



¿ HAY NOVEDADES ?

EPIDEMIOLOGÍA EN EIIC

C. Saro Gismera

Occidente: aumento de la incidencia en EC y CU durante los años sesenta y setenta

meseta → 7 , 12 nuevos casos /10⁵ habitantes/año

Russel & Stockbrugger. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:1448-52

Observación general: en Europa y América del Norte

la incidencia de la CU aumentó en los inicios y tercio medio del siglo XX, estabilizándose posteriormente

La incidencia de la EC ha estado aumentando desde la mitad del siglo XX

Blanchard et al. Am J Epidemiol 2001; 154 (4): 328-335

Actualidad: las tasas tienden a estabilizarse en áreas de alta incidencia previa, y continúan subiendo en áreas de baja incidencia como Europa sur, Asia y países en vías de desarrollo

Loftus. Gastroenterology 2004;126(6):1504-1517



¿SON COMPARABLES LAS TASAS DE DISTINTAS ÁREAS?

¿ESTÁ AUMENTANDO LA INCIDENCIA DE LA EIIC?

¿CONOCEMOS LAS CAUSAS?

Objetivo de los Estudios Epidemiológicos de Incidencia

Obtener resultados exactos,
que permitan comparar
diferentes áreas y distintos periodos de
tiempo en la misma área

Requisitos

- Estudios poblacionales, prospectivos
- Basados en criterios diagnósticos estrictos
- Criterio de inclusión previamente establecido
- Deben realizarse en largos periodos de tiempo o seriados en distintos periodos

Tecnología

- Disponer de centros especializados, con tecnología adecuada
- Capacidad cultural de la población para consultar a un médico experto

Situación,
que en principio no sucede en áreas geográficas sin
desarrollo económico

Esta circunstancia,
puede aparentar bajas tasas de incidencia en áreas deprimidas

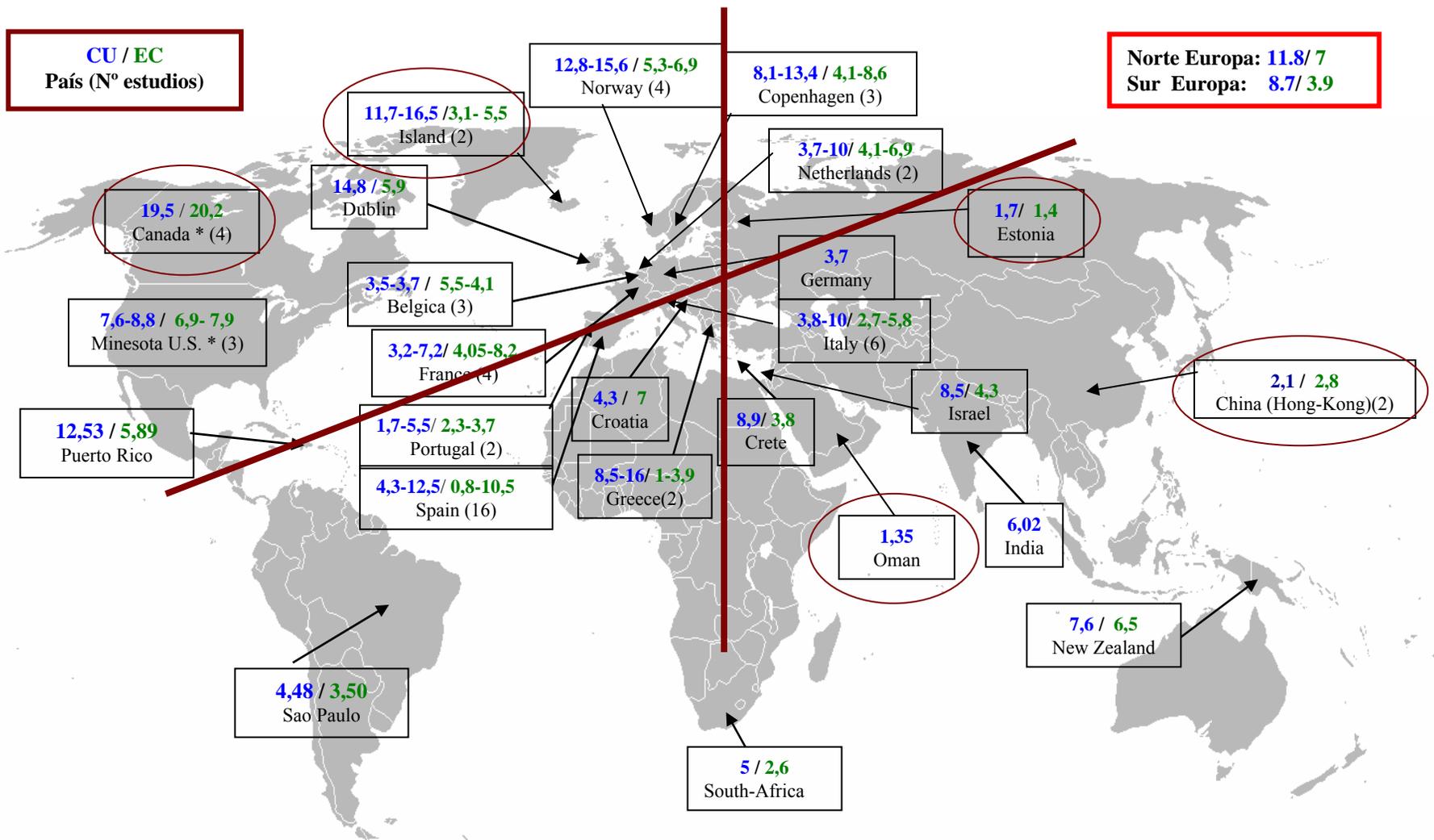
Relacionándose poco o nada con los factores
medio-ambientales

DISTRIBUCIÓN DE ESTUDIOS MUNDIALES

Estudios Poblacionales



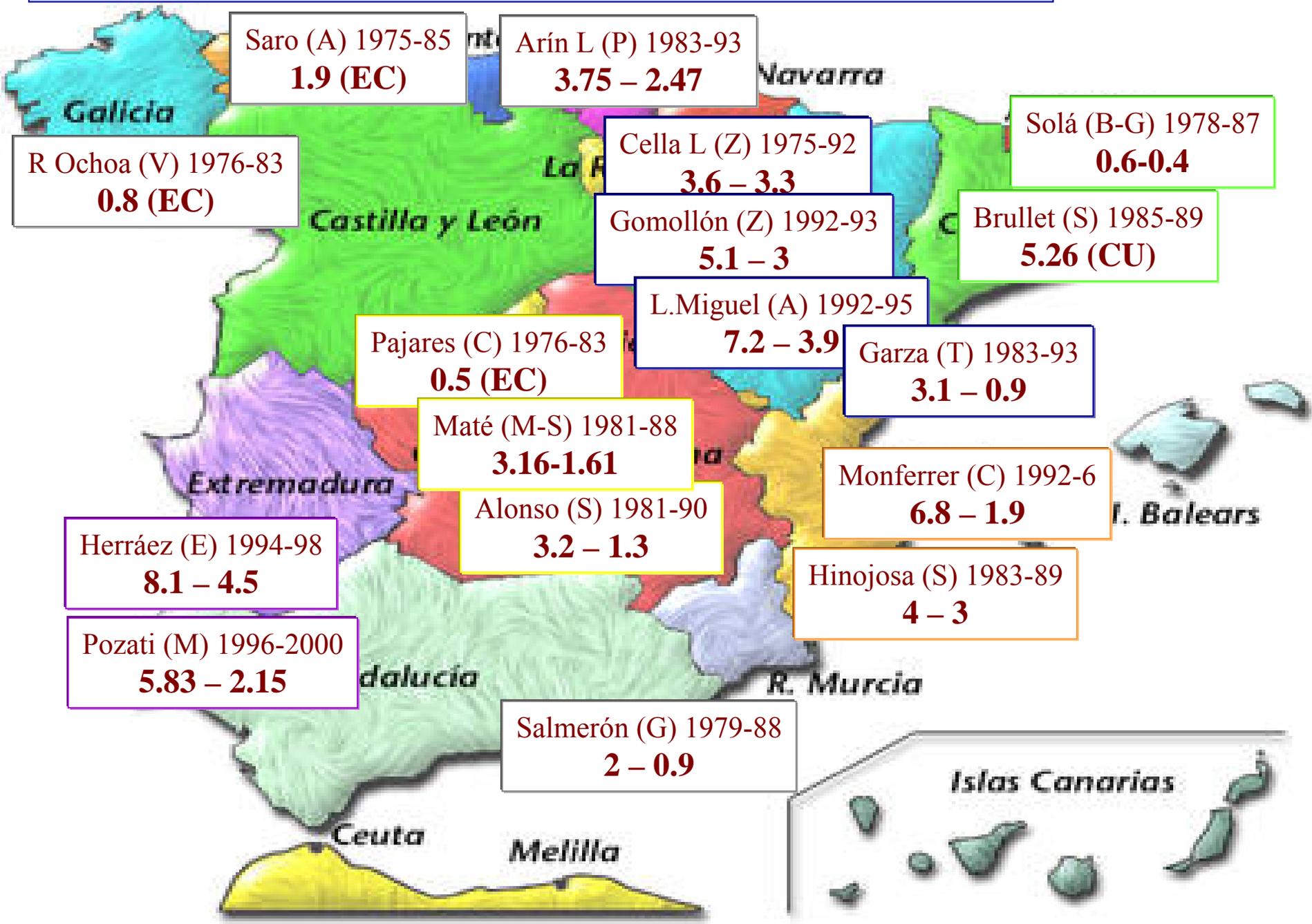
Estudios Poblacionales y Prospectivos: CU y EC



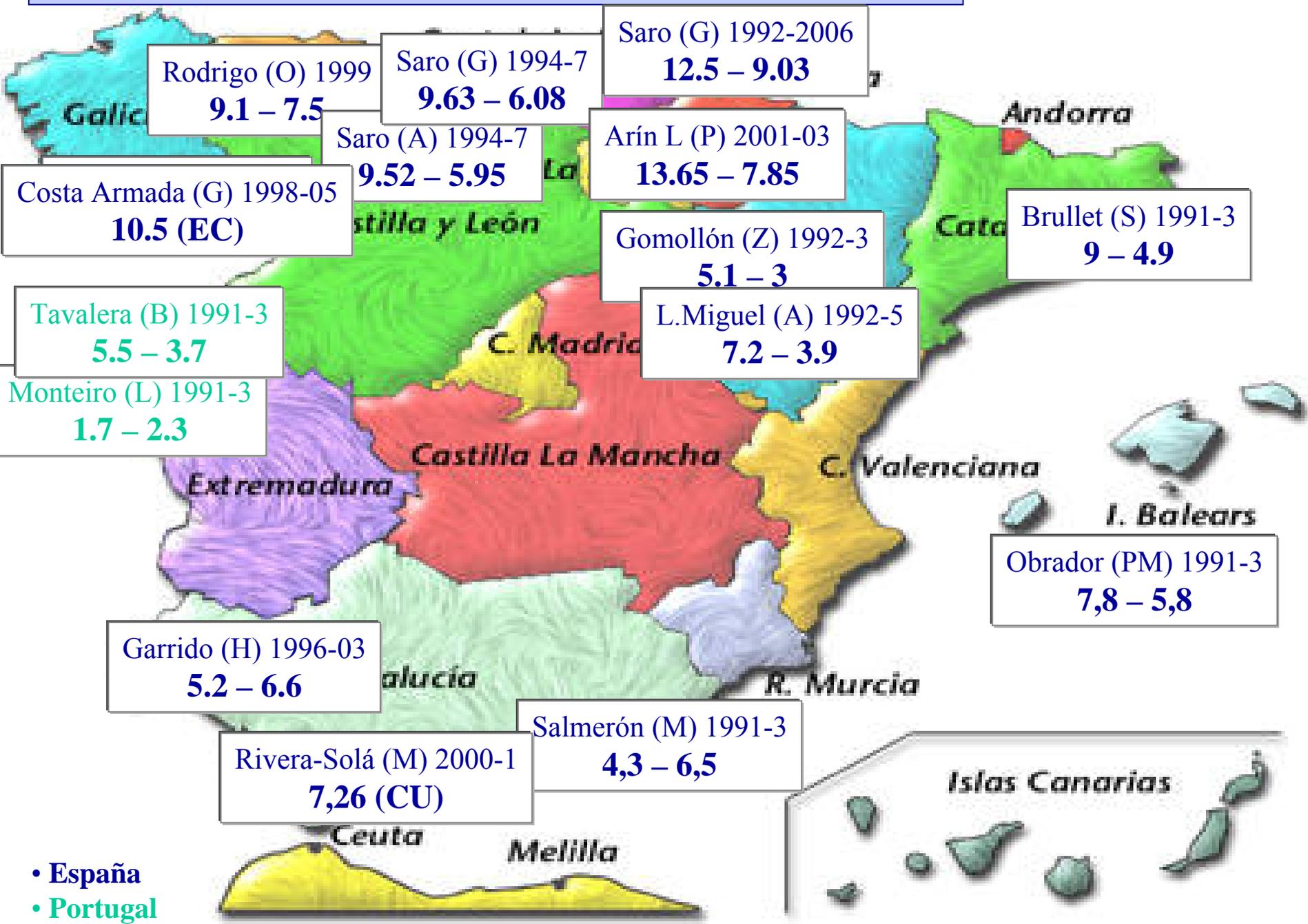
* Estudios poblacionales, pero retrospectivos

Tomado y actualizado de: Saro C & Sicilia B. Inflammatory bowel diseases: A diseases of modern times? Is incidence still increasing? World J Gastroenterol 2008;14:5491-8.

Estudios Españoles Hospitalarios y/o Retrospectivos

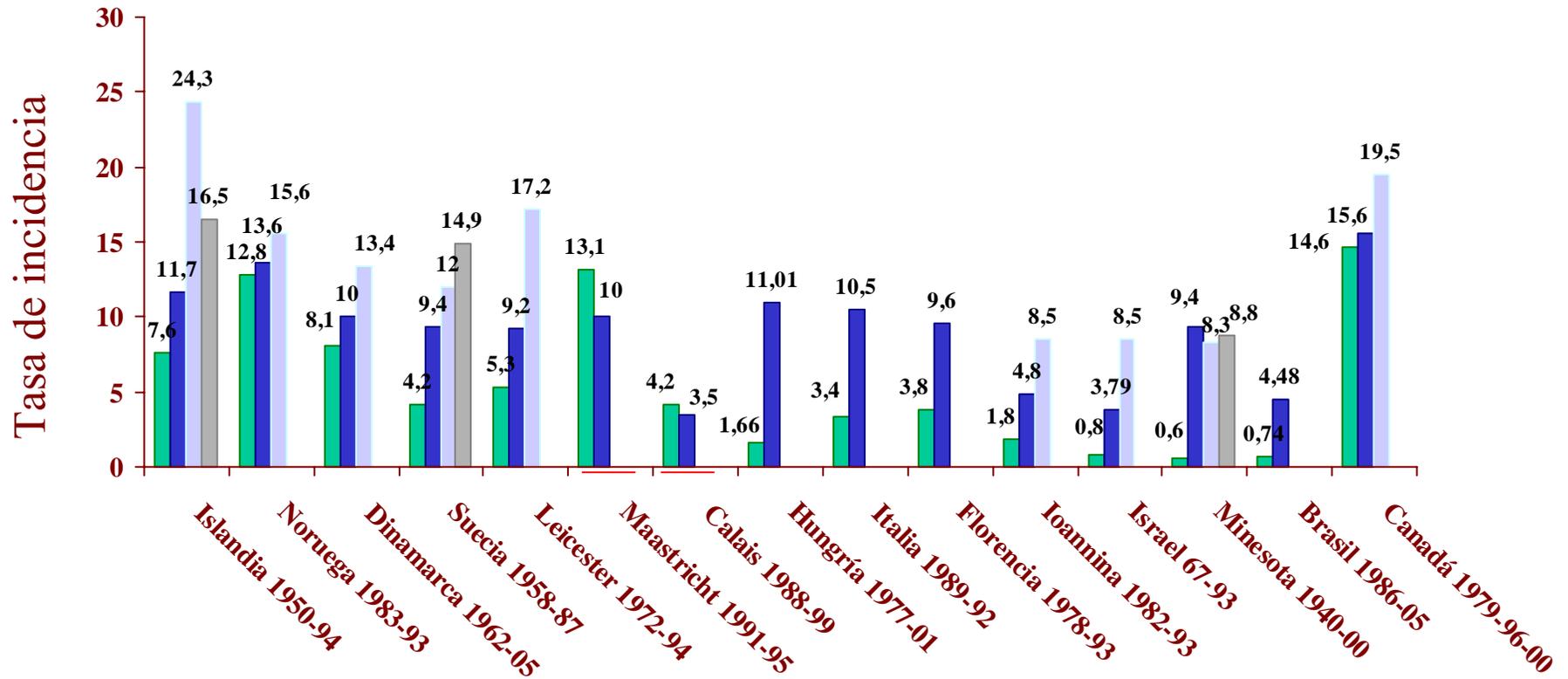


Estudios Españoles Prospectivos y Poblacionales



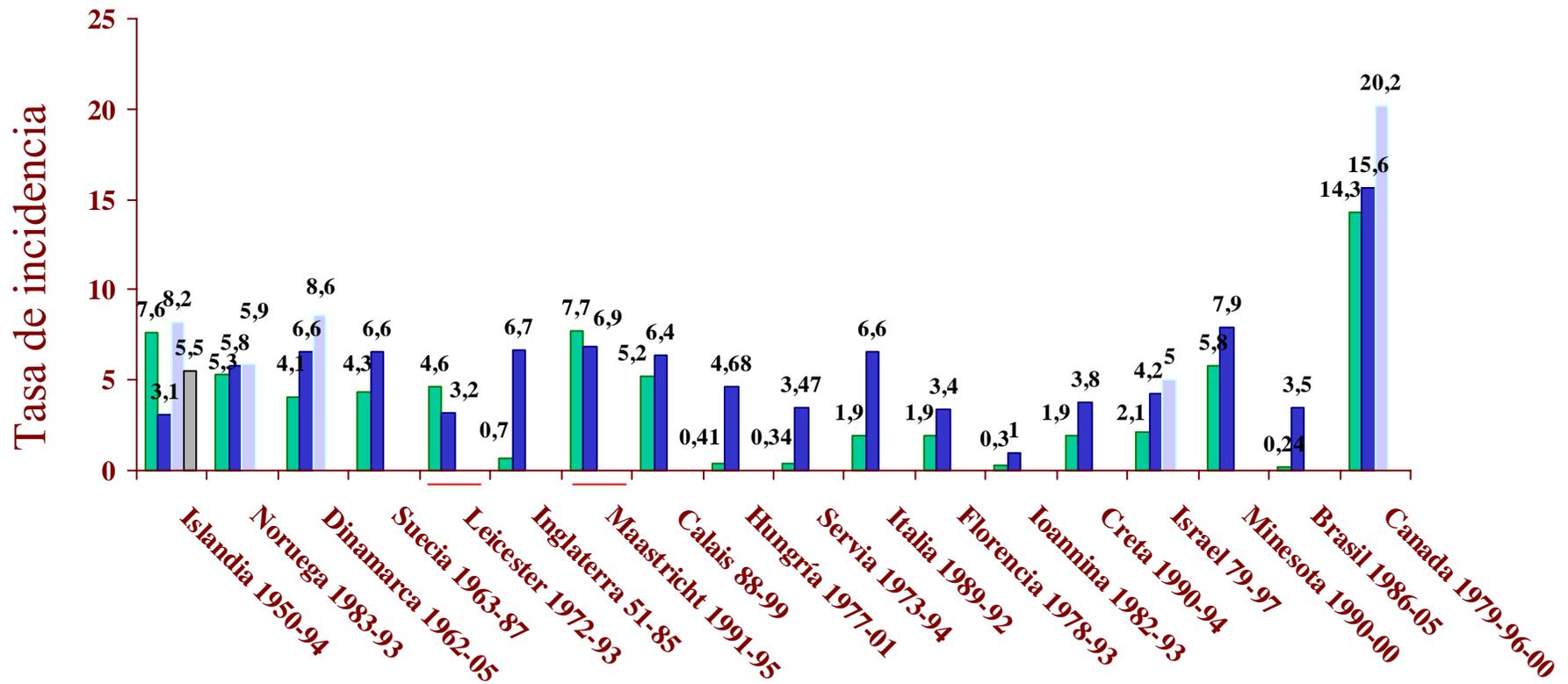
Variabilidad en el tiempo; incidencia mundial

Colitis Ulcerosa



Variabilidad en el tiempo; incidencia mundial

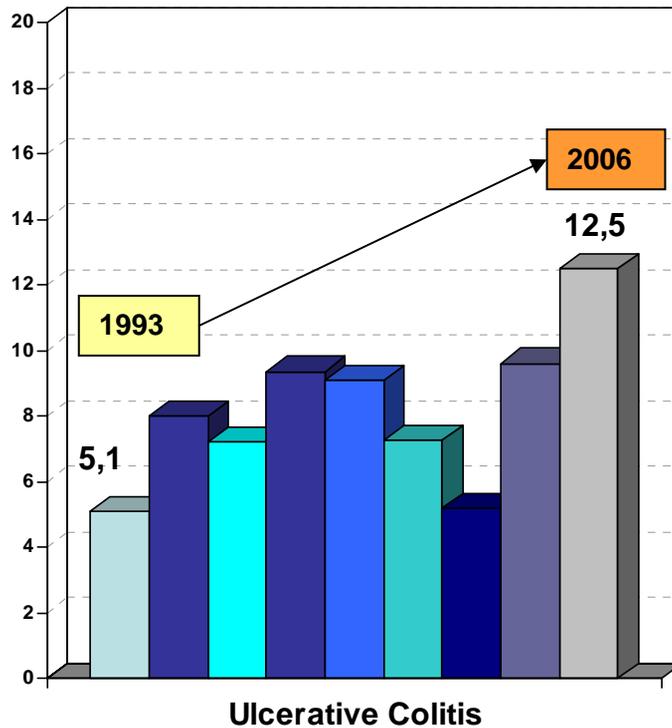
Enfermedad de Crohn



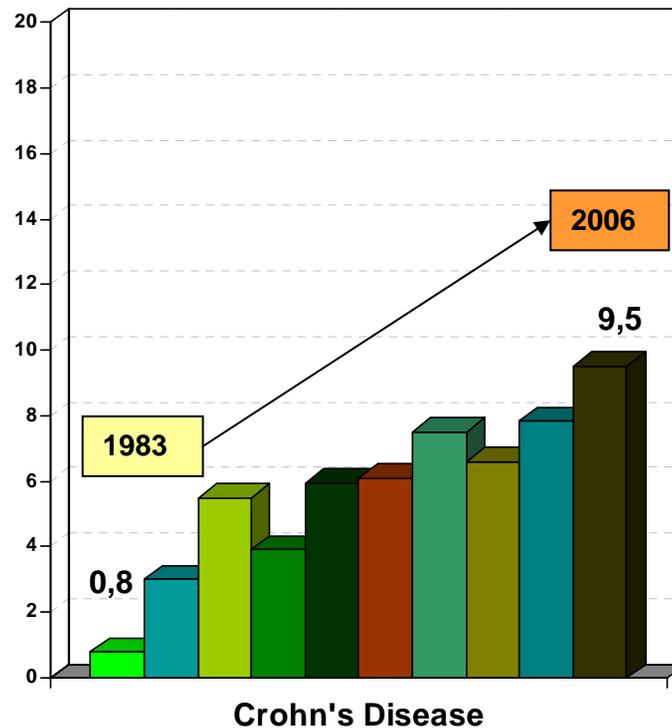
Variabilidad en la incidencia española

Prospective and poblational Spanish studies over the time

UC: Incidence rates from 1993 to 2006

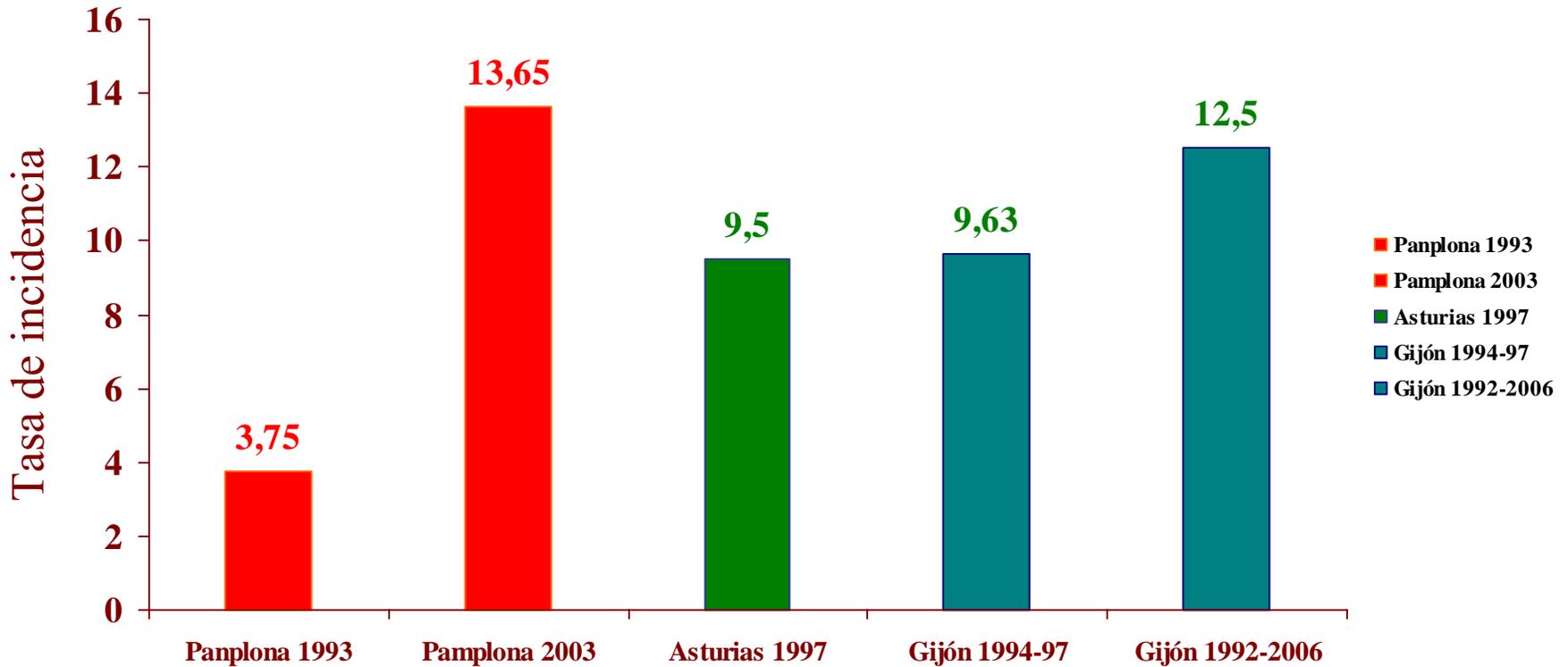


CD: Incidence rates from 1976 to 2006



Variabilidad en el tiempo; incidencia española

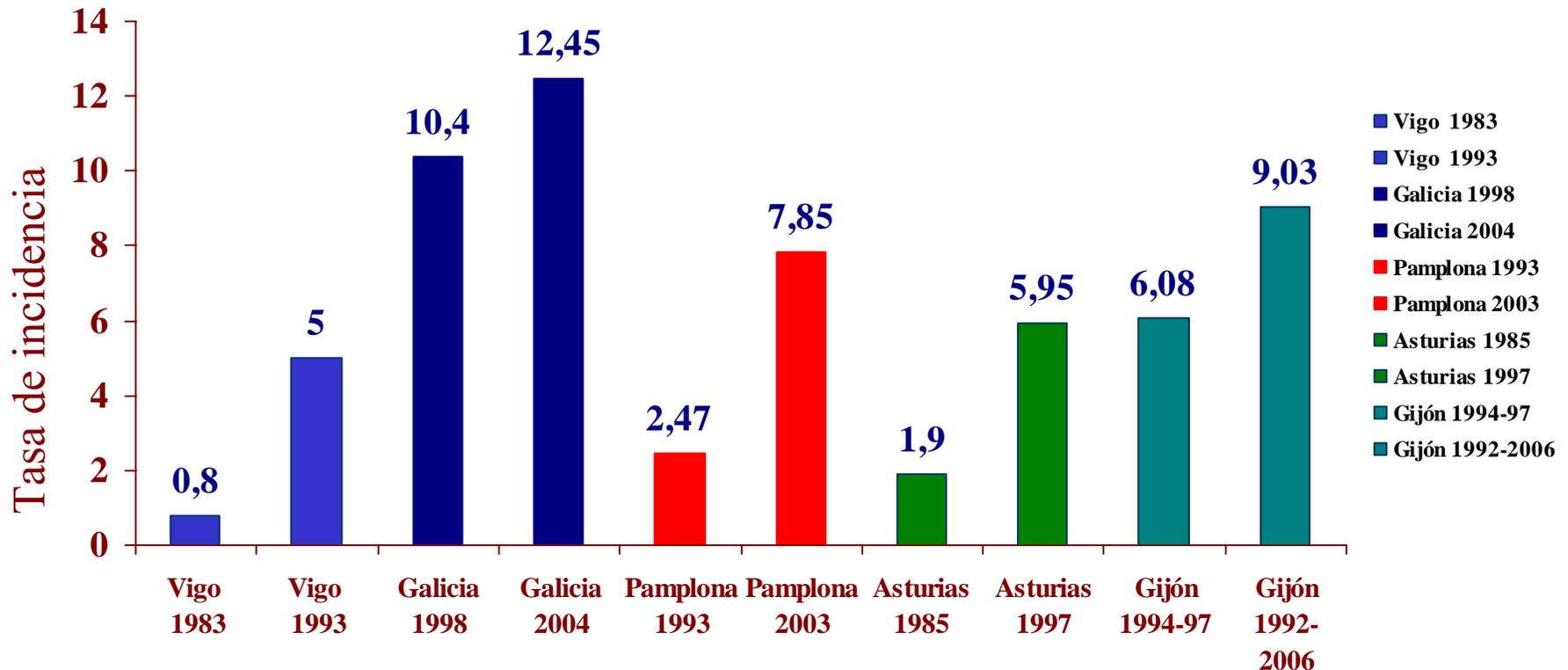
Colitis Ulcerosa



Arin. Rev Esp Enferm dig 1999; C. Saro. An Med Interna 2003; Gastroenterol y Hepatol 2000 & UEGW 2007.

Variabilidad en el tiempo; incidencia española

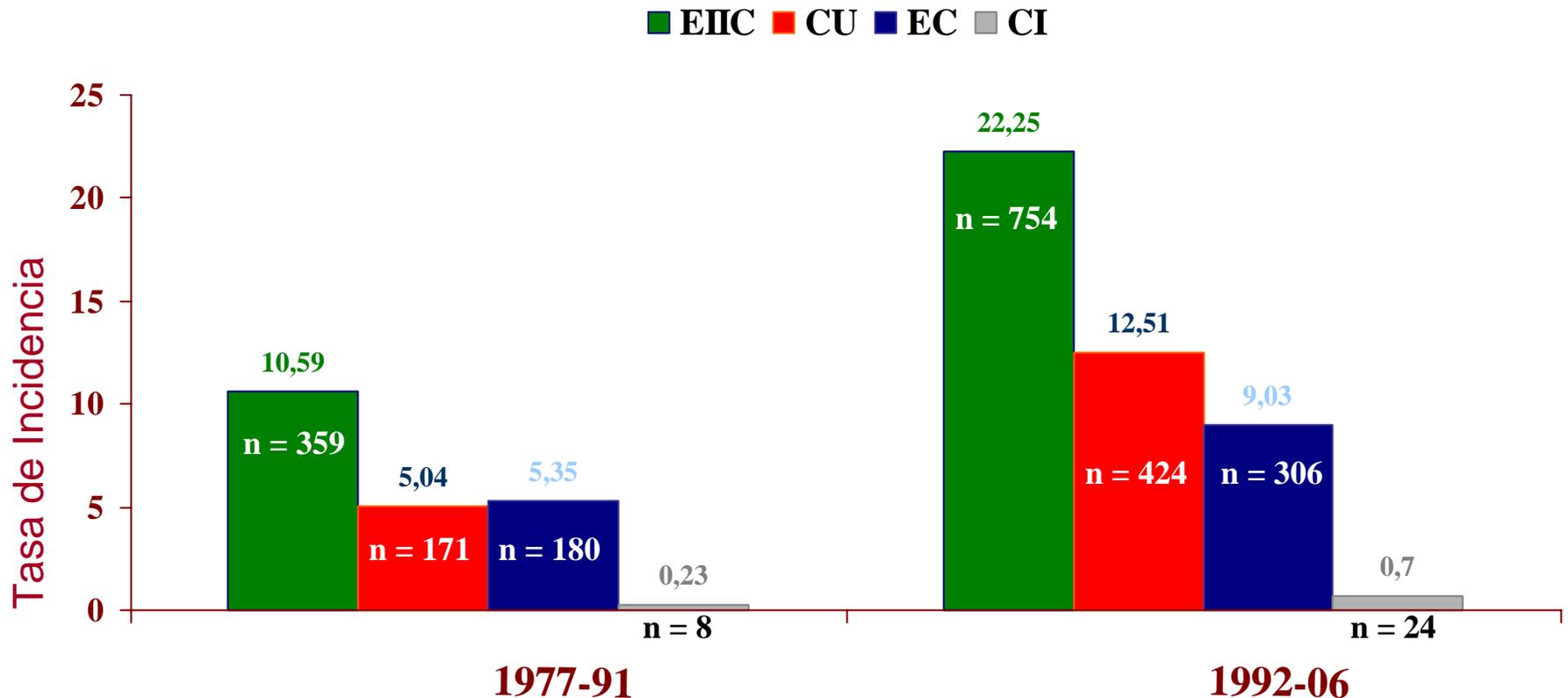
Enfermedad de Crohn



Ruiz Ochoa. Rev Esp enf Ap Digest 1984; Shivananda. Gut 1996; Arin. Rev Esp Enferm dig 1999; C. Saro. B. S. A. Pat Dig 1986; An Med Interna 2003; Gastroenterol y Hepatol 2000 & UEGW 2007; Costas Armada. Med Clin 2008.

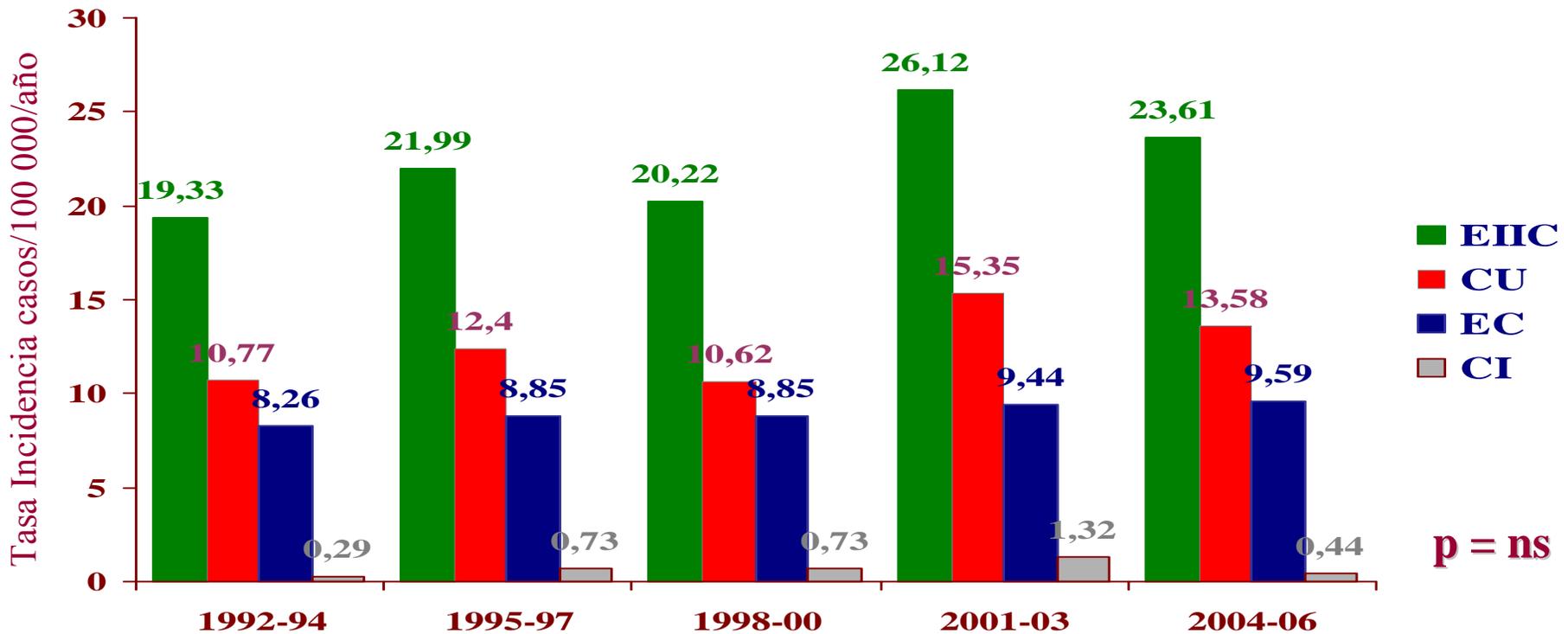
Variabilidad en el tiempo; Tasa de Incidencia, Gijón

Tasas de Incidencia EIIC Gijón 1977-91 / 1992-2006



Variabilidad en el tiempo; Tasa de Incidencia, Gijón

Tasas de Incidencia EIIC Gijón 1992 - 2006



Variabilidad en la incidencia; Causas

Variabilidad entre Áreas Geográficas

F. Genético

determinante de las
diferencias étnicas

F. Medio-ambiental

modos y costumbres
de vida

Variabilidad en el Tiempo

Cambios medio-ambientales

**Diferencia Metodológica empleada
en los distintos estudios**

Variabilidad; Metodología

- ✓ **Escasez de datos epidemiológicos fiables**
- ✓ **Estudios no poblacionales**
- ✓ **Dificultad de reclutamiento de los casos incidentes**

Errores de diagnóstico:

(áreas de alta incidencia de enfermedades infecciosas)

Criterios diagnósticos no universalmente aceptados

- ✓ **Dificultad por la propia historia natural de la enfermedad**

Proctitis aislada

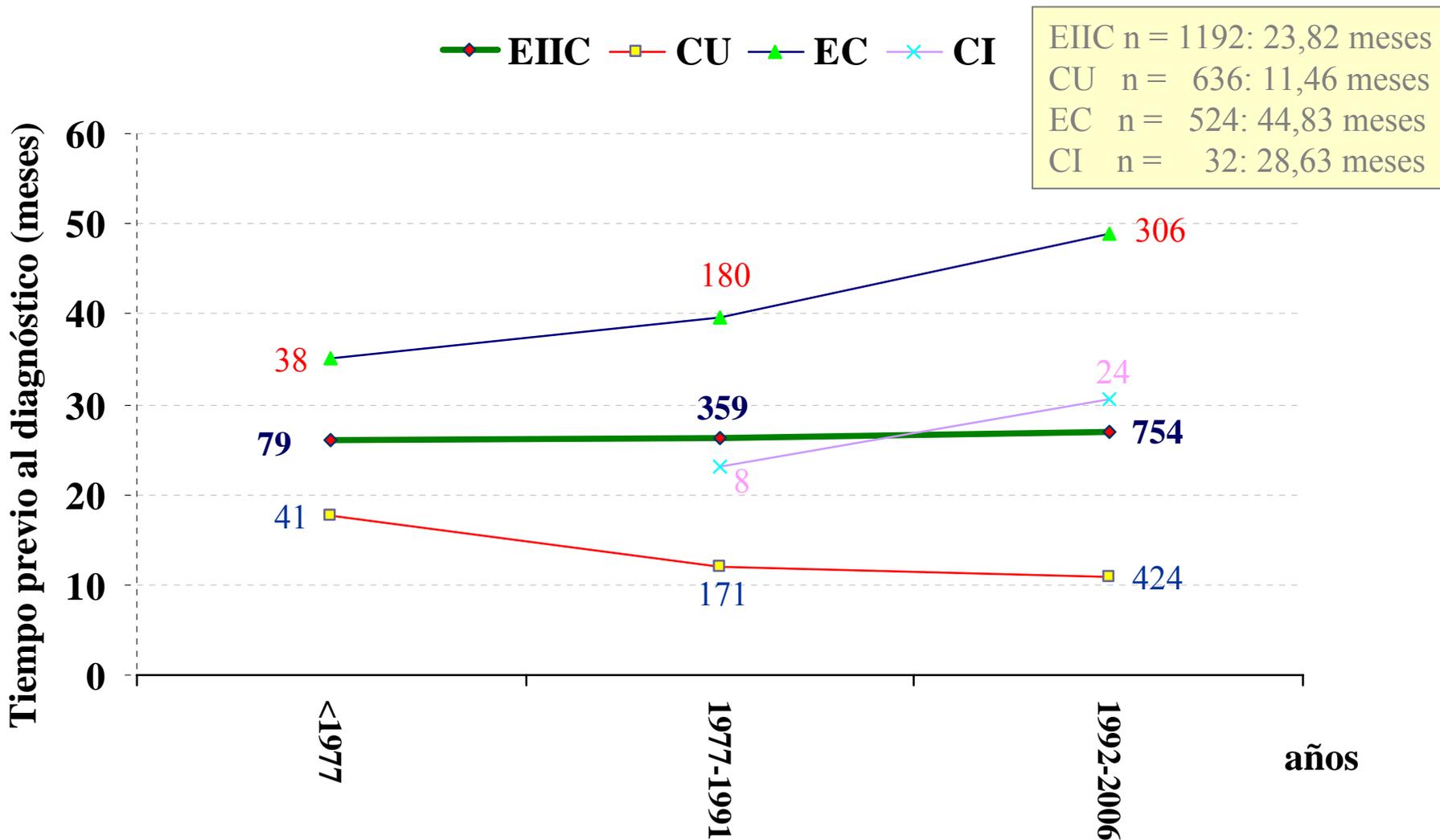
Diagnóstico diferencial entre CU y EC:

recalificación de la enfermedad al cabo de un tiempo

12% de CU tienen que ser reclasificados

Comienzo insidioso de la EC: **retraso del diagnóstico**

Evolución del tiempo de demora del diagnóstico



Variabilidad; Metodología

El reciente aumento de la tasa de incidencia en niños
7.4 casos/100.000/año (EC: 4,9 y CU: 2,2)
hará disminuir los casos incidentes en los adultos

Hildebrand et al. Gut 2003; 52:1432-134

Se requiere un gran esfuerzo para recoger el suficiente número de casos de EIIC que permitan extrapolar conclusiones sobre la etiología, historia natural, cambios en los factores de riesgo asociados, tanto ambientales como genéticos, descritos en la literatura

Factor Genético

Asociación familiar

- Fuerte concordancia en los tipos de enfermedad
- Asociación en gemelos
 - EC: monocigóticos 37%, dicigóticos 7%
 - CU: monocigóticos 10%, dicigóticos 3%
- Frecuencia aumentada en familiares:
 - 7,6% en CU (Riesgo relativo en un hermano 7 a 17 vs control)
 - 8,6% en EC (Riesgo relativo en un hermano 13 a 33 vs control)
 - 19% en Colitis Indeterminada

Factor genético

Diferencias étnicas

Alta tasa de incidencia entre la población de raza blanca
Baja incidencia entre la población asiática

Población inmigrante: Variación en el tiempo

Probert et al. Gut 1992;33:687-693

Carr et al. Am J Gastroenterol 1999;94:2918-22

Otros grupos étnicos; Alta tasa en raza Judía

Roth et al. Gastroenterology 1989;97:900-4

Montgomery et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:543-6

Factor genético: Gen NOD2/CART15

- ✓ EIIC: compleja desde un punto de vista genético
- ✓ Enfermedades poligénicas: implicados múltiples genes, sin transmisión mendeliana simple
- ✓ Para el desarrollo de la enfermedad, tiene que producirse interacción entre factores genéticos y ambientales

La mutación del Gen NOD2/CARD15 (localizado en el cromosoma 16) se asocia con la susceptibilidad a padecer EC, pero no CU
Tres mutaciones relacionadas con EC (R702W, G908R y L1007fs), se asocian con una activación alterada de NF κ B
Estas mutaciones tienen una distribución desigual entre diferentes razas y áreas geográficas

Factor genético: Gen NOD2/CART15

Distribución Mundial

La prevalencia de pacientes con EC portadores de al menos un alelo de susceptibilidad del Gen NOD 2, varía entre el **27 y el 50%** en la mayoría de las **poblaciones Europeas de raza caucásica**

Gran Bretaña: 38.5%, Bélgica 46.3%, Italia: 38.2%, Francia 38%

Alemania: 36.5%, República Checa: 46%

Finlandia 15.5%, Suecia 15.2%, Dinamarca 21%

EEUU: 36.5-45%, Canadá: 32.5-45%, Australia: 36.7%, Brasil: 30%

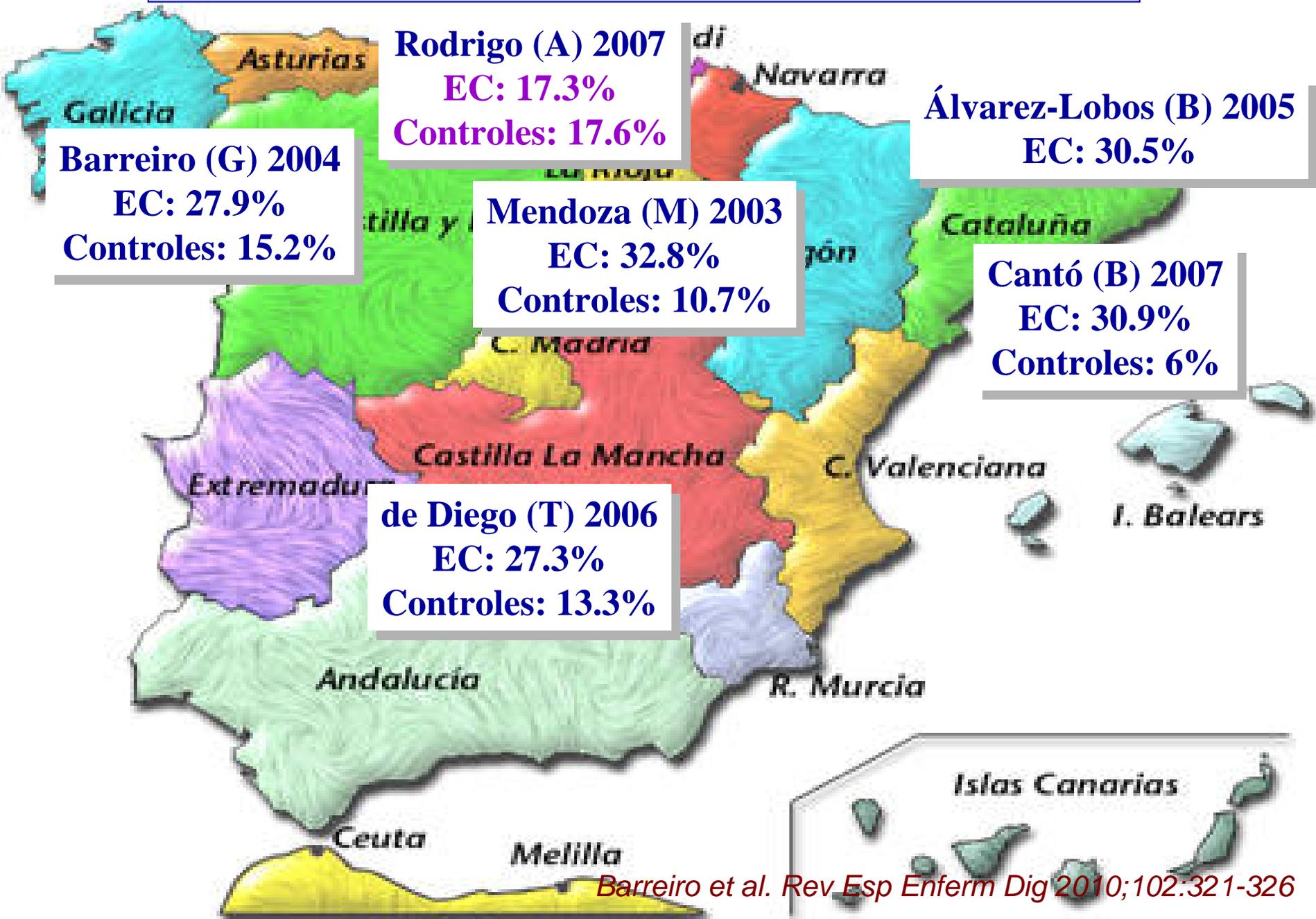
Japón, Corea, China = sin mutaciones ni en pacientes ni en controles

Irán: 32%, Turquía: 10.7%

Pacientes negros de Sudafrica: sin apenas mutación

Israel; Judíos, tanto ashkenazis como no: 27%; población árabe: <9%

Prevalencia mutaciones NOD2; Estudios Españoles



Factores medio-ambientales

Único factor con asociación significativa

Tabaco → Debut e historia natural

Resultados contradictorios

Apendicectomía

Anticonceptivos orales

Anti-inflamatorios no esteroideos

Logan. eds. IBD. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997.p47-52

Russel & Stockbrugger. Scand J Gastroentrol 1996; 31:417-27

Forrest et al. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1035-43

Factores medio-ambientales

Cambios en el “hábito de vida” de los países industrializados



El aumento del nivel de vida, con la adquisición subjetiva del “**estado de bienestar**” y por lo tanto, la posibilidad de recurrir con más facilidad y mejor tecnología a una asistencia sanitaria generalizada, contribuye a una menor pérdida de Casos Incidentes que en zonas no industrializadas, con menor nivel económico y socio-cultural

Variabilidad en la incidencia: Gijón

Frecuencia Gijón 1954-2006

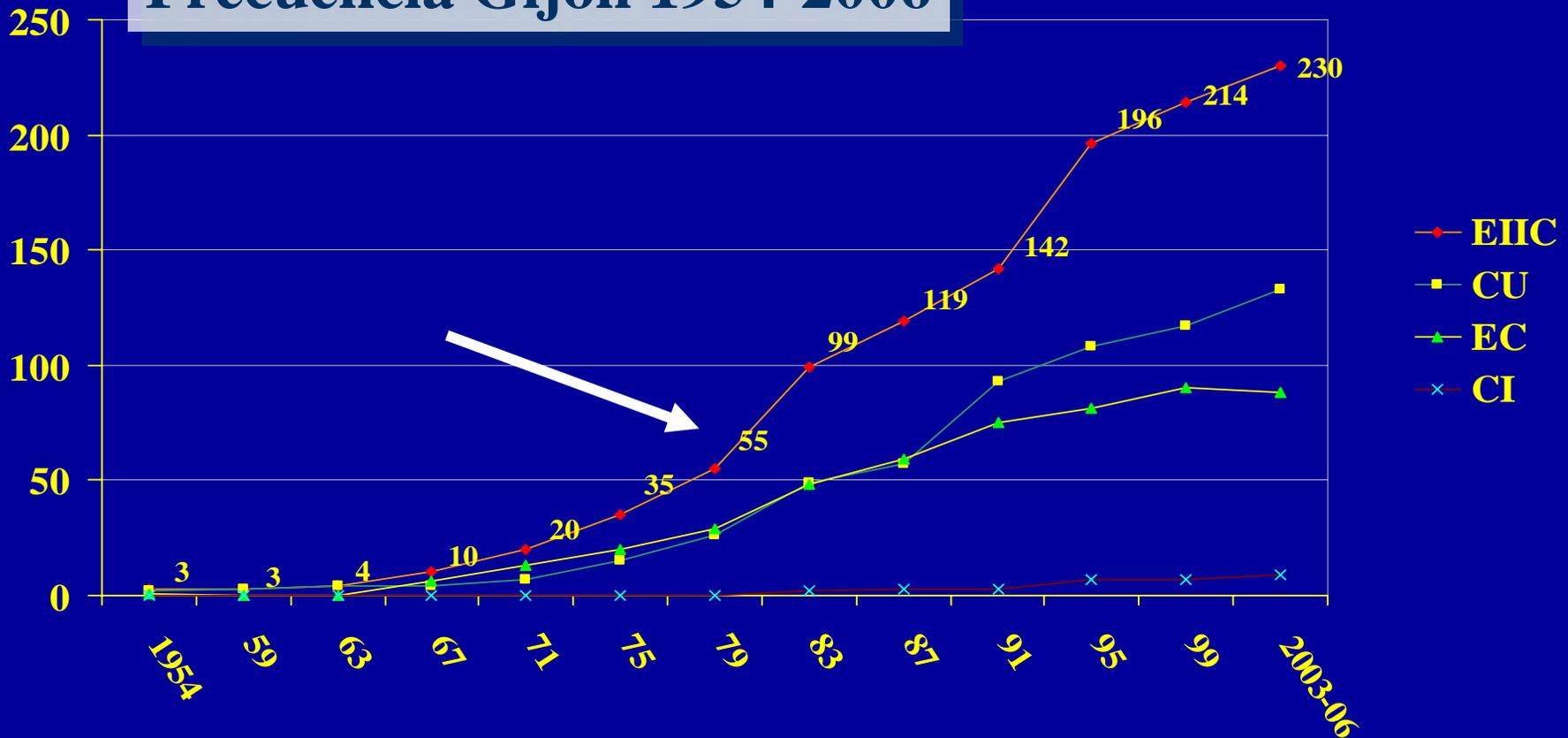
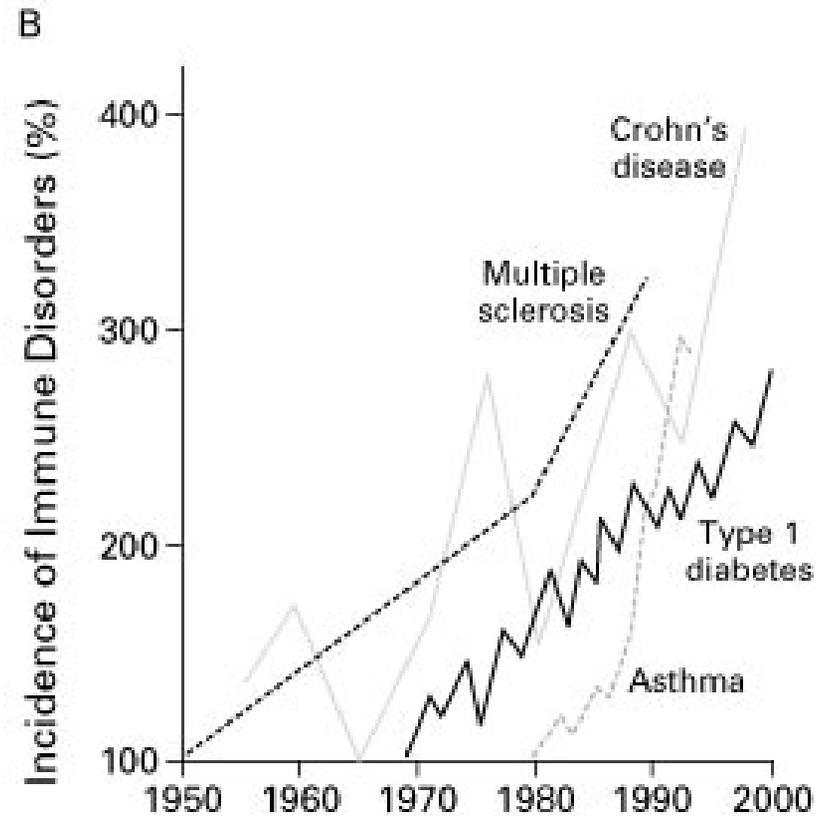
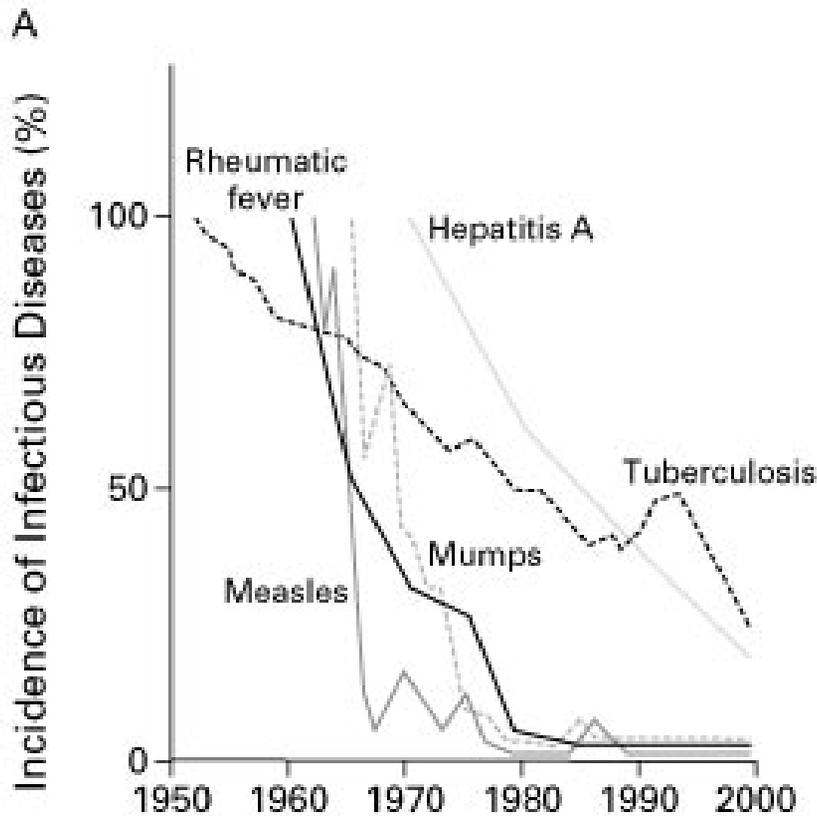


Fig 2. Frecuencia. Periodos de 4 años. Estudio EII-G 2006

Relación inversa entre la incidencia de algunas enfermedades infecciosas comunes (Gráfica A) y la incidencia de enfermedades inmunológicas (Gráfica B) entre 1950 y 2000



Bach, JF N Engl J Med 2002;347:911-920

Hipótesis de la higiene

Strachan. BMJ 1989; 299: 1259-60

Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature

World J Gastroenterol 2008;14:165-173

Natasha A Koloski, Laurel Bret, Graham Radford-Smith

Revisión sistemática de la literatura

- ✓ Educación urbana
- ✓ Asistencia a guarderías
- ✓ Higiene domestica
- ✓ Agregación de individuos en una casa
 - pobre higiene
 - potencial exposición a la infección

Conclusión

Todos los ítems investigados, presentan datos contradictorios que Impiden llegar a conclusiones certeras, precisándose una evaluación prospectiva y cuidadosamente diseñada

Lactancia materna/dieta

La lactancia materna ejercería un factor protector para CU y EC, por lo que la falta de lactancia daría como resultado un aumento del riesgo de padecer estas enfermedades

Baron et al. Gut 2005; 54: 357-63

Otros investigadores no encontraron diferencia significativa entre pacientes y casos control en la frecuencia de lactancia, así como tampoco en el consumo de cereales o de azúcar refinada durante la infancia

Gilat et al. Scand J Gastroenterol 1987;22:1009-24

Antibióticos

Relación temporal entre la introducción de **antibióticos**, y el aumento de la incidencia de la EIIC

Ekbom & Montgomery. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:497-508

Los antibióticos potencialmente pueden influenciar y perturbar la relación crítica entre el intestino y su microflora

Se está subrayando el papel de las bacterias intestinales y el defecto de reconocimiento por parte de los receptores específicos en la EC

Por consiguiente, el uso de antibióticos, sobretodo en la infancia, ha sido el objetivo de estudios caso-control en la EIIC

Antibióticos

Estudio retrospectivo de evaluación del uso de antibióticos,
y otras medicaciones

Análisis de datos 2-5 años, pre-diagnóstico

587 pacientes con EC vs 1460 controles

Prescripción de antibióticos 2-5 años antes del diagnóstico

EC 71%

Controles 58%

OR ajustada 1.32 [1.05-1.65], $P < 0.001$

Falta de especificidad con respecto al antibiótico prescrito,
y asociación con otros grupos de drogas (anticonceptivos orales)

Antibióticos

Conclusión

La asociación con los antibióticos no es la causa

Sin embargo

la fuerte interacción entre los casos y el uso de tetraciclinas,
particularmente en los casos sin síntomas gastrointestinales
previos, causa ciertas dudas

Por lo que debería ser más investigado

Vacunas

Las vacunas infantiles alteran la maduración del sistema inmunológico intestinal y sistémico

Vacuna del Sarampión

Estudio de cohorte: 3545 individuos

Comparación vacunados (2541) vs. no vacunados (1407)

Riesgo relativo de desarrollar **EC** (grupo vacunado)

3.01 (95% CI: 1.45-6.23)

Riesgo relativo de desarrollar **CU** (grupo vacunado)

2.53 (95% CI: 1.15-5.58)

Vacunas

Las vacunas infantiles alteran la maduración del sistema inmunológico intestinal y sistémico

Vacuna del Sarampión

Estudio caso-control: nacidos entre 1958-89 (edad y sexo)
Comparación: casos (142 EC) vs. Control (432)

Ninguna evidencia de asociación entre vacuna de sarampión monovalente o combinación de vacunación de MMR, con riesgo de EIIC

Infecciones

Varias bacterias comensales entéricas y bacterias potencialmente patógenas pueden ser involucradas en la patogénesis de la EIIC

Riesgo de EIIC en cohorte de enf. con GEA (Salmonela o Campylobacter)

Comparada con un grupo control

Condados de Jutland Norte y Aarhus (Dinamarca). 1991 a 2003.

Cohorte: 13.148 expuesto vs 26.216 no expuestos

Seguimiento: 15 años (media: 7.5 años)

EIIC en expuestos a GEA	107 (1.2%)
--------------------------------	-------------------

EIIC en no expuestos	73 (0.5%)
-----------------------------	------------------

Tasa de riesgo de EIIC ajustada: 2.9 (2.2-3.9)

Aumento del riesgo similar para Salmonella y Campylobacter
y para EC (n = 47) y CU (n = 133)

Polución

Nueva asociación entre EIIC y polución dependiente de la industrialización

Estudio caso control, prospectivo

367 EC y 591 CU

Niveles de dióxido de sulfuro (SO₂), dióxido de nitrógeno (NO₂)

Riesgo de CU áreas de alto nivel de SO₂
(OR=2.00; IC 95%= 1.08-3.72)

Riesgo de EC áreas de alto nivel de NO₂
(OR=2.31; IC 95%= 1.25-4.28)

CONCLUSIONES I

- Con el paso del tiempo, mejor conocimiento de la enfermedad y de las técnicas diagnósticas, los casos incidentes anuales han ido en aumento, hasta estabilizarse
- Los motivos que justifican estos hechos, son inciertos
- A pesar de una exhaustiva investigación para determinar los factores de riesgo en cada zona, que expliquen el aumento de la incidencia, no se ha logrado demostrar que ninguno de los factores investigados, relacionados con el aumento del nivel socio-cultural e industrialización, cambios en el hábito de vida de estas zonas, se asocie con el aumento de la incidencia

CONCLUSIONES II

- Los factores de riesgo asociados siguen siendo el **hábito de fumar** y, en algunas etnias, los **factores genéticos**
- Ninguno de estos dos factores explica el cambio de la tasa de Incidencia en el tiempo
- Debe investigarse más el uso de **antibióticos** e **infecciones** por gérmenes enteropatógenos
- Por ello, cabe preguntarse, si se debe exclusivamente a la mejor metodología empleada con la experiencia acumulada, y al aumento del nivel de vida de la población que permite a los individuos un mejor y más general acceso al sistema sanitario

ENEIDA: VERSIÓN ONLINE
EMFTDV: ΛΕΚΤΟΜ ΟΜΓΤΜ
GETECCU 2010
PFIFCCN ΣΑΤΑ

JFRANCO@clinic.ub.es

Nueva versión ONLINE

Eneida - Windows Internet Explorer

http://www.perseiconsultingtest.com/PROJECTS/eRegistries/Eneida/main_page/index.asp

Inicio | Contactar

ENEIDA

Estudio nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre determinantes genéticos y ambientales

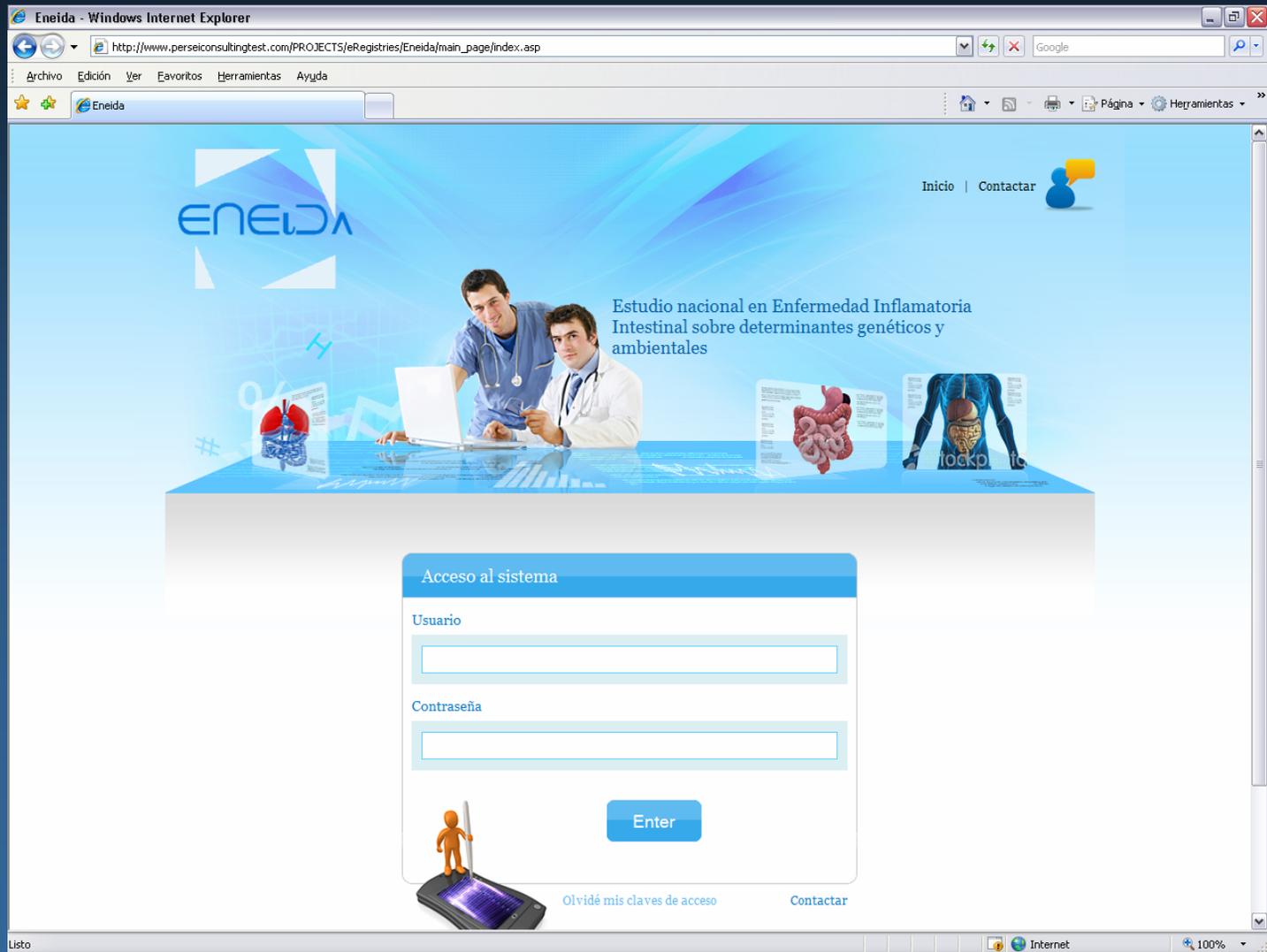
Acceso al sistema

Usuario

Contraseña

Enter

Olvidé mis claves de acceso Contactar



The image shows a screenshot of a web browser displaying the Eneida website. The browser's address bar shows the URL: http://www.perseiconsultingtest.com/PROJECTS/eRegistries/Eneida/main_page/index.asp. The website features a blue and white color scheme with a background image of two doctors looking at a laptop. The main heading is 'ENEIDA' in a stylized font. Below it, the text reads 'Estudio nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre determinantes genéticos y ambientales'. There are several medical illustrations, including a human torso with internal organs highlighted, a diagram of the digestive system, and a diagram of the respiratory system. A login form is prominently displayed in the foreground, titled 'Acceso al sistema'. It contains two input fields: 'Usuario' and 'Contraseña'. Below the fields is a blue button labeled 'Enter'. At the bottom of the form, there are two links: 'Olvidé mis claves de acceso' and 'Contactar'. The browser's status bar at the bottom shows 'Listo', 'Internet', and '100%' zoom level.

Nuevo tratamiento inmunomodulador

.: Inmunomoduladores .:

Los campos en rojo son obligatorios.

Fármaco	Aziatioprina
Dosis (mg)	175.00
Periodicidad de la administración	dia
Fecha de inicio (dd/mm/aaaa)	15/02/2008
Sigue tratamiento	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> ?
Indicación	Inducción remisión
Eficacia ⓘ	Remisión sin otro tratamiento concomitante
Eventos adversos	<input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> ?
Actividad TPMT (unidades / ml. de eritrocitos)	

 **GUARDAR**

Menú del paciente

 Ir al Menú Principal

 Datos demográficos

 Datos clínicos

 Seguimiento

 Neoplasia

 Tratamientos

 Tratamientos
inmunomoduladores

 Nuevo tratamiento
inmunomodulador

 Aziatioprina 01/01/2010

 Micofenolato
03/01/2010

 Otro 02/01/2010

 Tioguanina 04/01/2010

 Tratamientos
biológicos

 Tratamientos
quirúrgicos

 Factores de riesgo

 Comorbilidad

 Embarazo / Esterilidad

 Notas

Nueva pestaña: Seguimiento

ENEIDA - DATOS PACIENTE - Windows Internet Explorer

http://www.perseiconsultingtest.com/PROJECTS/eRegistries/ENEIDA/es/main_menu/ctrl/index.asp?entry_id=5

ENEIDA - DATOS PACIENTE

USER DEMO @ HOSPITAL GENERAL TEST

Paciente: 0002-00002

Menú del paciente

- Ir al Menú Principal
- Datos demográficos
- Datos clínicos
- Seguimiento
- Neoplasia
- Tratamientos
- Tratamientos inmunomoduladores
- Tratamientos biológicos
- Tratamientos quirúrgicos
- Factores de riesgo
- Comorbilidad
- Embarazo / Esterilidad
- Notas

.. Seguimiento ..

Los campos en rojo son obligatorios.

Fecha	Parámetro de actividad	Valor	Peso	Talla	Tumor	Editar	Eliminar
01/01/2010	Harvey	3	68				
06/05/2010	Harvey	2	70	175			

Nuevo seguimiento Añadir

Número seguimientos: 2

Hospitalizaciones

Fecha ingreso	Fecha alta	Causa ingreso	Especificar	Editar	Eliminar
01/03/2008	15/03/2008	Enfermedad activa			

Nueva hospitalización Añadir

Número hospitalizaciones: 1

GUARDAR GUARDAR Y SIGUIENTE

persei consulting

Internet 100%

Nuevo seguimiento Añadir

Número seguimientos: 3

Visitas seguimiento

Fecha (dd/mm/aaaa)

Parámetro de actividad

Valor

Peso

Talla

Turner

Nueva hospitalización Añadir

Número hospitalizaciones: 2

Hospitalizaciones

Fecha ingreso (dd/mm/aaaa)

Fecha alta (dd/mm/aaaa)

Causa ingreso