

Mortalidad en enfermedad inflamatoria intestinal

Andrea Jiménez H.¹, Daniela Simian M.^{2,4} y Rodrigo Quera P.^{3,4}

Mortality in inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease of unknown cause. It has been attributed to an inflammation of the intestinal mucosa due to loss of immunotolerance to commensal intestinal flora in genetically predisposed individuals. It presents short- and long-term complications, impacting the quality of life and increasing patient mortality, although this risk is slightly increased with respect to the general population. Causes of mortality may be due to complications of the disease, secondary to drugs or surgical complications. Mortality associated with the disease, it occurs mainly in the first 5 years of diagnosis, due to the increased risk of acute complications such as severe ulcerative colitis, toxic megacolon and massive digestive hemorrhage. In addition, patients with IBD are at increased risk of digestive tract and extraintestinal neoplasias. Colorectal cancer occurs as a consequence of chronic inflammation of the colonic mucosa. Extraintestinal neoplasms include lung cancer, hematologic malignancies such as lymphoma, cholangiocarcinoma, cervical cancer, and skin cancer. They also present an increased risk of cardiovascular and thromboembolic diseases, associated with the prothrombotic state of these patients. This review aims to describe the main causes of mortality in IBD patients, in order to be able to prevent the disease and provide opportune diagnosis.

Key words: Ulcerative colitis; Crohn's disease; inflammatory bowel disease; cancer, mortality.

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica de causa desconocida. Su etiología se ha atribuido a una inflamación de la mucosa intestinal debido a una pérdida de la inmunotolerancia a la flora intestinal comensal en individuos genéticamente predispuestos. La EII puede presentar complicaciones a corto y largo plazo, lo que puede afectar la calidad de vida y mortalidad de los pacientes, siendo este riesgo levemente mayor con respecto a la población general. Las causas de mortalidad pueden ser consecuencia de las complicaciones propias de la enfermedad, secundaria a fármacos o por complicaciones quirúrgicas. En cuanto a la mortalidad asociada a la enfermedad, se presenta principalmente en los primeros 5 años de diagnóstico, por mayor riesgo de complicaciones agudas como colitis ulcerosa grave, megacolon tóxico y hemorragia digestiva masiva. Además, los pacientes con EII presentan mayor riesgo de neoplasias tanto del tubo digestivo como extraintestinales. El cáncer colorrectal se presenta como consecuencia de la inflamación crónica de la mucosa colónica. Dentro de las neoplasias extraintestinales se encuentran el cáncer de pulmón, neoplasias hematológicas como el linfoma, colangiocarcinoma, cáncer cervicouterino y cáncer de piel. También presentan mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y tromboembólicas, asociadas al estado protrombótico de estos pacientes. Esta revisión tiene como objetivo describir las principales causas de mortalidad en los pacientes con EII, con el fin de poder prevenirlas y diagnosticarlas oportunamente.

Palabras clave: Colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; enfermedad inflamatoria intestinal; cáncer, mortalidad.

¹Sección Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.
²Subdirección de Investigación, Dirección Académica, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
³Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.
⁴Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

Recibido: 28 de julio de 2017
 Aceptado: 17 de octubre de 2017

Correspondencia a:
 Dra. Andrea Jiménez Herlitz
 Santos Dumont 999, Recoleta, Santiago Chile.
 Tel.: (+56 2) 29788350
 ajimenezherlitz@gmail.com

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico, de etiología multifactorial que involucra tanto al sistema inmune innato como adquirido,

produciendo una inflamación del tubo digestivo y en algunos casos manifestaciones extraintestinales¹. Durante su evolución son frecuentes las recaídas y la presencia de complicaciones lo que conlleva un aumento de la morbimortalidad¹⁻³.

Artículo de Revisión

La mortalidad es mayor en EII, con un *hazard ratio* (HR) para colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn de 1,73 y 1,44, respectivamente^{2,3}.

Es importante destacar que en los últimos años se ha observado un incremento significativo en la incidencia y prevalencia de la EII. Las causas de mortalidad podrían ser consecuencia tanto de la evolución propia de la enfermedad, como de las complicaciones secundarias al tratamiento farmacológico y quirúrgico².

El objetivo de esta revisión es obtener información actualizada sobre el riesgo y las causas de mortalidad en pacientes con EII, para de esta forma poder reconocerlas y evitar su presentación. Con este propósito agrupamos las causas de muerte en aquellas relacionadas a las complicaciones propias de la enfermedad y aquellas que se presentan asociadas al tratamiento farmacológico. Este artículo no incluirá una sección sobre complicaciones del tratamiento quirúrgico.

Mortalidad asociada a complicaciones propias de la evolución de la enfermedad

La mortalidad asociada a la EII se ha descrito principalmente en etapas precoces posterior a su diagnóstico, describiéndose un riesgo de 11,7% en enfermedad de Crohn (EC) y 7,8% en CU durante los primeros cinco años del diagnóstico, disminuyendo de manera progresiva posteriormente hasta alcanzar 8,3% en EC y 3,7% en CU luego de 20 años de enfermedad³.

Las causas más frecuentes de mortalidad están asociadas a enfermedades cardiovasculares y/o respiratorias, como tromboembolismo venoso y accidente vascular encefálico, seguido por las neoplásicas. En este último grupo destacan en orden de frecuencia el cáncer de pulmón, del tracto gastrointestinal bajo y tumores biliopancreáticos³.

En relación con el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares y pulmonares, aumenta significativamente según la edad de diagnóstico, desde 17,7% entre los 20 a 40 años llegando a 46% sobre los 80 años³. Además, el consumo de tabaco en pacientes con EII aumenta el riesgo de estas complicaciones, por lo que es de suma importancia educarlos para que suspendan este hábito⁴.

Un metaanálisis publicado en el año 2013 describió un aumento de la mortalidad por cáncer colorrectal (CCR), enfermedad pulmonar y enfermedad hepática no asociada a alcohol en CU. En cuanto a la EC, es más frecuente la mortalidad por enfermedad pulmonar y enfermedad hepática no alcohólica¹.

Según el período de presentación y la necesidad de un manejo inmediato, clasificaremos las causas de mortalidad en agudas y crónicas.

Causas agudas

Se refiere a aquellas que requieren hospitalización para su manejo precoz por el alto riesgo de morbi-mortalidad:

1. Colitis ulcerosa grave

Es una condición potencialmente letal. Previo al uso de corticoides alcanzaba una mortalidad de 25%. Actualmente la mortalidad es de 5 a 7%⁵⁻⁷. Según los criterios de Truelove-Witts modificado, se caracteriza por la presentación de 6 o más deposiciones diarreas al día, con o sin sangre y asociado a cualquiera de los siguientes síntomas: fiebre ($T^{\circ} > 37,8^{\circ}C$), taquicardia (> 90 lat/min), anemia ($Hb < 10,5$ g/dl), aumento de velocidad horaria de sedimentación (VHS) > 30 mm y/o aumento de la proteína C reactiva (PCR)^{7,8}. En este grupo de pacientes, es necesario desde el inicio un manejo multidisciplinario que incluya gastroenterólogo, coloproctólogo o cirujano con experiencia en EII, anatomopatólogo, radiólogo y nutriólogo. Siempre se debe descartar colitis infecciosa asociada, especialmente infección por *Clostridium difficile* (CD) y por citomegalovirus, por presentar mayor riesgo de complicaciones como corticorrefractariedad, cirugía y estadías hospitalarias prolongadas⁸.

En este escenario, la terapia de primera línea es el uso de corticoides endovenoso, debiendo evaluar la respuesta precozmente, dentro de los tres días de iniciado el tratamiento. Travis y cols. identificaron factores asociados a riesgo de colectomía por falla a esta terapia, los que se utilizan actualmente: frecuencia de deposiciones más de 8 veces al día o de 3 a 8 deposiciones al día asociado a $PCR > 45$ mg/dl. En este caso, el riesgo de colectomía supera 85%. En caso de no existir una respuesta, se considera que el paciente es corticorrefractario y se debe escalar en la terapia e iniciar un tratamiento de rescate con ciclosporina o infliximab. En caso de presentar sangrado masivo o megacolon tóxico, se debe resolver con tratamiento quirúrgico a la brevedad⁷. La cirugía también es una opción en caso de no disponer de infliximab, ciclosporina o ante la falta de respuesta a tratamiento farmacológico.

Aunque el término *colitis fulminante* o *colitis tóxica* es usado como sinónimo de colitis grave aguda, este debe ser reservado para aquellas condiciones de sepsis con 10 o más episodios de diarrea al día y anemia grave el cual debe ser tratado en forma más enérgica, no retrasando el tratamiento quirúrgico. En estos casos, la mortalidad puede llegar hasta 30%^{7,9,10}.

2. Megacolon tóxico

Es una complicación de la CU grave que se caracteriza por una dilatación total o parcial no obstructiva del colon, alcanzando un diámetro colónico mayor de 5,5 cm, asociado a signos de toxemia como fiebre, taquicardia, dolor y distensión abdominal, confusión

mental, anemia y leucocitosis. Tiene un riesgo de mortalidad de 1 a 8% que aumenta hasta 50% en caso de presentar perforación y peritonitis secundaria. El tratamiento debe incluir medidas de soporte como hidratación, corrección hidroeléctrica, corrección de anemia, antibióticos de amplio espectro y corticoides endovenosos en primera instancia^{6,7}. A pesar de la gravedad de este cuadro, la cirugía sólo tiene indicación absoluta en caso de perforación.

Se debe descartar siempre infección por CD. En este caso, se inicia metronidazol endovenoso asociado a vancomicina oral/enemas. Si no hay mejoría en 24 a 48 h o se observan signos de perforación intestinal, se debe realizar colectomía de urgencia^{10,11}.

3. Hemorragia digestiva baja masiva

El sangrado intestinal asociado a compromiso hemodinámico es una complicación muy infrecuente en EII, pero con una mortalidad de hasta 30%¹². En CU el riesgo es de 1,4 a 4,2%, asociado principalmente a colitis fulminante.

En la EC es más infrecuente que en CU, describiéndose entre 0,6 a 2% de los pacientes. La mayoría son casos aislados, por lo que es difícil conocer posibles causas o evaluar factores de riesgo que pudiesen manejarse. Sólo se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con patrón inflamatorio y compromiso ileal¹². El tratamiento estándar sigue siendo la cirugía de urgencia, hasta en 60% de los pacientes en el primer episodio de sangrado, con importante morbimortalidad perioperatoria¹³. En pacientes sin compromiso isquémico intestinal, se podría realizar embolización transcáteter con una tasa de éxito de 81 a 93% y una tasa de mortalidad de 0 a 7%^{12,14-17}.

4. Enfermedad tromboembólica

Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de presentar tromboembolismo, 3,4 veces mayor en comparación con la población general. Esta complicación es más frecuente en pacientes hospitalizados, con un riesgo sobre 15 veces si el motivo de hospitalización es por actividad de la enfermedad¹⁸. En cuanto a la mortalidad, las distintas series publicadas describen entre 8 a 25% de muertes por enfermedad tromboembólica en EII¹⁹. Para su prevención se debe indicar heparina profiláctica a todos los pacientes que se hospitalicen por una crisis de la EII.

Causas crónicas

Se consideran todas aquellas causas que se presentan en el transcurso de los años de evolución. En estas causas podemos encontrar:

1. Neoplasias

El mayor riesgo *per se* de neoplasia en pacientes con EII es resultado de factores asociados a estilo de

vida, como por ejemplo tabaquismo y a la mantención de la inflamación crónica de la mucosa. En el caso del tabaquismo, aumenta el riesgo de todas las neoplasias asociadas, por lo que es importante el cese de su consumo para disminuir las complicaciones²⁰. Asimismo, un manejo adecuado de la enfermedad y la resolución de la inflamación también va a disminuir el riesgo de CCR.

Las principales neoplasias asociadas a EII son:

Cáncer colorrectal

La inflamación del colon es un importante factor asociado a la actividad de la enfermedad, tanto en CU como EC. El riesgo relativo de presentar un compromiso neoplásico del colon es 5,7 veces mayor que la población general. La extensión del compromiso colónico y el tiempo de evolución desde el diagnóstico, son los principales factores de riesgo^{21,22}. Un metaanálisis publicado mostró que la incidencia de CCR en CU extensa es 19 veces mayor que la población general, comparado a colitis izquierda donde el riesgo es solo 4 veces mayor²². El riesgo de CCR en pacientes con EC parece ser similar a la de los pacientes con CU. Por otra parte, estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma de intestino delgado. Un metaanálisis publicado el 2005 describe un riesgo 27 veces mayor que la población general²²⁻²⁴.

Pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) y antecedentes familiares de CCR también tienen mayor riesgo de desarrollar un CCR⁵.

El 15% de los CCR se diagnostica en los primeros 7 años de enfermedad, aumentando significativamente después de los 8 a 10 años de diagnóstico, momento en el que debe indicarse el comienzo de tamizaje con colonoscopia en búsqueda de lesiones displásicas^{20,24}.

La inflamación de la mucosa y formación de pólipos inflamatorios son factores de riesgo independientes de CCR, por lo que una de las principales estrategias de prevención de CCR incluye lograr la remisión de la enfermedad²⁰. También es importante realizar colonoscopia en intervalos regulares²⁴. En el compromiso aislado de recto (proctitis) no está indicado el seguimiento colonoscópico. En caso de asociarse a CEP, debe indicarse colonoscopia anual una vez realizado el diagnóstico dado que el riesgo absoluto está aumentado hasta en 31%⁵.

Se sugiere que la colonoscopia sea realizada con cromoscopia con azul de metileno o índigo carmín ya que permite detectar lesiones que no se logran ver fácilmente con la luz blanca de la colonoscopia estándar. En caso de no contar con este tipo de tinciones, se recomienda realizar biopsias escalonadas (muestra de los cuatro cuadrantes del colon cada 10 cm) con pinza jumbo, obteniéndose al menos 32 biopsias, además de tomar muestras en frasco aparte de cualquier alteración de la mucosa^{5,24,25}.

Artículo de Revisión

Adenocarcinoma de intestino delgado

El principal factor de riesgo es la inflamación crónica del intestino delgado, por lo que este tipo de cáncer está aumentado en EC y no en CU. Se describe un riesgo relativo de 2,2% sobre los 25 años de enfermedad en comparación con 0,12% en la población general²⁴. La estrategia de prevención es el tratamiento de la enfermedad logrando la mantención de la remisión desde el punto de vista clínico, endoscópico y radiológico.

Colangiocarcinoma

El riesgo de colangiocarcinoma en pacientes con EII es 2 a 4 veces mayor que en la población general, aunque tiene una baja incidencia de solo 0,08 por 1.000 personas al año²⁰. Un reciente metaanálisis señala que el riesgo de colangiocarcinoma se encuentra aumentado en los pacientes con CU, con un *odds ratio* (OR) 2,58²⁶, 160 veces más que la población general, confirmando el rol del estado inflamatorio de la EII-CEP en la carcinogénesis biliar^{20,27}. Una duración prolongada de la EII se asocia a mayor riesgo de colangiocarcinoma, al igual que la colectomía realizada por displasia o neoplasia colónica²⁷. Se sugiere control anual con imágenes de la vía biliar (colangiograma o ecografía abdominal) y medición de Ca 19-9²⁰.

2. Cardiovasculares

En la EII el estado inflamatorio no sólo ocurre a nivel intestinal sino también sistémico, favoreciendo la aterosclerosis y la disfunción endotelial. Se ha observado un aumento de enfermedades cardiovasculares en pacientes especialmente en fase de actividad. Se describe mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. Junto al compromiso endotelial, se produce un estado de hipercoagulabilidad debido a acción fibrinolítica disminuida, trombocitosis, aumento de los niveles de factor V, VII y fibrinógeno, y disminución de antitrombina III, proteínas C y S²⁸. A pesar del mayor riesgo, en un metaanálisis publicado en el año 2014 por Colombel y cols. se encontró que la mortalidad de estos pacientes era similar a la de la población general²⁹.

3. Neurológicas

La trombosis venosa cerebral, se describe como una complicación infrecuente de la CU, con una incidencia anual de 0,5 a 6,7% de los pacientes. En general el pronóstico es bueno, aunque se han descrito casos puntuales de fallecimientos por su causa³⁰.

Mortalidad asociada al tratamiento farmacológico

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la EII son en general muy seguros y bien tolerados, pero no están exentos de eventos adversos que se deben conocer¹¹.

1. Infecciones

El uso de corticoides está asociado con un aumento en la mortalidad en pacientes con EII, principalmente en EC. Se ha visto que el mayor riesgo de muerte se asocia con el uso de corticoides durante los períodos de actividad, atribuido en parte a la enfermedad subyacente y también por complicaciones del fármaco³¹. Sin embargo, el beneficio de su uso excede los riesgos³². En el caso del uso de inmunosupresores como tiopurínicos o anti-TNF, no existe clara información sobre un mayor riesgo de mortalidad^{11,32,33}.

2. Neoplasias

Las neoplasias asociadas a fármacos en EII son de presentación extraintestinal.

Cáncer de piel

Se clasifican en melanoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM).

En el CPNM encontramos principalmente el de células escamosas y el basocelular de piel. Los factores de riesgo incluyen exposición al sol, radiaciones ionizantes, virus papiloma y uso de inmunosupresores. El riesgo de CPNM en EII está aumentado entre 20 a 60% más que la población general, siendo mayor el riesgo de cáncer basocelular sobre el escamoso, con un *HR*^{1,2}. Este riesgo se ve especialmente incrementado con el uso de tiopurínicos en monoterapia con un *OR* 4,3 y en asociación con anti-TNF con un *OR* 6,8, y por un período mayor de 6 meses de tratamiento^{27,34}. El efecto carcinogénico de las tiopurinas se ha atribuido al incremento de daño del ADN y efecto oncogénico de la radiación ultravioleta (UV) en la piel expuesta al sol y la inducción de mutaciones sobre un gen supresor en piel no expuesta a los rayos UV.

En pacientes con EII y con tratamiento con anti-TNF, el riesgo de melanoma de piel está aumentado en 1,32 veces, y no se relaciona con el uso de inmunomoduladores³⁵.

Factores de riesgo *per se* de cáncer de piel son el tabaquismo, sexo masculino, mayor edad, raza caucásica, exposición solar acumulada e historia familia de cáncer de piel. Estos factores deben ser considerados previamente al iniciar la terapia con tiopurínicos y/o terapia anti-TNF. Es importante considerar además, estrategias para su prevención, incluyendo evitar la exposición solar, el uso diario de factor de protección solar (SPF 50 o más), autoexamen de la piel y control anual por dermatología³⁵.

Linfoma

Se ha descrito un aumento de este tipo de neoplasia en pacientes en tratamiento con tiopurínico, principalmente linfoma no Hodgkin (LNH). Los principales factores de riesgo son edad mayor de 65 años, sexo

masculino y uso de tiopurinas con un *HR* 5,26³⁰. Además, infección viral por Epstein Barr (VEB) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹². No hay evidencia de aumento en el riesgo de linfoma en pacientes tratados sólo con anti-TNF³⁵.

Tipo de linfomas asociados a tiopurínicos²⁷:

- 1) Linfoma causado por reactivación de una infección crónica latente por VEB, que no puede ser prevenido en pacientes adultos (en general > 30 años) con EII y uso de tiopurínicos. Dado que la edad es un factor de riesgo de linfoma, se ha sugerido sobre todo en pacientes con EC usar metotrexato como inmunosupresor en pacientes > 65 años, dado su menor riesgo.
- 2) Linfoma post mononucleosis, que se presenta en pacientes jóvenes (en general < 30 años) que son seronegativos a VEB y que han sido tratados con tiopurínicos. En este caso el riesgo de linfoma es de 3/1.000 pacientes al año. En este grupo de pacientes, se sugiere considerar el uso de otro inmunomodulador diferente a los tiopurínicos, como metotrexato.
- 3) El linfoma de células T hepatoesplénico es infrecuente, presentándose en menos de 5% de los pacientes y no se asocia a VEB²⁷. Se presenta principalmente en pacientes < 35 años que han recibido tiopurínicos en monoterapia y en algunos casos asociados a terapia biológica. El riesgo absoluto es de 0,1/1.000 pacientes/año en aquellos tratados sólo con tiopurinas y 0,3/1.000 pacientes/año si se usa tiopurinas asociado a anti-TNF. En 80% de los casos, la presentación del linfoma ocurre después de los 2 primeros años de la terapia combinada, por lo tanto, se sugiere limitar la duración del tratamiento a menos de 2 años en pacientes < de 35 años³⁴. Se recomienda estudio serológico para VEB de rutina en pacientes jóvenes que van a recibir tiopurínicos en asociación.

Cáncer cervicouterino

Se ha observado aumento de displasia y cáncer cervical en pacientes con EII. Bathia y cols. reportaron una alta prevalencia de alteraciones citológicas cervicouterinas (papanicolaou) en pacientes con EII *versus* mujeres sin esta patología (18 vs 5%; *p* = 0,004), sin embargo, esto no se ha logrado replicar en estudios con mayor número de pacientes³⁶. No es posible determinar si el aumento del riesgo se debe sólo a la enfermedad o tiene directa relación al uso de inmunosupresores^{20,27}. A pesar de esto, se sugiere mantener un programa de vigilancia a todas las pacientes con EII, con papanicolaou anual desde los 21 años y administrar la vacuna del virus papiloma humano en toda mujer y hombre entre los 9 a 26 años^{20,27,36}.

Conclusión

La mortalidad de los pacientes con EII está levemente aumentada con respecto a la población general, siendo mayor en EC respecto a CU. Este riesgo está dado no solo por la enfermedad *per se* sino también a complicaciones de la terapia. Las causas más importantes de mortalidad son las cardiovasculares seguidas por las neoplásicas.

El análisis por causa específica revela mayor mortalidad por CCR, enfermedades pulmonares y enfermedad hepática no alcohólica en pacientes con CU. En el caso de la EC, el mayor riesgo se da por enfermedades pulmonares y por daño hepático no alcohólico.

Para prevenir el riesgo de mortalidad, es de suma importancia el uso de medidas generales como la educación del paciente desde el momento del diagnóstico, entregar datos claros sobre pronóstico y evolución de su enfermedad, la necesidad de un buen tratamiento, incluyendo la suspensión del tabaco, la adherencia a los fármacos y a un control médico adecuado. Se recomienda tomar medidas específicas para cada complicación (Tabla 1).

Tabla 1. Prevención de complicaciones asociadas a mortalidad

Cardiovascular	Buen control de la EII Manejo de síndrome metabólico Suspensión del tabaquismo
Enfermedad tromboembólica	Evitar brotes de la enfermedad Profilaxis con heparina en pacientes hospitalizados por actividad de su enfermedad
Cáncer colorrectal	Lograr remisión endoscópica de la EII Colonoscopia posterior a los 8 años de diagnóstico, en búsqueda de displasia colónica Si existe CEP asociada, iniciar tamizaje con colonoscopia anual desde el diagnóstico de la CEP
Adenocarcinoma de intestino delgado	Tratamiento de la enfermedad de base y mantención de la remisión
Colangiocarcinoma	Control anual con ecografía abdominal o colangioRM. Control anual con Ca 19-9
Cáncer de piel	Evitar exposición solar, utilizar factor de protección solar SPF 50 o más, autoexamen de piel y control anual por dermatólogo
Cáncer cervicouterino	Control anual con citológico cervicouterino (PAP) desde los 21 años Vacunación para virus papiloma humano en todas las pacientes (hombres/mujeres) entre los 9 y 26 años
Linfoma	Realizar serología (IgG) para virus Epstein Barr en todos los pacientes menores de 35 años que serán tratados con tiopurínicos solo o en combinación con biológicos. En caso de ser seronegativos, menor de 35 años y mayor de 65 años, evitar el uso de tiopurínicos

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CEP: colangitis esclerosante primaria.

Artículo de Revisión

Referencias

- 1.- Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's Disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 599-613.
- 2.- Bitton A, Vutcovici M, Sewitch M, Suissa S, Brassard P. Mortality trends in Crohn's disease and ulcerative colitis: A population-based study in Quebec, Canada. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 416-23.
- 3.- Chu TPC, Moran GW, Card TR. The pattern of underlying cause of death in patients with inflammatory bowel disease in England: A record linkage study. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 578-85.
- 4.- Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: Environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis* 2010; 2: 411-7.
- 5.- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis Part 1: Definitions, diagnosis, extraintestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649-70.
- 6.- Sands BE. Fulminant Colitis. *J Gastrointestinal Surg* 2008; 12: 2157-9.
- 7.- Sobrado CW, Sobrado LF. Management of acute severe ulcerative colitis: A clinical Update. *Arq Bras Cir Dig* 2016; 29: 201-5.
- 8.- Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, Klaassen J, Valenzuela A, Candia R, et al. Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave. Una mirada actualizada. *Rev Med Chile* 2017; 145: 96-105.
- 9.- Ferrer M, Hernández A, Reina A, Rosado R. Current status of the treatment of fulminant colitis. *Cir Esp* 2015; 93: 276-82.
- 10.- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60: 130-3.
- 11.- McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 223-40.
- 12.- Barreiro M, Seijo S, Domínguez JE. Life-threatening acute lower gastrointestinal bleeding in patients with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 388-91.
- 13.- Martin V, Rubi AR, Chaparro M, Jusué V, Frieria A, Gisbert JP. Arterial embolization in the treatment of massive lower gastrointestinal bleeding in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 574-6.
- 14.- Ortiz V, Nicolás D, Nos P, Berenguer J. Severe lower digestive hemorrhage in Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 18-21.
- 15.- Kim KJ, Han BJ, Yang SK, Na SY, Park SK, Boo SJ, et al. Risk factors and outcome of acute severe lower gastrointestinal bleeding in Crohn's Disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 723-8.
- 16.- Podugu A, Tandon K, Castro FJ. Crohn's Disease presenting as acute gastrointestinal hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4073-8.
- 17.- Mallant-Hent RCh, van Bodegraven AA, Meuwissen SG, Manoliu RA. Alternative approach to massive gastrointestinal bleeding in ulcerative colitis: highly selective transcatheter embolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 189-93.
- 18.- Kassam Z, Belga S, Roifman I, Hirota S, Jijon H, Kaplan GG, et al. Inflammatory bowel disease cause-specific mortality: a primer for clinicians. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2483-92.
- 19.- Suárez Ferrer C, Vera Mendoza MI, Amo San Román L, González Lama Y, Calvo Moya M, García Casas M, et al. Risk of thrombotic phenomena in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 634-9.
- 20.- Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancer complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1441-52.
- 21.- Velayos F. Managing risks of neoplasia in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 174-80.
- 22.- Chang M, Chang L, Chang HM, Chang F. Intestinal and extra-intestinal cancers associated with inflammatory bowel disease. *Clin Colorectal Cancer* 2017; Jun 27 (Publicación electrónica en avance).
- 23.- Bojesen RD, Riis LB, Hogdall E, Nielsen OH, Jess T. Inflammatory bowel disease and small bowel cancer risk, clinical characteristics and histopathology: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; Jul 8 (Publicación electrónica en avance).
- 24.- Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 1097-104.
- 25.- Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, Flourié B, Bouché O, Cadiot G, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's Disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 828-32.
- 26.- Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 322-37.
- 27.- Quera R, Simian D, Flores L. Neoplasias extracolónicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol latinoam* 2017; 28: 25-30.
- 28.- Gesualdo M, Scicchitano P, Carbonara S, Ricci G, Principi M, Lerardi E, et al. The association between cardiac and gastrointestinal disorders: causal o casual link? *J Cardiovasc Med* 2016; 17: 330-8.
- 29.- Fumery M, Xiaccocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colomel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analyis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 469-79.
- 30.- Taous A, Berri MA, Lamsiah T, Zainoun B, Ziadi T, Rouimi A. Cerebral venous thrombosis revealing an ulcerative colitis. *Pan Afr Med J* 2016; 23: 120.
- 31.- Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 47-91.
- 32.- Zabana Y, Domenech E, Mañosa M, García-Planella E, Bernal I, Cabré E, et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 553-60.

- 33.- Lewis JD, Gelfand JN, Troxel AB, Forde KA, Newcomb C, Kim H, et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1428-35.
- 34.- Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 1612-20.
- 35.- Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 945-65.
- 36.- Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6167-71.