UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

PROTOCOLO DE TESIS DE GRADUACION

CARACTERIZACION Y HALLAZGOS ENDOSCOPICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL

PRESENTADO:

INVESTIGADOR PRINCIPAL

JOSE ROBERTO AGUIRRE AYALA

INVESTIGADOR ASOCIADO

ANDREA DENISSE SOTELO BERNAL

PARA OPTAR AL TITULO EN ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS:

DR. GIOVANNI AVELAR

SAN SALVADOR, LUNES 20 DE JUNIO DE 2016

Índice

1. Introducción 4
2. Objetivos 10
3. Aplicabilidad y utilidad de resultados 11
4. Diseño y método 12
5. Calendario 15
6. Limitación y posibles sesgos 16
7. Consideraciones éticas 16
8. Organización del estudio 17
9. Resultados 18
10. Discusión 19
11. Conclusiones 21
12. Referencias 22
13. Anexo 23

Resumen:

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende 2 entidades a saber: colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La prevalencia e incidencia de estas entidades clínicas varían ampliamente en función de la etnia, localización geográfica y otros factores. [1 - 2]

En América Latina existen pocos informes sobre la epidemiología de EII, en nuestro país no existen datos reales de la existencia de esta patología, si bien es cierto de acuerdo con los registros del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) al mes de mayo del 2012, se está cubriendo cerca del 1.6 millones de asegurados en general, con un crecimiento esperado del 2.8% para el último año. Aunque se ha sugerido una menor incidencia y una evolución más benigna de la enfermedad en América Latina.

El objetivo principal es "determinar la concordancia de los hallazgos endoscópicos e histopatológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de Gastroenterología y el departamento de patología del ISSS, en el período del 2008 al 2013."

Mejorando en conjunto el trabajo del servicio de gastroenterología y patología para optimizar la concordancia de los resultados endoscópicos e histopatológicos con los cuales se puedan implementar una mejor categorización de los pacientes con EII y de esta manera poder dar un tratamiento oportuno y específico, además de mantener un registro actualizado.

Dicha información se obtendrá a través de los estudios colonoscópicos realizados a los pacientes, comparando los resultados histopatológicos y macroscópicos se caracterizará y se establecerá así una base de datos confiable y actualizado de los pacientes con EII.

1- Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende 2 entidades: colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) y se caracteriza por episodios de activación y remisión, al activarse los síntomas incluyen manifestaciones intestinales como extra – intestinales [1 - 2].

Etiología:

Desconocida en la gran mayoría de casos. Aunque el conocimiento actual indica que la EII obedece a un mecanismo etiopatogenico multifactorial en la que intervienen factores: genéticos, infecciosos, inmunitarios, ambientales y psicológicos [2 - 3].

Epidemiologia:

La prevalencia e incidencia de estas entidades clínicas varían ampliamente en función de etnia, localización geográfica y otros factores [2].

Factores geográficos, edad y sexo:

Hay más prevalencia de la colitis ulcerativa que la enfermedad de Crohn. En Norte américa y el norte de Europa existe una alta incidencia y prevalencia de colitis ulcerativa con una incidencia 9 a 20 casos por 100,000 mil habitantes y prevalencia de 156 – 291 casos por 100,000 personas, tiene una presentación bimodal, con una elevación entre 15 – 30 años y otra entre los 50 -70 años [3, 4].

La CU se presenta en 2 frecuencias en comparación con EC.

La EII se presenta con mayor frecuencia en los países desarrollados y afectando mayoritariamente en la población urbana en comparación con la rural; con el desarrollo y la modernización de una población específica incrementan los casos de CU [1].

Un estudio reciente en Puerto Rico reporta un incremento significativo en la incidencia total de EII entre 1996 y 2000. La incidencia anual en Argentina y Panamá fue de 1,2 y 2,2/100.000 personas-año respectivamente [9].

Factores genéticos:

La EII es más frecuentes en familiares en primer grado de pacientes que padecen la enfermedad presentando un riesgo mayor que la población en general con un riesgo relativo de 5.7 – 15.5% y los gemelos monocigotos tienen una frecuencia del 6 – 13% de padecerla [2].

Factores ambientales:

La etiología de estas enfermedades no se ha comprendido del todo. Se ha propuesto que, en individuos genéticamente condicionados, algunos factores ambientales están involucrados en la patogénesis de la enfermedad, lo cual conduce a un desequilibrio en el sistema inmune gastrointestinal [2].

Además, se observó en un meta - análisis que el fumar cigarrillos era un factor protector contra colitis ulcerativa comparado con no fumar, en este estudio se obtuvo un odd ratio (cociente de probabilidad) de 0.58, intervalo de confianza (CI) 95% de 0.45 – 0.55. Tienen un curso más leve que los que no fuman y se incrementa en aquellos que dejan de fumar, mientras en la EC que es un factor desencadenante [5, 6].

Las Infecciones gastrointestinales frecuentes, apendicetomía son factores protectores para los pacientes que adolecen CU [7, 8].

Hay un incremento progresivo en las tasas de incidencia de EII y un aumento proporcional en la frecuencia de la EC. Sin embargo, debemos destacar que estos datos no permiten inferir la incidencia y prevalencia de esos países dado

que son tomados de registros hospitalarios en una sola localidad o de centros periféricos de práctica privada y no en estadísticas de base poblacional [9].

El conocer el comportamiento endoscópico e histopatológico de esta enfermedad dentro de la institución, es lo que se pretende con este estudio, ya que en el servicio de Gastroenterología no existen datos actualizados de esta enfermedad.

Fisiopatología

En condiciones normales, el sistema inmune es capaz de reconocer a los antígenos intraluminales inocuos, mostrando tolerancia ante ellas. Sin embargo, en presencia de distintos patógenos es capaz de poner en marcha diversas respuestas que se modulan, evitando de esta manera el daño tisular permitiendo así la eliminación del agente causal. El hecho de que la EC y la CU se presenten clínicamente de forma heterogénea (localización, gravedad, respuesta al tratamiento), se cree que sería el resultado de diferentes alteraciones en las vías inmunorreguladoras, lo que a su vez sería reflejo de la variabilidad genética y de la influencia medioambiental que conlleva a la perturbación de la respuesta inmune innata y adaptativa [2 - 3].

Colitis ulcerativa:

Pueden tener una presentación variable se han clasificado en leve, moderada y severa. La gravedad de la sintomatología se correlaciona con la región anatómica y la extensión de la enfermedad [10, 11, 12].

Leve: limitado a recto (proctitis) o proctosigmoiditis o colitis distal [10, 11, 12].

Moderada: localizada en colon distal antes de la flexura esplénica, [10, 11, 12].

Grave: extensión más allá de la flexura esplénica [10, 11, 12].

En pacientes gravemente enfermos el proceso inflamatorio puede extenderse más allá de la mucosa, e involucrar la capa muscular, alterando la motilidad produciendo la dilatación del mismo lo que puede complicarse con un megacolon toxico [10, 11, 12].

Enfermedad de Crohn:

Manifestaciones intestinales:

Dolor abdominal, diarrea, sangrado, fistula, abscesos, enfermedad perianal, síndrome de mala absorción, otros trastornos gastrointestinales (odinofagia, ulceras aftosas, obstrucción de segmentos intestinales) [13, 14, 15, 16, 17].

Manifestaciones extra intestinales:

Artritis, trastornos oculares, trastornos de la piel, colangitis esclerosante primaria, amiloidosis secundaria, tromboembolismo arterial y venoso, osteoporosis, perdidas óseas, cálculos renales, deficiencia de vitamina b12, síntomas sistémicos como son: fatiga, pérdida de peso, obstrucción de segmentos intestinales [13, 14, 15, 16, 17].

Diagnóstico:

Generalmente se realiza a través de estudios endoscópicos, toma de biopsia y de imagen [13, 14, 15, 16, 17]

Enfermedad de Crohn:

Principalmente endoscopia de tubo digestivo superior y colonoscopia en aquellos pacientes que se presentan con síntomas de diarrea predominantemente y los estudios de imagen para aquellos que presentan predominantemente dolor abdominal [13, 14, 15, 16, 17]

Estudios endoscópicos:

Colonoscopia:

El mayor hallazgo en la biopsia son las ulceraciones focales más una inflamación aguda o crónica, presencia de granulomas en un 30% de los pacientes y no es requerido para el diagnóstico definitivo [13, 14, 15, 16, 17, 18]

Capsula endoscópica:

Puede detectar lesiones no son visibles en otros estudios del intestino delgado [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Estudios de imagen:

- Enema de bario
- Tomografía computarizada
- Resonancia magnética

Diagnóstico de colitis ulcerativa:

Sigmoidoscopia flexible: Con este procedimiento hay mayor riesgo de perforación y megacolon toxico [19].

La biopsia es para confirmación del diagnóstico, la cual revela criptas abscedadas y en la inflamación crónica puede revelar atrofia de las glándulas, perdida de mucina [19].

Se pueden utilizar el enema de bario y la ultrasonografía en el estudio de esta patología [1].

Los criterios diagnósticos y de severidad para CU se detallan en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Criterios diagnósticos:

- Clasificación de Montreal:

EXTENSION	
Proctitis ulcerosa	Afección limitada al recto
Colitis izquierda	Limitada a colon izquierdo
Colitis extensa (pancolitis)	Se extiende másg allá del Angulo esplénico
GRAVEDAD	
Colitis en remisión	No hay síntomas
Colitis Moderada	4 o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia n i aumento de la ESG
Colitis grave	6 o más deposiciones al día, con sangre, fiebre, taquicardia, o anemia, aumento de la ESG, a menudo con signos de toxicidad sistémica.

Satsanagi J, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease : controversies, consensus, and implications. Gut 2006, vol:55

Tabla 2.

- Índice de TrueloveWitts:

CARACTERISTICAS	LEVE	MODERADA	SEVERA
Deposiciones con sangre/día	Menor de 4	5	Mayor de 6
Pulso/minuto	Menor de 90	Menor de 90	Mayor de 90
Temperatura	Menor de 37.5	Menor de 37.8	Mayor de 37.8
Hemoglobina	Mayor de 11.5	Mayor de 10.5	Menor de 10.5
ESG	Menor de 20	De 20-30	Mayor de 30
PCR	Normal	Menor de 30	Mayor de 30

Puntaje Total: 6 puntos: Enferm edad I nactiva 7-10 puntos: Crisis Leve 11-14 puntos: Crisis Moderada 15-18 puntos: Crisis Grave Truelove SC, Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis: final reporto n a therapeutic trial. BMJ 1955; 2: 1041-1048

OBJETIVOS:

Primario:

Determinar la concordancia de los hallazgos endoscópicos e histopatológicos de la enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de Gastroenterología y el departamento de patología del ISSS, en el período del 2008 al 2013.

Secundarios:

- Determinar la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal en el período de estudio.
- Identificar la variante de EII más frecuente diagnosticada.
- Describir los hallazgos endoscópicos de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Establecer una comparación de los reportes endoscópicos con los resultados histopatológicos de EII.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el grado de concordancia entre los hallazgos endoscópicos e histopatológicos de los pacientes diagnosticados con EII en el servicio de gastroenterología y el departamento de patología del ISSS?

3- Aplicabilidad y utilidad de los resultados

El sistema informático del departamento de patología del ISSS cuenta con la capacidad de establecer específicamente los diagnostico de EC y CU. Sin embargo, este registro se omite, quedando registrada la patología solamente como EII en contraste con los datos del servicio de gastroenterología en donde no se cuenta con un sistema informático, pero se anota el diagnóstico clínico de EC y CU.

Por lo tanto, con el presente estudio se pretenderá que haya un apoyo mutuo en ambos servicios para clasificar en un sistema informático de la mejor manera y tener datos estadísticos más confiables en el sistema de patología.

4-Diseño y método

- Tipo de estudio: Se realizará un estudio analítico de corte transversal.
- Población diana: Todos los pacientes diagnosticados con EII en el servicio de gastroenterología de los hospitales: Hospital General, Medico Quirúrgico y Especialidades del ISSS.
- Población de estudio: Pacientes diagnosticados con EII en el servicio de gastroenterología de los hospitales: Hospital General, Médico Quirúrgico y Especialidades del ISSS en el periodo comprendido desde enero 2008 a diciembre 2013.
- Muestra: Se tomará la misma población de estudio.

Criterios de inclusión

- Ambos sexos
- Mayores de 18 años
- Que tengan diagnóstico de EII

Criterios de exclusión

- Que no cumplan los criterios de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes sin biopsia.

Método de muestreo. La muestra será la misma población de estudio, siendo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Procedencia de los sujetos. Todos los pacientes diagnosticados con EII en el servicio de Gastroenterología en el periodo comprendido desde enero 2008 hasta diciembre 2013.

Método de recogida de datos. Se realizará mediante la revisión de reportes y resultados en patología.

Variables

VARIABLES	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE LA VARIABLE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativo	✓ 18 - 39 años ✓ 40 – 59 años ✓ 59 – 69 años ✓ 60 – 69 años ✓ 70 – 79 años ✓ 80 – 89 años ✓ Más de 90 años
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los animales y las plantas	Cualitativo dicotómica	Masculino Femenino
Colonoscopia	Exploración o examen visual del interior del colon mediante un colonoscopio.	Cualitativo	Cronh: Ulceraciones focales con áreas de mucosa aparentemente normal. CU: proctitis o proctosigmoiditis o colitis distal.
Reporte anatomo - patológico.	Lectura histológica de la Toma de una parte de tejido afectado	Cualitativa	CU: Criptas abscedadas Cronh: Ulceras focales asociadas a inflamación aguda o crónica

Descripción y definición de la intervención.

Posterior a la aprobación del protocolo por el Comité de Ética institucional, se buscó en el Hospital de Especialidades, Hospital General y Hospital Médico Quirúrgico a través del registro endoscópico, aquellos pacientes que, desde enero 2008 hasta diciembre 2013, estaban con probable diagnóstico de EII. La información se vertió en la hoja de recolección de datos (Anexo 1), para almacenarlos en una plantilla, para su análisis posterior.

Entrada y gestión informática de los datos.

El procesamiento informático de los datos fue realizado por los doctores Roberto Aguirre y Andrea Denisse Sotelo en coordinación con el asesor Dr. Giovanni Avelar a través de la revisión sistemática de resultados anatomopatológicos en el periodo de enero de 2008 a diciembre 2013.

Estrategia de análisis

Con la obtención de los datos, estos se colectaron en una matriz electrónica para su posterior análisis mediante los programas de Excel.

El análisis de los datos se realizó a través de frecuencias y porcentajes y se obtuvo la sensibilidad y especificidad de los resultados endoscópicos e histológicos en una tabla de dos por dos.

Además, ya que nuestro estudio es de tipo categórico utilizamos la índice kappa para el análisis de los datos de concordancia.

El índice kappa (k) se usa para evaluar la concordancia o reproducibilidad de instrumentos de medida cuyo resultado es categorico (2 o más categorías). El índice kappa (k) representa la proporción de acuerdos observados más allá del azar respecto del máximo acuerdo posible más allá del azar

Dicha medición se realizó una tabla donde se clasificaron a dos observadores, observador 1 (gastroenterólogo) y observador 2 (patólogo), se midieron variables, obteniendo el índice kappa y expresamos el valor -1 como discordante, 0 como la mínima concordancia y +1 como la máxima concordancia utilizando la siguiente formula:

$$K = \frac{P_0 - p_t}{1 - p_t}$$

5. Calendario

ACTIVIDAD	2 0 1 4						2 0 1 5			
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO OCTUBRE	FEBRERO	AGOSTO	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Elaboración de tema y objetivos										
Introducción										
Revision de literatura Científica										
Diseño metodológico										
Presentación de protocolo al comité de ética										
Recolección, procesamiento y análisis de datos										
Elaboracion de informe final										
Conclusiones y recomendaciones										
Presentación del trabajo de investigación.										

6. Limitaciones y posibles sesgos del estudio

Entre las limitaciones de nuestro estudio, cabe mencionar que se trata de una serie de casos retrospectiva, se revisaron solo resultados colonoscópicos e histopatológicos, no se revisó ningún expediente clínico por tanto no se pudo caracterizar los hallazgos clínicos de la EII.

.

7. Problemas Éticos

El estudio fue conducido conforme a los principios éticos fundamentales.

Respetándose la identidad de los pacientes, que ingresaron al estudio, los cuales fueron denominados a través del número de afiliación al ISSS sin dar a conocer el nombre del paciente.

Se solicitó la exoneración del Consentimiento Informado al Comité de Ética Institucional, debida a que se trató de una revisión de resultados colonoscópicos e histopatológicos; los datos del estudio y sus resultados fueron utilizados solo en el presente estudio.

Mediante el presente estudio los pacientes se beneficiarán ya que a través de una mejor caracterización del diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal y la concordancia histopatológica se brindará un tratamiento oportuno y especifico mejorando así la calidad de atención en este grupo de pacientes. De igual manera la institución se verá beneficiada en el presente estudio ya que tendrá un registro actualizado de dichos pacientes y se disminuirían los costos institucionales disminuyendo la cantidad de estudios extras en la búsqueda de la enfermedad.

8. Organización del estudio

La realización del estudio se llevó a cabo por los doctores: Dr. José Roberto Aguirre y Dra. Andrea Denisse Sotelo, Residentes de tercer año de Medicina Interna, en coordinación con el asesor Dr. Giovanni Avelar.

Con la aprobación del Comité de Ética institucional, se solicitaron los permisos necesarios a la dirección del Consultorio de Especialidades, hospital general y Hospital médico quirúrgico para la revisión de los resultados colonoscópicos, así como el Departamento de Patología del Hospital General.

Durante nuestro estudio no se sometió a riesgos al paciente ya que es un estudio descriptivo y el análisis y recolección de datos se hizo a través de la revisión de resultados endoscópicos e histopatológicos.

9. Resultados:

Pacientes y frecuencias: Se incluyeron 184 pacientes con diagnostico presuntivo de enfermedad inflamatoria intestinal, de los cuales solo 84 pacientes cumplieron criterios histopatológicos de EII, el resto fue excluido. De estos 84 pacientes diagnosticados, 82 correspondieron a CU y 2 a EC.

La frecuencia de nuevos pacientes diagnosticados con CU mostro una tendencia al incremento en el último año (2013) (ver figura 1).

Algunas de las características demográficas de la EII, en cuanto al sexo, en CU se encontró una proporción similar entre hombres y mujeres (42 mujeres y 40 hombres), en EC de los 2 casos diagnosticados fue de 1 para cada sexo (ver figura 2). Con respecto a la edad la presentación de la enfermedad la mayoría de los diagnósticos se encontraban entre la 4ta y 5ta década de la vida (ver figura 3).

Se verifico el grado de concordancia que había entre los hallazgos descritos por los gastroenterólogos en las colonoscopias y los descritos en los reportes histopatológicos, dicho dato estadístico se realizó a través del índice kappa de Cohën dando como resultado, en un grado de acuerdo entre observadores por encima del azar del 48,96%, lo cual se considera aceptable, y debido a que las secuencias marginales no fueron simétricas se realizó a corrección del índice kappa (κ') el cual dio por resultado el grado de acuerdo del 52, 14%, lo cual significa que este acuerdo es bueno (ver cuadro 1)

Importante de mencionar datos del índice kappa son solo de CU, y se excluyeron 2 reportes de EC por ser los únicos 2 diagnósticos encontrados en nuestro trabajo.

10. Discusión:

La información con respecto a la epidemiologia y hallazgos histopatológicos de la EII es escasa en los países latinoamericanos, y hasta ahora algunos informes habían sugerido una menor incidencia.

Los datos de este estudio provienen de datos recolectados de estudios colonoscópicos e histopatológicos realizados en pacientes de nuestra institución el ISSS y los datos sugieren una tendencia variable en los casos reportados, con incremento de CU en el último año. Por el contrario, la EC tiende a mantenerse estable con pocos casos diagnosticados en los últimos 5 años. Se ha señalado que CU emerge primero entre las enfermedades inflamatorias cuando una sociedad se ha desarrollado, modernizado y por el aumento en la incidencia en el estilo de vida occidentalizado en términos de hábitos alimentarios y en la mejora del diagnóstico.

De forma similar a otros estudios epidemiológicos, en este trabajo no hubo diferencias en la distribución de la enfermedad en relación al sexo y edad.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, cabe mencionar que se trata de una serie de casos retrospectiva, se revisaron solo resultados colonoscópicos e histopatológicos, no se revisó ningún expediente clínico por tanto no se pudo caracterizar los hallazgos clínicos de la EII.

11. Conclusiones:

1. El incremento en la frecuencia de los pacientes diagnosticados con CUCI observado en nuestro medio, parece reflejar un aumento; sin embargo, consideramos que se requieren estudios epidemiológico prospectivos de alta calidad que formen parte del registro nacional.
2. La concordancia de nuestro estudio fue aceptable entre los reportes descritos por los gastroenterólogos en las colonoscopias realizadas y los reportes histopatológicos.
3. Con respecto a la enfermedad de Crohn la frecuencia se ha mantenido estable con solo 2 casos reportados en los últimos 6 años.

12. Recomendaciones:

1. Se considera que se requieren estudios epidemiológicos prospectivos de alta calidad para obtener un registro; fidedigno en nuestra Institución.

Referencias Bibliográficas:

1. Padilla FJ, Sandoval ER, Vázquez MA, González E, García HJ, Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México, Revista de Gasto de México 2011;76(1):34-38.
2. Ingrid O, Lars E, Mark T, Daniel C, William J. Ulcerative colitis, Lancet 2012; 380: 1606–19.
3. Daniel C Baumgart, William J Sandborn. Crohn´s disease, Lancet 2012; 380: 1590 – 1605.
4. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenteroly Clin. North Am* 2002; 31: 1–20.
5. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc*2006; 81: 1462–71.
6. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenteroly* 2001; 96: 2113–16
7. Vamadevan AS, Fukata M, Arnold ET, Thomas LS, Hsu D, Abreu MT. Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. *Innate Immun*2010; 16: 93–103.
8. Luis P, enfermedad inflamatorio intestinal en Colombia, está cambiando nuestro perfil epidemiológico Rev Col Gastroenterol / 25 (3) 2010.
9. Murphy SJ, Kornbluth A. Serologic and genetic markers do not aid in the determination of the clinical course and severity of patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008; 14:129.
10. Nakamura RM, Barry M. Serologic markers in inflammatory bowel disease (IBD). MLO MedLabObs 2001; 33:8.

11. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010; 341:c3369.
12. Devlin SM, Dubinsky MC. Determination of serologic and genetic markers aid in the determination of the clinical course and severity of patients with IBD. Inflamm Bowel Dis 2008; 14:125.
13. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3458.
14. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:614.
15. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn'sdisease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002; 122:875.
16. Shen X, Shi R, Zhang H, Li K, Zhao Y, Zhang R. The Toll-like receptor 4 D299G and T399I polymorphisms are associated with Crohn’s disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion* 2010; 81: 69–77.
17. Spehlmann ME, Eckmann L. Nuclear factor-kappa B in intestinal protection and destruction. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 92–99.
18. Dotan I. Serologic markers in inflammatory bowel disease: tools for better diagnosis and disease stratification. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2007; 1:265.
19. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. Gastroenterology 2004; 126:414.

ANEXOS

FIGURA 1.

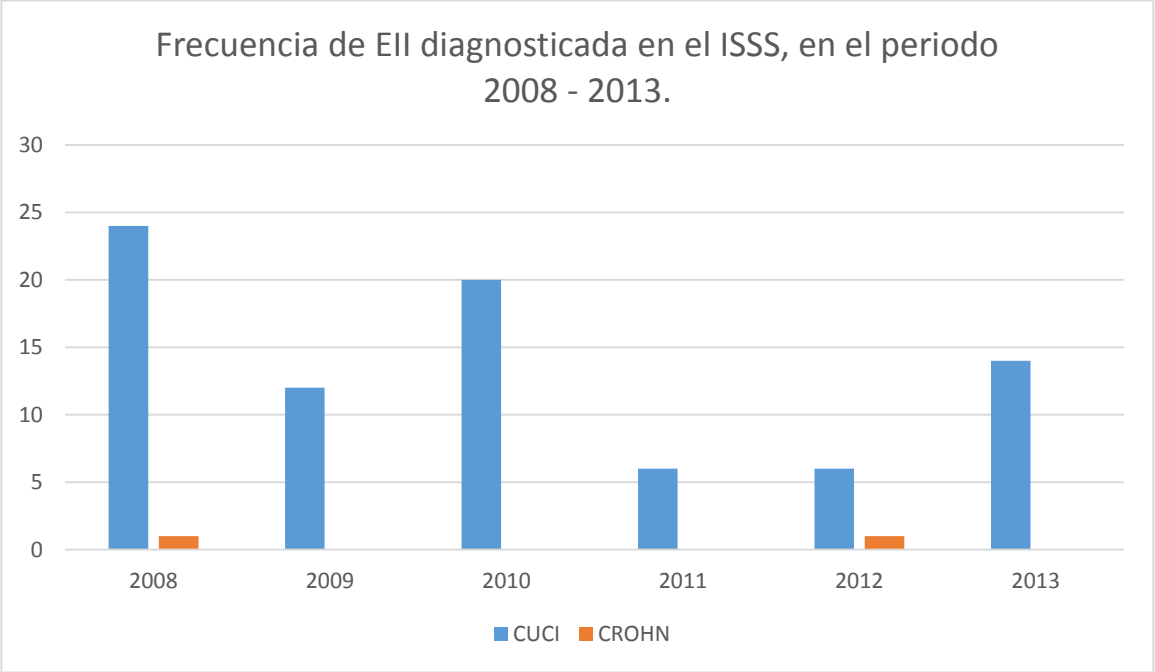


FIGURA 2

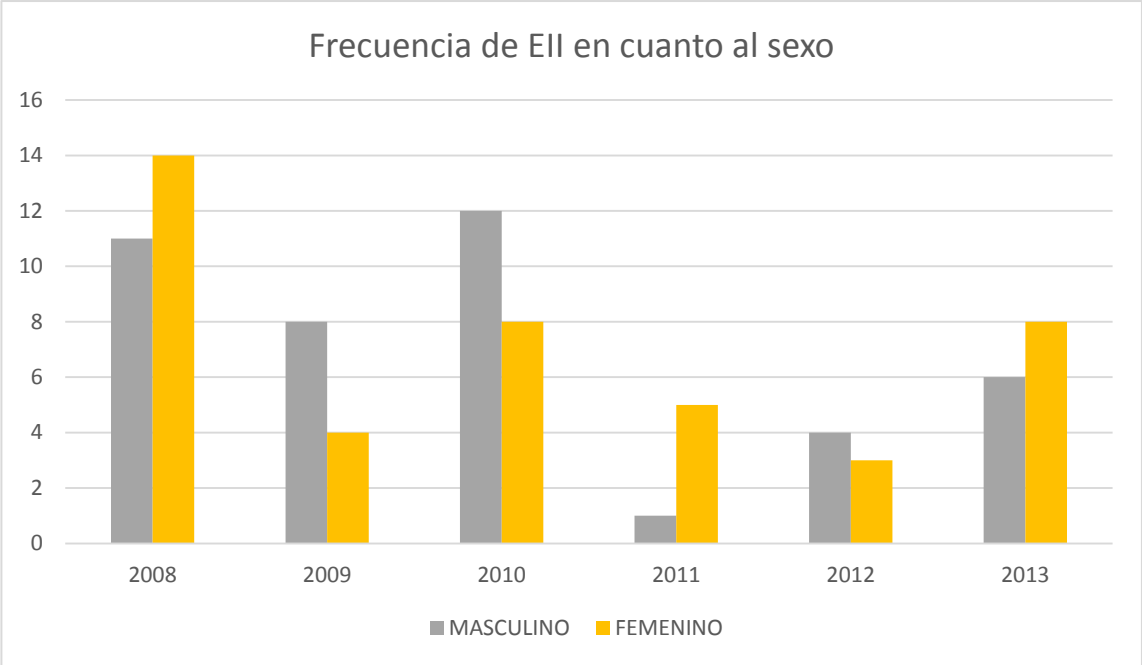


FIGURA 3

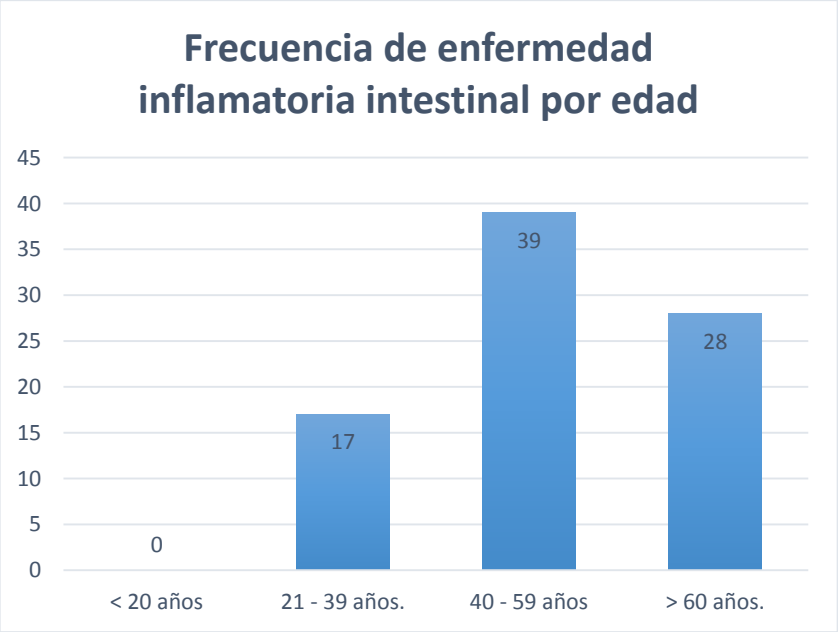
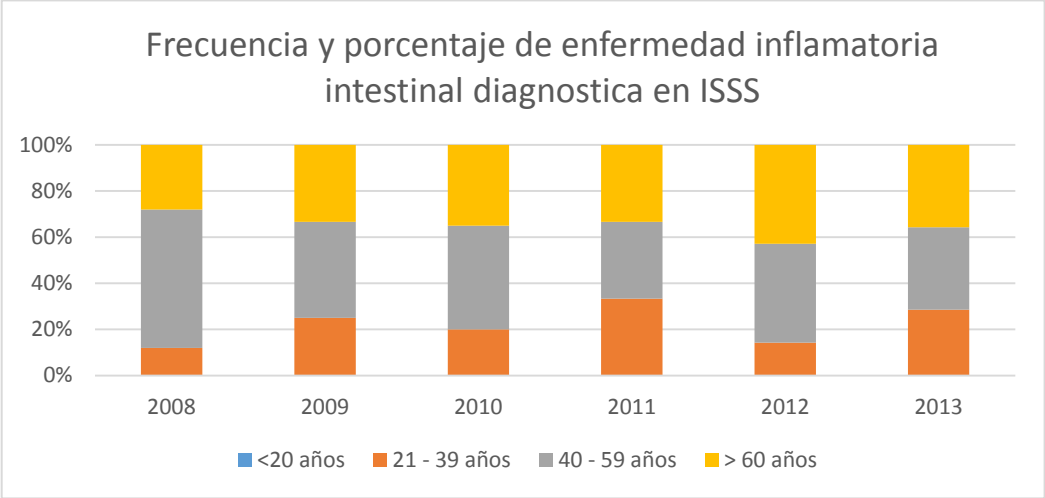


FIGURA 4



Cuadro 1.

Porcentaje de concordancia observada	0.7439
Concordancia al azar	0.4982
Concordancia no al azar	0.2457
Índice kappa	0.4896
Kappa máximo	0.9390
Índice kappa corregido	0.5214

El índice kappa se obtuvo a través del statistic/data analysis. Special edition 12.0

Tabla 3. Valoración del coeficiente kappa (Landis y Koch, 1977)[4]

Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia
0,00	Pobre *(Poor)*
0,01 - 0,20	Leve *(Slight)*
0,21 - 0,40	Aceptable *(Fair)*
0,41 - 0,60	Moderada *(Moderate)*
0,61 - 0,80	Considerable *(Substantial)*
0,81 - 1,00	Casi perfecta *(Almost perfect)*