el bajo porcentaje de granulomas en los pacientes analizados, sumándose como causa de una proporción baja de granulomas la terapia inmunomoduladora previa, antecedente en muchos pacientes. El número bajo de granulomas en los pacientes con EC no permite un mayor análisis en cuanto al desenlace clínico, pero debe alertar acerca del conocimiento y distinción de los otros criterios diagnóstico de la EC, para poder sugerir este diagnóstico en la ausencia de granulomas.

Las diferencias significativas encontradas en el análisis de intervención quirúrgica y el comportamiento de la enfermedad (B) en la escala de Montreal, se explican debido a que la

presentación inflamatoria se relaciona en menor proporción de pacientes con situaciones que indican intervenciones quirúrgicas como obstrucción, perforación y fístulas. Este resultado significativo se mantuvo en el grupo de íleon, pero no en el grupo de colon. Luego podría interpretarse, que la presentación de la EC con comportamiento biológico de tipo B1 y predominio ileal podría considerarse un factor protector para la necesidad de intervención quirúrgica.

En cuanto a la enfermedad perianal, esta tuvo asociación estadísticamente significativa como factor protector con el índice de N&C en el subgrupo de íleon y en el grupo completo de pacientes con la localización (L1), y como factor de riesgo para el compromiso rectal. Los pacientes con índice de N&C altos en íleon tuvieron menor proporción de enfermedad perianal, lo anterior asociado por supuesto a la localización ileal exclusiva (L1), resultados que coinciden con estudios internacionales, citando un ejemplo, un estudio realizado en Francia reportó una incidencia de afectación rectal en EC del 41%, la cual se asoció con la presencia de enfermedad perianal fistulizante y mayor riesgo de intervención quirúrgica y reintervención (25). Para el caso de compromiso rectal, el incremento en la probabilidad de la presencia de enfermedad perianal fue significativa, lo cual puede ser explicado por la cercanía de las localizaciones anatómicas. Como resultado general, la enfermedad ileal localizada con alta actividad inflamatoria en el índice de N&C se asoció con bajo riesgo de enfermedad perianal.

Dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal existe un espectro biológico claramente diferenciable, más allá de los conceptos de colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Este espectro biológico, no sólo tiene fundamentos moleculares demostrados por estudios genómicos, en mutaciones de genes como NOD2, ILR23 y ATG16L1 entre otros, sino también en modelos inflamatorios, características clínicas y microbiota local desencadenante (26). Todo esto ha servido de fundamento, para proponer que existe tres tipos de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa la EC de compromiso ileal/ileocolónico y la EC de compromiso colónico (27), cada una de ellas con sus particularidades y cuya distinción serviría especialmente en ensayos terapéuticos y estudios de cohorte. Sin embargo, en cuanto a las características clínicas, la presentación ileal se ha asociado a mayor riesgo de progresión de la enfermedad y cirugía (28), datos que se contraponen a los resultados obtenidos en nuestro estudio. Esto claramente resalta la necesidad de realizar estudios en nuestro medio, en cuanto al comportamiento biológico de la

EC, que incluyan un mayor número de pacientes y otros centros especializados locales y nacionales.

CONCLUSIÓN

El comportamiento biológico inflamatorio B1 y la localización ileal fueron factores protectores para la necesidad de intervenciones quirúrgicas. El índice histológico de N&C no fue un predictor de la enfermedad que se relacione con el desenlace quirúrgico. Los pacientes con EC de localización ileal, a pesar de presentar puntajes altos en el índice de N&C, desarrollaron en muy bajo porcentaje enfermedad perianal, a diferencia de los pacientes con compromiso rectal que desarrollaron en un muy alto porcentaje este tipo de complicación. La baja frecuencia de granulomas en los pacientes con EC debe alertar a los patólogos a conocer el amplio espectro histopatológico de esta enfermedad y a mejorar los canales de comunicación con los profesionales clínicos para no retrasar el diagnóstico de EC.

BIBLIOGRAFIA

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;5(1):17–30.
2. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care.* 2017 Dec;44(4):673–92.
3. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;35(3):380–9.
4. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Parra-Izquierdo V, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez JM, Rosselli D. Prevalencia en Colombia de la enfermedad inflamatoria intestinal y el compromiso articular asociado, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Rev Colomb Reumatol.* 2020 Jan 1;27(1):3–8.
5. Juliao-Baños F, Kock J, Arrubla M, Calixto O, Camargo J, Cruz L, et al. Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease in Colombia by demographics and region using a nationally representative claims database and characterization of inflammatory bowel disease phenotype in a case series of Colombian patients. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 19;100(7):e24729.

6. Stöss C, Berlet M, Reischl S, Nitsche U, Weber MC, Friess H, et al. Crohn's disease: a population-based study of surgery in the age of biological therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Nov;36(11):2419–26.
7. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;13(12):707–19.
8. Juliao-Baños F, Puentes F, López R, Saffon MA, Reyes G, Parra V, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in Colombia: Results of a national register. *Rev Gastroenterol Mex Engl.* 2021;86(2):153–62.
9. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2010 Feb;105(2):289–97.
10. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2007 Dec;5(12):1430–8.
11. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3–25.
12. Hong SW, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, et al. Clinical significance of granulomas in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;35(3):364–73.
13. Novak G, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 21;7(7):CD012351.
14. Naini BV, Cortina G. A histopathologic scoring system as a tool for standardized reporting of chronic (ileo)colitis and independent risk assessment for inflammatory bowel disease. *Hum Pathol.* 2012 Dec;43(12):2187–96.
15. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun;55(6):749–53.
16. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov;14(11):652–64.
17. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov;8(11):1351–61.
18. Mutanen A, Pakarinen MP. Perianal Crohn's Disease in Children and Adolescents. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 2020 Oct;30(5):395–400.

19. Hu AB, Tan W, Deshpande V, Ananthakrishnan AN. Ileal or Colonic Histologic Activity Is Not Associated With Clinical Relapse in Patients With Crohn's Disease in Endoscopic Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2021 Jun;19(6):1226-1233.e1.
20. Gupta A, Yu A, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Treat to Target: The Role of Histologic Healing in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2021 Sep;19(9):1800-1813.e4.
21. Cayci M, Bostanci EB, Turhan N, Karaman K, Dalgic T, Ozer I, et al. The analysis of clinico-pathologic characteristics in patients who underwent surgery due to stricturing and non-perineal fistulizing forms of Crohn's disease: a retrospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl.* 2015 Mar;15:49-54.
22. Rodríguez-Lago I, Ramírez C, Merino O, Azagra I, Maiz A, Zapata E, et al. Early microscopic findings in preclinical inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2020 Dec;52(12):1467-72.
23. Johnson CM, Hartman DJ, Ramos-Rivers C, Rao BB, Bhattacharya A, Regueiro M, et al. Epithelioid Granulomas Associate With Increased Severity and Progression of Crohn's Disease, Based on 6-Year Follow-Up. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018 Jun;16(6):900-907.e1.
24. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol.* 2007 Nov;60(11):1268-72.
25. Brochard C, Rabilloud ML, Hamonic S, Bajoux E, Pagenault M, Dabadie A, et al. Natural History of Perianal Crohn's Disease: Long-term Follow-up of a Population-Based Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2022 Feb;20(2):e102-10.
26. Atreya R, Siegmund B. Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug;18(8):544-58.
27. Subramanian S, Ekbohm A, Rhodes JM. Recent advances in clinical practice: a systematic review of isolated colonic Crohn's disease: the third IBD? *Gut.* 2017 Feb;66(2):362-81.
28. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet Lond Engl.* 2016 Jan 9;387(10014):156-67.

Tablas.

Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas de los Pacientes con EC Incluidos en el Estudio

VARIABLES	TOTAL (%)
Sexo	
Femenino	19 (43,1)
Masculino	25 (56,8)
Localización	
L1 ileal	13 (29,5)
L2 colónico	12 (27,2)
L3 ileocolónico	19 (43,1)
L4 tracto digestivo superior	1+ L1
Comportamiento	
B1 inflamatoria	16 (43,6)
B2 estenosante	20 (45,4)
B3 penetrante	8 (18,1)
Enfermedad perianal	15 (34)
Compromiso rectal	13 (29,5)
Edad al momento del Dx	
A1 ≤16 años	7 (15,9)
A2 17-40 años	18 (40,9)
A3 > 40 años	19 (43,1)
Cirugía	
Si	17 (38,6)
No	27 (61,3)
Reintervención (N=17)	
Si	6 (35,2)
No	11 (64,7)
Manifestaciones Extraintestinales	
Piel	6 (13,6)
Articulares	10 (22,7)

Tabla 2. Análisis bivariado Índice de N&C Grupo Colon (N=34)

Variables	Número (%)	Bajo (%)	Moderado (%)	Alto (%)	P
Sexo					0.46
Femenino	13 (38,2)	3 (23)	5 (38,4)	5 (38,4)	
Masculino	21 (61,7)	9 (42,8)	5 (23,8)	7 (33,3)	
Comportamiento					0.53
B1 inflamatoria	14	3 (21,4)	5 (35,7)	6 (42,8)	
B2 estenosante	16	8 (50)	4 (25)	4 (25)	
B3 penetrante	4	1 (25)	1 (25)	2 (50)	
Edad					
A1 ≤16 años	7	3 (42,8)	1 (14,2)	3 (42,8)	
A2 17-40 años	13	5 (38,4)	4 (30,7)	4 (30,7)	
A3 > 40 años	14	4 (28,5)	5 (35,7)	5 (35,7)	
Cirugía					0.68
Si	10	3 (30)	4 (40)	3 (30)	
No	24	9 (39,5)	6 (25)	9 (37,5)	
Reintervenidos					0.56
Si	2	0	1(50)	1 (50)	
No	8	1(12,5)	1(12,5)	6 (75)	

Tabla 3. Análisis bivariado Índice de N&C Grupo Íleon (N=36)

Variables	Número (%)	Bajo (%)	Moderado (%)	Alto (%)	P
Sexo					0.860
Femenino	16 (44,4)	3 (18,7)	2 (12,5)	11 (68,7)	
Masculino	20 (55,5)	5 (25)	3 (15)	12 (60)	
Comportamiento					0.460

B1 inflamatoria	11	4 (36,3)	1 (9)	6 (54,5)
B2 estenosante	17	2 (11,7)	2 (11,7)	13 (76,4)
B3 penetrante	8	2 (25)	2 (25)	4 (50)
Edad				
A1 ≤16 años	6	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
A2 17-40 años	15	3 (20)	2 (13,3)	10 (66,6)
A3 > 40 años	15	3 (20)	1 (6,66)	11 (73,3)
Cirugía				
Si	14	1 (7,1)	2 (14,2)	11 (78,5)
No	22	7 (31,8)	3 (13,6)	12 (54,5)
0.210				
Reintervenidos				
Si	6	0	1(16)	5 (84)
No	8	3(37,5)	3(37,5)	2 (25)
0.486				

Tabla 4. Análisis Bivariado Cirugía Grupo Completo (N=44)

Variable	Cirugía Si n (%)	Cirugía No n (%)	p Total n (%)
Sexo			
Femenino	10 (52,6)	9 (47,3)	19
Masculino	7 (28)	18 (72)	25
Localización			
L1 ileal	6 (46,1)	7 (53,8)	13 (29.5)
L2 colónico	3 (25)	9 (75)	12 (27.2)
L3 ileocolónico	8 (42,1)	11 (57,8)	19 (43.1)
Comportamiento			
B1 inflamatoria	2 (12,5)	14(87,5)	16 (36.3)
B2 estenosante	10 (50)	10 (50)	20 (45.4)
B3 penetrante	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (18.1)
P: Enfermedad perianal			
Compromiso rectal	3 (20)	12 (80)	15 (34)
	2 (15,3)	11 (84,6)	13 (29.5)

EDAD			0.25
A1 ≤16 años	1 (14,2)	6 (85,7)	7 (15.9)
A2 17-40 años	9 (50)	9 (50)	18 (40.9)
A3 > 40 años	7 (36,8)	12 (63,1)	19 (43.1)
Manifestaciones Extraintestinales			0.6
Articulares	5 (50)	5 (50)	10
Piel	1 (16,6)	5 (83,3)	6
Puntaje Histológico Íleon (N=36)			0.34
Alto	11 (47,8)	12 (52,1)	23
Moderado	2 (40)	3 (60)	5
Bajo	1 (12,5)	7 (87,5)	8
Puntaje Histológico Colon (N=34)			0.054
Alto	3 (25)	9 (75)	12
Moderado	4 (40)	6 (60)	10
Bajo	3 (25)	9 (75)	12

Tabla 5. Análisis Bivariado Cirugía vs Comportamiento Clasificación de Montreal (B)

Variable	Cirugía Si n (%)	Cirugía No n (%)	p
Comportamiento Grupo Íleon (N=36)			0.005
B1 inflamatoria	0 (0)	11 (100)	
B2 estenosante	9 (53)	8 (47)	
B3 penetrante	5 (62,5)	3 (37,5)	
Comportamiento Grupo Colon (N=34)			0.200
B1 inflamatoria	2 (14,2)	12 (85,8)	
B2 estenosante	7 (43,7)	9 (66,3)	
B3 penetrante	1 (25)	3 (75)	

Tabla 6. Análisis Bivariado Enfermedad Perianal

Variable	Enfermedad Perianal Si n(%)	Enfermedad Perianal No n(%)	p
Índice N&C Íleon (N=36)			0.01
Alto	2 (8,7)	21 (91,3)	
Moderado	3 (60)	2 (40)	
Bajo	4 (50)	4 (50)	
Índice N&C Colon (N=34)			0.09
Alto	7 (58,3)	5 (41,7)	
Moderado	5 (50)	5 (50)	
Bajo	2 (16,7)	10 (83,3)	
Localización (N=44)			0.041
L1 ileal	0 (0%)	13 (100%)	
L2 colónico	10 (83.3)	2 (16,7)	
L3 ileocolónico	5 (26,4)	14 (73,6)	
Comportamiento (N=44)			0.033
B1 inflamatoria	9 (56,2)	7 (43,8)	
B2 estenosante	3 (15)	17 (85)	
B3 penetrante	3 (37,5)	5 (62,5)	
Cirugía (N=44)			0.13
Si	3 (18)	14 (82)	
No	12 (44,4)	15 (65,6)	
Compromiso Rectal (N=44)			0.0004
Si	9 (81,8)	2 (18,2)	
No	6 (18)	27 (82)	