

VNIVERSITAT Ò DE VALÈNCIA

(Ò 人) **Facultad de
Medicina y Odontología**

Programa de Doctorado en Medicina



Tesis Doctoral

Impacto de la inmunosupresión y otros factores de riesgo en el desarrollo de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal:

Estudio caso-control

Elaborada por:

Natalia Alicia García Gimeno

Dirigida por:

Dr. D. Miguel Mínguez Pérez

Dr. D. Francisco Mora Miguel

Dr. D. Joan Tosca i Cuquerella

Impacto de la inmunosupresión y
otros factores de riesgo en el
desarrollo de infecciones en
pacientes con enfermedad
inflamatoria intestinal:
Estudio caso-control

TESIS DOCTORAL

Valencia, marzo 2021

Dra. Natalia Alicia García Gimeno

Agradecimientos

Durante años este proyecto ha sido una fuente inagotable de enriquecimiento profesional y, escribir estas líneas, implica que está llegando a su última etapa. Sin lugar a dudas, esto no habría sido posible sin el apoyo de varias personas, a las que quiero expresarles mi sincero y profundo agradecimiento.

Gracias a Joan Tosca, al que me complace poder considerar como un verdadero amigo. Desde que la tesis empezó a gestarse, me transmitió ilusión y entusiasmo con el proyecto. Y así ha sido durante todo su desarrollo. Admiro la manera en la que combina y transmite sus ideas y proyectos con el rigor académico y metodológico.

Gracias a Miguel Mínguez. Su apoyo, sus sugerencias, su orientación y experiencia han sido clave para tejer y enriquecer este trabajo.

A mis directores en general, gracias. Gracias por compartir conocimientos y por transmitirme la pasión por la docencia y la investigación. Pero, sobre todo, ha sido especialmente destacable vuestra dedicación, humanidad y cariño.

Gracias a los compañeros del servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínic Universitari de València por contribuir con la recogida de datos. Quiero agradeceros especialmente que hayáis compartido conmigo durante los años de residencia vuestro inagotable espíritu docente, vuestra generosidad y afecto. Compañeros y amigos.

Gracias también a los pacientes y familiares que han participado y permitido la realización de esta tesis doctoral.

Gracias a mis padres, Alicia y Toni, y a mis hermanos, Laura y Héctor. Sois mi referente, mi modelo. Gracias a María, a Rolf y a Claudia por haber estado ahí, por haberme apoyado y animado durante el desarrollo de este trabajo. A mi familia, vuestro tiempo, motivación y sostén han sido cruciales para alcanzar la meta.

A Alex. A ti, gracias por todo, por tanto. Me ayudas a mejorar constantemente, a avanzar. Tu sencillez, entrega, comprensión y ayuda diarias son imprescindibles para mí.

Y, por último, a Yago y a Aitana que, aunque no son todavía conscientes de ello, son mi inyección diaria de energía.

Gracias a todos. Sin vosotros hasta los peldaños más fáciles habrían supuesto un tropiezo.

ABREVIATURAS

ADA: Adalimumab

AGA: *American Gastroenterological Association*

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AZA: Azatioprina

CDAI: *Crohn Disease Activity Index*

CMV: Citomegalovirus

CZP: Certolizumab pegol

CU: Colitis Ulcerosa.

CyA: Ciclosporina

DM: Diabetes Mellitus

EC: Enfermedad de Crohn.

ECCO: *European Crohn's and Colitis Organization*

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FDA: *Food and Drug Administration*

GETECCU: Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

GLM: Golimumab

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

IFX: Infliximab

IL: Interleucinas

IMC: Índice de masa corporal

MadCAM-1: Molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1

MALT: *Mucosa-associated lymphoid tissue*

MEI: Manifestaciones extraintestinales

MP: Mercaptopurina

MTX: Metotrexato

NK: *Natural killer*

NOD: *Nucleotide-binding oligomerization domain receptors*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAF: Factor activador de plaquetas

PAMP: *Pathogen-associated molecular patterns*

PCR: Proteína C reactiva

RI: Rango intercuartílico

RRP: Receptores de reconocimiento de patrones

SII: Síndrome de intestino irritable

TAC: tomografía axial computerizada

TBC: Tuberculosis

Th: Linfocitos T "*helper*" o efectores

TLR: *toll-like receptor*

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

VHP: Virus papiloma humano

VHS: Virus herpes simple

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VVZ: Virus varicella-zóster

1.- INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	18
1.1.1. Aspectos generales	18
1.1.2 Aspectos terapéuticos.....	20
1.2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	30
1.2.1. Inmunodeficiencia: Definición y tipos	30
1.2.2. Infección oportunista.....	32
1.2.3. Inmunidad en la enfermedad inflamatoria intestinal.....	34
1.2.4. Infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal	36
1.2.4.1 Magnitud del problema	37
1.2.4.2 Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones	39
2.- HIPÓTESIS	57
3.- OBJETIVOS	59
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	61
4.1. Diseño y ámbito de estudio	62
4.2. Sujetos de estudio.....	62
4.2.1. Población de estudio.....	62
4.2.2. Muestra.....	63
4.2.3. Selección de los casos.....	65
4.2.4. Selección de los controles	67
4.2.5. Definición de exposición significativa	67
4.3 Variables del estudio	68
4.3.1. Variables demográficas y de diagnóstico.....	68

4.3.2 Variables relativas a otros factores riesgo conocidos	70
4.3.3. Variables relativas a la presencia de infección	71
4.3.4 Variables relativas a la exposición a la inmunosupresión	71
4.4.- Intervención y seguimiento.....	71
4.5.- Análisis estadístico.....	73
4.6.- Consideraciones éticas	76
4.6.1. Consentimiento informado	76
4.6.2. Intimidad y protección de datos	77
5. RESULTADOS.....	79
5.1. Selección de la población de estudio y obtención de la muestra	80
5.1.1. Análisis de validez de la muestra	80
5.2. Características de la muestra seleccionada	82
5.2.1 Variables clínicas y demográficas.....	82
5.2.2 Variables relativas al diagnóstico	89
5.3 - Estudio de la inmunosupresión farmacológica	92
5.3.1 Clase de fármaco.....	92
5.3.2 Tipo de terapia	93
5.3.3 Duración de la terapia inmunosupresora	94
5.3.4 Análisis de exposición significativa	95
5.4.- Descripción de las infecciones en la muestra seleccionada.....	95
5.4.1 Frecuencia y tipos de infección.....	95
5.5. Análisis de las variables relativas a la presencia de infección.....	100
5.5.1 Características demográficas y clínicas	100
5.5.2 Gravedad de las infecciones.....	100

5.5.3 Análisis según el tipo de infección	103
5.6 - Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de infecciones significativas.....	108
5.6.1 Comparación entre casos y controles.....	108
5.6.1.1 Variables demográficas y clínicas	108
5.6.1.2 Variables relativas al diagnóstico	113
5.6.1.3 Variables relativas al tratamiento inmunosupresor	116
5.6.2 Análisis de los factores de riesgo según el tipo de infección	121
5.6.3 Análisis multivariante	126
5.7 DISCUSIÓN	131
5.8 CONCLUSIONES.....	198
5.9 ANEXOS.....	200
5.9.1 Anexo 1: Hoja de información para los participantes	201
5.9.2 Anexo 2: Hoja de consentimiento informado.....	205
5.9.3 Anexo 3: Clasificación de Montreal.....	207
5.9.4 Anexo 4: Índice de Mayo Parcial.....	208
5.9.5 Anexo 5: Índice de Harvey-Bradshaw	209
5.9.6 Anexo 6: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de València.....	210
6. BIBLIOGRAFÍA	212

ÍNDICE DE TABLAS

La tabla 1 recoge diversos estudios que analizan la aparición de complicaciones infecciosas en EII.....	40
Tabla 2: Comparación entre la población accesible a estudio y la muestra seleccionada.....	81
Tabla 3: Frecuencia del tipo de comorbilidad en la muestra.....	89
Tabla 4: Características clínicas y demográficas en los pacientes con EC y CU.....	90
Tabla 5: Distribución del índice de masa corporal en función de la actividad	92
Tabla 6: Fármacos empleados en la muestra seleccionada.....	92
Tabla 7: Frecuencia de infecciones en la muestra seleccionada.....	95
Tabla 8: Frecuencia de infecciones en los casos	97
Tabla 9: Distribución de las infecciones en relación a su gravedad.....	99
Tabla 10: Inmunosupresores responsables de las infecciones clínicamente significativas	101
Tabla 11: Características de pacientes con infección según hayan estado expuestos o no de manera significativa a tratamiento inmunosupresor.....	102
Tabla 12: Características clínicas y demográficas en los distintos tipos de infección	106
Tabla 13: Características relativas al diagnóstico y a la terapia inmunosupresora en los distintos tipos de infección.....	107
Tabla 14: Características demográficas y clínicas de los casos y los controles	108
Tabla 15: Características de diagnóstico en casos y controles	114
Tabla 16: Características del tratamiento inmunosupresor (IS) en casos y controles	119
Tabla 17: Resultados análisis bivalente para las variables demográficas en los distintos tipos de infección	123
Tabla 18: Resultados análisis bivalente para las variables clínicas en los distintos tipos de infección	124
Tabla 19: Resultados análisis bivalente para las variables relativas a la gravedad de la enfermedad y tratamiento inmunosupresor (IS) en los distintos tipos de infección	125
Tabla 20: Análisis de regresión logística multivariante	126
Tabla 21: Análisis de regresión logística multivariante	127

Tabla 22: Matriz de correlaciones de las variables del modelo de regresión.....	127
Tabla 23: Análisis de multicolinealidad: tolerancia y factor de inflación de la varianza	128
Tabla 24: Porcentaje de riesgo para infecciones clínicamente significativas según los factores de riesgo presentes.	129
Tabla 25: Nivel de riesgo con los distintos tipos de terapia en base al IMC y la presencia de comorbilidad	130

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución de la edad en la muestra y representación de la distribución normal	83
Gráfico 2: Distribución de la edad según el género	83
Gráfico 3: Distribución del diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio.....	84
Gráfico 4: Distribución de la extensión de la colitis ulcerosa en los pacientes de la muestra	85
Gráfico 5: Distribución de los pacientes con enfermedad de Crohn según la edad al diagnóstico	85
Gráfico 6: Distribución de los pacientes con enfermedad de Crohn según la localización	86
Gráfico 7: Distribución de los pacientes con enfermedad de Crohn según el comportamiento.....	86
Gráfico 8: Distribución del IMC en la muestra y representación de la distribución normal	88
Gráfico 9: Frecuencia de comorbilidades en la muestra.....	88
Gráfico 10: Distribución del tipo de terapia en la muestra	94
Gráfico 11: Tipo de terapia inmunosupresora en función del diagnóstico	94
Gráfico 12: Distribución en la muestra del motivo de infección clínicamente significativa	97
Gráfico 13: Retirada de tratamiento inmunosupresor por infección	99
Gráfico 14: Índice de masa corporal en casos y controles.....	110
Gráfico 15: Distribución del índice de masa corporal según las categorías de la OMS en casos y controles	111
Gráfico 16: Presencia de comorbilidad en los casos y los controles.....	112
Gráfico 17: Frecuencia de infecciones significativas según la intensidad del tratamiento inmunosupresor	117
Gráfico 18: Distribución del tipo de terapia en casos y controles	117
Gráfico 19: Clase de fármaco empleado en casos y controles.....	118

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Factores implicados en la etiología de la EII..... 19

Figura 2: Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio..... 80

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

1.1.1. ASPECTOS GENERALES

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está representada por una serie de trastornos que se caracterizan por ser procesos inflamatorios crónicos asociados a una respuesta inmune exagerada, que afectan a diferentes tramos del tracto gastrointestinal y cuya etiología y patogenia son parcialmente desconocidas. La afectación predomina a nivel intestinal y se expresa con manifestaciones clínicas heterogéneas y de curso recurrente, que cursan con períodos de reactivación de la enfermedad (brotes) alternados con otros de disminución o desaparición de los síntomas (remisión). Con frecuencia aparecerán además síntomas y signos extraintestinales que pueden preceder al diagnóstico o manifestarse durante el curso de la enfermedad y que incluyen, entre otras, manifestaciones articulares, oculares, dermatológicas y hepatobiliares.

Las dos principales entidades reconocidas son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), y su diagnóstico se basa en criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Hasta en un 10% de los casos, el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades con afectación de colon no podrá establecerse y se denomina colitis no clasificada (1–3).

Epidemiología

Los datos epidemiológicos publicados en los últimos años indican un aumento en la incidencia y prevalencia de la EII. Tradicionalmente se ha informado de un gradiente norte-sur, con una mayor incidencia en los países escandinavos, Reino Unido y Norte América, lo que sugiere el importante papel que desempeñan los factores ambientales y genéticos en la etiología de la enfermedad (4).

En España también se ha observado un incremento en la incidencia en las últimas décadas, con tasas de 3,15 y 1,8 casos por 100.000 habitantes y año en la CU y EC respectivamente descritas en los años 80 (5) , a 7,57 y 9,12 casos por 100.000 habitantes y año, respectivamente, publicadas en 2009 (6) .

En cuanto a la edad de presentación, la EII se considera generalmente como un trastorno típico de pacientes jóvenes, sin embargo, puede diagnosticarse a cualquier edad (entre un 10 - 15% de los casos se diagnostica en mayores de 60 años). Algunos estudios sugieren que se presentan dos picos de incidencia, uno entre la segunda y cuarta década de la vida y otro entre la quinta y la séptima, pero estos resultados no son consistentes (4,7,8).

Etiología y patogenia

La etiología exacta de la EII no está establecida. Hasta el momento, no se ha identificado una relación directa causa-efecto con una única alteración biológica o molecular, si no que es una enfermedad compleja en la que están involucrados múltiples factores (figura 1) (9–19).

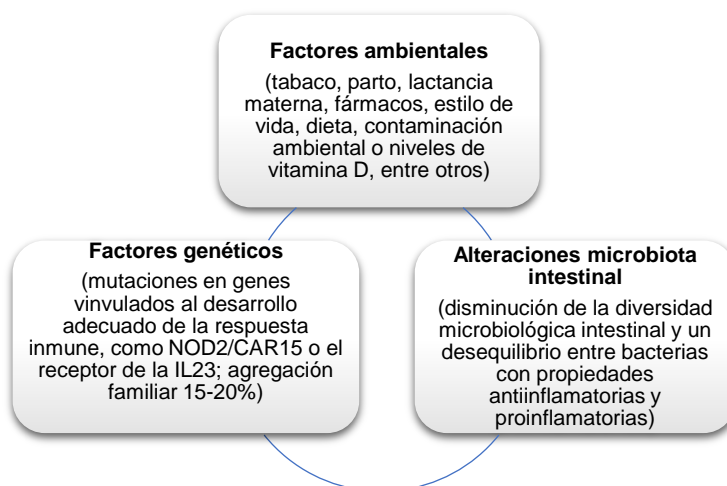


Figura 1: Factores implicados en la etiología de la EII.

La hipótesis más aceptada postula que, en individuos genéticamente predispuestos, la interacción de todos estos factores conduce a un estado crónico de disregulación inmunitaria frente a estructuras antigénicas propias,

incluyendo la propia microbiota (20,21). Esta activación incontrolada del sistema inmune está compuesta principalmente por la acción de linfocitos Th1 y Th17 y por la síntesis y liberación de una amplia variedad de efectores moleculares (citocinas con actividad citotóxica, óxido nítrico, ciertas prostaglandinas y metaloproteasas de matriz) por parte de las células de estirpe inmune de la lámina propia y la submucosa, así como de las células epiteliales intestinales. Todo ello, da lugar a un desequilibrio en los mecanismos que mantienen la homeostasis intestinal, originando una respuesta inflamatoria crónica con el consecuente daño tisular (2,3,16,22).

No obstante, no se ha podido establecer una relación entre estas alteraciones en la regulación del sistema inmune y un aumento en el riesgo a padecer infecciones en estos pacientes. Si bien algunos estudios han relacionado la actividad inflamatoria con la presencia de infecciones (23–25), se desconoce el impacto que la propia enfermedad produce en el desarrollo de complicaciones infecciosas en ausencia de la interacción con otros factores de riesgo y, actualmente, no se conoce ningún mecanismo celular ni molecular que establezca un nexo claro entre la alteración de la regulación inmunológica y un estado de inmunosupresión en la EII.

1.1.2 ASPECTOS TERAPÉUTICOS

En el momento actual, en la EII no se dispone de ningún tratamiento curativo, aunque sí de fármacos que consiguen modular temporalmente las alteraciones inmunológicas que generan la lesión intestinal. Su historia natural y pronóstico pueden modificarse con el uso de las diferentes opciones terapéuticas. Sin embargo, la dinámica de la enfermedad a lo largo del tiempo y la alternancia de estados de brote y remisión, hacen que los tratamientos puedan variar ostensiblemente a lo largo del curso evolutivo.

Los objetivos fundamentales del tratamiento son disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad e inducir y mantener la remisión, tanto para conseguir el alivio sintomático como para prevenir complicaciones. La terapia incluye la modificación de medidas higiénico – dietéticas, el tratamiento farmacológico y la cirugía. A su vez, el tratamiento médico comprende la utilización de varios grupos terapéuticos (26–31):

Aminosalicilatos

Se trata de fármacos que contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina) y son uno de los principales agentes en el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa (CU), tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma. Ejercen principalmente una acción antiinflamatoria a nivel intestinal, sin efectos inmunosupresores directos.

Antibióticos

Los antibióticos más frecuentemente empleados en el manejo de los pacientes con EII son el ciprofloxacino y el metronidazol. Entre sus indicaciones se encuentran la inducción de la remisión en la EC perianal, la reservoritis y situaciones especiales, como son: complicaciones sépticas, síntomas atribuibles a sobrecrecimiento bacteriano, megacolon tóxico y sospecha de perforación. El empleo de antibióticos puede alterar la microbiota intestinal y favorecer el crecimiento de microorganismos patógenos como el *Clostridium Difficile*, productor de toxinas causantes de un tipo especial de colitis infecciosa, la colitis pseudomembranosa.

Corticoesteroides

Se trata de fármacos de primera línea en el control de los brotes moderados-graves de los pacientes con EII. Además de su acción antiinflamatoria, los corticoides inhiben la quimiotaxis y activación de células inmunitarias, lo que

interfiere en las señales interleucocitarias. Como consecuencia de esto, se produce una reducción en la migración leucocitaria e inhibición de la capacidad fagocítica de neutrófilos y monocitos-macrófagos. También disminuyen los niveles de inmunoglobulinas, la producción de anticuerpos y condicionan alteraciones en la función de los linfocitos (suprimen la activación de los linfocitos T producida por antígenos y la síntesis de citoquinas por los linfocitos T activados), lo que les confiere su acción inmunosupresora (30,32). Este efecto inmunosupresor se ha relacionado con un mayor riesgo para la aparición de infecciones y, aunque se les ha otorgado un mayor riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas (en especial la candidiasis), los esteroides pueden dar lugar a infecciones tanto bacterianas, como virales, fúngicas o parasitarias (2,31,33,34). La aparición y gravedad de la mayoría de sus reacciones adversas están relacionadas con la dosis y duración del tratamiento, por lo que no están indicados como terapia de mantenimiento.

Inmunomoduladores

De manera global, los corticoides son efectivos para el control inicial de los brotes en la EII. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los pacientes, la enfermedad se mantendrá activa a pesar de dosis plenas de corticoides y, en otro tercio de los casos, será necesario su uso de manera prácticamente continuada para mantener la respuesta, lo que se conoce como corticorretractariedad y corticodependencia, respectivamente (2,31). Estos escenarios clínicos hacen necesario el uso de fármacos cuya acción logre el mantenimiento de la remisión de una manera eficaz y lo más precoz posible. Entre ellos se encuentran los fármacos tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina), el metotrexato, los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), el tofacitinib y los fármacos biológicos:

- Tiopurinas: La azatioprina (AZA) y su derivado, la 6-mercaptopurina (6-MP) están indicadas tanto en la EC como en la CU. Se trata de antimetabolitos derivados de las bases purínicas que constituyen los ácidos nucleicos; inhiben la síntesis de purinas *de novo* interfiriendo en

la estructura del DNA. Al inhibir distintas vías involucradas en la biosíntesis de ácidos nucleicos, impiden la proliferación de células que influyen en la determinación y amplificación de la respuesta inmune. Otro de los mecanismos de acción de la AZA es la linfopenia, al desencadenar la cascada mitocondrial de la apoptosis de los linfocitos T CD4. Estos mecanismos de acción contribuyen a alcanzar su efecto terapéutico deseado, la inmunosupresión, pero al mismo tiempo son responsables de sus efectos adversos, como las infecciones. En particular, su efecto sobre los linfocitos T se ha relacionado con una mayor probabilidad para el desarrollo de infecciones víricas (citomegalovirus, virus varicella-zoster o herpes simple) (2,32,35,36).

- Metotrexato (MTX): El metotrexato es un antimetabolito análogo del ácido fólico que interfiere en los procesos de síntesis, reparación y replicación celular del ADN. Los tejidos más sensibles al efecto de este fármaco son aquellos con proliferación activa, tales como células neoplásicas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal, espermatozoides y células de la vejiga urinaria. También posee acción antiinflamatoria, aunque los mecanismos responsables son desconocidos. Sus indicaciones principales son las enfermedades reumatológicas y en determinadas neoplasias. La evidencia disponible para la EII es algo menor y actualmente se recomienda en determinados casos de EC refractaria a tiopurínicos o con intolerancia a los mismos; no existen datos claros que apoyen el uso de este fármaco en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con CU.
- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, CyA, y tacrolimus): A pesar de que la EII no se encuentra entre las indicaciones de la ciclosporina en ficha técnica, su uso está, sin embargo, recomendado por las guías clínicas de la ECCO y de la *American Gastroenterological Association* (AGA) para el tratamiento del brote agudo grave de colitis ulcerosa corticorrefractaria (26,28,37). En este contexto, la ciclosporina ha demostrado inducir la remisión clínica a corto plazo hasta en el 80% de los casos, con lo que resulta una alternativa eficaz a la intervención

quirúrgica. En el caso del Tacrolimus, se acepta la misma indicación que la ciclosporina, aunque la evidencia disponible es menor. En cuanto a su mecanismo de acción, la ciclosporina debe su acción inmunosupresora al bloquear a los linfocitos en reposo en las fases G_0 ó G_1 del ciclo celular e inhibir la liberación de citocinas por células T activadas, desencadenada por antígenos. Además, inhibe la producción y liberación de ciertas interleucinas (IL) como la IL-2 y, también, la de los factores de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y beta (TNF- β). Al contrario de los agentes citostáticos no deprime la hematopoyesis y no afecta a la función de los fagocitos. El tacrolimus ejerce su efecto inmunosupresor al inhibir la formación de linfocitos citotóxicos, la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de los LTh, así como la formación de diversas citocinas (como las IL 2, 3, γ -interferón) y la expresión del receptor de la IL-2. Como consecuencia de su mecanismo de acción, los fármacos anticalcineurínicos predisponen a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas (32,36,38,39).

- Tofacitinib: Es uno de los fármacos inmunosupresores de uso más reciente. Actúa como un inhibidor selectivo de la familia de las cinasas Jano (JAK, por sus siglas en inglés) e inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 produce la atenuación de las señales de transducción activadas por diversas interleucinas y por interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Actualmente Tofacitinib está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa con actividad de moderada a grave, en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a otro medicamento biológico. Entre sus efectos secundarios, Tofacitinib, ha mostrado un aumento en el riesgo de infecciones oportunistas en comparación a placebo y, en particular, para la infección por el herpes Zoster (40–42).

- Fármacos biológicos: El desarrollo de las terapias biológicas desde finales de los noventa ha revolucionado el manejo de los pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, como es el caso de la EII. La experiencia clínica a lo largo de estos años ha demostrado ampliamente su eficacia. Actualmente, entre sus indicaciones principales se encuentran la inducción y mantenimiento de la remisión en la enfermedad activa resistente al tratamiento con esteroides u otros inmunomoduladores, principalmente tiopurínicos, situaciones de cortico-dependencia, también podrían considerarse en aquellos casos de reservoritis crónica resistente al tratamiento convencional y en determinadas manifestaciones extraintestinales como la espondilitis anquilosante o el pioderma gangrenoso. En el caso de la EC, deben valorarse como tratamiento temprano de primera línea en aquellos casos que presenten factores clínicos asociados a un curso más agresivo (edad joven al diagnóstico, enfermedad extensa, necesidad precoz de corticoides, el patrón fistulizante o la enfermedad perianal), así como en la prevención de la recurrencia post-quirúrgica. Es importante tener en cuenta los efectos adversos que pueden aparecer derivados de su uso, lo que hace imprescindible una adecuada selección y seguimiento de los pacientes a los que se prescriben estos fármacos. Entre ellos, se han de destacar las reacciones de hipersensibilidad, el aumento del riesgo de infecciones y de la incidencia de patología tumoral, aunque en el caso de los dos últimos los datos al respecto son contradictorios. A continuación, se exponen algunas de las características de estos agentes:

- *Anticuerpos monoclonales anti-TNF* (TNF α por su abreviatura en inglés, *tumor necrosis factor alpha*): Este grupo incluye el infliximab (IFX), el adalimumab (ADA), el certolizumab pegol (CZP) y el golimumab (GLM). Se trata de anticuerpos monoclonales, cuya diana molecular es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), uno de los mediadores proinflamatorios más importantes reconocidos en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal. El factor de necrosis

tumoral alfa es una citocina liberada por las células del sistema inmunitario, con un papel fundamental en la cascada inflamatoria y en la respuesta inmune adaptativa. El TNF α induce la activación de la producción de interleucinas (IL 1 a la 6) y su liberación produce además la activación local del endotelio vascular, la liberación de óxido nítrico con la consecuente vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular, lo que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y del complemento, dando lugar a la activación de los linfocitos T y B. Los datos experimentales muestran que el TNF α es esencial en los mecanismos de defensa contra patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* o *Histoplasma capsulatum* (30). Al inhibir su acción, se ha descrito un aumento en el riesgo de este tipo de infecciones, principalmente reactivaciones de infecciones latentes en el caso de la tuberculosis. La experiencia clínica muestra también que, en algunos pacientes tratados con este grupo de fármacos, las defensas frente a la infección están comprometidas, con un incremento en el riesgo de complicaciones infecciosas bacterianas, fúngicas, víricas, y oportunistas (32,43–46).

- *Anticuerpos monoclonales anti-integrinas*: Entre ellos se encuentran el natalizumab y el vedolizumab. El natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a $\alpha 4$ integrina, una molécula implicada en la adhesión leucocitaria al endotelio vascular, que ha demostrado su eficacia para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la EC. A pesar de estos resultados, este fármaco no ha sido aprobado en la Unión Europea para la EC debido al riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a reactivación del virus JC. El vedolizumab es un inmunosupresor biológico específico del intestino, sin actividad inmunosupresora sistémica identificada. Se trata de un

anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ humana, mediador inflamatorio gastrointestinal, que se expresa mayoritariamente en los linfocitos T colaboradores que migran al intestino. Mediante la unión a esta integrina, vedolizumab inhibe la adhesión de los linfocitos a la molécula de adhesión celular adherina de la mucosa 1 (MadCAM-1), la cual juega un papel fundamental en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tubo gastrointestinal. Las indicaciones aprobadas para este fármaco son el tratamiento de la CU y de la EC moderada-grave en adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un anti-TNF α . En cuanto a su perfil de seguridad, los principales datos provienen de los estudios pivotaes, en los que, entre otros, se describe como efecto adverso la aparición de infecciones, que consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis e infecciones de las vías urinarias, sin producirse un aumento significativo en la tasa de infecciones graves (47–49).

- *Ustekinumab*: Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23 que son citoquinas inflamatorias implicadas en la fisiopatología de la EII. Actualmente el Ustekinumab está indicado en pacientes con EC con actividad leve-moderada que no pueden recibir tratamiento con anti-TNF, bien por pérdida de respuesta o respuesta insuficiente o porque presentan intolerancia o contraindicaciones a estos fármacos (31,50). Por otro lado, recientemente se han publicado diferentes trabajos en los que se ha demostrado que Ustekinumab también resulta eficaz para inducir la remisión y como terapia de mantenimiento en pacientes con CU moderada-grave que no responden a anti-TNF (51–53).

La selección de un fármaco u otro dependerá del momento evolutivo de la enfermedad, así como de su extensión, patrón y gravedad. También deben tenerse en cuenta la respuesta a tratamientos previos, si se produjeron efectos adversos derivados de su uso, la presencia de manifestaciones extraintestinales y determinados factores clínicos como la edad y las comorbilidades. Por otro lado, cabe destacar que determinadas situaciones clínicas, como la gravedad del brote y situaciones de corticorresistencia o corticodependencia, pueden requerir la asociación de dos o más fármacos inmunosupresores (2,27–29,31).

En los últimos años, y debido al mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad, se han producido cambios importantes en este sentido. Los fármacos inmunosupresores han supuesto un gran avance en el tratamiento de la EII, especialmente tras la introducción de los fármacos biológicos. El arsenal terapéutico del que se dispone ha permitido optimizar el manejo de los pacientes con EC y CU, al mejorar el mantenimiento de la remisión libre de esteroides, la necesidad de cirugía y/o de ingresos hospitalarios. Sin embargo, no están exentos de complicaciones y todas las opciones terapéuticas tienen potenciales efectos adversos.

Entre los efectos adversos relacionados con la terapia inmunosupresora, los que suscitan mayor preocupación son el desarrollo de procesos linfoproliferativos, neoplasias o la aparición de infecciones. Está bien establecido que el uso del tratamiento inmunosupresor aumenta el riesgo de padecer infecciones. Este tipo de complicaciones, suponen una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y la terapia inmunosupresora se ha considerado como el principal factor de riesgo para su desarrollo, especialmente cuando se asocian dos o más inmunomoduladores (16,36,54,55). El mecanismo de acción inherente a estos fármacos va a producir alteraciones en la función del sistema inmune, con el consecuente aumento del riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas. Se ha sugerido que, en relación a su mecanismo de acción, cada

fármaco se asocia con un determinado tipo de infección. Sin embargo, no debe establecerse una correlación estricta, ya que en la práctica clínica se ha observado que cualquiera de los fármacos empleados puede dar lugar a cualquier tipo de infección. Además, en muchas ocasiones se emplea más de un inmunomodulador al mismo tiempo, con lo que es difícil demostrar cuál es el fármaco responsable de la infección (2,16,36). Por otro lado, una misma pauta inmunosupresora, no implica la misma susceptibilidad a las infecciones en todos los pacientes y el efecto inmunosupresor de cada fármaco será distinto en función de la dosis empleada y de la duración del tratamiento (35). Al mismo tiempo, se ha de tener en cuenta que, a pesar de que los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunomoduladores presentan mayor riesgo de sufrir complicaciones infecciosas, estas infecciones a menudo están asociadas a otros factores que pueden potenciar esta carga inmunosupresora al interactuar con los fármacos. Dilucidar de qué factores se trata es importante para optimizar el manejo del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por todo ello, para lograr el objetivo fundamental en el manejo de la EII, es decir, la remisión clínica asociada a la curación de las lesiones mucosas, la elección del tratamiento médico debe realizarse de forma individualizada. La selección de la mejor opción terapéutica debe llevarse a cabo tras una adecuada definición de la situación clínica del paciente y una valoración individualizada de los riesgos y beneficios asociados a las terapias empleadas. Del mismo modo, resulta imprescindible llevar a cabo una adecuada monitorización con el objetivo de detectar precozmente la aparición de complicaciones. Los esfuerzos deben concentrarse en identificar aquellos pacientes con probabilidades de presentar un curso clínico más desfavorable y que por tanto se beneficiarían de la introducción precoz de un tratamiento más agresivo, como sería la EC grave, extensa y de inicio en edad joven (2,27–29). Todo esto con el fin de garantizar una adecuada calidad de vida de los pacientes con EII, con una mortalidad y morbilidad mínimas.

1.2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

1.2.1. INMUNODEFICIENCIA: DEFINICIÓN Y TIPOS

En el control de las infecciones juegan un papel fundamental los mecanismos de defensa del huésped, sean específicos o inespecíficos, y que se conocen como respuesta inmunitaria innata y adaptativa; ésta última comprende la respuesta celular (linfocitos T, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales) y la humoral (linfocitos B, inmunoglobulinas, cascada del complemento y fagocitos). El sistema inmune conjuga tres efectos fundamentales: el reconocimiento de los microorganismos patógenos, la capacidad de generar las respuestas inmunitarias de memoria rápida y la tolerancia inmunitaria frente a antígenos inocuos, para evitar la lesión inmunitaria a los tejidos normales propios.

La respuesta inmune innata representa la primera línea de defensa. Protege al huésped de microorganismos patógenos sin necesidad de que haya existido contacto previo, al proporcionar una respuesta inmunológica rápida a través de la liberación de citocinas proinflamatorias. La inmunidad innata funciona también como sistema de advertencia que activa los componentes de la inmunidad adaptativa al principio de la infección. Gracias a la presencia de receptores celulares expresados en muchos tipos de células, entre las que se incluyen células epiteliales, macrófagos, o las células dendríticas y que se conocen como receptores de reconocimiento de patrones (RRP), el sistema innato reconoce estructuras que componen la pared bacteriana, denominadas PAMP ("*pathogen-associated molecular patterns*"). En las células intestinales existen, al menos, dos familias de RRP que tienen un papel en el reconocimiento de PAMP: los receptores tipo Toll (*toll-like receptor*, TLR) que se sitúan en la membrana celular, y las proteínas NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain receptors*), localizadas en el citoplasma celular. La activación de los RRP estimula, por un lado, las medidas dirigidas a limitar la

exposición del huésped a los patógenos y, por otro, se encarga de presentar los antígenos al sistema inmune adaptativo. En función de las citocinas que se secreten en este proceso, el sistema inmune adaptativo induce la diferenciación de los linfocitos T CD4 *naïve* hacia linfocitos T reguladores, involucrados en la inducción de la tolerancia inmune, o hacia linfocitos T efectores (*helper*) Th1, Th2, Th17 encargados de producir la liberación de más citocinas y estimular la aparición de linfocitos B de memoria. Este proceso conlleva la puesta en marcha de complejos mecanismos moleculares y celulares, que inducirán una respuesta específica y de memoria frente a los agentes patógenos (2,3,56).

En el tracto gastrointestinal, el sistema inmunitario innato está ampliamente representado por las propias células epiteliales, macrófagos, células *natural killer* (NK) y células dendríticas. Por otro lado, el sistema inmune adaptativo incluye a los linfocitos T y B. Es importante destacar que la mucosa intestinal, como ocurre con la mucosa que reviste los sistemas respiratorio, urogenital, la conjuntiva, el oído interno y los conductos de las glándulas exocrinas, contiene células del sistema inmunitario tanto innato como adaptativo. A este conjunto de células inmunitarias se le conoce como tejido linfoide relacionado con la mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) y funciona de manera independiente a los órganos inmunitarios generales.

La importancia de estos mecanismos se hace patente cuando fallan, es decir, cuando se producen defectos de la inmunidad que pueden estar asociados o no a otros factores de riesgo. Así, se entiende como inmunodeficiencia la existencia de una alteración en la inmunidad celular, humoral o fagocítica. Se incluyen también defectos en las barreras defensivas como piel y mucosas, cuya lesión puede favorecer la entrada de microorganismos y, en consecuencia, la aparición de infecciones locales o sistémicas (56,57).

La inmunodeficiencia puede clasificarse en primaria, que puede ser congénita o adquirida, y secundaria, que incluye aquellas situaciones de inmunodeficiencia

que no se deben a anomalías intrínsecas del desarrollo o de la función de las células T o B, y que pueden producirse por ejemplo por el efecto de fármacos o por infecciones víricas, como es el caso del VIH.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, el grado de inmunosupresión debe ser determinado por el facultativo, teniendo en cuenta diversos criterios clínicos. En relación a ellos se ha propuesto la siguiente clasificación, que diferencia tres tipos de inmunodeficiencia (58):

- *Inmunodeficiencia grave no asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):* En este grupo se incluirían defectos inmunitarios congénitos, leucemia, linfoma, neoplasia avanzada y el uso de quimioterapia, radioterapia o dosis altas de corticoesteroides.
- *Inmunodeficiencia por VIH*
- *Otras condiciones que suponen un déficit inmune moderado:* Ciertas comorbilidades como la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus (DM), la cirrosis hepática o el hipoesplenismo, se han asociado a defectos en el funcionamiento del sistema inmune por lo que pueden presentar mayor riesgo para el desarrollo de infecciones.

Estas situaciones de inmunodeficiencia van a producir un estado patológico en el que el sistema inmune no desarrollará adecuadamente su función. Como consecuencia, aumentará la vulnerabilidad a padecer infecciones, que suelen ser más repetidas y graves de lo habitual, y la prevalencia de neoplasias.

1.2.2. INFECCIÓN OPORTUNISTA

En los pacientes inmunocomprometidos las infecciones son causa frecuente de morbi-mortalidad. La frecuencia y el tipo de infecciones en esta población dependerá de la patología subyacente, del grado de inmunosupresión, de los tratamientos recibidos (quimioterapia, fármacos inmunosupresores, etc.) y de

aspectos epidemiológicos (estilo de vida, viajes previos, etc.). Algunas de las infecciones más significativas que pueden aparecer en pacientes inmunodeprimidos son:

- *Infecciones fúngicas*: *Candida* spp, *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*, *criptococo*
- *Infecciones bacterianas*: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia Coli*, *KleibSELLA pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomona aeruginosa*, *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis* o *Nocardia*.
- *Infecciones víricas*: *virus varicela zoster (VVZ)*, *citomegalovirus (CMV)* o *virus herpes simple (VHS)*.

Entre las infecciones que puede sufrir este grupo de población, son especialmente relevantes las infecciones oportunistas. Se conoce como infección oportunista, aquella infección causada por un microorganismo que, por lo general, en pacientes inmunocompetentes no causa enfermedad (59). Tanto bacterias, virus, hongos como parásitos pueden desencadenar este tipo de complicación infecciosa. Entre ellas, por su importancia, destacan la infección por CMV (habitualmente se tratará de una reactivación del virus), *Listeria*, *P. Jirovecii* o *Aspergillus* (36,59).

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de las mismas se consideran una emergencia por su gravedad y gran mortalidad asociada. Es importante tener en cuenta que muchas de las infecciones ocurren por reactivación y a menudo requieren profilaxis antimicrobiana tanto primaria como secundaria. Así, las estrategias de prevención y control de este tipo de infecciones a practicar en esta población son fundamentales.

1.2.3. INMUNIDAD EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El sistema inmune es uno de los mediadores principales de la patogenia de la EII, resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. Alteraciones implicadas tanto en la función de barrera intestinal, como en los mecanismos de inmunidad innata y adquirida, provocan una respuesta inmunológica inapropiada contra bacterias comensales y otros antígenos que residen en el intestino.

La mucosa intestinal representa el área más amplia de contacto con antígenos externos del organismo. En condiciones normales, esta estimulación antigénica provoca una infiltración de células inmunológicas controlada, que es capaz de discriminar entre los agentes nocivos y los inofensivos. Para cumplir esta tarea, la mucosa intestinal ha desarrollado un sistema inmune altamente organizado: el tejido linfoide asociado al intestino (TLAI, o MALT por sus siglas en inglés). Éste se compone de células mieloides y linfoides que se encargan de generar una respuesta de tolerancia a los antígenos lumbinales inofensivos. En la EII, la cascada de eventos que da lugar a la tolerancia inmune está dañada y se acaba generando una respuesta anormal hacia antígenos normalmente tolerados. Se han identificado múltiples procesos inmunológicos implicados, que incluyen alteraciones en la barrera epitelial intestinal, en la inmunidad innata y en la inmunidad adquirida (3,22,60).

La integridad de la barrera epitelial representa un factor importante que puede contribuir al inicio o mantenimiento de un proceso inflamatorio. La composición tan especializada del epitelio intestinal le permite llevar a cabo una doble función de revestimiento: por un lado, se encarga de la absorción de nutrientes y por otro, constituye una efectiva barrera defensiva entre el medio externo y el interno, al impedir que antígenos contenidos normalmente en la luz intestinal entre en contacto con las células inmunológicas reactivas. Esta función de barrera intestinal es un sistema dinámico, resultado de la interacción entre la

microbiota, las células epiteliales, el sistema inmunitario y el sistema neuroendocrino (61,62). En los pacientes con EII existe una alteración de la barrera intestinal, que se traduce en un aumento de la permeabilidad intestinal. Hay controversia acerca de si estas alteraciones son causa o consecuencia de la enfermedad y, actualmente, se considera que la alteración de la permeabilidad es secundaria a otros elementos patogénicos primarios, como la predisposición genética, la interacción con la microbiota y la respuesta inflamatoria mantenida. Entre las alteraciones observadas, se han identificado defectos en el desarrollo y proliferación de las células especializadas de la barrera intestinal, así como alteraciones estructurales en las proteínas de las uniones intercelulares. Parecen ser especialmente relevantes los hallazgos en la alteración de defensinas, péptidos que poseen capacidad antimicrobiana y además inducen la secreción de citoquinas. Se han descrito posibles mecanismos genéticos en la EC que podrían determinar una expresión defectuosa de estos péptidos y favorecer la invasión de bacterias residentes en el tracto gastrointestinal (61–63).

Estas alteraciones se traducen en una disminución de la primera línea de defensa contra microorganismos, lo que conlleva un incremento de la entrada de bacterias que se ponen en contacto con las células presentadoras de antígenos y contribuyen a desencadenar una respuesta inmunológica incontrolada.

En la EII se han descrito además alteraciones tanto a nivel del sistema inmune innato como adquirido. Tras la estimulación antigénica, según el perfil de las citocinas secretadas, el sistema inmune innato induce la diferenciación de linfocitos TCD4 hacia LTh o LTreg. Los LTh se distribuyen en la lámina propia y los folículos linfoides del intestino y poseen propiedades proinflamatorias principalmente, que habitualmente son contrarrestadas por las células T reguladoras. Debe existir pues un fino balance entre las distintas poblaciones de linfocitos para evitar una inflamación excesiva. En los pacientes con EII las células implicadas en la respuesta inmune innata producen mayores

cantidades de citoquinas proinflamatorias, como TNF α , IL-1, IL-3, IL-12 e IL-23 y factores quimiotácticos (63,64). Además, existe un desequilibrio entre los linfocitos Th17 y los linfocitos T reguladores, a favor de los primeros (se ha observado que la mucosa inflamada tiene una infiltración masiva de linfocitos Th17, aunque el mecanismo patogénico no está aclarado del todo). Esta expansión de LTh17 y, en global, la alteración del sistema inmune, producen un desbalance entre el complejo equilibrio que debe existir para lograr una adecuada respuesta inmunitaria (65). Como consecuencia, se produce la pérdida de tolerancia hacia antígenos inofensivos contenidos en la luz intestinal (regulada también a través de los receptores toll-like, TLR), lo que da lugar a una respuesta inflamatoria no controlada que acaba por lesionar la mucosa intestinal.

Sin embargo, y a pesar de las alteraciones descritas, los pacientes con EII no deben ser considerados inmunocomprometidos de forma sistemática, ya que no se ha establecido ninguna relación directa que vincule estos cambios fisiopatológicos con la susceptibilidad *per se* a las infecciones. La interacción entre estos defectos en los mecanismos de defensa junto a otros factores de riesgo, entre los que juega un papel principal el tratamiento inmunosupresor, condiciona probablemente diferentes grados de inmunosupresión en estos pacientes, aunque en estos momentos no existe ningún método sencillo que permita evaluar el grado de inmunodepresión (36).

1.2.4. INFECCIONES Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Las complicaciones infecciosas suscitan cada vez mayor preocupación en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha postulado que determinados gérmenes podrían actuar como agentes etiológicos específicos en la EII, sin embargo, no se ha conseguido aislar ningún germen para establecer esta relación de causalidad, ni probar esta hipótesis. A parte de su implicación en la etiología y patogenia de la enfermedad, las infecciones son una de las complicaciones más relevantes

asociadas al curso evolutivo de la EII. Entre ellas, cabe destacar las infecciones bacterianas por bacterias enteropatógenas y la tuberculosis, las infecciones oportunistas y determinadas infecciones víricas (CMV, VIH, VEB, VHB).

Es importante analizar el impacto que estas complicaciones ejercen en la evolución de la EII, para poder establecer las medidas preventivas y/o de detección precoz en estos pacientes.

1.2.4.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA

Los datos respecto a la mortalidad global de los pacientes con EII son contradictorios. Algunos estudios sugieren que la mortalidad es similar o está discretamente aumentada respecto a la de la población general, mientras que otros documentan un aumento de la misma, tanto para la CU como para la EC. Estos resultados deben interpretarse con cautela, dado que provienen de análisis heterogéneos, y que no siempre tienen en cuenta la presencia de factores de confusión como el tabaquismo en la EC. Entre las principales causas de mortalidad en la EII se sitúan las complicaciones infecciosas, aunque su impacto directo en la morbi-mortalidad no ha sido estudiado de manera exhaustiva (66–70).

La utilización cada vez más frecuente y precoz de fármacos inmunosupresores, ha hecho que, analizar las consecuencias que las complicaciones infecciosas suponen en el comportamiento clínico y en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, cobre especial interés. No obstante, su incidencia real es desconocida y los estudios realizados proporcionan resultados discordantes en cuanto a la frecuencia y al tipo de infecciones, a la intensidad de riesgo y a los factores de riesgo asociados a su presencia. Según los datos del registro TREAT (*The Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool*), un análisis prospectivo diseñado para evaluar la aparición de efectos adversos derivados del uso de infliximab en pacientes con

enfermedad de Crohn, las complicaciones infecciosas ocurrían en un 1,7% de los pacientes, independientemente del tratamiento empleado (23). Otros estudios señalan la importancia de la mortalidad asociada a las infecciones en la EII (68). Jess et al. evaluaron la mortalidad global y las causas específicas en una cohorte danesa de pacientes con EII durante un período de 30 años, observando que la mortalidad estaba aumentada un 10% en los pacientes con CU (*Hazard Ratio*, HZ, 1.25; IC 95%, 1.22– 1.28) y un 50% en los pacientes con EC (HR 1.73; IC 95%, 1.67– 1.80) respecto a la población general. Al analizar las causas específicas de mortalidad, las infecciones se asociaban a mayor mortalidad tanto en el caso de la CU (HR 2,21; IC 95%, 1,93- 2,53), como en la EC (HR 3,23; IC 95%, 2,64-3,94); cabe destacar que las cifras de mortalidad, tanto globales como las secundarias a las complicaciones infecciosas, se incrementaban durante el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad y que, por otro lado, no se observaron diferencias entre la mortalidad asociada a las infecciones tras la introducción de los fármacos biológicos (69). En un estudio retrospectivo multicéntrico observacional, en el que se evaluó la presencia de infecciones clínicamente relevantes en pacientes con EII, se observó una mortalidad asociada a la presencia de infecciones del 2.8% (sobre una mortalidad global en la población de estudio del 4.2%). La mortalidad en este caso se vio incrementada por el empleo de tratamiento inmunosupresor y en los pacientes mayores de 50 años. Por el contrario, otros factores de riesgo como la presencia de comorbilidades no se asociaron a mayor riesgo. Sin embargo, el escaso número de muertes (9 pacientes), pudo limitar la obtención de resultados estadísticamente significativos (71). Se ha observado también, que los ingresos hospitalarios relacionados con complicaciones infecciosas en los pacientes con EII se asocian a mayores tasas de mortalidad (72,73). En cambio, otro estudio efectuado sobre una cohorte danesa de más de 1.000 pacientes con CU, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global, ni en la mortalidad asociada a procesos infecciosos, respecto a la población general (66).

La variabilidad de estos resultados puede explicarse por distintas razones, como la población a la que van dirigidos, la definición de infección considerada

en cada estudio, su tipo y gravedad (infecciones oportunistas, graves, postoperatorias, etc.), la variable exposición a los distintos inmunosupresores, etcétera. Esto puede deberse a que los estudios realizados al respecto no siempre se han elaborado de forma específica para la detección de complicaciones infecciosas como objetivo principal, dado que la mayor parte de ellos evalúan la aparición de este tipo de complicaciones como efecto adverso derivado del uso de fármacos inmunosupresores y no abarcan una visión global del paciente con EII.

A la luz de estos resultados, no cabe duda de la importancia que conlleva evaluar el impacto que suponen estas complicaciones en la morbi-mortalidad de la EII, así como realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento de este tipo de complicaciones y evitar su desarrollo siempre que sea posible, lo que actualmente supone un verdadero reto en la práctica clínica diaria. Conocer cuáles son los factores de riesgo de infecciones sería de gran ayuda a la hora de identificar a los pacientes más susceptibles y prevenir complicaciones.

1.2.4.2 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INFECCIONES

En los pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal, se han descrito diversos factores de riesgo del huésped que influyen en la probabilidad de adquirir una enfermedad infecciosa. Situaciones de inmunodeficiencia y/o la presencia de determinadas características clínicas del paciente - como la edad avanzada, la comorbilidad asociada, la malnutrición, el embarazo, los ingresos hospitalarios o el empleo de fármacos inmunosupresores- aumentarán la probabilidad de aparición de infecciones, en especial de infecciones oportunistas. Además, para que se produzca una infección, el microorganismo y el huésped deben, en primer lugar, tener contacto entre sí. Por lo tanto, ciertos factores geográficos, ambientales y del comportamiento influyen también en las probabilidades de que aparezca un proceso infeccioso (56).

En el caso de la EII, la terapia inmunosupresora se ha considerado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas, especialmente cuando se asocian dos o más inmunomoduladores (36,54). Sin embargo, no solo los fármacos y su asociación aumentan el riesgo de infección. Existen otros factores que *a priori* podrían justificar en algunos pacientes un mayor riesgo potencial a infecciones, unos dependientes del individuo y otros de la propia enfermedad como, por ejemplo: alteraciones anatómicas (fístulas, estenosis, etc), la malnutrición o la utilización repetida de recursos sanitarios (hospitalizaciones, realización de técnicas invasivas como la endoscopia, intervenciones quirúrgicas, ...). No obstante, no se ha cuantificado con qué intensidad se asocia cada tipo de fármaco al riesgo de infección y tampoco se han estudiado de manera específica los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones infecciosas en función de las características clínicas del paciente con EII.

La tabla 1 recoge diversos estudios que analizan la aparición de complicaciones infecciosas en EII.

Tabla 1: Estudios que analizan la aparición de complicaciones infecciosas en EII

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal del estudio	Tipo de infección evaluada	n	Tiempo de seguimiento	Factores de riesgo asociados
Lichtenstein, 2006	Prospectivo	Evaluar la seguridad a largo plazo de diferentes opciones terapéuticas en EC	Infecciones graves	6290	Mediana 1.77 años (rango 5-4.91)	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad grave/moderada (OR 2.114; IC 95%1.103–4.052) • Corticoides (OR 2.212; IC 95% 1.464–3.342) • Narcóticos (OR 2.380; IC 95%1.560–3.631)
Toruner, 2008	Retrospectivo	Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones oportunistas en EII	Infecciones oportunistas	300	-	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento inmunosupresor: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cualquier fármaco inmunosupresor (OR 2.9; IC 95% 1.5-5.3) ○ Terapia combinada con 2 ó 3 fármacos (OR 14.5; IC 95% 4.9-43) • Edad > 50 años (OR 3.0; IC 95% 1.2-7.2)
Cottone, 2011	Prospectivo	Evaluar la seguridad de los fármacos anti-TNF en pacientes mayores de 65 años con EII	Infecciones graves	95 (cada caso se empareja con 2 controles, 380)	26 meses (rango 3-82)	Los pacientes > 65 años tratados con biológicos tienen más riesgo de desarrollar infecciones graves que los de la misma edad tratados con otros fármacos (χ^2 7.9, p = 0.004) y que los pacientes menores de 65 tratados con biológicos (χ^2 19, p = 0.0001)

Tabla 1: Estudios que analizan la aparición de complicaciones infecciosas en EII

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal del estudio	Tipo de infección evaluada	n	Tiempo de seguimiento	Factores de riesgo asociados
Lichtenstein, 2012	Prospectivo	Evaluar la seguridad a largo plazo de los tratamientos en la EC con un período de seguimiento más largo	Infecciones graves	6273	Media 5.2 años	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad grave/moderada (HR 2.24; IC 95% 1.57–3.19) • Narcóticos (HR 1.98; IC 95% 1.44–2.73) • Corticoides (HR 1.57; IC 95% 1.17–2.10) • Infliximab (HR 1.43; IC 95% 1.11-1.84)
Anathakrishan, 2013	Retrospectivo	Analizar las características de los episodios infecciosos que motivan ingresos hospitalarios en los pacientes con EII y evaluar los factores de riesgo asociados	Infecciones graves	67216	-	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 66 años (OR 1.20, IC 95% 1.11-1.30) • Comorbilidad (OR 2.31, IC 95% 2.14-2.50) • Desnutrición (OR 1.83, IC 95% 1.65-2.03) • Nutrición parenteral (OR 2.27, IC 95% 2.02-2.56) • Cirugía intestinal (OR 1.78, IC 95% 1.67-1.90)

Tabla 1: Estudios que analizan la aparición de complicaciones infecciosas en EII

Autor, año	Tipo de estudio	Objetivo principal del estudio	Tipo de infección evaluada	n	Tiempo de seguimiento	Factores de riesgo asociados
Osterman, 2016	Retrospectivo	Evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves y oportunistas en pacientes con EC en tratamiento con Adalimumab	Infecciones graves y oportunistas	2266	1 año	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad inflamatoria (HR, IC 95%, por cada 100 puntos de incremento en el CDAI: 1.39, 1.19-1.63) • Terapias combinadas (HR = 0.29, IC 95% 0.08–0.98) y uso concomitante de corticoides (HR = 2.40, IC 95% 1.33–4.35),
Kirchgesner, 2018	Retrospectivo	Comparar el riesgo de infecciones en los pacientes con EII que reciben tratamiento en monoterapia con fármacos tiopurinícos o con anti-TNF o la combinación de ambos.	Infecciones graves y oportunistas	190.694		<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento combinado vs monoterapia con anti-TNF (HR 1.96; IC 95% 1.32–2.91) • Tratamiento combinado vs monoterapia con fármacos tiopurinícos (HR 2.11; IC 95%, 1.45–3.08), • La monoterapia con anti-TNF no se asocia a mayor riesgo en comparación a la monoterapia con fármacos tiopurinícos (HR 1.08; IC 95%, 0.83–1.40).
Zabana, 2019	Retrospectivo	Evaluar la prevalencia y tipos de infección en pacientes con EII y su relación con el tratamiento inmunosupresor	Infecciones relevantes, definidas como: - Necesidad de ingreso - Oportunistas - Condujo a la muerte o supuso riesgo vital - Infecciones recurrentes - Necesidad de retirar tratamiento inmunosupresor	6014 (366 episodios infecciosos)	12 años	<ul style="list-style-type: none"> • La edad > 50 años se asocia a mayor mortalidad en los pacientes con infecciones (p = 0.031) • Mayor número de episodios infecciosos durante el período de inmunosupresión (no se analiza la magnitud de asociación).

A continuación, se describen algunos de los factores de riesgo que se han señalado en este contexto.

Factores de riesgo generales

Entre los factores de riesgo no específicos de la EII, la edad se ha relacionado con el desarrollo de infecciones. Se ha sugerido, además, que la presencia de comorbilidades o el estado nutricional también podrían favorecer su aparición.

a. Edad

La EII afecta generalmente a pacientes jóvenes, sin embargo, no es un trastorno exclusivo de este grupo de edad y puede ser diagnosticado a cualquier edad. En líneas generales, las características clínicas son similares a la de los pacientes más jóvenes, sin embargo, se han descrito ciertas diferencias. En algunos trabajos se ha observado que la afectación ileocolónica y la colitis extensa son menos frecuentes en los pacientes de edad avanzada y, también se ha apuntado que la progresión de la enfermedad es más lenta en los pacientes de más edad (74–76). En lo que respecta al tratamiento de los pacientes con EII y edad avanzada, es similar al de los pacientes más jóvenes. No obstante, se deben de tener en cuenta una serie de aspectos en su manejo. La presencia de comorbilidades y la elevada prevalencia de pacientes polimedicados entre la población de edad avanzada, puede condicionar la selección del tratamiento y tener un importante impacto en la evolución de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones.

En cuanto al riesgo de padecer infecciones, la edad avanzada supone un factor de riesgo en la población general (56). Esto es debido tanto a las alteraciones funcionales que se producen en el sistema inmune con la edad, lo que se conoce como inmunosenescencia, como a las alteraciones que se pueden

producir a nivel de los mecanismos de defensa no inmunes, como son la alteración de la barrera epitelial o la reducción de los reflejos protectores de la vía aérea durante la deglución (36,77–79). En los pacientes con EII la edad también se ha asociado a un incremento para el riesgo de infecciones (36,80). No obstante, la literatura disponible es escasa y no siempre establece una relación clara entre el riesgo de infecciones y la edad avanzada en estos pacientes. Algunos estudios han descrito que el uso de fármacos inmunosupresores se asocia a mayor probabilidad de padecer complicaciones infecciosas en los pacientes de edad avanzada. En este sentido, el uso de biológicos en los pacientes de edad avanzada, se ha relacionado con un incremento en el riesgo (24,54,81). Por su parte, en el trabajo publicado por Brassard et al., se determinó que la presencia de infecciones en los pacientes con EII mayores de 66 años que recibían tratamiento con esteroides era superior en comparación a aquellos no inmunosuprimidos (RR 2.3, IC 95% 1.8-2.9) (33). La edad, también se ha descrito como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones en los pacientes hospitalizados (72). Por otro lado, estos resultados no se confirman en el registro TREAT (23), ni en la revisión sistemática publicada por Bonovas et al., en la que se evaluó en un total 49 ensayos clínicos la aparición de infecciones graves, infecciones oportunistas y neoplasias derivadas del uso de tratamientos biológicos en la EII (82). Sin embargo, hay que resaltar que, a pesar de lo adecuado en términos metodológicos, los estudios incluidos seleccionaron poblaciones homogéneas de pacientes con EII, con poca representación de pacientes de edad avanzada.

El hecho de que la edad avanzada sea con frecuencia un motivo de exclusión de este grupo de pacientes de los ensayos clínicos y que los datos se obtienen en su mayoría de estudios realizados con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del empleo de fármacos inmunosupresores y no con el de evaluar este tipo de complicaciones en concreto, hace difícil que se puedan extraer conclusiones firmes al respecto.

b. Estado nutricional

Además de la edad, otros factores de riesgo como las alteraciones del estado nutricional se asocian a complicaciones infecciosas en la población general, principalmente la malnutrición. Esta surge bien por causas primarias, debidas a una ingesta inadecuada o a la mala calidad de los alimentos; o por causas secundarias, derivadas de enfermedades agudas o crónicas, como sería el caso de la EII, y que pueden alterar la ingestión, la absorción o el metabolismo de los nutrientes (56).

La EII puede favorecer la aparición de problemas nutricionales, sobre todo en situaciones de hospitalización y enfermedad activa. Actualmente, la atención nutricional de estos pacientes es una parte integral del tratamiento y debe garantizarse el soporte nutricional en todo paciente con EII (2,31).

Numerosos factores pueden conducir a un estado de desnutrición en la EII, entre los que se incluyen: 1) ingesta inadecuada, atribuible a restricciones voluntarias o involuntarias de la dieta; 2) malabsorción, secundaria a la reducción de la superficie de absorción (inflamación, resecciones previas, fístulas) o relacionada con el sobrecrecimiento bacteriano; 3) pérdidas intestinales de nutrientes como zinc, magnesio, calcio, ácido fólico, vitamina B12 o hierro, o enteropatía pierde-proteínas; 4) interacción farmacológica, como el déficit de ácido fólico derivado del uso de metotrexato o la relación entre la administración de esteroides y las alteraciones del metabolismo óseo; 5) estado hipermetabólico secundario a la propia inflamación (83). La desnutrición empeora el estado general del paciente, retrasa el cierre de fístulas o la cicatrización de heridas y también se ha descrito que favorece el desarrollo de complicaciones infecciosas.

Desde un punto de vista fisiopatológico, se ha descrito que el déficit de diversos micronutrientes como las vitaminas A, C, D, E o el selenio, puede empeorar el proceso inflamatorio y, en consecuencia, la lesión intestinal (36,55,83–87). Otro punto importante es que la desnutrición calórico-proteica puede afectar a la barrera intestinal y también producir una disregulación del sistema inmune, lo que afecta a la producción de citocinas, anticuerpos, a la respuesta de los linfocitos T y a la función de los fagocitos. En esta línea, diversos trabajos han descrito el impacto negativo que la malnutrición ejerce sobre el sistema inmune, lo que incrementa el riesgo de sufrir infecciones (88–92).

Por otro lado, aunque en general se ha considerado que los pacientes con EII tienen un menor índice de masa corporal (IMC), estudios más recientes demuestran que la prevalencia de obesidad en estos pacientes está aumentando. La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$, está aumentando su prevalencia a nivel mundial, y se sitúa entre el 20-30% en los países desarrollados según la Organización Mundial de la Salud (OMS). De manera paralela, también se ha observado un incremento de la obesidad en los pacientes con EII, alcanzando cifras similares a las de la población general (93). Nuevas líneas de investigación sugieren que la obesidad está implicada en la fisiopatología de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, entre las que se incluye la EII. Se ha observado que el tejido adiposo está involucrado en la secreción de numerosas citocinas con efectos pro- y antiinflamatorios. Así, por ejemplo, en los pacientes obesos se ha observado un incremento en la leptina y la resistina, proteínas producidas por el tejido adiposo, con efecto proinflamatorio (estimulan la secreción de citocinas proinflamatorias como la IL-6, IL-12 o el TNF α) y efectos también sobre el sistema inmune (se han asociado con la activación y proliferación de macrófagos, monocitos y células NK, con la inhibición de LT reguladores y con la diferenciación de LTH1). Sin embargo, a pesar de que existen mecanismos que hacen plausible que desde un punto de vista biológico exista interacción entre la obesidad y la evolución de la EII, existe controversia acerca del

impacto que ejerce la obesidad en el curso clínico y la aparición de complicaciones de estos pacientes (93–95).

Así pues, un estado nutricional deficiente puede alterar la respuesta inmune y predisponer al desarrollo de infecciones o provocar una respuesta insuficiente. En el sentido inverso, la activación del sistema inmune ante una infección, puede perjudicar al estado nutricional a partir de diversos mecanismos: 1) pérdida de apetito y disminución en la ingesta, 2) malabsorción en situaciones que afecten al tracto gastrointestinal, 3) aumento del gasto energético y de la demanda de nutrientes, así como una redistribución de los mismos para garantizar las necesidades del sistema inmune (88,96,97). No obstante, y a pesar de que en la población general la desnutrición se ha asociado a alteraciones en el sistema inmune y mayor riesgo de padecer infecciones, actualmente no puede establecerse una relación directa entre el estado nutricional y una mayor probabilidad de presentar este tipo de complicaciones en los pacientes con EII.

c. Comorbilidades asociadas

Uno de los desafíos más importantes en el manejo de la EII en pacientes de edad avanzada es la presencia de comorbilidades asociadas, ya que puede conllevar un aumento en las complicaciones asociadas a los tratamientos inmunosupresores.

En los pacientes con artritis reumatoide se ha descrito un mayor riesgo para el desarrollo de infecciones ante la presencia de ciertas comorbilidades como la diabetes mellitus, el alcoholismo o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (98). Sin embargo, estos datos no pueden extrapolarse directamente a los pacientes con EII, ya que existen diferencias entre ambas patologías en cuanto a la historia natural, fisiopatología o los fármacos empleados, entre otros.

En el caso de la EII, la influencia de determinadas comorbilidades para el desarrollo de infecciones no se ha analizado de manera amplia y son pocos los estudios disponibles. En un estudio de cohortes se observó que la presencia de DM se asociaba de manera independiente a un riesgo dos veces mayor para el desarrollo de infecciones (99); también se ha sugerido que los pacientes diagnosticados de colangitis esclerosante primaria o EPOC pueden sufrir más riesgo para la aparición de este tipo de complicaciones (55). Por otro lado, la presencia de comorbilidades se ha descrito como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones en los pacientes hospitalizados (72).

Así, aunque es evidente que determinadas características clínicas juegan un papel importante en el desarrollo de infecciones en la población general, en el caso de los pacientes con EII esta asociación no es tan clara. La mayor parte de los estudios que analizan la aparición de este tipo de complicaciones en la EII no están diseñados para evaluar el impacto e influencia de los factores de riesgo clínicos en el desarrollo de infecciones, por lo que se dispone de datos escasos y heterogéneos. Probablemente, la asociación de ciertas características clínicas, como la presencia de comorbilidades, la edad avanzada o el estado nutricional, también favorezcan la aparición de infecciones en la EII. Sin embargo, no existen estudios que consideren de forma simultánea todos estos factores y, por tanto, se desconoce la relevancia individual de cada uno y el efecto de su interacción.

Por consiguiente, interesaría determinar y cuantificar el grado en el que estas circunstancias pueden contribuir a la aparición de infecciones, sobre todo si se asocian con otras características relativas a la propia enfermedad o al uso de determinados tratamientos inmunosupresores.

Factores de riesgo propios de la enfermedad

El manejo de la EII conlleva el uso de fármacos inmunosupresores y su empleo puede aumentar el riesgo de sufrir complicaciones infecciosas. Por otro lado, aunque es importante recordar que los pacientes con EII no deben considerarse de manera sistemática como inmunodeprimidos, es posible que determinadas características inherentes a la propia enfermedad, como la actividad inflamatoria o determinados factores genéticos, condicionen una mayor susceptibilidad individual para el desarrollo de infecciones. Sin embargo, el papel que dichos factores pueden desempeñar en la aparición de infecciones no ha sido aclarado.

a. Factores genéticos y alteraciones del sistema inmune

Tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, se produce daño tisular como resultado de una activación incontrolada del sistema inmune tras la interacción de determinados factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos. A pesar de que los datos son prácticamente nulos, se ha sugerido que determinados factores genéticos o los relacionados con las alteraciones que se producen en el sistema inmune, pueden influir en la aparición de complicaciones infecciosas. En un estudio prospectivo de cohortes, realizado con el objetivo de identificar los polimorfismos genéticos asociados a la EII que predisponen al desarrollo de infecciones, se identificaron 10 *loci* asociados de manera significativa a la aparición de este tipo de complicaciones. En este contexto, se podría deducir que determinadas alteraciones genéticas asociadas a la EII confieren una mayor susceptibilidad para el desarrollo de complicaciones infecciosas. Sin embargo, estos resultados requieren la realización de más estudios y de validación externa (73).

Por tanto, a pesar de que existe una sólida evidencia que demuestra la importancia que juega la predisposición genética y el sistema inmune en la

patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal, no se ha determinado el grado en que las alteraciones inmunitarias y/o genéticas influyen en el desarrollo de complicaciones infecciosas en la enfermedad inflamatoria intestinal, ni se ha establecido una relación causal directa entre ambas (16,65).

b. Actividad inflamatoria

La EII es una enfermedad crónica que cursa con períodos en los que los síntomas se pueden agravar (brotes) intercalados con otros de quiescencia o inactividad (remisión). Durante los períodos de mayor actividad puede ser necesario el ingreso hospitalario, la intensificación del tratamiento médico inmunosupresor o la cirugía. Todo ello, puede implicar así mismo un aumento en el riesgo de complicaciones infecciosas. Sin embargo, no se ha cuantificado en qué medida la propia actividad inflamatoria de la enfermedad influye en la aparición de estas complicaciones. Los resultados publicados en el estudio de enfermedades reumatológicas que evalúan el efecto de la actividad inflamatoria en el riesgo de infecciones, han observado que índices de actividad más elevados se asocian de manera independiente a la aparición de infecciones (100–102).

En el caso de la EII los datos disponibles al respecto son muy escasos. Uno de los primeros estudios en sugerir esta asociación fue el registro TREAT. Tanto en su primera publicación (23), como en el segundo estudio llevado a cabo por Lichtenstein et al. 6 años después, se observó que la actividad moderada – grave se asociaba de manera independiente a mayor riesgo de sufrir complicaciones infecciosas (OR 2,1, IC95% 1,11-4; $p= 0.024$ y HR=2.24, 95% CI=1.57, 3.19; <0.001 , respectivamente), aunque la actividad no fue cuantificada con el empleo de los índices habituales, si no con la valoración global del clínico (24). Posteriormente, se publicó una revisión que recoge la aparición de complicaciones infecciosas en los pacientes con enfermedad de Crohn que habían recibido tratamiento con Adalimumab. En este análisis se observó que la actividad inflamatoria, determinada por el índice CDAI, se

relacionaba con mayor riesgo de infecciones (un incremento del 30% por cada 100 puntos de aumento en el CDAI; HR 1.39, IC95%: 1.19–1.63; $p < 0.001$). Dicha asociación se daba con independencia del tratamiento inmunosupresor empleado (25).

En base a los datos disponibles, parece que la actividad inflamatoria contribuiría al desarrollo de infecciones, aunque resulta difícil discernir si este riesgo es secundario al efecto del tratamiento inmunosupresor junto a determinados factores clínicos durante las fases de mayor gravedad, o bien a la propia actividad inflamatoria “*per se*”. En cualquier caso, hacen falta más estudios para evaluar este efecto y actualmente no es posible generalizar esta premisa a la población con EII.

c. Riesgos asociados al tratamiento inmunosupresor

La terapia inmunosupresora se ha considerado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas en los pacientes con EII, especialmente si se emplean de manera simultánea dos o más fármacos (36,44,54,103,104). Sin embargo, a pesar de la importancia que los inmunosupresores ejercen en la aparición de complicaciones infecciosas, no se ha cuantificado con qué intensidad se asocia cada tipo de fármaco al riesgo de infección, ni su interacción con el resto de factores de riesgo descritos en apartados anteriores.

La evidencia disponible sobre el riesgo global de infecciones en relación al uso de fármacos inmunosupresores en la EII es discordante. Algunos estudios señalan que no existe un aumento en el riesgo para la aparición de infecciones mientras que otros contradicen estos resultados. En un meta-análisis de 71 ensayos clínicos, en el que se evaluó el riesgo de infecciones en pacientes que recibieron tratamiento con esteroides, el riesgo relativo de infecciones fue de 1.6 (IC 95% 1.3-1.9), con una tasa global de un 12.7% para los pacientes que

recibieron tratamiento con esteroides en comparación al 8% en el grupo placebo. En el subgrupo de pacientes con EII el riesgo relativo fue de 1.4 (IC 95% 1.1-1.7). Con dosis crecientes de esteroides, las tasas de aparición de infecciones aumentaron (mayor riesgo con dosis ≥ 10 mg/kg y si la duración del tratamiento es ≥ 2 semanas) (34). Otro meta-análisis de 21 ensayos clínicos controlados, concluyó que la frecuencia de infecciones del tratamiento con fármacos anti-TNF fue similar a la de placebo (105). Fidler et al. tampoco obtuvieron diferencias entre el grupo de pacientes que recibía IFX respecto a los que recibían otras terapias inmunosupresoras o placebo, a pesar de que sí se identificó a los corticoides como factor de riesgo para la aparición de infecciones (106). En la misma línea, un análisis combinado de 10 ensayos clínicos aleatorizados en EII (7 EC y 3 CU) realizado con el objetivo de evaluar la eficacia del IFX, tampoco identificó un aumento en el riesgo de infecciones al compararlo con placebo (107). En el registro TREAT las infecciones se relacionaron con la actividad y con el uso de esteroides y narcóticos, pero no con el de Infliximab (23). Sin embargo, en su publicación posterior, el uso de IFX sí que se asociaba de manera independiente a las complicaciones infecciosas, junto a los factores previamente señalados (24). En el estudio de casos y controles publicado por Toruner et al., la terapia inmunosupresora se asoció de manera independiente con un aumento en el riesgo de infecciones (OR: 2.9, IC 95%: 1.5-5), otorgando a cada inmunosupresor diferente intensidad de riesgo; este estudio demostró además como su combinación multiplicaba el riesgo hasta alcanzar una OR de 14,5 (IC 95%: 4.9-43) (54). El estudio publicado por Zabana et al., también asocia el empleo de tratamientos inmunosupresores con la presencia de infecciones clínicamente relevantes (71). Otra revisión sistemática realizada posteriormente que incluyó 22 ensayos clínicos, demostró que el tratamiento con estos fármacos doblaba el riesgo de padecer infecciones oportunistas en comparación a placebo (45). En un meta-análisis en el que se incluyeron 49 ensayos clínicos aleatorizados, los biológicos no parecían incrementar el riesgo de infecciones graves, entendidas como aquellas que requieren hospitalización o causan la muerte, mientras que si se observó un aumento en el desarrollo de infecciones oportunistas, sin encontrar diferencias en los resultados en función del biológico empleado (82). Más escasos son los estudios que evalúan la seguridad de los nuevos

fármacos biológicos. En una revisión sistemática se analizaron los resultados de los ensayos clínicos con natalizumab y vedolizumab, sin observar un aumento estadísticamente significativo en la aparición de infecciones oportunistas en comparación a placebo (47).

Es importante tener en cuenta que el uso de más de un inmunosupresor de manera concomitante en el tratamiento de la EII es cada vez más frecuente. La administración de terapias combinadas con varios inmunosupresores es uno de los aspectos más debatidos en el manejo de la EII, dado que en comparación a la monoterapia puede ofrecer beneficios potenciales, pero por el contrario, también puede conllevar un incremento en el riesgo de efectos adversos (especialmente infecciones y neoplasias) (26,27,46,103,104,108). No obstante, los resultados en este sentido también son contradictorios y no todos los estudios apoyan esta premisa. En un estudio en el que se analizaron de manera retrospectiva los efectos adversos notificados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) con el objetivo de evaluar la asociación entre el tratamiento recibido en pacientes con EII y la aparición de complicaciones infecciosas, se comprobó mayor riesgo de infecciones con el uso de anti-TNF e inmunomoduladores en monoterapia. Sin embargo, no se constató un aumento del riesgo con la terapia combinada (empleo de inhibidores de TNF- α , inmunomoduladores y / o corticosteroides sistémicos) al compararlo con la monoterapia con anti-TNF- α o con un inmunomodulador (44). En otro ensayo clínico en el que se analizó de manera prospectiva la eficacia y seguridad del tratamiento concomitante con inmunomoduladores e Infliximab, tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de infecciones al comparar el tratamiento combinado con la monoterapia (109). Un meta-análisis que incluyó cinco estudios y que se diseñó con el mismo objetivo (evaluar la seguridad del infliximab en monoterapia en comparación al tratamiento combinado en la enfermedad de Crohn), tampoco detectó un incremento en el riesgo al emplear más de un fármaco inmunosupresor (110).

Según los datos expuestos, resulta complejo establecer conclusiones en relación a la intensidad del riesgo que los tratamientos inmunosupresores suponen en el desarrollo de infecciones. Se trata de estudios heterogéneos, en ocasiones con cortos períodos de seguimiento, en los que no siempre se analiza la incidencia de complicaciones infecciosas como una variable principal, ni se evalúan los factores de riesgo específicos asociados a su aparición. Además, lo habitual es que se considere como variable a estudio la presencia de infecciones graves y oportunistas, sin tener en cuenta otras de carácter leve o moderado, pero que también resultan relevantes clínicamente. Del mismo modo, los resultados deben interpretarse con cautela debido a los sesgos inherentes a los estudios. La extrapolación de estos resultados a la población general puede verse limitada por el diseño de los estudios analizados y los criterios de selección empleados (muestras homogéneas de pacientes con EII en el caso de los ensayos clínicos, con poca representación de pacientes de edad avanzada o con comorbilidades importantes).

Así, aunque la eficacia clínica de estos tratamientos en la EII ha sido probada, hasta qué punto se pueden asociar las terapias inmunosupresoras con un aumento en la tasa de infecciones continúa generando incertidumbre. Dado el uso cada vez más extendido de estos fármacos, sería importante determinar y cuantificar el riesgo potencial que la terapia inmunosupresora tiene para el desarrollo de complicaciones infecciosas y su interacción con el resto de factores de riesgo, con el fin de optimizar su manejo. En cualquier caso, parece razonable mantener un control estrecho, especialmente en situaciones de terapias combinadas.

Por tanto, la aparición de infecciones parece estar relacionada con la suma de varios factores de riesgo. Sin embargo, los estudios que han analizado estos factores no proporcionan conclusiones categóricas sobre cuáles son las condiciones que, de forma independiente, favorecen las infecciones; tampoco permiten conocer la intensidad del riesgo de cada una de ellas ni sus eventuales interacciones, ya que, por lo general, adolecen de limitaciones metodológicas y no consideran más que algunos de los factores implicados en

su análisis. Identificar estos factores y llevar a cabo un seguimiento estrecho ante cualquier signo o síntoma que sugiera una infección activa en estos pacientes, podría ayudar a mejorar su manejo, a optimizar el tratamiento inmunomodulador y a incrementar su calidad de vida.

2.- HIPÓTESIS

Hipótesis

La terapia inmunosupresora se ha considerado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en los pacientes con EII, especialmente cuando se asocian dos o más inmunomoduladores. Sin embargo, los resultados disponibles provienen de estudios heterogéneos en los que no siempre queda bien definida la intensidad de esta asociación, su interacción con otros factores de riesgo ni el tipo de población al que pueden extrapolarse las conclusiones.

En base a esto y dado que las complicaciones infecciosas suponen un problema cualitativamente relevante y con potencial repercusión clínica en los pacientes con EII, la **hipótesis** del estudio es que, **aunque la intensidad de la inmunosupresión farmacológica es el principal factor de riesgo, las complicaciones infecciosas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal dependen también de su interacción con diversos rasgos inherentes al individuo y de la propia enfermedad.**

3.- OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar la importancia de la inmunosupresión y otros factores de riesgo en el desarrollo de complicaciones infecciosas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos específicos

- Cuantificar el impacto de la inmunosupresión farmacológica como factor de riesgo en el desarrollo de complicaciones infecciosas en los pacientes con EII.
- Identificar qué factores de riesgo, inherentes al paciente o a la propia EII, influyen en la aparición de complicaciones infecciosas.
- Analizar la interacción entre la inmunosupresión y otros factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en la EII.
- Evaluar su influencia conjunta para identificar un perfil de riesgo de infecciones en pacientes con EII, que permita optimizar el manejo de estos pacientes, especialmente el tratamiento inmunosupresor.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño y ámbito de estudio

El objetivo del estudio es analizar el impacto de la inmunosupresión en el desarrollo de infecciones en pacientes con EII, y su interacción con otros factores de riesgo. Dado que el efecto evaluado es poco frecuente, el período de latencia relativamente largo y que interesa analizar de forma simultánea diversos factores de exposición, se optó por un diseño de tipo caso – control unicéntrico. El estudio se llevó a cabo entre consultas externas del servicio de Medicina Digestiva y la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínic Universitari de València. La adquisición de datos se inició en enero de 2015 y finalizó en junio de 2016.

4.2. Sujetos de estudio

4.2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población diana a la que se pretende generalizar los resultados de la investigación es el conjunto de pacientes con EII en sus diversas variantes (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal no catalogada y colitis indeterminada).

La población accesible, disponible para el estudio, se constituyó por los pacientes diagnosticados de EII e incluidos en el registro ENEIDA de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínic de València con cualquiera de los cuatro diagnósticos anteriores.

La base de datos empleada forma parte del proyecto ENEIDA, desarrollado por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU por sus siglas), que sirve como herramienta común de trabajo a sus miembros. Esta base de datos ha sido diseñada para recoger de manera prospectiva información clínica del paciente con EII y permite obtener variables

seleccionadas sobre distintos aspectos de la enfermedad (epidemiológicos, clínicos, de seguridad de fármacos...).

En el momento de la elaboración de este proyecto de investigación, la población contabilizada en el registro con alguno de los diagnósticos anteriores y que conformaba la población accesible del estudio era de 1142 pacientes.

La población elegible es el subconjunto de la población accesible que cumple los criterios de selección.

4.2.2. MUESTRA

La selección de la muestra se llevó a cabo entre la población elegible: tanto los casos como los controles, se extrajeron de esta misma población elegible, cuyos criterios de selección fueron:

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de la población elegible fueron:

1. Pacientes, vivos o fallecidos, a los que, tras evaluar datos clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos, se les diagnosticó con certeza de:
 - a. Colitis ulcerosa
 - b. Enfermedad de Crohn
 - c. Enfermedad inflamatoria intestinal no catalogada
 - d. Colitis indeterminada
2. Y cuya duración de la enfermedad se prolongara al menos un año, transcurrido entre el diagnóstico de la EII y el inicio de la recogida de datos del estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los sujetos que cumplieron algunos de los siguientes criterios:

1. Pacientes con colitis microscópica (linfocítica o colágena)
2. Pacientes que no aceptaron su participación en el estudio y/o no firmaron el documento de consentimiento informado (anexo 2).

Tamaño muestral

Para calcular el tamaño muestral necesario para el estudio, se tuvieron en cuenta los siguientes datos:

- Probabilidad prevista de exposición a inmunosupresores entre los controles: 50% (estimada en la población accesible en base al registro ENEIDA, según el cual, 571 de los 1142 pacientes habían recibido algún tipo de tratamiento inmunosupresor durante su evolución)
- En base a los resultados de estudios previos, se estimó una *odds ratio* de 2 para el desarrollo de infecciones en pacientes con EII (30, 35).
- Seguridad: 95% (se asume por tanto un error alfa de 0,05)
- Potencia: 80% (error beta de 0,2)
- Número de controles respecto al número de casos: 3

Se obtuvo así un tamaño mínimo de 90 casos y 270 controles.

Tipo de muestreo

Para evitar el sesgo de selección, al comienzo del estudio, se realizó un muestreo aleatorio simple, sin estratificación ni emparejamiento, de la población accesible (1142 pacientes), en el que todos los pacientes tenían idénticas posibilidades de poder ser seleccionados. Se obtuvo una lista ordenada al azar mediante la aplicación de hojas de cálculo Excel® 14.0 y se

propuso a los pacientes de la población elegible participar en el estudio según este orden aleatorio; los pacientes que aceptaron la participación fueron incluidos de forma sucesiva en uno u otro grupo (casos y controles).

El reclutamiento finalizó al alcanzar los tamaños muestrales calculados y conformar así la muestra del estudio.

La validez de la aleatorización se verificó posteriormente comparando las características de los pacientes incluidos en la muestra con el conjunto de la población accesible.

Período de estudio

Se analiza de forma retrospectiva todo el período de tiempo incluido entre el diagnóstico de la enfermedad y la entrevista con cada paciente.

4.2.3. SELECCIÓN DE LOS CASOS

Definición de caso

Se definió como caso a cualquier paciente que presentó, al menos, una infección clínicamente significativa. Para maximizar la aplicabilidad clínica, se consideró infección clínicamente significativa a toda aquella que planteó la continuidad o retirada del tratamiento inmunosupresor bien por su gravedad o por su frecuencia, según las siguientes definiciones:

1. Infecciones graves: incluye a las infecciones oportunistas (definidas en el apartado 2.b de la Introducción) y a aquellas infecciones que requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos, causaron sepsis o fallo orgánico, supusieron una amenaza para la supervivencia del paciente o produjeron la muerte.

2. Infecciones de gravedad moderada: Se aplica al episodio infeccioso que, sin llegar a cumplir los criterios anteriormente descritos, pudo motivar un ingreso hospitalario o a aquel que, en base a la percepción subjetiva del paciente, implicó un deterioro en la calidad de vida del individuo y/o conllevó modificaciones en el tratamiento inmunosupresor (ajuste de dosis y/o retirada del mismo).
3. Infecciones leves: Comprende a las infecciones sin repercusión clínica o a las poco sintomáticas, con respuesta rápida al tratamiento pautado o que resolvieron espontáneamente. Los pacientes con este tipo de infecciones no se incluyeron como casos.
4. Infecciones recurrentes: Se consideraron como infecciones recurrentes clínicamente significativas los episodios infecciosos de repetición (dos o más infecciones durante un período de 6 meses) que, aunque no supusieron un riesgo vital para el paciente, sí comprometieron su salud y calidad de vida debido a la necesidad de llevar a cabo múltiples consultas médicas o al requerimiento frecuente de tratamiento antibiótico, lo que, en algunos casos, pudo motivar cambios en el tratamiento inmunosupresor.

Se consideró que un/a paciente padeció una infección clínicamente significativa, si presentó una infección grave, de gravedad moderada o recurrente, con cualquiera de los siguientes diagnósticos:

- Infección respiratoria complicada o de repetición
- Infección viral por virus herpes simple, citomegalovirus, virus varicela zóster o virus de Epstein Barr
- Infección del tracto urinario complicada o de repetición
- Infecciones intestinales incluyendo las producidas por bacterias, Clostridium difficile y parásitos entéricos
- Candidiasis (cutánea, vaginal, oral o esofágica)
- Complicaciones sépticas post-quirúrgicas

- Infección del sistema nervioso central
- Artritis séptica
- Infecciones por parásitos
- Micosis sistémicas
- Infecciones por micobacterias
- Sepsis de cualquier origen

Siempre que se diagnosticaran mediante:

1. Confirmación microbiológica o histopatológica de la infección
2. En su ausencia, evidencia razonable de un conjunto suficiente de datos clínicos y de exploraciones complementarias apropiadas (análisis, pruebas radiológicas o endoscópicas) para establecer el diagnóstico.

Tipo de caso: Se contabilizaron tanto casos incidentes como prevalentes.

4.2.4. SELECCIÓN DE LOS CONTROLES

Aquellos pacientes que no presentaron infecciones clínicamente significativas se incluyeron en el estudio como controles. El tipo de muestreo de los controles fue también probabilístico, aleatorio simple, y se realizó en la misma población accesible que originó los casos.

Se desestimó la opción de apareamiento entre casos y controles, para poder cuantificar así la importancia de otros potenciales factores de riesgo analizados y su interacción con la inmunosupresión.

4.2.5. DEFINICIÓN DE EXPOSICIÓN SIGNIFICATIVA

Dados los distintos períodos de latencia y de duración del efecto de cada tipo de inmunosupresor, se definió como exposición significativa la que se realizó durante el período de tiempo de tiempo incluido entre el inicio teórico del efecto inmunosupresor y su duración teórica una vez finalizada su administración, según se estipula a continuación:

- Glucocorticoides: dos semanas tras el inicio - dos semanas tras el fin de su administración
- Tiopurinas: tres meses tras el inicio - tres meses tras el fin de su administración
- Metotrexato: dos meses tras el inicio - dos meses tras el fin de su administración
- Inhibidores de la calcineurina: dos semanas tras el inicio - cuatro semanas tras el fin de su administración
- Fármacos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF): dos semanas tras el inicio - dos meses tras el fin de su administración

4.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables recogidas para el estudio se clasifican en las siguientes categorías:

4.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE DIAGNÓSTICO

- Edad: En años cumplidos, obtenidos al restar la fecha de consulta menos la fecha de nacimiento.
 - Sexo (mujer, hombre)
 - Diagnóstico (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal no catalogada y colitis indeterminada)
 - Tiempo de evolución de la enfermedad: La duración de la enfermedad se ha calculado en meses, desde la fecha de diagnóstico de la misma.
 - Extensión de la enfermedad según la clasificación de Montreal (anexo 3)
- (111)

- Actividad de la enfermedad: Para valorar la gravedad clínica, se empleó el índice de Mayo parcial para la colitis ulcerosa, colitis indeterminada o enfermedad no catalogada y el índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn (112–115).
 - El índice de Mayo es un índice de actividad de la CU, que combina parámetros clínicos (frecuencia defecatoria, sangrado rectal y la valoración global médica) y endoscópicos. A cada uno de estos parámetros se le otorga una puntuación entre 0 y 3, con una puntuación global variable de 0 a 12. Las puntuaciones más altas, indican mayor gravedad. Es uno de los más utilizados en la práctica clínica y ha sido empleado en múltiples ensayos clínicos. El índice de Mayo parcial no incluye los datos endoscópicos, y se ha observado que presenta una buena correlación con el índice completo (anexo 4). En este estudio, se consideró que la enfermedad se encontraba en fase de remisión cuando el índice de Mayo parcial fue menor o igual a 1, actividad leve-moderada cuando la puntuación se situó entre 2 y 10 y actividad grave cuando se obtuvo una puntuación superior a 10 puntos.
 - El índice de Harvey-Bradshaw valora la actividad de la EC a través de la evaluación de cinco variables clínicas. Se obtiene una puntuación de cada variable, que cataloga la enfermedad en: 1) leve, si la suma es inferior a 6 puntos; 2) moderada, si oscila entre 6 y 12 puntos; 3) y grave cuando la puntuación es superior a 12 puntos. Por su sencillez, es uno de los índices más empleados en la práctica clínica habitual (anexo 5). En este trabajo, se consideró que la enfermedad se encontraba en fase de remisión cuando el índice de Harvey fue menor o igual a 3, actividad leve-moderada cuando la puntuación se situó entre 4 y 12 y actividad grave cuando se obtuvo una puntuación superior a 12 puntos.

El momento en el que se determinó la actividad de la EII fue:

- a. Casos: Al diagnóstico de una complicación infecciosa, o durante las semanas previas a su aparición, en función de la disponibilidad de datos.
 - b. Controles: En ausencia de infección significativa, y dado que no hay herramientas que permitan establecer un promedio de la actividad de la enfermedad desde el diagnóstico de la misma, se evaluó la actividad durante las semanas previas a la entrevista con el paciente.
- Consumo de tabaco (sí -actual-, sí-previo-, no-nunca-)
 - Intervenciones quirúrgicas (tipo y número)
 - Estado vital (vivo, muerto)

4.3.2 VARIABLES RELATIVAS A OTROS FACTORES RIESGO CONOCIDOS

- Índice de masa corporal (Kg/m^2): Definido como variable continua y recodificada también como variable ordinal, con la creación de las siguientes categorías, según la clasificación de la OMS:
 - Peso normal: IMC 18.5 – 24.9
 - Sobrepeso: IMC 25 – 29,9
 - Obesidad grado 1: IMC 30.0 – 34.9
 - Obesidad grado 2: IMC 35.0 – 39.9
 - Obesidad grado 3: IMC \geq 40.0
- Desnutrición (sí, no): Determinada por el peso corporal, índice de masa corporal ($< 18.5 \text{ Kg/m}^2$) y, también según parámetros analíticos, entre los que se incluyen: albúmina, prealbúmina, linfocitos, la determinación de micronutrientes como sodio, potasio, potasio, zinc o magnesio y vitaminas.
- Comorbilidad: diabetes mellitus (sí, no), insuficiencia renal (sí, no), hepatopatía crónica (sí, no)
- Infección por VIH (sí, no)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (sí, no)

- Neutropenia < 1500 neutrófilos/ml (sí, no)
- Linfopenia < 1000 linfocitos/ml (sí, no)

4.3.3. VARIABLES RELATIVAS A LA PRESENCIA DE INFECCIÓN

- Infección (sí, no)
- Tipo de infección (cualquiera de los diagnósticos anteriormente descritos)
- Número de infecciones (n)

4.3.4 VARIABLES RELATIVAS A LA EXPOSICIÓN A LA INMUNOSUPRESIÓN

- Exposición a inmunosupresor (sí, no)
- Número de ciclos de tratamiento inmunosupresor (n)
- Clase de fármaco inmunosupresor recibido:
 - Corticoesteroides
 - Fármacos tiopurínicos: Azatioprina, 6-mercaptopurina
 - Metotrexate
 - Fármacos anticalcineurínicos: Ciclosporina, Tacrolimus
 - Anticuerpos monoclonales anti-TNF: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab
 - Anticuerpos monoclonales anti-integrinas: Vedolizumab
- Tipo de terapia en cada ciclo (simple o combinada -doble o triple-)
- Tiempo de exposición en cada ciclo (meses)
- Existencia de exposición significativa (sí, no)

4.4.- Intervención y seguimiento

Tras la aleatorización de la población accesible, se contactó con cada uno de los posibles participantes para ofrecerles la posibilidad de colaborar en el estudio; en caso de aceptación inicial, se programó una cita en consultas

externas o en la Unidad de EII en la que los pacientes eran informados sobre los objetivos de la investigación y la conveniencia de su colaboración expresa, aportándoles la información verbalmente y por escrito (anexo 1). Si el paciente reafirmaba su voluntad de participar, y se comprobaba la adecuación a los criterios de inclusión y exclusión, quedaba incluido en el estudio tras su autorización y firma del consentimiento informado (anexo 2). Inmediatamente después, se inició la recogida de datos, a través de los métodos que se detallan en el siguiente apartado, tras la que el paciente quedaba definitivamente catalogado como caso o como control.

El reclutamiento finalizó una vez alcanzado el número mínimo requerido en cualquiera de ambos grupos, y resultó de 112 casos y de 270 controles.

Fuente y recogida de datos

Con el fin de evitar el sesgo de memoria, la información referente a las distintas variables estudiadas se obtuvo, de forma retrospectiva, de tres fuentes distintas para cada paciente:

1. Revisión de los datos clínicos recogidos en el registro ENEIDA en el que se incluyen todos los datos relacionados con la enfermedad (fecha del diagnóstico, tipo de enfermedad [CU, EC, enfermedad inflamatoria intestinal no catalogada y colitis indeterminada], patrón de localización y de comportamiento de la enfermedad...) o el desarrollo de complicaciones, incluidas las infecciones, entre otros. La información incluida en esta base de datos se reúne de manera prospectiva, y se renueva en cada visita con el paciente.
2. Revisión de historias clínicas: se revisó la información contenida en los registros clínicos del hospital, tanto en soporte físico como informático, y la proporcionada por el sistema informático de la Comunidad Valenciana (ABUCASIS), en el que se incluyen los datos clínicos y administrativos

de cada paciente en el ámbito de atención primaria y especializada (consultorios, centros de salud, centros de especialidades y hospitales).

3. Entrevista con los pacientes (o con sus familiares, en caso de fallecimiento, para evitar el sesgo de supervivencia). Para ello, se diseñó un cuestionario con el objetivo de discriminar la presencia o no de infecciones clínicamente significativas durante la evolución de la enfermedad. En el caso de que el paciente hubiera padecido una infección clínicamente relevante, se formularon las preguntas adicionales necesarias con el fin de establecer la gravedad y repercusión de la misma. La información proporcionada por el paciente se cotejó y complementó con los datos obtenidos en las historias clínicas.

La información quedó almacenada para su posterior análisis en una base de datos anonimizada diseñada de forma específica para el estudio.

4.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó según la siguiente secuencia:

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas; las variables cuantitativas se valoraron mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Para muestras de distribución normal, se empleó la media y la desviación estándar (media \pm desviación estándar); en caso de muestras que no satisfacían los criterios de normalidad, se sustituyó la primera por la mediana como medida de tendencia central y la desviación estándar por el rango intercuartílico como medida de dispersión - mediana (rango intercuartílico) -.

El estudio de normalidad se realizó, para grupos cuyo número de observaciones fue igual o mayor a 50, mediante la prueba de Kolmogorov- Smirnov con la corrección de Lilliefors y se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para los que incluían menos de 50.

ANÁLISIS DE RELACIÓN BIVARIANTE:

La existencia de diferencias entre grupos se evaluó gracias a las diversas pruebas de contraste de hipótesis. Las variables categóricas, enfrentadas en tablas de contingencia 2x2, se estudiaron mediante la prueba de *chi-cuadrado* (χ^2) con la corrección de continuidad de Yates y el test exacto de Fisher si existía más de un 20% de valores esperados inferiores a 5. Para las variables ordinales se aplicó la prueba de tendencia de asociación lineal, siempre que las frecuencias esperadas fueran ≥ 2 . En el caso de comparaciones múltiples, se empleó el procedimiento Holm-Bonferroni para corregir el valor de la p y asegurar un riesgo alfa máximo del 5% en el conjunto de las comparaciones.

La medida de la asociación entre las variables cualitativas se expresó a través de la razón de ventajas -odds ratio-, con su intervalo de confianza al 95%.

El contraste de hipótesis de las variables cuantitativas continuas con distribución normal se realizó a través de la prueba t de Student para variables independientes, o del test de Welch en el caso de varianzas heterogéneas - según el test de Levene -. Para las frecuencias inferiores a diez o de variable no ajustada a la distribución normal, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de sus medianas.

Se requirió para el contraste de hipótesis un valor de p inferior a 0,05 para aceptar que la existencia de diferencias no fue debida al azar.

Para valorar el grado de asociación lineal entre variables cuantitativas, se empleó el coeficiente de correlación de Pearson si las variables seguían una distribución normal, y el de Spearman para variables que no cumplían esta condición.

Con el fin de analizar si existía una relación lineal entre el sobrepeso (considerando el IMC como una variable cuantitativa) y la presencia de infección, los pacientes con desnutrición se excluyeron del análisis.

ESTUDIO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON LOS POTENCIALES FACTORES DE RIESGO ESTUDIADOS

En el análisis se incluyeron las variables consideradas de interés clínico teórico y según el resultado del estudio univariante. De forma secuencial se realizó un análisis de regresión según la prueba de Wald y se introdujeron por pasos, y de forma manual, las variables de interés en el modelo de regresión logística. Así pues, las variables seleccionadas fueron aquellas que:

- Se consideraron clínicamente más importantes (intensidad de la inmunosupresión).
- Permitieron construir el modelo que mejor explicó la aparición de infecciones significativas con el menor número de variables.
- No presentaron multicolinealidad.

La presencia de multicolinealidad se sospechó en el caso de que los coeficientes de correlación entre las diferentes variables fueran mayores de 0.7 (las variables ordinales fueron tratadas como continuas para este análisis). A continuación, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple entre las diferentes combinaciones de variables independientes para calcular la tolerancia y su factor de inflación de la varianza. Los valores de tolerancia menores de 0.2 y los de factor de inflación de la varianza mayores de 3 fueron considerados significativos de posible colinealidad.

La evaluación de los modelos de regresión logística se efectuó:

- Con las medidas globales de bondad de ajuste (desviación y coeficientes de determinación)
- Con el test de Hosmer-Lemeshow que compara los deciles de riesgo observados con los predichos.

De los coeficientes de regresión calculados en el estudio multivariante, se deriva la odds ratio de cada variable asociada de forma independiente a las complicaciones infecciosas.

El análisis estadístico se llevó a cabo en el programa informático SPSS Statistics, en su versión 21.

4.6.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

4.6.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes candidatos a participar en el estudio recibieron la información necesaria acerca de los objetivos del mismo, así como de las condiciones en las que se llevaría a cabo y de sus posibles riesgos y beneficios, mediante una entrevista con el investigador principal o un miembro del equipo de investigación. También se les informó de su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello les ocasionara perjuicio alguno en su seguimiento habitual.

Si el paciente aceptaba la invitación a participar en el estudio, esta se documentaba en el consentimiento informado, con la firma de la persona designada y del investigador principal. Si el candidato a ser incluido en el estudio había fallecido, el consentimiento lo prestaron personas vinculadas a él por razones familiares o, de hecho, tras recibir toda la información pertinente (anexos 1 y 2).

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de València aprobó la realización de este estudio el 27 de febrero de 2014 (anexo 6).

4.6.2. INTIMIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

La adquisición de los datos y el registro de los mismos, se realizó en todo momento garantizando el anonimato de los pacientes, según los requisitos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio han sido archivados y custodiados por los investigadores y únicamente se han utilizado para fines relacionados con el estudio. A cada paciente se le asignó un número y no se ha empleado ningún dato identificativo en el análisis posterior, ni en la publicación de los resultados.

5. RESULTADOS

5.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO Y OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Entre enero de 2015 y junio de 2016, del total de los 1142 pacientes con diagnóstico de EII que conformaban la población accesible en base al registro ENEIDA, se intentó contactar con 458 pacientes (40.1%). De ellos, 76 no pudieron ser incluidos en el análisis por los siguientes motivos: 1) falta de respuesta tras un mínimo de dos intentos de contacto (73 pacientes, 15.9%); 2) declinaron la participación en el estudio (3 pacientes, 0.7%). Finalmente, se incluyeron en el análisis un total de 382 pacientes diagnosticados de EII: 112 casos y 270 controles (figura 2).

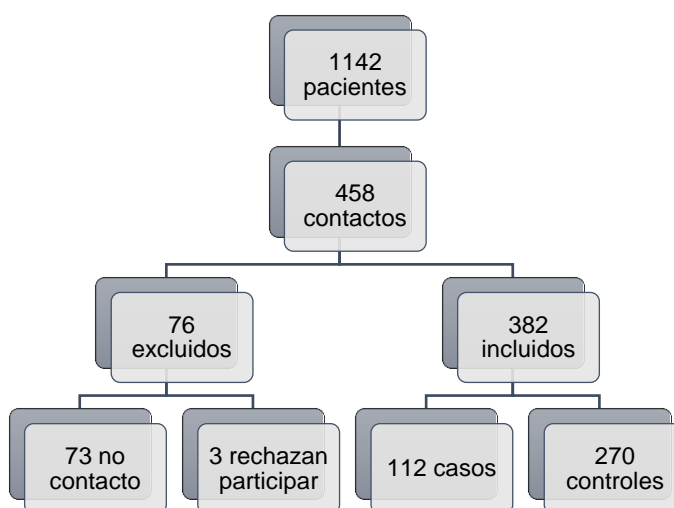


Figura 2: Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio

5.1.1. ANÁLISIS DE VALIDEZ DE LA MUESTRA

En la tabla 2 se muestran las principales características demográficas y de diagnóstico de la población accesible y la muestra seleccionada, tras la aleatorización y selección de los pacientes incluidos en el estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararlas.

Tabla 2: Comparación entre la población accesible a estudio y la muestra seleccionada

	Población de estudio n = 1142	Muestra seleccionada n = 382	p
Edad, mediana (RI)	46 (21)	44 (22)	.891
Sexo, n (%)			
Mujeres	548 (48.0)	195 (51.0)	
Hombres	594 (52.0)	187 (49.0)	.233
Diagnóstico, n (%)			
Enfermedad de Crohn	568 (49.7)	195 (51.0)	
Colitis ulcerosa	547 (47.9)	182 (47.6)	.235
Colitis indeterminada	4 (0.4)	2 (0.5)	
EII no clasificada	23 (2.0)	3 (0.8)	
Enfermedad de Crohn, n (%)			
A ₁	2 (0.4)	1 (0.5)	
A ₂	213 (37.6)	85 (43.6)	.213
A ₃	351 (62.0)	109 (55.9)	
L ₁	177 (31.3)	61 (31.3)	
L ₂	60 (10.6)	19 (9.7)	
L ₃	272 (48.1)	94 (48.2)	.862
L ₁₊₄	17 (3.0)	8 (4.1)	
L ₂₊₄	3 (0.5)	0 (0)	
L ₃₊₄	37 (6.5)	13 (6.7)	
B ₁	260 (45.9)	105 (53.8)	
B ₂	185 (32.7)	52 (26.7)	.075
B ₃	121 (21.4)	38 (19.5)	

	Población de estudio n = 1142	Muestra seleccionada n = 382	p
Enfermedad perianal,			
n (%)	246 (21.5)	88 (23.0)	.465
Colitis ulcerosa, n (%)			
Proctitis	89 (16.3)	24 (13.2)	
Colitis izquierda	167 (30.6)	60 (33.0)	.487
Colitis extensa	289 (53.0)	98 (53.8)	
Estado vital, n (%)			
Vivo	1131 (99.0)	375 (98.2)	.102
Fallecido	11 (1.0)	7 (1.8)	

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA SELECCIONADA

5.2.1 VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

De los pacientes incluidos, 195 eran mujeres (51%, IC 95%: 46,0-56,1%) y 187 hombres (48.9%, IC 95%: 43,9-54,0) con una mediana de edad de 44 años (amplitud intercuartil: 22 años, rango: 15-90 años). El gráfico 1 recoge la distribución de edad en los pacientes incluidos. El análisis de la edad entre ambos sexos mostró diferencias en su distribución según el género, con una mediana de 48 años en los hombres y de 44 años en el caso de las mujeres ($p < 0.05$), como se observa en el gráfico 2.

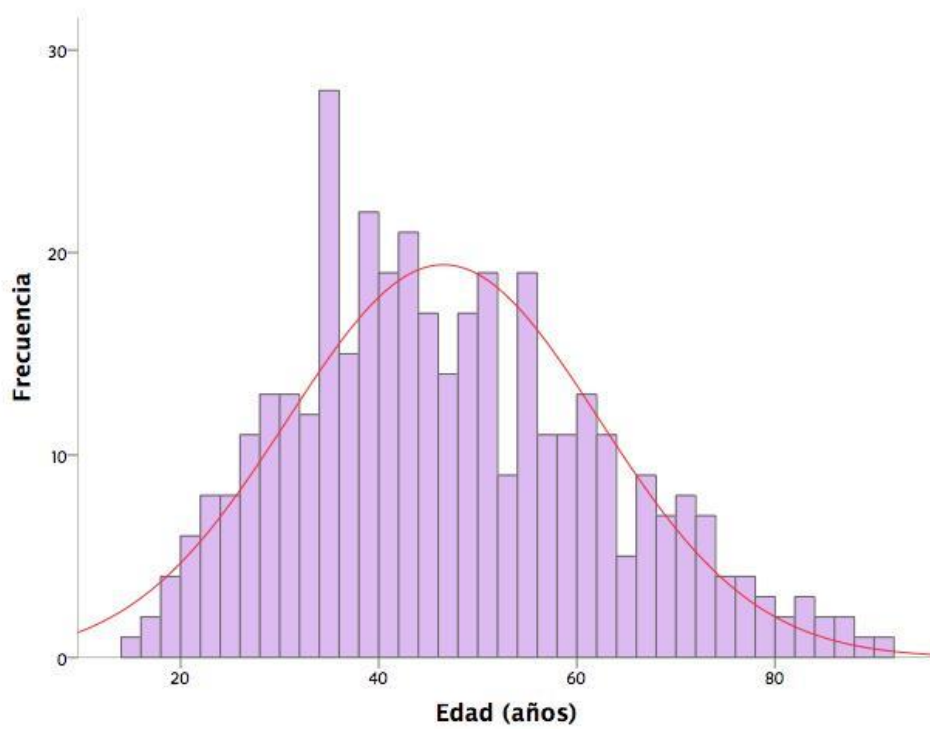


Gráfico 1: Distribución de la edad en la muestra y representación de la distribución normal

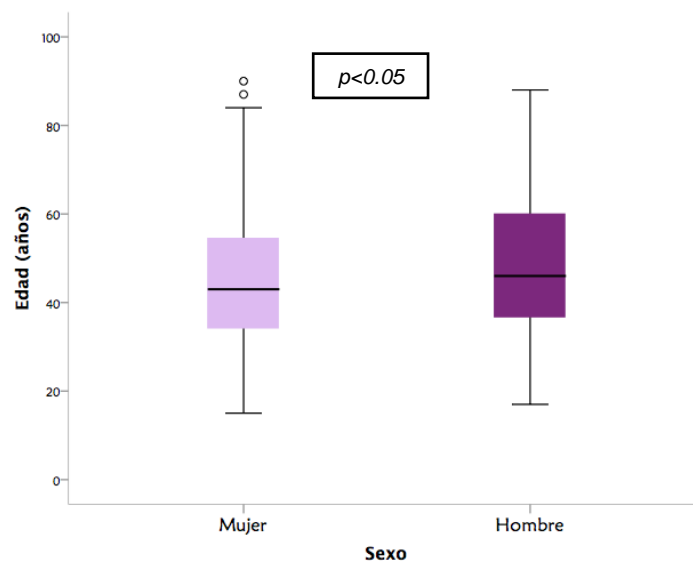


Gráfico 2: Distribución de la edad según el género

En el análisis se incluyeron 195 pacientes con enfermedad de Crohn (51%, IC 95%: 46,0-56,1%), 182 con colitis ulcerosa (47.6%, IC 95%: 42.6-52.6%), 2 con

colitis indeterminada (0.5%, IC 95%: 0.2-1.2%) y 3 con EII no catalogada (0.8%, IC 95%: 0.1-1.67%), como se refleja en el gráfico 3.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 107 meses (rango intercuartílico, RI: 134 meses), sin observar diferencias en función del diagnóstico.

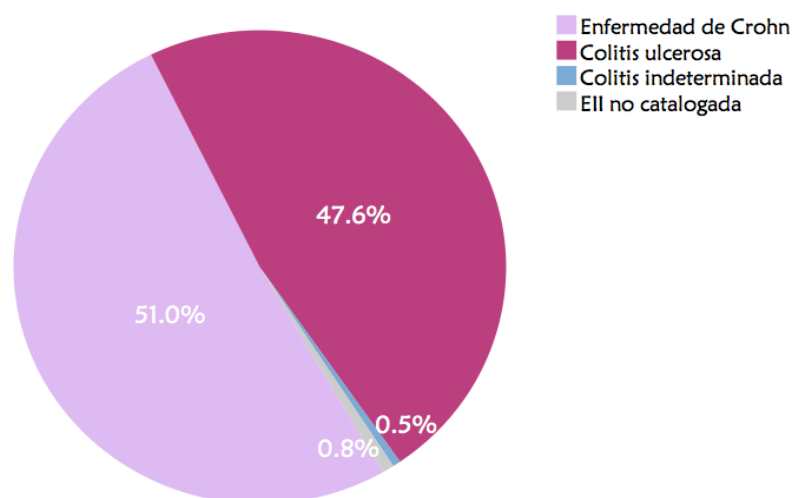


Gráfico 3: Distribución del diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio.

En cuanto al patrón clínico de la EII, entre los pacientes con colitis ulcerosa el más frecuente fue la colitis extensa con afectación proximal al ángulo esplénico (53%), mientras que, en la enfermedad de Crohn, la localización más frecuente fue la ileocólica (L3) (48.1%), seguida de la forma ileal (L1) (31.3%). Se ha de destacar que dos pacientes con EC fueron diagnosticados en edades tempranas (A1). Por otro lado, el patrón evolutivo o de comportamiento predominante en la EC fue el inflamatorio (B1) (45.9%) y un 33% de los pacientes incluidos en la muestra con enfermedad de Crohn presentó enfermedad perianal. En el gráfico 4 se muestra la distribución de la extensión en los pacientes con colitis ulcerosa. Los gráficos 5,6 y 7 muestran la clasificación de Montreal de los pacientes de la muestra con enfermedad de Crohn.

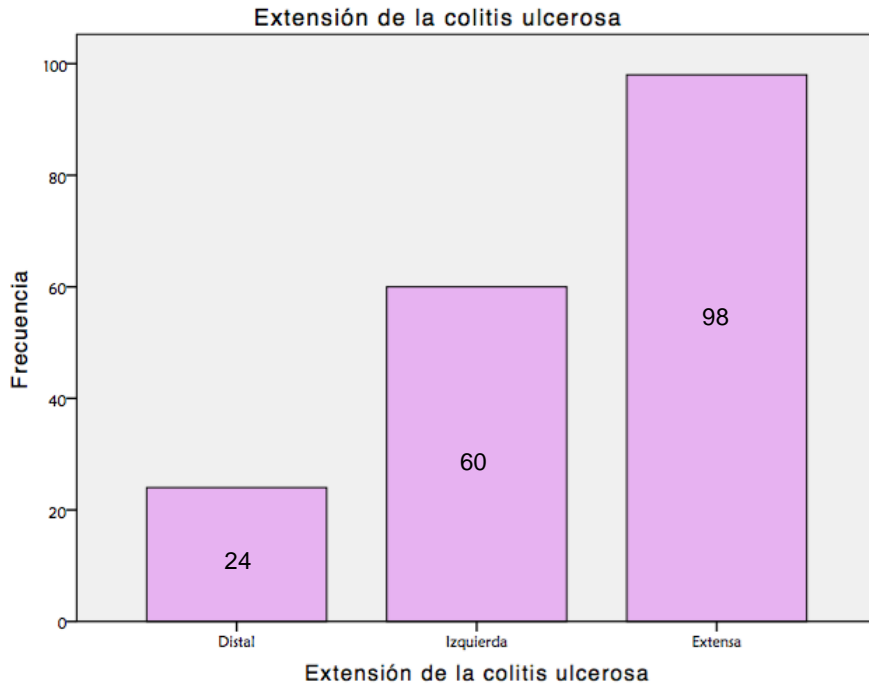


Gráfico 4: Distribución de la extensión de la colitis ulcerosa en los pacientes de la muestra

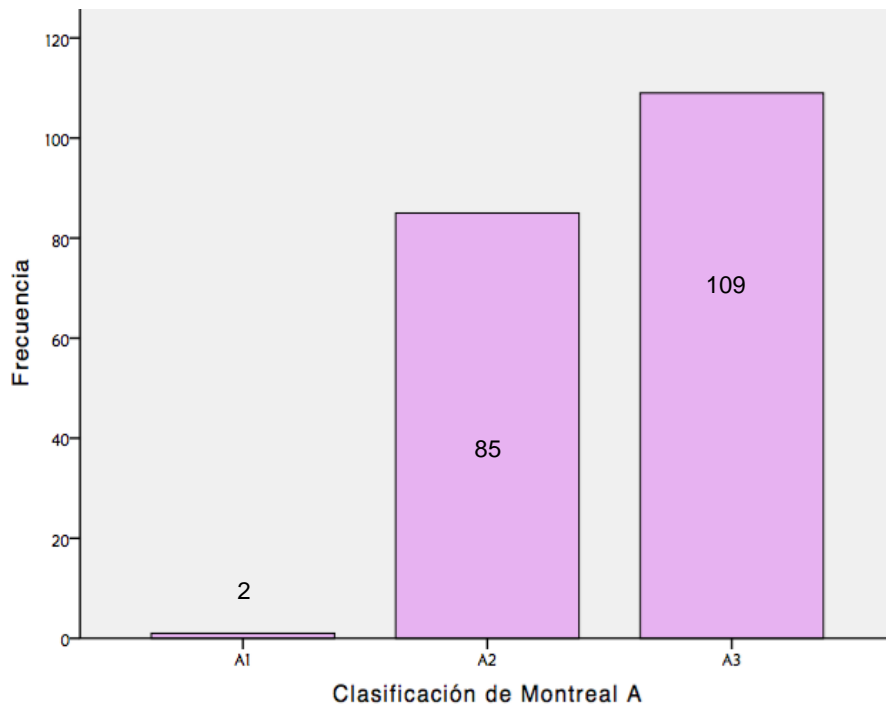


Gráfico 5: Distribución de los pacientes con enfermedad de Crohn según la edad al diagnóstico

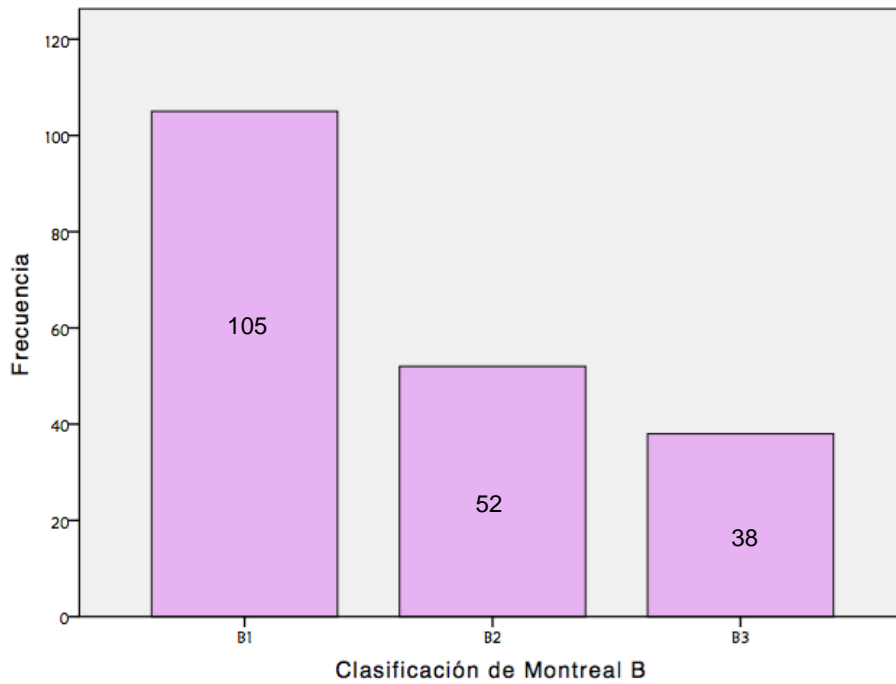


Gráfico 6: Distribución de los pacientes con enfermedad de Crohn según la localización

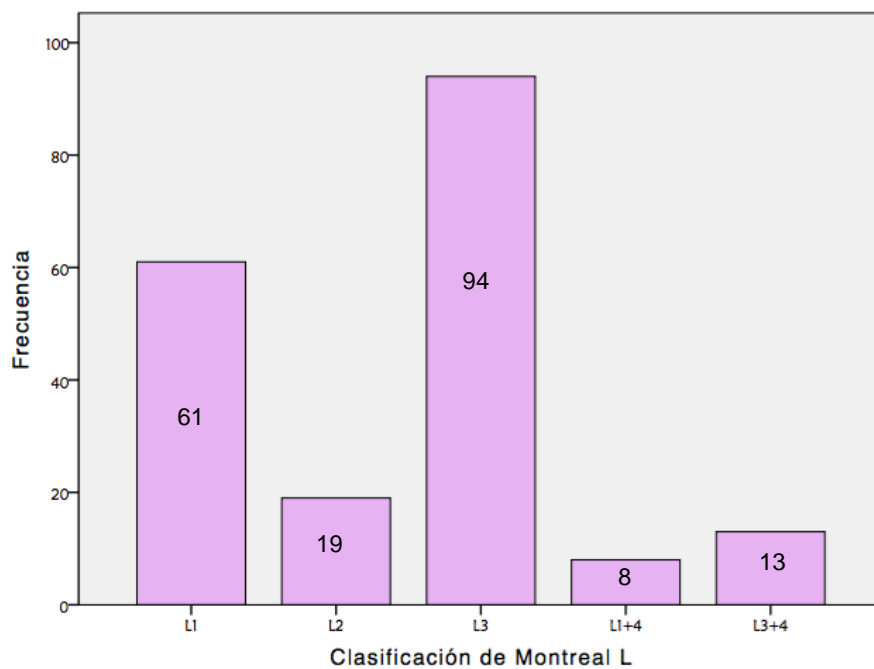


Gráfico 7: Distribución de los pacientes con enfermedad de Crohn según el comportamiento

Sobre el total de la muestra, 100 pacientes (26.2%) se sometieron a algún tipo de intervención quirúrgica. El tipo de intervención más frecuente fue la cirugía abdominal, seguida de la perianal, en 62 (16.2%) y 24 (6.3%) pacientes,

respectivamente. A 14 pacientes (3.7%) se les realizó a ambos tipos de cirugía, de estos 14 pacientes todos estaban diagnosticados de enfermedad de Crohn.

En cuanto a los datos sobre la actividad inflamatoria, de los 195 pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn, se calculó el índice de Harvey en 159. De ellos, 145 (91.2%) se encontraban en remisión y 14 presentaban enfermedad activa (8.8%). En el caso de la colitis ulcerosa, el índice de Mayo parcial se obtuvo en 167 de los 182 pacientes. De estos 167 pacientes, 133 (79.6%) estaban en remisión, mientras que 34 presentaban actividad leve-moderada (20.4%).

En relación al índice de masa corporal, la mediana en la muestra fue de 24.6 kg/m² (RI: 4.9), como se muestra en el gráfico 8. Al evaluar el estado nutricional en el total de pacientes incluidos en el estudio, se obtuvo que: 15 pacientes se encontraban en situación de desnutrición (3.9%, IC 95%: 2.0-5.9%), 186 pacientes presentaban un peso normal en el momento del análisis (48.7%, IC 95%: 43.7-53.7%), 141 sobrepeso (36.9%, IC 95%: 32.1-41.7%) y 32 obesidad (8.4%, IC 95%: 5.6-11.1%).

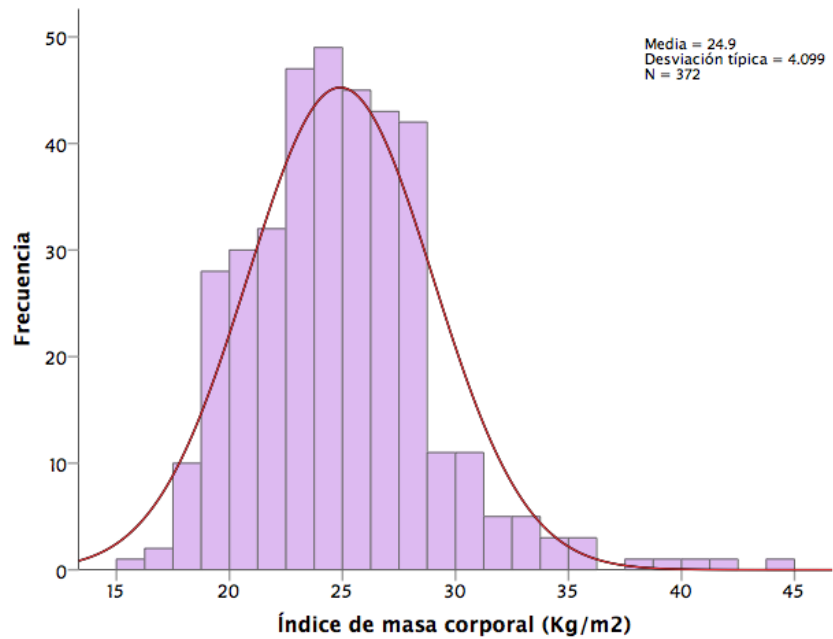


Gráfico 8: Distribución del IMC en la muestra y representación de la distribución normal

Por otro lado, 91 pacientes (23.8%) presentaban alguna comorbilidad asociada. En el gráfico 9 se muestran los datos relativos a la frecuencia de comorbilidades asociadas en la muestra seleccionada, y en la tabla 3 se detallan el tipo de patologías observadas.

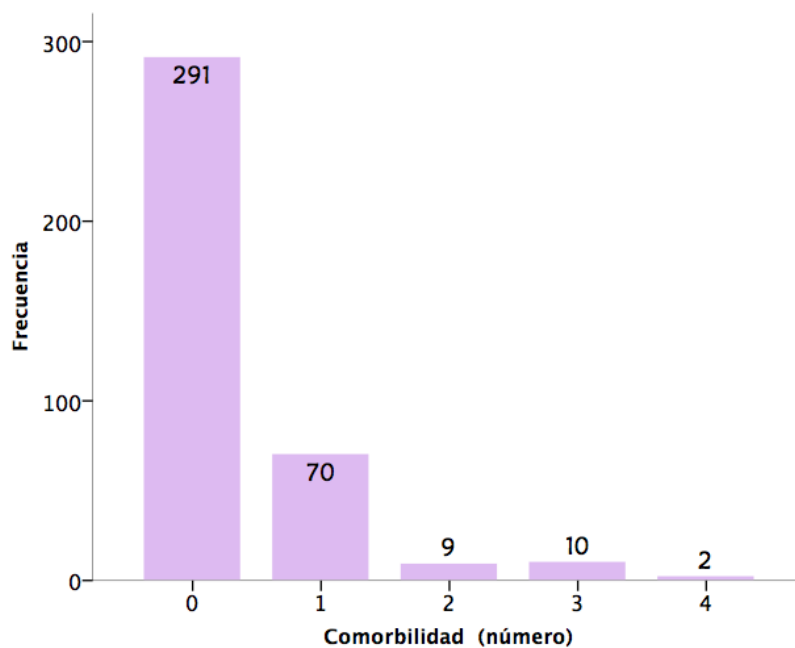


Gráfico 9: Frecuencia de comorbilidades en la muestra

Tabla 3: Frecuencia del tipo de comorbilidad en la muestra

Comorbilidad	n (%)	IC 95%
DM	24 (6.3)	3.8-8.7
EPOC	23 (6.0)	3.8-8.7
Neoplasia	18 (4.7)	2.6-6.8
Patología cardiaca	15 (3.9)	2.0-5.9
Hepatopatía crónica	14 (3.7)	1.8-5.5
ERC	12 (3.1)	1.4-4.9
Infección VIH	4 (1.0)	0-2.1

Así mismo, de la muestra seleccionada, 218 pacientes presentaban historia de tabaquismo: 72 de estos pacientes eran fumadores activos, mientras que 146 eran exfumadores, 18.8% y 38.2%, respectivamente.

5.2.2 VARIABLES RELATIVAS AL DIAGNÓSTICO

En la tabla 4 se detallan las principales características de los pacientes en función del diagnóstico. En el análisis de las variables demográficas, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En cambio, al distinguir según el tipo de EII, las intervenciones quirúrgicas fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Crohn que en los pacientes con colitis ulcerosa, con un total de 84 intervenciones en el primer caso, frente a 13 en el segundo (OR 0.10, IC 95%: 0.05-0.19) y la gravedad de la inflamación también varió en función del diagnóstico (tabla 4)

Tabla 4: Características clínicas y demográficas en los pacientes con EC y CU.

	Enfermedad de Crohn (n = 195)	Colitis ulcerosa (n =182)	OR (IC 95%)	p
Edad, mediana (RI)	42 (20)	47.5 (24)	-	0.17
Sexo, n (%)				
Mujer	101 (51.8)	92 (50.5)		
Hombre	94 (48.2)	90 (49.5)	1.05 (0.72-1.57)	0.81
Índice de masa corporal, kg/m2 (RI)	24.58 (5.1)	24.74 (5.0)	-	0.11
Clasificación OMS, n (%)				
Desnutrición	7 (3.7)	3 (1.7)	0.44 (0.11-1.77)	1.00
Peso normal	93 (49.2)	90 (51.1)	-	
Sobrepeso	74 (39.2)	67 (38.1)	0.94 (0.60-1.45)	1.00
Obesidad I	10 (5.3)	13 (7.4)	1.34 (0.56-3.22)	1.00
Obesidad II	3 (1.6)	2 (1.1)	0.69 (0.11-4.22)	1.00
Obesidad III	2 (1.1)	1 (0.6)	0.52 (0.46-5.80)	1.00
Presencia de comorbilidad, n (%)	111 (56.9)	103 (56.6)	0.99 (0.66-1.48)	0.95
Duración de la enfermedad en meses, mediana (RI)	110 (139)	105 (130)		0.45
Número de cirugías,				
Media (DE)	<0.82 (1.35)	0.08 (0.29)		< 0.01
mediana (RI)	0 (1)	0 (0)		< 0.01

	Enfermedad de Crohn (n = 195)	Colitis ulcerosa (n =182)	OR (IC 95%)	p
Tipo de cirugía, n (%)				
Ninguna	111 (56.9)	169 (92.9)	-	
Abdominal	54 (27.7)	7 (3.8)	0.08 (0.04-0.19)	0.015
Perianal	16 (8.2)	6 (3.3)	0.25 (0.09-0.65)	0.015
Ambas	14 (7.2)	0 (0.0)	0.40 (0.34-0.46)	0.015
Actividad inflamatoria leve-moderada, n (%)	14 (8.8)	34 (20.4)	2.65 (1.36-5.15)	< 0.01

Por su parte, el análisis del IMC mostró diferencias en su distribución según el género y la edad. La proporción de pacientes con sobrepeso u obesidad fue superior en los hombres respecto a las mujeres, y en los pacientes de edad más avanzada [(OR 2.20 (IC 95% 1.46-3.33) y (OR 2.57, IC 95% 1.69-3.91), respectivamente]. Por otro lado, la distribución del IMC no varió en función del diagnóstico (tabla 4), ni en relación a la gravedad de la inflamación (tabla 5). Del mismo modo, la proporción de comorbilidades asociadas fue superior en los hombres en comparación a las mujeres (OR 2.45, IC 95% 1.61-3.72), y en los pacientes de edad más avanzada (OR 3.00, IC 95% 1.97-4.58); mientras que su distribución no varió con el diagnóstico (tabla 4).

Tabla 5: Distribución del índice de masa corporal en función de la actividad

Clasificación OMS, n (%)	Remisión	Actividad leve-moderada	OR (IC 95%)	p Holm
Desnutrición	8 (2.9)	1 (2.1)	OR 1.45 (IC 95% 0.17 – 12.10)	1.000
Peso normal	138 (49.8)	25 (52.1)		1.000
Sobrepeso	109 (39.4)	15 (31.3)	OR 1.32 (IC 95% 0.66 – 2.62)	1.000
Obesidad I	18 (6.5)	5 (10.4)	OR 0.65 (IC 95% 0.22 – 1.92)	1.000
Obesidad II	3 (1.1)	1 (2.1)	OR 0.54 (IC 95% 0.05 – 5.44)	1.000
Obesidad III	1 (0.4)	1 (2.1)	OR 0.18 (IC 95% 0.01 – 2.99)	1.000

5.3 - ESTUDIO DE LA INMUNOSUPRESIÓN FARMACOLÓGICA

5.3.1 CLASE DE FÁRMACO

En el momento del análisis, 309 pacientes habían recibido tratamiento con, al menos, un inmunosupresor (81%, IC 95%: 76.9-84.8%). En la tabla 6 se incluyen los fármacos empleados entre el total de pacientes incluidos en el análisis.

Tabla 6: Fármacos empleados en la muestra seleccionada

Fármaco	n (%)	IC 95%
Corticoides	285 (74.6)	70.2-79.0
Azatioprina	193 (50.5)	45.5-55.5
Mercaptopurina	42 (11.0)	7.8-14.1
Metotrexate	29 (7.6)	4.9-10.2
Ciclosporina	6 (1.6)	0.3-2.8
Tacrolimus	2 (0.5)	0-1.2%
Infliximab	118 (30.9)	26.2-35.5
Adalimumab	85 (22.3)	18.1-26.4
Certolizumab	6 (1.6)	0.3-2.8

Fármaco	n (%)	IC 95%
Golimumab	3 (0.8)	0-1.7
Vedolizumab	3 (0.8)	0-1.7

5.3.2 TIPO DE TERAPIA

Sobre el total de la muestra, la distribución del tipo de terapia fue la siguiente: 139 pacientes (36.4%, IC 95%: 31.6-41.2%) recibieron tratamiento con un único inmunosupresor [de ellos, 127 pacientes se trataron exclusivamente con esteroides (33.2%, IC 95%: 28.5-38.0%)], 146 fueron tratados con una combinación de dos fármacos (38.2%, IC 95%: 33.3-43.1%) y 24 requirieron tratamiento con tres inmunosupresores concomitantes (6.3%, IC 95%: 3.8-8.7%) (Gráfico 10).

De los 170 pacientes que recibieron terapias combinadas, 95 eran mujeres (55.9%) y 75 hombres (44.1%), con una mediana de edad de 41 años (RI: 21). De ellos, 98, un 57.6%, presentaban alguna comorbilidad asociada. La distribución del empleo de terapias combinadas no varió según el género ni la presencia de comorbilidad (OR 0.70, IC 95% 0.47 – 1.06 y OR 1.10, IC 95% 0.72-1.63, respectivamente); mientras que si lo hizo con la edad (OR 1.33, IC95% 1.08-1.65)

Al examinar el tipo de terapia recibida según el diagnóstico, se obtuvo que 176 pacientes con EC (90.3%) y 130 con CU (71.4%) habían estado expuestos a tratamiento inmunosupresor (OR 0.27, IC 95%: 0.15-0.48). Entre los pacientes con enfermedad de Crohn, 65 (33.3%) recibieron terapia simple, mientras que 111 necesitaron terapias combinadas: 101 doble terapia y 10 triple terapia, 51.8% y 5.1%, respectivamente. Por otro lado, de los 130 pacientes con colitis ulcerosa que precisaron terapia inmunosupresora, 72 (39.6%) recibieron tratamiento con un único fármaco, 44 (24.2%) con dos y 14 (7.7%) con tres (gráfico 11). En la EC el uso de terapias combinadas fue 1.74 veces mayor que en la CU (IC95% 1.37-2.20)

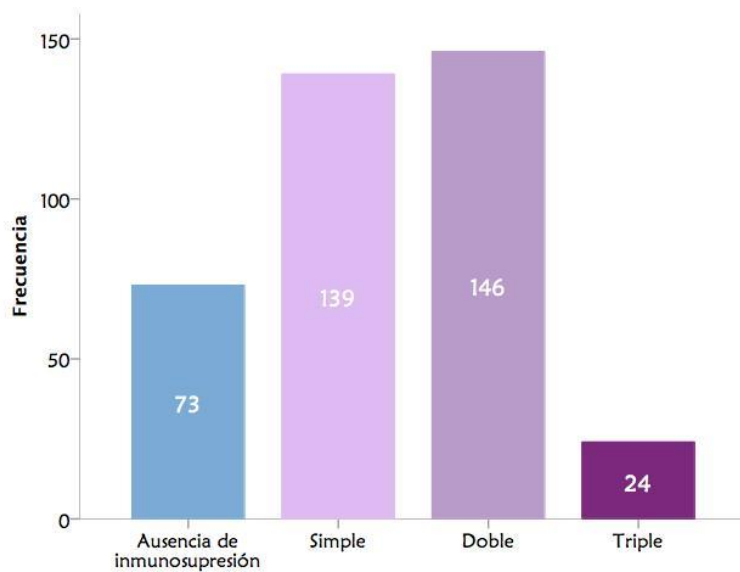


Gráfico 10: Distribución del tipo de terapia en la muestra

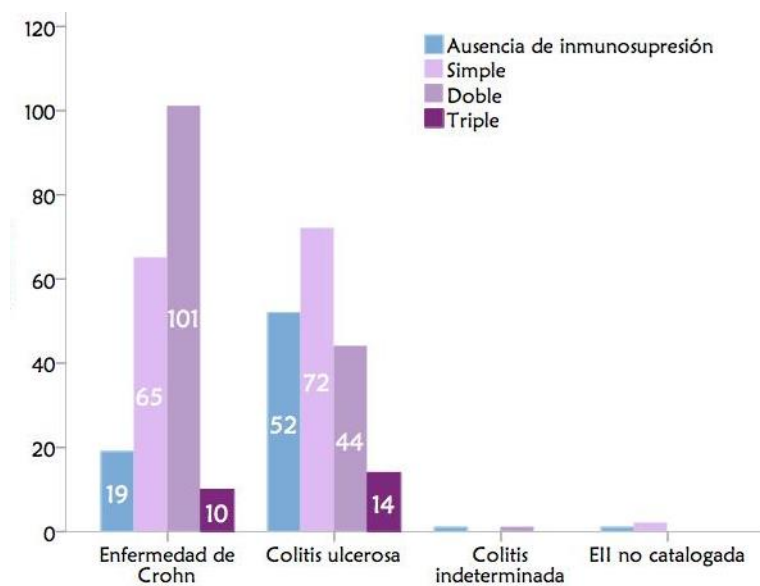


Gráfico 11: Tipo de terapia inmunosupresora en función del diagnóstico

5.3.3 DURACIÓN DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA

De manera global, la mediana de número de ciclos que recibió cada paciente de la muestra seleccionada fue de 3 (RI: 4), con una mediana de tiempo de exposición de 18 meses (rango 0-300 meses).

5.3.4 ANÁLISIS DE EXPOSICIÓN SIGNIFICATIVA

Entre los pacientes que recibieron inmunosupresión, se registró una exposición significativa en 110 (35.6%). La distribución del tipo de terapia en estos pacientes fue la siguiente: 32 recibieron tratamiento con un solo inmunosupresor (29.1%), 62 doble terapia (56.4%) y 16 triple terapia (14.5%). Por el contrario, entre los 199 pacientes en los que no se detectó una exposición significativa, 107 recibieron terapia simple (53.8%), 84 doble terapia (42.2%) y 8 triple terapia (4.0%).

5.4.- DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES EN LA MUESTRA SELECCIONADA

5.4.1 FRECUENCIA Y TIPOS DE INFECCIÓN

En el conjunto de la muestra 183 pacientes desarrollaron algún tipo de infección: 112 se consideraron significativas (61.2%) y 71 no lo fueron (39%). El espectro de complicaciones infecciosas es amplio, en la tabla 7 se detallan los episodios infecciosos diagnosticados. De manera global, se observó que las infecciones respiratorias (18.6%, IC95%: 14,7-22,5%) y las provocadas por virus (18.6%, IC95%: 14,7-22,5%) fueron las más frecuentes.

Tabla 7: Frecuencia de infecciones en la muestra seleccionada

	n	%	IC 95%
Infecciones respiratorias	71	18.6	14.7 - 22.5
Infecciones víricas	71	18.6	14.7- 22.5
Herpes simplex virus tipo 1 o 2	22	5.8	3.4 - 8.1
Virus varicela zóster	16	4.2	2.2 - 6.2
Citomegalovirus	8	2.1	0.7 - 3.5
Virus Epstein-Barr	4	1.0	0.0 - 2.1
Otros	21	21	3.2 - 7.8

	n	%	IC 95%
Infecciones dermatológicas			
Candidiasis mucocutánea	54	14.1	10.6 - 17.6
Infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos	14	3.7	1.8 - 5.5
Papiloma y condilomas	14	3.7	1.8 - 5.5
Infecciones del tracto urinario	29	7.6	4.9 - 10.2
Infecciones otorrinolaringológicas	21	5.5	3.2 - 7.8
Infecciones gastrointestinales	12	3.1	1.4 - 4.9
Colitis por Citomegalovirus	5	1.3	0.2 - 2.4
Infecciones tracto reproductor	9	2.4	0.1 - 3.9
Infecciones post-quirúrgicas	6	1.6	0.3 - 2.8
Sepsis	5	1.3	0.2 - 2.4
Infecciones por parásitos	4	1.0	0.0 - 2.1
Infecciones del sistema nervioso central	3	0.8	0.0 - 1.7
Artritis séptica	2	0.5	0.0 - 1.2
Infecciones por micobacterias	1	0.3	0.0 - 0.8

Como se refleja en el gráfico 12, de las 112 infecciones significativas, 28 fueron graves (25%, IC 95%: 17,0-33,0%), 32 recurrentes (28,6%, IC 95%: 20,2-36,9%) y 52 de gravedad moderada (46,4%, IC 95%: 37,2-55,7%). En la tabla 8 se detalla el tipo de complicaciones infecciosas diagnosticadas en los casos.

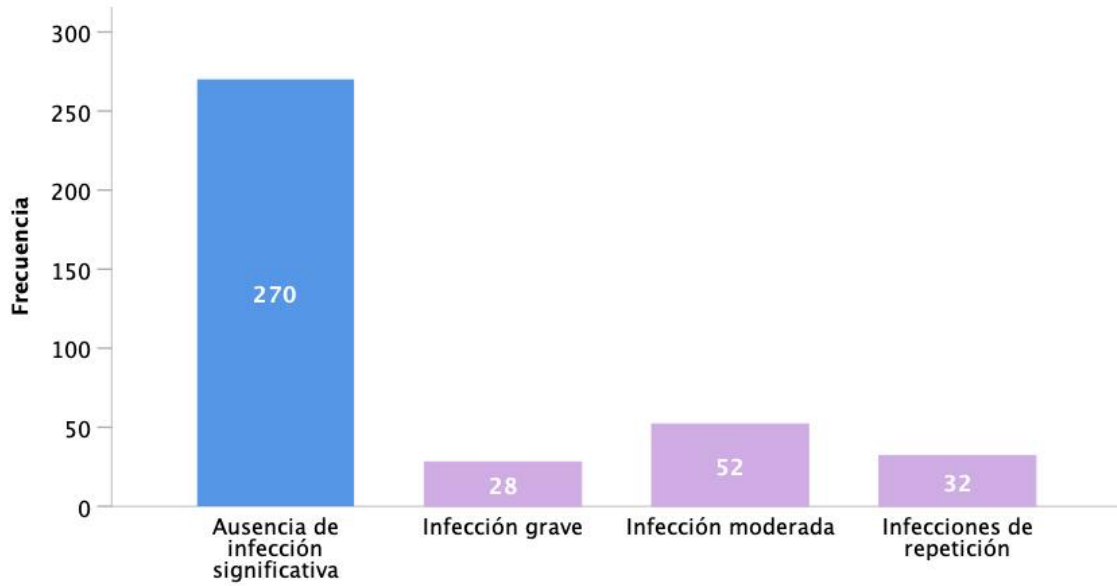


Gráfico 12: Distribución en la muestra del motivo de infección clínicamente significativa

Tabla 8: Frecuencia de infecciones en los casos

	n	%	IC 95%
Infecciones respiratorias	47	42.0	32.8 – 51.1
Infecciones víricas	52	46.4	37.2 - 55.6
Herpes simplex virus tipo 1 o 2	13	11.6	5.7 – 17.5
Virus varicela zóster	16	14.3	7.8 – 20.1
Citomegalovirus	7	6.3	1.8 – 10.7
Virus Epstein-Barr	4	3.6	0.1 - 7.0
Otros	21	18.8	11.5 – 26.0
Infecciones dermatológicas			
Candidiasis mucocutánea	27	24.1	16.7 – 32.0
Infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos	10	8.9	3.6 – 14.2
Papiloma y condilomas	5	4.5	0.6 – 8.2
Infecciones del tracto urinario	21	18.8	11.5 – 26.0

	n	%	IC 95%
Infecciones otorrinolaringológicas	15	13.4	7.0 – 19.7
Infecciones gastrointestinales	8	7.1	2.4 – 12.0
Colitis por Citomegalovirus	5	4.5	0.6 – 8.2
Infecciones tracto reproductor	6	5.4	1.2 – 9.5
Infecciones post-quirúrgicas	5	4.5	0.6 – 8.2
Sepsis	5	4.5	0.6 – 8.2
Infecciones por parásitos	2	1.8	0.0 – 4.2
Infecciones del sistema nervioso central	3	2.7	0.0 – 5.7
Artritis séptica	2	1.8	0.0 – 4.2
Infecciones por micobacterias	1	0.9	0.0 – 2.6

En la tabla 9 se muestra la distribución de las infecciones según la gravedad de las mismas. La mediana de infecciones entre los casos fue de 2 (RI: 3). Seis de los 112 pacientes incluidos en los casos fallecieron como causa de la infección (5.4%): 5 de ellos por infecciones graves y 1 caso como consecuencia de infecciones de repetición (infecciones del tracto urinario e infección de tejidos blandos).

Tabla 9: Distribución de las infecciones en relación a su gravedad

	Casos			Controles	Total
	Infecciones graves	Infecciones moderadas	Infecciones recurrentes	Ausencia de infecciones leves	
0 infecciones, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	201 (100)	201 (100)
1 infección, n (%)	16 (20.2)	28 (35.4)	0 (0.0)	35 (44.3)	79 (100)
2 infecciones, n (%)	2 (4.6)	11 (25.6)	12 (27.9)	18 (41.9)	43 (100)
3 infecciones, n (%)	4 (18.2)	3 (13.6)	6 (27.3)	9 (40.9)	22 (100)
4 infecciones, n (%)	3 (18.8)	4 (25.0)	6 (37.5)	3 (18.8)	16 (100)
≥ 5 infecciones, n (%)	3 (14.3)	6 (28.6)	8 (38.1)	4 (19.0)	21 (100)
Total, n (%)	28 (7.3)	52 (13.6)	32 (8.4)	270 (70.7)	382 (100)

Atendiendo a la necesidad de ingreso hospitalario por motivo de la infección, además de la totalidad de las graves, 6 pacientes con infecciones recurrentes (5.4%) fueron hospitalizados, mientras que ningún paciente con una infección moderada tuvo que ser ingresado. Por otro lado, entre los 183 pacientes que sufrieron algún tipo de infección, su aparición condicionó la retirada del tratamiento inmunosupresor en 20 de ellos (10,9%, IC 95%: 6,4-15,4) (Gráfico 13).



Gráfico 13: Retirada de tratamiento inmunosupresor por infección

5.5. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RELATIVAS A LA PRESENCIA DE INFECCIÓN

5.5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

De los 183 pacientes que presentaron algún tipo de infección, 101 eran mujeres (55,2%) y 82 hombres (44.8%), con una mediana de edad de 47 años (RI: 24). La mediana del índice de masa corporal en estos pacientes fue de 24.8 kg/m² (RI: 5.5). Al evaluar el estado nutricional, se obtuvo que 12 pacientes se encontraban en situación de desnutrición (6.6%) y 84 tenían obesidad o sobrepeso (45.9%). Por otro lado, 116 (63.4%) presentaban algún tipo de comorbilidad asociada.

En cuanto al diagnóstico, 97 pacientes sufrían enfermedad de Crohn, 83 colitis ulcerosa y 3 colitis indeterminada (53%, 45.5% y 1.6%, respectivamente), cuya duración mediana fue de 117 meses (RI: 123). El análisis la gravedad de la actividad inflamatoria, mostró que 13 pacientes con enfermedad de Crohn (20.6%), 24 con colitis ulcerosa (33.8%) y 1 con colitis indeterminada (50%), presentaban enfermedad activa en el momento del análisis.

5.5.2 GRAVEDAD DE LAS INFECCIONES

Al analizar el tipo de terapia responsable de la infección sobre el total de la muestra, se obtuvo que la terapia simple se asoció a la presencia de infecciones en 81 pacientes (44.3%, IC 95% 37.0-51.4%), la terapia combinada con dos fármacos en 22 (12%%, IC 95% 7.3-16.7%) y la triple terapia en 13 (7.1%, IC 95% 3.38-10.8%) ($p < 0.001$). Cuando este análisis se realizó en los pacientes con infección clínicamente significativa se obtuvieron los siguientes resultados: la terapia simple se asoció con este tipo de complicaciones en 55 pacientes (49.1%), con una OR de 17.29 (IC 95% 9.44-31.67); la terapia doble en 17 (15.2%), OR 27.79 (IC 95% 9.54-80.93); y la triple en 11 (9.8%), OR 44.95 (IC 95% 9.49 – 212.87), con un valor de p corregida igual a 0.003. En la tabla 10 se detalla la frecuencia del tipo de fármaco responsable en las infecciones clínicamente significativas

Tabla 10: Inmunosupresores responsables de las infecciones clínicamente significativas

Inmunosupresor(es) responsable(s)	n	%	IC 95%
Ninguno	29	25.9	17.8 – 34.0
Esteroides	19	17.0	10.0 – 24.0
Tiopurina	13	11.6	5.7 – 17.5
Metotrexate	1	0.9	0.0 – 2.6
Anti-TNF	21	18.8	11.5 – 26.0
Anticalcineurínico	1	0.9	0.0 – 2.6
Esteroides + tiopurina	4	3.6	0.1 – 7.0
Esteroides + anti-TNF	4	3.6	0.1 – 7.0
Tiopurina + anti-TNF	7	6.3	1.8– 10.7
Tiopurina + anticalcineurínico	1	0.9	0.0 – 2.6
Tiopurina + otro inmunosupresor	1	0.9	0.0 – 2.6
Esteroides + tiopurina + anti-TNF	11	9.8	4.3 – 15.3

Como se ha detallado en el apartado 3.d, en 110 pacientes se registró una exposición significativa a tratamiento inmunosupresor. De ellos, 81 presentaron infecciones significativas (73.6%). Por otro lado, 57 pacientes de la muestra desarrollaron algún tipo de infección, pero no se vieron expuestos de manera significativa a tratamiento inmunosupresor. En la tabla 11 se detallan las principales características de los pacientes con algún tipo de infección en función de la exposición significativa o no a tratamiento inmunosupresor.

Tabla 11: Características de pacientes con infección según hayan estado expuestos o no de manera significativa a tratamiento inmunosupresor

	Exposición significativa (n = 110)	Ausencia de exposición significativa (n = 57)	OR (IC95%)	p
Edad, mediana (RI)	44 (22)	50 (26)	-	0.18
Sexo, n (%)				
Mujer	57 (51.8)	35 (61.4)		
Hombre	53 (48.2)	22 (38.6)	1.48 (0.77-2.84)	0.31
Diagnóstico, n (%)				
ECrohn	64 (58.2)	29 (50.9)		
C.Ulcerosa	44 (40.0)	28 (49.1)	0.71 (0.37-1.36)	0.39
Colitis indeterminada	1 (0.9)	-		
EII no catalogada	1 (0.9)	-		
Actividad				
leve-moderada, n (%)	29 (26.4)	6 (10.5)	4.2 (1.60-11.16)	0.005
IMC kg/m², mediana (RI)	24.47 (5.6)	24.98 (6.0)		0.36
Categorías OMS, n (%)				
Desnutrición	5 (4.5)	3 (5.3)	0.73 (0.16-3.30)	1.000
Peso normal	57 (51.8)	25 (43.9)	-	
Sobrepeso	35 (31.8)	21 (36.8)	0.73 (0.36-1.50)	1.000
Obesidad	11 (10)	7 (12.3)	0.79 (0.29-2.17)	1.000
Comorbilidad, n (%)	65 (59.1)	40 (70.2)	0.61 (0.31-1.21)	0.22
Terapia combinada, n (%)	78 (70.9)	31 (54.4)	2.04 (1.05-3.97)	0.05

	Exposición significativa (n = 110)	Ausencia de exposición significativa (n = 57)	OR (IC95%)	p
Tipo de terapia				
Simple	32 (29.1)	26 (45.6)	-	
Doble	62 (56.4)	26 (45.6)	1.94 (0.97-3.87)	0.3
Triple	16 (14.5)	5 (8.8)	2.6 (0.84-8.05)	0.3
Infección significativa	81 (73.6)	21 (36.8)	4.79 (2-41-9.50)	< 0.001
Grave	19 (17.3)	2 (3.5)		
Moderada	40 (36.4)	13 (22.8)		
Recurrente	22 (20.0)	6 (10.5)		

5.5.3 ANÁLISIS SEGÚN EL TIPO DE INFECCIÓN

A continuación, se exponen los resultados de las principales variables demográficas, de diagnóstico y relativas al tratamiento inmunosupresor para los distintos tipos de infección (tablas 12 y 13).

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones respiratorias, junto a las víricas, fueron las más frecuentes (n=71). A su vez, este subgrupo de infecciones fue más frecuente en mujeres que en hombres (59.2%). El 66.2% de los pacientes con algún tipo de infección respiratoria tenía historia de tabaquismo.

En relación a la EII, el 50.7% de estos pacientes estaba diagnosticado de EC y el 49.3% de CU. Sobre el total de los pacientes, se pudo estimar la actividad en

61 de ellos y se obtuvo que 20, un 32.8%, tenían enfermedad activa. El 91,5% de los pacientes recibían algún tipo de tratamiento inmunosupresor en el momento del estudio. De ellos, 23 recibían terapia simple y 42 pacientes terapia combinada: 32.4% doble terapia y 59.2% triple terapia.

INFECCIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS

Durante el período de estudio, se diagnosticaron 21 infecciones otorrinolaringológicas, 12 de ellas en mujeres (57.1%). En este subgrupo, 76.2% (16 pacientes) fumaban de manera activa o eran exfumadores.

Los datos obtenidos sobre la EII mostraron que 11 pacientes tenían una EC diagnosticada y 10 una CU y de ellos, 2 tenían una infección activa en el momento del análisis. En cuanto a los datos del tratamiento, 19 recibieron algún tipo de inmunosupresor (90.5%). Al analizar el tipo de terapia, 5 pacientes recibieron terapia simple y 14 combinada, 23.8% y el 66.7% respectivamente.

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

29 pacientes, de ellos 20 mujeres (69%), sufrieron una infección del tracto urinario. En este subgrupo la mediana de edad fue de 52 años (RI 32). 19 pacientes estaban diagnosticados de EC y 10 de CU, 65.5% y 34.5% respectivamente. En relación al tratamiento, 24 habían recibido algún fármaco inmunosupresor (82.8%). En cuanto al tipo de terapia: 11 pacientes recibieron terapia simple y 13 combinada, 37.9% y 44.8% respectivamente.

INFECCIONES VÍRICAS

Como se ha mencionado antes, las infecciones víricas fueron uno de los dos tipos de infecciones más frecuentes. De los 71 pacientes afectados, 39 estaban diagnosticados de EC (54.9%), 31 de CU (43.7%) y 1 de colitis indeterminada

(1.4%). La actividad se pudo evaluar en 55 pacientes y se obtuvo que 17, el 30.9%, tenían actividad inflamatoria. El 94.4% de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento inmunosupresor, 15 de ellos como terapia simple (21.1%) y 52 en regímenes combinados (73.2%).

CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEAS

Las candidiasis mucocutáneas fueron las segundas en frecuencia, con 54 pacientes afectados. De nuevo, la afectación entre las mujeres fue superior en comparación a los hombres (68.5% vs. 31.5%).

De este subgrupo de pacientes, 29 tenían EC (53.7%), 24 CU (44.4%) y 1 colitis indeterminada (1.9%). La actividad se pudo cuantificar en 39 de ellos, y se observó que 8 pacientes (20.5%) presentaban enfermedad activa. De estos 54 pacientes, 52 recibieron tratamiento inmunosupresor (16 en terapia simple y 36 combinada).

INFECCIONES GASTROINTESTINALES

Sobre el total de la muestra, 12 pacientes padecieron algún tipo de infección gastrointestinal. Al contrario de lo que sucede en el resto de grupos, este tipo de infecciones fue más frecuente en hombres que en mujeres, 58.3% y 41.7% respectivamente. El porcentaje de pacientes con historia de tabaquismo fue igual que el de no fumadores, y el IMC fue ligeramente superior que en el resto de grupos (mediana de 26.51, RI 3.8).

En este subgrupo, 5 pacientes tenían diagnosticada una EC (41.7%) y 7 una CU (58.3%). Al evaluar los datos del tratamiento, se obtuvo que 11 de los 12 pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor, de ellos 3 como terapia simple (25%) y 8 en regímenes combinados (66,7%).

Tabla 12: Características clínicas y demográficas en los distintos tipos de infección

	Infecciones respiratorias (n = 71)	Infecciones ORL (n = 21)	Infecciones tracto urinario (n = 29)	Infecciones víricas (n = 71)	Candidiasis mucocutáneas (n = 54)	Infecciones gastrointestinales (n = 12)
Sexo, n (%)						
Mujer	42 (59.2)	12 (57.1)	20 (69.0)	38 (53.5)	37 (68.5)	5 (41.7)
Hombre	29 (40.8)	9 (42.9)	9 (31.0)	33 (46.5)	17 (31.5)	7 (58.3)
Edad, mediana (RI)	48 (26)	42 (20)	52 (32)	44 (21)	40 (24)	43.5 (19.0)
Consumo de tabaco, n (%)						
Nunca	24 (33.8)	5 (23.8%)	11 (40.7)	22 (31.9)	22 (41.5)	6 (50.0)
Si, previo	36 (50.7)	7 (33.3%)	11 (40.7)	28 (40.6)	21 (39.6)	2 (16.7)
Si, actual	11 (15.5)	9 (42.9%)	5 (18.5)	19 (26.4)	10 (18.9)	4 (33.3)
IMC (Kg/m2) mediana (RI)	24.34 (7.1)	22.49 (8.7)	25.85 (4.0)	24.97 (6.2)	24.40 (5.8)	26.51 (3.8)
Obesidad o sobrepeso, n (%)	31 (45.6)	9 (42.9)	14 (48.3)	30 (42.9)	24 (44.4)	8 (66.7)
Desnutrición, n (%)	2 (2.8)	1 (4.8)	1 (3.4)	3 (4.2)	0 (0)	2 (16.7)
Presencia de comorbilidad, n (%)	44 (62.0)	14 (66.7)	18 (62.1)	42 (59.2)	34 (63.0)	9 (75.0)

Tabla 13: Características relativas al diagnóstico y a la terapia inmunosupresora en los distintos tipos de infección

	Infeccio- nes respirato- rias (n = 71)	Infeccio- nes ORL (n = 21)	Infeccio- nes tracto urinario (n = 29)	Infeccio- nes víricas (n = 71)	Candidia- sis muco- cutáneas (n = 54)	Infeccio- nes gastro- intestina- les (n = 12)
Diagnóstico, n (%)						
EC	36 (50.7)	11 (52.4)	19 (65.5)	39 (54.9)	29 (53.7)	5 (41.7)
CU	35 (49.3)	10 (47.6)	10 (34.5)	31 (43.7)	24 (44.4)	7 (58.3)
C.no clasificada	-	-	-	1 (1.4)	1 (1.9)	-
Duración de la EII en meses, mediana (RI)	134 (118)	91 (104)	95 (174)	113 (117)	81 (93)	60 (113)
Actividad, n (%)	20 (32.8)	3 (23.1)	5 (20.0)	17 (34.0)	8 (2.4%)	4 (50.0)
Inmunosupre- sión n (%)	65 (91.5)	19 (90.5)	24 (82.8)	67 (94.4)	52 (96.3)	11 (91.7)
Tipo terapia, n (%)						
Simple	23 (32.4)	5 (23.8)	11 (37.9)	15 (21.1)	16 (29.6)	3 (25.0)
Doble	33 (46.5)	11 (52.4)	11 (37.9)	41 (57.7)	28 (51.9)	3 (25.0)
Triple	9 (12.7)	3 (14.3)	2 (6.9)	11 (15.5)	8 (14.8)	5 (41.7)

5.6 ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE INFECCIONES SIGNIFICATIVAS

5.6.1 COMPARACIÓN ENTRE CASOS Y CONTROLES

5.6.1.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

El análisis de las principales variables demográficas y de diagnóstico fue similar entre los casos y los controles, como se detalla en la tabla 14. Sobre el total de la muestra, 57 pacientes tenían 65 años o más y 19 de ellos padecieron una infección significativa. Al analizar el riesgo en función de la edad en este subgrupo de pacientes, tampoco se obtuvo un resultado estadísticamente significativo (OR 1.02, IC 95% 0.94-1.11).

Al comparar ambos grupos, el IMC fue ligeramente superior en los casos que en los controles, 25.3 kg/m² (RI: 5.5) y 24.4 kg/m² (RI 4.7) respectivamente, (OR 1.07, IC 95%: 1.01-1.13) (Gráfico 14). En el gráfico 15 se muestra además la distribución del IMC según las categorías de la OMS en los casos y en los controles, que no varió en ningún caso (como se detalla en la tabla 14). El análisis conjunto de los pacientes con obesidad o sobrepeso, tampoco mostró diferencias entre ambos grupos (OR 1.41, IC 95% 0.90-2.20). Al excluir a los pacientes con desnutrición según el IMC, se obtuvo una asociación lineal positiva entre el IMC y el riesgo de infección, con OR 1.07 (IC 95%: 1.01-1.13).

Tabla 14: Características demográficas y clínicas de los casos y los controles

	Casos (n = 112)	Controles (n = 270)	OR (IC 95%)	p
Edad, mediana (RI)	47.5 (23)	44 (22)	1.01 (1.00-1.03)	.093
Sexo, n (%)				
Mujer	54 (48.2)	141 (52.2)	-	
Hombre	58 (51.8)	129 (47.8)	1.17 (0.76-1.83)	.548

	Casos (n = 112)	Controles (n = 270)	OR (IC 95%)	p
Consumo de tabaco, n (%)				
Nunca	42 (38.5)	113 (42.8)	-	
Si, previo	42 (38.5)	104 (39.4)	1.09 (0.66-1.80)	.747
Si, actual	25 (22.9)	47 (17.8)	1.43 (0.79-2.61)	.482
Índice de masa corporal, kg/m² (RI)	25.3 (5.5)	24.4 (4.7)	1.07 (1.01-1.13)	.015
Clasificación OMS, n (%)				
Desnutrición	7 (6.3)	8 (3)	2.18 (0.77-6.17)	.610
Peso normal	49 (45.8)	137 (54.7)	-	-
Sobrepeso	43 (40.2)	98 (38.6)	1.25 (0.77-2.02)	.610
Obesidad I	10 (9.3)	14 (5.5)	2.03 (0.85-4.86)	.610
Obesidad II	3 (2.8)	2 (0.8)	4.26 (0.69-26.23)	.610
Obesidad III	2 (1.9)	1 (0.4)	5.67 (0.50-63.96)	.610
Comorbilidades, n (%)				
Diabetes mellitus	10 (8.9)	14 (5.2)	1.79 (0.77-4.17)	.254
EPOC	13 (11.6)	10 (3.7)	3.41 (1.45-8.04)	.007
Cardiopatía	6 (5.4)	9 (3.3)	1.64 (0.57-4.73)	.389
Enfermedad renal crónica	8 (7.1)	4 (1.5)	5.12 (1.51-17.35)	.007
Hepatopatía crónica	8 (7.1)	6 (2.2)	3.39 (1.15-9.99)	.032
Desnutrición clínica	5 (4.5)	2 (0.7)	6.26 (1.20-32.77)	.025
Infección VIH	1 (0.9)	3 (1.1)	0.80 (0.08-7.79)	1.000
Neoplasia	6 (5.4)	12 (4.4)	1.22 (0.45-3.33)	.906
Linfoma o leucemia	1 (0.9)	1 (0.4)	2.42 (0.15-39.09)	.501
Neutropenia	2 (1.8)	6 (2.2)	0.80 (0.16-4.03)	1.000

	Casos (n = 112)	Controles (n = 270)	OR (IC 95%)	p
Linfopenia	1 (0.9)	5 (1.9)	0.48 (0.06-4.13)	.676
Otras comorbilidades	39 (34.8)	62 (23)	1.79 (1.11-2.90)	.024
Comorbilidades, media (DE)	0.56 (0.98)	0.29 (0.62)	1.55 (1.17-2.06)	.002

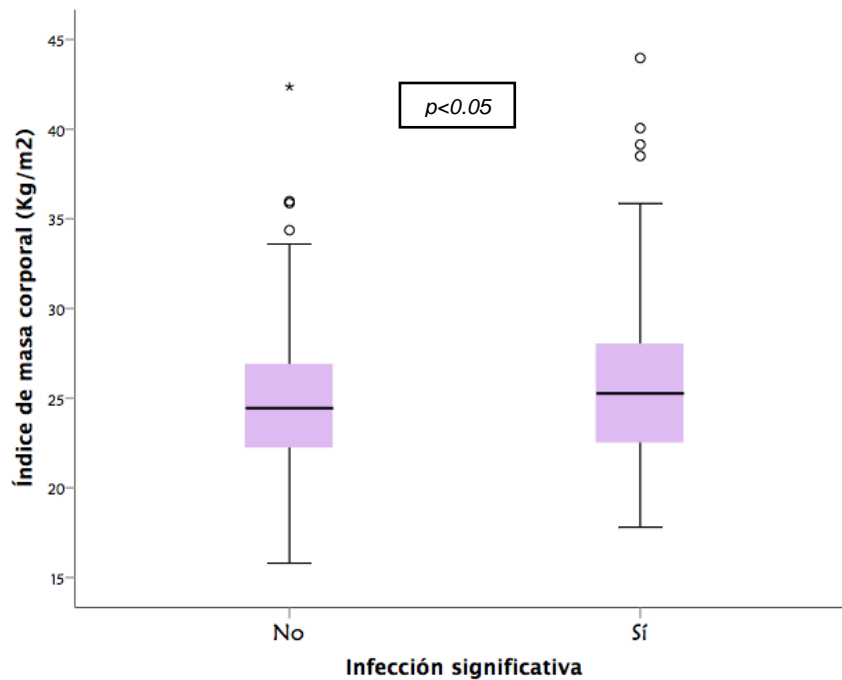


Gráfico 14: Índice de masa corporal en casos y controles

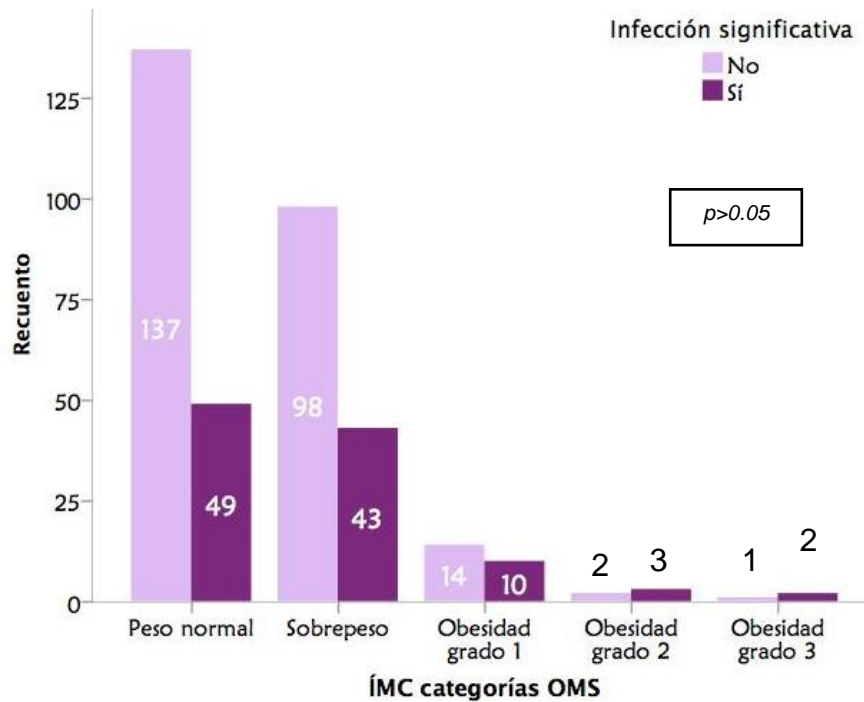


Gráfico 15: Distribución del índice de masa corporal según las categorías de la OMS en casos y controles

Al estudiar la presencia de patologías asociadas en ambos grupos, se evidenció que en 73 casos (65.2%) y en 143 controles (53.0%) existía al menos una comorbilidad asociada (OR: 1.66, IC 95%: 1.05-2.62). En la tabla 14 se puede observar la distribución de frecuencias para las distintas comorbididades. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (OR 3.41, IC 95%: 1.45-8.04), la enfermedad renal crónica (OR 5.12, IC 95%: 1.51-17.35) y la hepatopatía crónica (OR 3.39, IC 95%: 1.15-9.99) fueron más frecuentes en los casos que en los controles, mientras que el resto de comorbididades siguieron una distribución homogénea entre ambos grupos. En el gráfico 16 se muestra la distribución de la comorbilidad entre los casos y los controles.

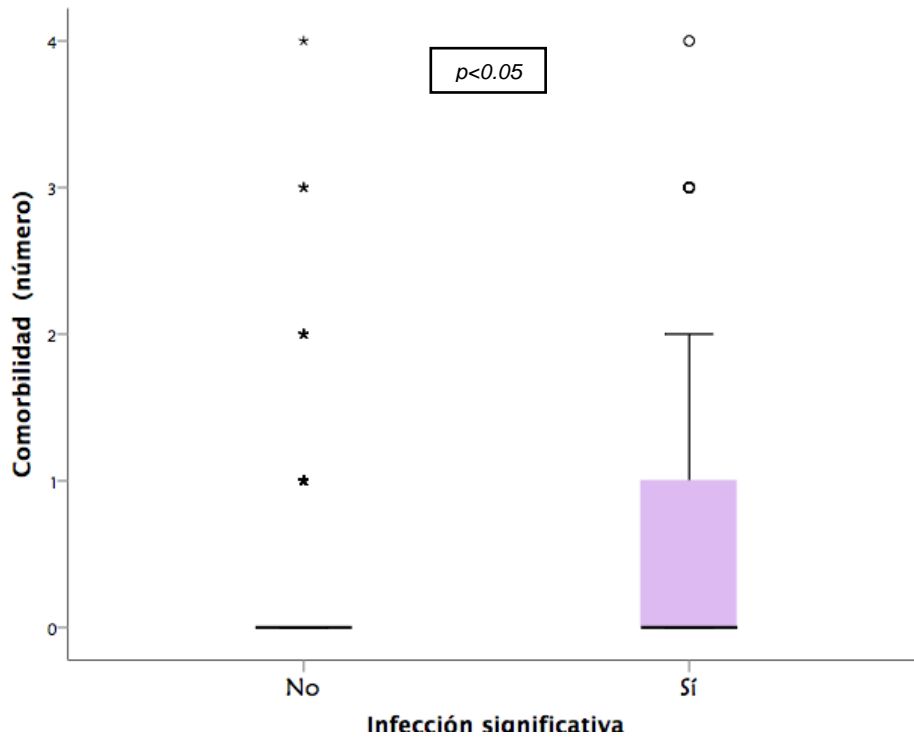


Gráfico 16: Presencia de comorbilidad en los casos y los controles

5.6.1.2 VARIABLES RELATIVAS AL DIAGNÓSTICO

Entre los pacientes con algún tipo de infección significativa, 61 estaban diagnosticados de enfermedad de Crohn (54.5%), 48 de colitis ulcerosa (42.9%) y 3 de colitis indeterminada (2.7%). Por otro lado, entre los controles, 134 pacientes sufrían EC (49.6%), 134 CU (49.6%) y 2 colitis indeterminada (0.7%).

Al comparar la mediana de edad al diagnóstico y la extensión de la enfermedad entre los casos y los controles, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico en los pacientes evaluados fue de 116 meses (rango intercuartílico, RI: 118 meses) para los casos y de 93 meses (RI: 140 meses) para los controles y la enfermedad perianal fue más frecuente en los casos que en los controles, 31.3% (IC95%: 22,7-39,8%) y 19.6% (IC95%:14,9-24,4) respectivamente (OR 1.86, IC 95%: 1.13-3.07), como se refleja en la tabla 15.

Así mismo, se analizó la frecuencia y tipo intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo en cada grupo. El antecedente de cirugía (OR 1.72, IC 95%: 1.06 – 2.80) y el número de intervenciones (OR 1.28, IC 95%: 1.05 – 1.57), se asociaron a mayor riesgo de infecciones. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en relación al tipo de cirugía practicada (tabla 15).

En cuanto al análisis de la actividad inflamatoria, entre los 112 pacientes con infección significativa, se pudo calcular la gravedad de enfermedad en 83 (74.1%). De ellos, 54 se encontraban en remisión y 29 presentaban enfermedad activa (65.1% y 34.9%, respectivamente). Entre los pacientes con infección significativa, la distribución de la actividad inflamatoria no varió con la edad (OR 1.13, IC 95% 0.45-2.82), con la presencia de comorbilidades (OR 0.8, IC 95% 0.30-2.10) ni con el tipo de EII (OR 0.8, IC 95% 0.30-2.10).

Al diferenciar según el tipo de EII, de los 61 pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn que formaban parte de los casos, se calculó la mediana de actividad determinada según el índice de Harvey en 37 de ellos, que fue de 2 puntos (RI: 4). Por otra parte, la información relativa al índice de actividad en los casos con colitis ulcerosa se calculó en 43 pacientes, con una mediana de actividad según el índice de Mayo parcial de 1 punto (RI: 4).

El análisis comparativo de la actividad inflamatoria según el diagnóstico entre los casos y los controles mostró que, de los pacientes con enfermedad de Crohn, la frecuencia de enfermedad activa fue de un 24.3% en los casos y de un 4.1% en los controles (OR 7.52, IC 95%: 2.34-24.19). En el caso de la colitis ulcerosa, un 44.2% de los casos y un 12.1% de los controles presentaban actividad inflamatoria en el momento del análisis (OR 5.75, IC 95%:2.56-12.91).

Tabla 15: Características de diagnóstico en casos y controles

	Casos (n = 112)	Controjes (n = 270)	OR (IC 95%)	p
Diagnóstico, n (%)				
Enfermedad de Crohn	61 (54.5)	134 (49.6)	-	.183
Colitis ulcerosa	48 (42.9)	134 (49.6)		
Colitis no clasificada	3 (2.7)	2 (0.7)		
Edad al diagnóstico en años, mediana (RI)	34 (25)	31 (20)	1.01 (0.99-1.02)	.238
Enfermedad de Crohn, n (%)				
A1	0 (0)	1 (0.7)		
A2	23 (37.7)	62 (46.3)	-	.404
A3	38 (62.3)	71 (53.0)		

	Casos (n = 112)	Controjes (n = 270)	OR (IC 95%)	p
L1	16 (26.2)	45 (33.6)		.358
L2	6 (9.8)	13 (9.7)		
L3	30 (49.2)	64 (47.8)	-	
L1+4	5 (8.2)	3 (2.2)		
L2+4	0 (0)	0 (0)		
L3+4	4 (6.6)	9 (6.7)		
B1	31 (50.8)	74 (55.2)		
B2	15 (24.6)	37 (27.6)	-	
B3	15 (24.6)	23 (17.2)		
Colitis ulcerosa, n (%)				
Proctitis	6 (12.5)	18 (13.4)		.558
Colitis izquierda	14 (29.2)	46 (34.3)	1.15 (0.72-1.85)	
Colitis extensa	28 (58.3)	70 (52.2)		
Enfermedad perianal, n (%)	35 (31.3)	53 (19.6)	1.86 (1.13-3.07)	.020
Duración de la enfermedad en meses, mediana (RI)	116 (118)	93 (140)	1.00 (0.99-1.00)	.377
Enfermedad activa, n (%)				
Enfermedad de Crohn	9 (24.3)	5 (4.1)	7.52 (2.34-24.19)	.001
Colitis ulcerosa	19 (44.2)	15 (12.1)	5.75 (2.56-12.91)	.001
Colitis no clasificada	1 (50.0)	1 (100)	0.5 (0.01-19.56)	1.000
Índices de actividad, mediana (RI)*				
Índice de Harvey	2 (4)	0 (1)		
Índice de mayo parcial				

	Casos (n = 112)	Controjes (n = 270)	OR (IC 95%)	p
	0 (1)	0 (1)		
Número de cirugías, media (DE)	0.68 (1.35)	0.37 (0.88)		
mediana (RI)	0 (1)	0 (0)	1.28 (1.05-1.58)	.014
Tipo de cirugía, n (%)				
Ninguna	74 (66.1)	209 (77.0)	-	-
Abdominal	24 (21.4)	37 (13.7)	1.83 (1.03-3.26)	.056
Perianal	10 (8.9)	14 (5.2)	2.00 (0.86-4.74)	.162
Ambas	4 (3.6)	10 (3.7)	1.13 (0.34-3.71)	1.000

5.6.1.3 VARIABLES RELATIVAS AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

De los 309 pacientes de la muestra que habían recibido tratamiento inmunosupresor, 102 fueron casos y 207 controles. En cuanto a la distribución del tipo de terapia entre ambos grupos, no se comprobaron diferencias en la terapia simple, mientras que las pautas combinadas (tanto dobles como triples) fueron superiores en los casos en comparación a los controles (tabla 16). En los gráficos 17 y 18 se refleja la distribución del tipo de terapia entre los casos y los controles.

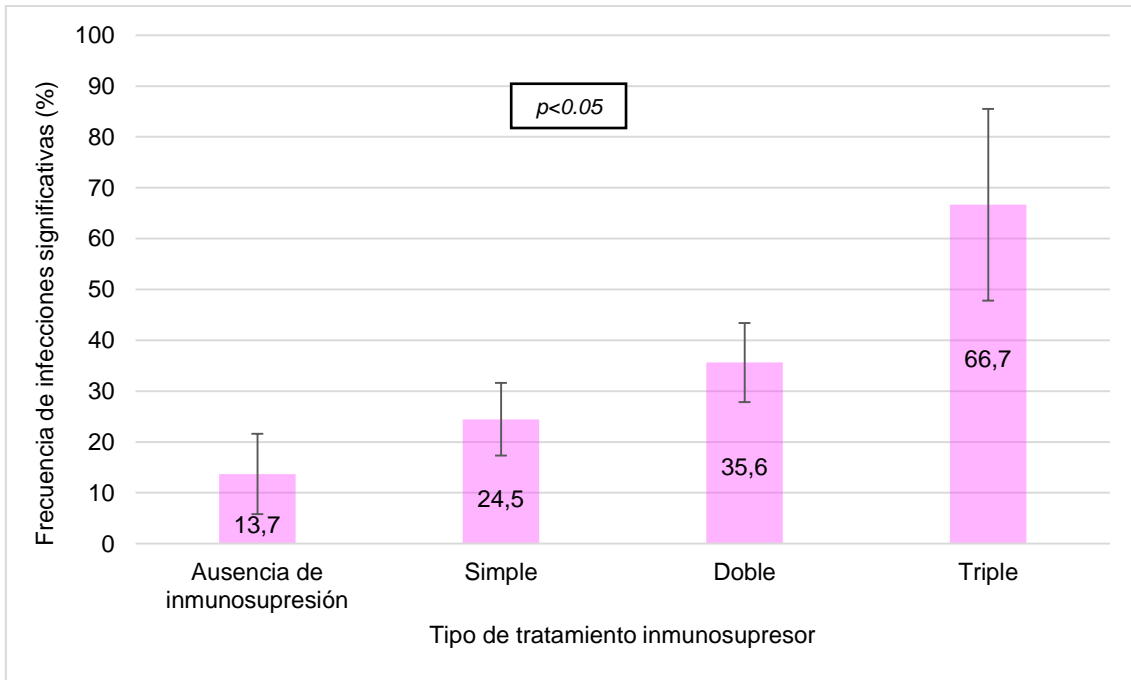


Gráfico 17: Frecuencia de infecciones significativas según la intensidad del tratamiento inmunosupresor

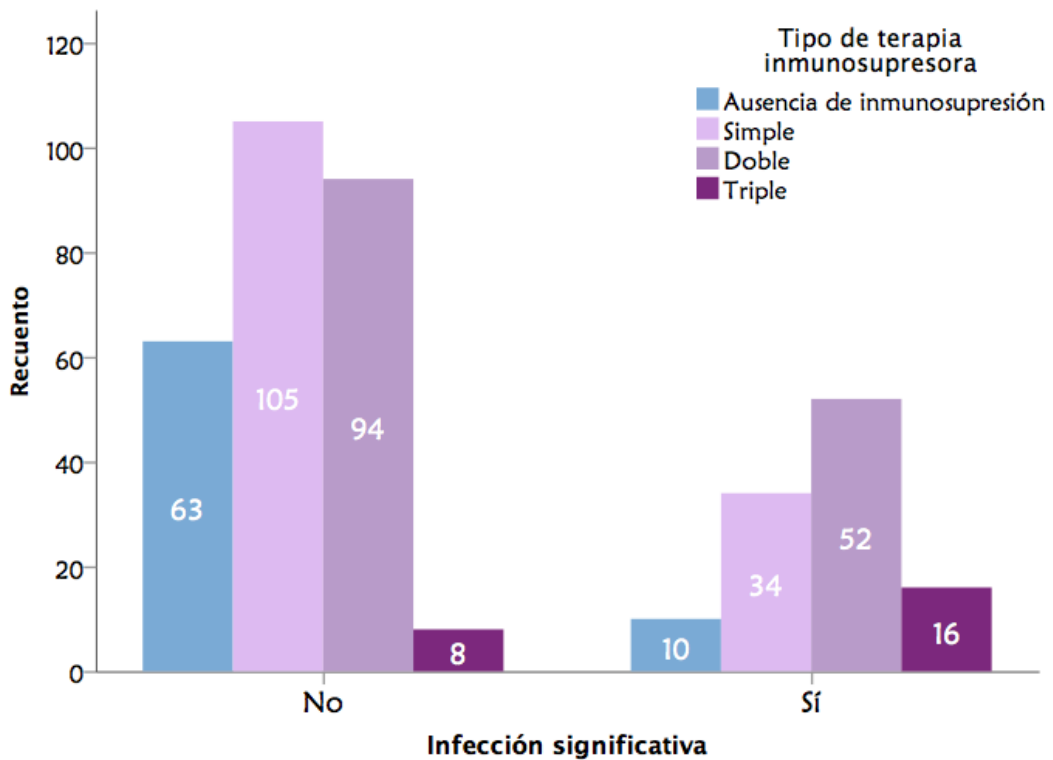


Gráfico 18: Distribución del tipo de terapia en casos y controles

En el gráfico 19 se detalla la clase de fármaco utilizada en los casos y en los controles. Al analizar el tipo de fármaco empleado en cada grupo, se observó que, salvo los fármacos anticalcineurínicos, tanto los esteroides (OR 2.82, IC 95%: 1.54-5.15), como los fármacos tiopurínicos (OR 2.25, IC 95%: 1.42-3.56), el metotrexate (OR: 2.83, IC 95%: 1.32-6.08) y los fármacos anti-TNF (OR: 2.52, IC 95%: 1.61-3.96) se emplearon con mayor frecuencia en los casos en relación a los controles (tabla 16) .

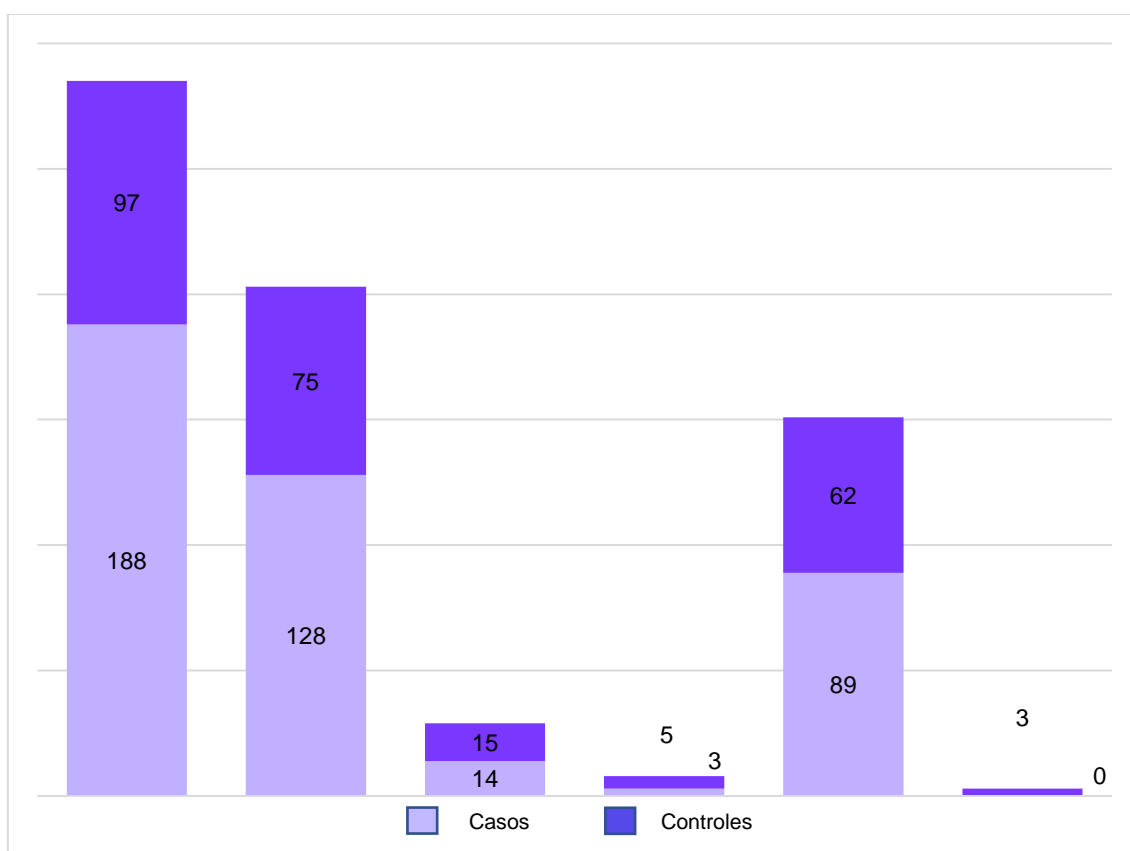


Gráfico 19: Clase de fármaco empleado en casos y controles

Por otro lado, en el análisis se identificó que, tanto el número de ciclos, como la duración del tratamiento fueron superiores en los casos respecto a los controles [(OR: 1.26, IC 95%: 1.15-1.37) y (OR 1.01, IC 95%: 1.00-1.01), respectivamente] (tabla 16).

Al evaluar la presencia de exposición significativa en los casos, este porcentaje aumentó de un 65.9% (sobre el total de infecciones diagnosticadas en la muestra) a un 79.4% ($p < 0.001$). En este caso, 25 pacientes (30.9%) habían sido tratados con un único fármaco inmunosupresor, 42 (51.9%) con dos y 14 de ellos (17.3%) recibieron triple terapia. En la tabla 15 se puede observar el tipo de terapia empleada en ambos grupos cuando existió exposición significativa al tratamiento inmunosupresor.

Tabla 16: Características del tratamiento inmunosupresor (IS) en casos y controles

	Casos (n = 112)	Controles (n = 270)	OR (95%CI)	p
Exposición a IS, n (%)				
Corticoides	97 (86.6)	188 (69.6)	2.82 (1.54-5.15)	.001
Fármacos tiopurínicos	75 (67.0)	128 (47.4)	2.25 (1.42-3.56)	.001
Metotrexate	15 (13.4)	14 (5.2)	2.83 (1.32-6.08)	.011
Inhibidores de la calcineurina	5 (4.5)	3 (1.1)	4.16 (0.98-17.71)	.051
Anti-TNF	62 (55.4)	89 (33.0)	2.52 (1.61-3.96)	.001
Número de fármacos IS, n (%)				
Ninguno	10 (8.9)	63 (23.3)	-	-
Uno	34 (30.4)	105 (38.9)	2.04 (0.94-4.41)	.097
Dos	52 (46.4)	94 (34.8)	3.49 (1.65-7.37)	.001
Tres	16 (14.3)	8 (3.0)	12.60 (4.28-37.09)	.001
Número de ciclos,				
mediana (RI)	4 (4)	2 (3)	1.26 (1.15-1.37)	.001
Duración del tratamiento				
en meses,				
mediana (RI)	36 (63)	10 (41)	1.01 (1.00-1.01)	.003

	Casos (n = 112)	Controles (n = 270)	OR (95%CI)	p
Exposición significativa a IS,				
n (%)				
Ninguna	29 (25.9)	237 (87.8)	-	
Terapia simple	55 (49.1)	26 (9.6)	17.28 (9.44–31.66)	.001
Corticoides	19 (17.0)	5 (1.9)		
Fármacos tiopurínicos	13 (11.6)	12 (4.4)		
Metotrexate	1 (0.9)	0 (0.0)		
Inhibidores de la calcineurina	1 (0.9)	0 (0.0)		
Anti-TNF	21 (18.8)	9 (3.3)		
Combinación de dos fármacos	17 (15.2)	5 (1.9)	27.79 (9.54-54.80)	.001
Corticoides + tiopurínicos	4 (3.6)	1 (0.4)		
Corticoides + Inhibidores de la calcineurina	0 (0.0)	1 (0.4)		
Corticoides + Anti-TNF	4 (3.6)	0 (0.0)		
Tiopurínicos + Anti-TNF	7 (6.3)	1 (0.4)		
Tiopurínicos + Inhibidores de la calcineurina	1 (0.9)	0 (0.0)		
Tiopurínicos + Otro IS	1 (0.9)	0 (0.0)		
Metotrexate + Anti-TNF	0 (0.0)	2 (0.7)		
Combinación de tres fármacos	11 (9.8)	2 (0.7)	44.95 (9.49-212.87)	.001
Corticoides + tiopurínicos + Anti-TNF	11 (9.8)	2 (0.7)		

5.6.2 ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO SEGÚN EL TIPO DE INFECCIÓN

A continuación, se detalla el análisis de los factores de riesgo llevado a cabo para los distintos tipos de infección (tablas 17, 18 y 19)

Infecciones respiratorias

Al evaluar el efecto de las variables demográficas y de diagnóstico, tan sólo la presencia de comorbilidades (OR: 1.34, IC 95%: 1.043-1.722) y la actividad inflamatoria (OR 3.90, IC 95% 2.026-7.51), determinaron mayor riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas. En el análisis de las variables relacionadas con el tratamiento inmunosupresor, se obtuvo que la exposición a este tipo de terapias (OR: 2.97, IC 95%: 1.235-7.164), el tiempo de exposición (OR: 1.01, IC 95%: 1.003-1.013) y el tipo de terapia (OR: 1.75, IC 95%: 1.270-2.420), se asociaban a un incremento del riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas.

Infecciones otorrinolaringológicas

En el análisis bivalente, la historia de tabaquismo (OR: 2.14, IC 95%: 1.18-3.86) y el tipo de terapia (OR: 1.84, IC 95%: 1.06-3.18) se asociaron a un incremento en el riesgo para la presencia de este subgrupo de infecciones. No se obtuvo una asociación significativa con el resto de variables evaluadas.

Infecciones del tracto urinario

En el análisis bivalente se observó una tendencia al incremento del riesgo en relación al sexo (OR 0.44; IC 95%: 0.20-1.00), pero no se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas con ninguna de las variables analizadas.

Infecciones víricas

El estudio analítico determinó que el tabaquismo (OR: 1.47, IC 95%: 1.04-2.08), la actividad inflamatoria (OR 3.29, IC 95%:1.673-6.488), el tratamiento inmunosupresor (OR: 4,77, IC 95%: 1.68-13.56), el número de ciclos recibidos (OR: 1.21, IC 95%: 1.11-1.32) y el tipo de terapia (OR: 2.66, IC 95%: 1.86-3.82), se asociaban a un mayor riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones.

Candidiasis mucocutáneas

En el análisis bivariante se obtuvo que la desnutrición (OR: 3.25, IC 95%: 1.06-9.89), el tratamiento inmunosupresor (OR: 7.18, IC 95%: 1.71-30.21), el número de ciclos recibidos (OR: 1.11, IC 95%: 1.03-1.20) y el tipo de terapia (OR: 2.23, IC 95%: 1.53-3.26), se asociaron a un incremento en el riesgo.

Infecciones gastrointestinales

Al evaluar los factores de riesgo, el análisis bivariante mostró que la desnutrición (OR: 9.94, IC 95%: 2.38-41.46), la actividad inflamatoria (OR 6.02, IC 95% 1.455-24.928) y el tipo de terapia (OR: 2.97, IC 95%:1.35-6.51) se relacionan con de manera significativa con la aparición de este tipo de infecciones.

Tabla 17: Resultados análisis bivalente para las variables demográficas en los distintos tipos de infección

	Infecciones respiratorias (n = 71)	Infecciones ORL (n = 21)	Infecciones tracto urinario (n = 29)	Infecciones víricas (n = 71)	Candidiasis mucocutáneas (n = 54)	Infecciones gastro-intestinales (n = 12)
Edad (años)	[1.02 (0.999-1.032), p=0.70]	[0.98 (0.956-1.014), p=0.30]	[1.01 (0.989-1.036), p=0.30]	[1.00 (0.986-1.018), p=0.83]	[1.00 (0.969-1.007), p=0.20]	[1.01 (0.972-1.044), p=0.69]
Sexo	[0.70 (0.396-1.128), p=0.13]	[0.77 (0.317-1.875), p=0.57]	[0.44 (0.196-0.998), p=0.05]	[0.88 (0.528-1.484), p=0.64]	[0.43 (0.231-0.789), p=0.007]	[1.48 (0.461-4.741), p=0.51]
Tabaco	[1.10 (0.773-1.537), p=0.62]	[2.14 (1.184-3.857), p=0.01]	[1.00 (0.593-1.689), p=0.99]	[1.47 (1.041-2.076), p=0.03]	[0.99 (0.672-1.464), p=0.97]	[1.11 (0.518-2.368), p=0.79]

Tabla 18: Resultados análisis bivalente para las variables clínicas en los distintos tipos de infección

	Infecciones respiratorias (n = 71)	Infecciones ORL (n = 21)	Infecciones tracto urinario (n = 29)	Infecciones víricas (n = 71)	Candidiasis mucocutáneas (n = 54)	Infecciones gastro-intestinales (n = 12)
Índice de masa corporal (Kg/m²)	[1.03 (0.972-1.100), p=0.29]	[1.02 (0.924-1.136), p=0.65]	[0.99 (0.905-1.093), p=0.91]	[0.99 (0.931-1.058), p=0.81]	[1.00 (0.929-1.070), p=0.94]	[1.15 (0.422-3.111), p=0.80]
Obesidad o Sobrepeso	[1.00 (0.557-1.601), p=0.05]	[1.15 (0.533-2.487), p=0.72]	[0.90 (0.502-1.602), p=0.71]	[0.82 (0.487-1.392), p=0.47]	[0.90 (0.502-1.602), p=0.71]	[2.34 (0.692-7.909), p=0.16]
Desnutrición (clínica o ÍMC)	[1.63 (0.503-5.270), p=0.42]	[2.82 (0.593-13.392), p=0.19]	[1.94 (0.416-9.032), p=0.40]	[1.01 (0.302-4.002), p=0.87]	[3.25 (1.064-9.894), p=0.04]	[9.94 (2.385-41.457), p=0.002]
Presencia de comorbilidad	[1.34 (1.043-1.722), p=0.02]	[1.17 (0.764-1.787), p=0.47]	[1.35 (0.962-1.903), p=0.08]	[1.05 (0.803-1.375), p=0.72]	[1.08 (0.805-1.453), p=0.60]	[1.48 (0.922-2.377), p=1.04]

Tabla 19: Resultados análisis bivalente para las variables relativas a la gravedad de la enfermedad y tratamiento inmunosupresor (IS) en los distintos tipos de infección

	Infecciones respiratorias (n = 71)	Infecciones ORL (n = 21)	Infecciones tracto urinario (n = 29)	Infecciones víricas (n = 71)	Candidiasis mucocutáneas (n = 54)	Infecciones gastro-intestinales (n = 12)
Actividad	[3.90 (2.026-7.51), p < 0.001]	[1.73 (0.459-6.520), p=0.425]	[1.45 (0.518-4.061), p=0.558]	[3.29 (1.673-6.488), p < 0.001]	[1.54 (0.661-3.569), p=0.315]	[6.02 (1.455-24.928), p=0.020]
Inmuno-supresión	[2.97 (1.235-7.164), p=0.015]	[2.33 (0.529-10.217), p=0.26]	[1.15 (0.422-3.111), p=0.80]	[4.77 (1.682-13.562), p=0.003]	[7.18 (1.708-30.212), p=0.007]	[2.66 (0.338-20.920), p=0.35]
Número de ciclos de IS	[1.07 (1.000-1.134), p=0.05]	[1.03 (0.943-1.113), p=0.56]	[1.05 (0.983-1.117), p=0.15]	[1.21 (1.112-1.316), p< 0.001]	[1.11 (1.029-1.200), p=0.007]	[1.05 (0.972-1.130), p=0.22]
Tiempo de exposición a IS (meses)	[1.01 (1.003-1.013), p=0.002]	[1.00 (0.994-1.012), p=0.50]	[1.00 (0.990-1.0008), p=0.76]	[1.01 (1.000-1.010), p=0.073]	[0.11 (0.999-1.010), p=0.111]	[1.00 (0.990-1.013), p=0.79]
Tipo de terapia	[1.75 (1.270-2.420), p=0.001]	[1.84 (1.059-3.180), p=0.03]	[1.04 (0.668-1.628), p=0.85]	[2.66 (1.859-3.818), p< 0.001]	[2.23 (1.527-3.261), p< 0.001]	[2.97 (1.353-6.515), p=0.007]

5.6.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de infección significativa, se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariante las variables consideradas de interés tras el estudio bivariante.

Se concluyó que la actividad inflamatoria (OR: 1.50, IC 95%: 1.27-1.78), el índice de masa corporal (OR: 1.07, IC 95%: 1.01-1.13), la presencia de comorbilidades (OR: 1.39, IC 95%: 1.01-1.92), y la intensidad de la terapia inmunosupresora, se asocian de manera independiente a mayor riesgo para la presencia de infecciones. El uso de tratamientos con un solo fármaco inmunosupresor no se asoció a mayor riesgo (OR: 1.33, IC 95%: 0.57-3.06), sin embargo, el riesgo se incrementa de manera exponencial con el tratamiento secuencial: doble terapia: OR: 2.44 (IC 95%: 1.10-5.43) y triple terapia: OR: 4.58 (IC 95%: 1.35-15.54) (tabla 20).

Tabla 20: Análisis de regresión logística multivariante

	Odds Ratio	IC 95%	p
Índice de actividad	1.50	1.27 - 1.78	.001
Tipo de terapia inmunosupresora			
Terapia simple	1.33	0.57 - 3.06	.509
Terapia combinada			
- Dos fármacos	2.44	1.10 - 5.43	.029
- Tres fármacos	4.58	1.35 - 15.54	.015
Índice de masa corporal (kg/m²)	1.07	1.01 - 1.13	.031
Comorbilidad (n)	1.39	1.01 - 1.92	.045

Resumen del modelo (medidas de bondad de ajuste): desviación (-2 log de la verosimilitud) = 312.96; R² de Nagelkerke p = 0.23; test de Hosmer-Lemeshow: valor de chi cuadrado = 4.65 (p = 0.79).

El efecto de la gravedad de la enfermedad se evaluó además con la inclusión de la variable binaria Actividad inflamatoria en el modelo de regresión (tabla 21).

Tabla 21: Análisis de regresión logística multivariante

	Odds Ratio	IC 95%	p
Presencia de actividad inflamatoria	4.48	2.22 – 9.02	.001
Tipo de terapia inmunosupresora	1.83	1.29 – 2.60	.001
Índice de masa corporal (kg/m2)	1.08	1.01 – 1.16	.023
Comorbilidad (n)	1.57	1.08 - 2.28	.017

Resumen del modelo (medidas de bondad de ajuste): desviación (-2 log de la verosimilitud) = 312.89; R^2 cuadrado de Nagelkerke $p = 0.23$); test de Hosmer-Lemeshow: valor de chi cuadrado = 2.45 ($p = 0.96$).

Para valorar la posibilidad de multicolinealidad del modelo, se completó el estudio mediante el análisis la matriz de correlaciones (tabla 22) y el cálculo de tolerancia y del índice de inflación de la varianza (tabla 23), que descartaron esa posibilidad.

Tabla 22: Matriz de correlaciones de las variables del modelo de regresión

	Constante	Índice de actividad	Tipo de terapia	Índice de masa corporal	Comorbilidad
Constante	1	-0,666	-0,309	-0,943	0,071
Índice de actividad	-0,666	1	-0,252	0,029	-0,042
Tipo de terapia	-0,309	-0,252	1	0,045	0,093
Índice de masa corporal	-0,943	0,029	0,045	1	-0,184
Comorbilidad	0,071	-0,042	0,093	-0,184	1

Tabla 23: Análisis de multicolinealidad: tolerancia y factor de inflación de la varianza

	Tolerancia	Índice de inflación de la varianza
Variable dependiente: Índice de actividad		
Tipo de terapia inmunosupresora	1,000	1,000
Índice de masa corporal	0,966	1,035
Comorbilidad	0,966	1,035
Variable dependiente: Tipo de terapia inmunosupresora		
Índice de masa corporal	0,964	1,038
Comorbilidad	0,959	1,042
Índice de actividad	0,988	1,012
Variable dependiente: Índice de masa corporal		
Comorbilidad	0,990	1,010
Índice de actividad	0,883	1,133
Tipo de terapia inmunosupresora	0,891	1,122
Variable dependiente: Comorbilidad		
Índice de actividad	0,887	1,127
Tipo de terapia inmunosupresora	0,892	1,122
Índice de masa corporal	0,995	1,005

Por último, la tabla 24 resume el riesgo para el desarrollo de infecciones significativas en base a la combinación de los distintos factores de riesgo. Se observa, en concordancia a los resultados previos, que cuando un paciente recibe tratamiento con inmunosupresores, el riesgo más bajo (20.8%) se daría en el caso de pacientes con IMC normal, ausencia de comorbilidad y un único inmunosupresor. Por el contrario, aquellos pacientes con desnutrición o sobrepeso-obesidad y comorbilidades asociadas que reciben triple terapia tienen un riesgo de hasta el 100%. En base a estos resultados, en la tabla 25 se estima la inmunosupresión máxima asumible para no sobrepasar un riesgo determinado de infección: bajo ($\leq 20\%$), medio ($\leq 30-40\%$) o alto ($\leq 50\%$). Por ejemplo, en un paciente con IMC normal y sin comorbilidad, para no exceder un riesgo de infección del 20%, se podría iniciar la terapia con dos inmunosupresores; pero, si el mismo paciente presentara alguna comorbilidad asociada, para no superar el mismo nivel de riesgo, habría que limitar el tratamiento a un único fármaco.

Tabla 24: Porcentaje de riesgo para infecciones clínicamente significativas según los factores de riesgo presentes.

		Inmunosupresión	Comorbilidad	
			No	Sí
IMC	Normal	Ninguna	6,5	33,3
		Simple	20,8	21,4
		Doble	33,9	46,2
		Triple	50	-
	Desnutrición, sobrepeso u obesidad	Ninguna	10,7	36,4
		Simple	25,5	32
		Doble	30	47,6
		Triple	70	100

Tabla 25: Nivel de riesgo con los distintos tipos de terapia en base al IMC y la presencia de comorbilidad

		Comorbilidad	
		No	Sí
Bajo ($\leq 20-30\%$)			
ÍMC	Normal	Doble	Simple
	Desnutrición, sobrepeso u obesidad	Doble	Simple
Medio ($\leq 30-40\%$)			
ÍMC	Normal	Doble	Doble
	Desnutrición, sobrepeso u obesidad	Doble	Simple
Alto ($\leq 50\%$)			
ÍMC	Normal	Triple	Doble
	Desnutrición, sobrepeso u obesidad	Doble	Doble

5.7 DISCUSIÓN

El estudio realizado confirma que, en la enfermedad inflamatoria intestinal, además de la inmunosupresión, otros factores relacionados con el paciente y con la propia enfermedad están implicados en el desarrollo de complicaciones infecciosas.

En él, se ratifica la importancia que la inmunosupresión tiene en el desarrollo de complicaciones infecciosas en los pacientes con EII, resultado que ya había sido confirmado en publicaciones previas. Sin embargo, hasta la fecha, la mayoría de estas publicaciones habían incluido como variable principal a estudio la aparición de infecciones graves, es decir aquellas con necesidad de ingreso hospitalario, que causan la muerte del paciente o que comprometen su vida, y/o infecciones oportunistas (24,25,44,45,54,82,104,107,116–118), mientras que son escasos los trabajos que han analizado también aquellas infecciones que, sin llegar a alcanzar los criterios anteriormente descritos, sí que son clínicamente relevantes (71,119).

Para intentar ampliar la aplicabilidad de los resultados, en nuestro estudio se escogió una variable principal que, en lugar de limitarse a los casos graves o a las infecciones oportunistas, intentara reflejar el espectro de infecciones que suponen un problema clínico y que cuestionan la continuidad de la terapia inmunosupresora.

A menudo, son las infecciones recurrentes o moderadas las que generan mayores dudas en la práctica clínica habitual. Si bien este tipo de infecciones no suelen comprometer la vida del paciente, sí que le exponen a riesgos derivados, por ejemplo, de los posibles efectos secundarios que pueden producirse por la prescripción de tratamientos antibióticos, de la necesidad de llevar a cabo múltiples visitas médicas y realización de exploraciones complementarias o del requerimiento de ajuste en el tratamiento de la EII. Además del efecto *per se* de la infección en la salud del paciente, todos estos factores pueden afectar de manera considerable a la calidad de vida de los pacientes y, en consecuencia,

plantear un dilema importante en el manejo de la enfermedad, especialmente cuando se trata de decidir si va a ser necesaria la retirada o reducción del tratamiento inmunosupresor. Considerar el rango de complicaciones infecciosas que pueden motivar un cambio en la inmunosupresión permite aumentar la aplicabilidad clínica de los resultados.

A la hora de evaluar los factores relacionados con la aparición de infecciones en la EII, son numerosos los trabajos publicados que han analizado el riesgo que suponen las terapias inmunosupresoras. Sin embargo, no siempre están diseñados específicamente para detectar este tipo de complicaciones y, por otro lado, suelen evaluar el efecto de un fármaco en concreto, en lugar de analizar el impacto que supone la terapia inmunosupresora en su conjunto (23–25,44,45,105,119,120).

En lo relativo al análisis de los factores de riesgo que dependen del paciente, Cottone et al, evaluaron la edad avanzada como factor de riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas en pacientes con EII que habían recibido tratamiento con anti-TNF (81). Un análisis retrospectivo publicado recientemente, evaluó también el efecto de la edad como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones graves (121). Sin embargo, hay muy pocos trabajos publicados que analicen al mismo tiempo el efecto de todos los factores de riesgo clínicos conocidos para el desarrollo de complicaciones infecciosas. Uno de los primeros estudios publicados con este objetivo, fue el estudio de casos y controles desarrollado por Toruner et al. En él se analizó de manera retrospectiva la asociación entre distintos factores de riesgo clínicos y relacionados con la terapia inmunosupresora, con la aparición de infecciones oportunistas. Aunque el estudio resulta muy adecuado desde el punto de vista metodológico, no evaluó el impacto que la actividad inflamatoria intestinal ejerce en este tipo de complicaciones y, como se ha mencionado, sus conclusiones sólo son aplicables a las infecciones de tipo oportunista (54). Por su parte, Ananthakrishnan et al., realizaron un estudio retrospectivo en el que se evaluaron los factores de riesgo relacionados con la aparición de infecciones graves en pacientes con EII. No obstante, el análisis se llevó a cabo

exclusivamente en el contexto de pacientes hospitalizados, por lo que sus resultados no pueden extrapolarse al entorno ambulatorio y, además, salvo el uso de esteroides, no se evaluó el impacto que ejercen otros fármacos inmunosupresores en el desarrollo de este tipo de complicaciones (72). Recientemente, se publicó un estudio multicéntrico diseñado con el objetivo principal de evaluar de manera retrospectiva la prevalencia y el tipo de infecciones en pacientes con EII, así como su relación con la terapia inmunosupresora y con determinados factores de riesgo clínicos. Una característica distintiva de este trabajo respecto a los mencionados anteriormente es que en él se amplía el espectro de complicaciones infecciosas evaluadas, ya que, además de incluir a las infecciones graves y oportunistas, también se consideraron como infecciones relevantes las infecciones recurrentes y las que motivaron la retirada del tratamiento inmunosupresor (71).

En nuestro estudio, además de englobar un espectro más amplio de infecciones evaluadas, se tuvieron en cuenta estos dos aspectos, es decir, la evaluación del impacto de la inmunosupresión y de los factores de riesgo clínicos de manera independiente, así como la interacción entre ambos. Por lo tanto, este trabajo no se limita a aspectos concretos, sino que pretende analizar el problema que las infecciones suponen a los pacientes con EII en toda su amplitud, al incluir por un lado a todos los pacientes con EII, con independencia del tipo de enfermedad o actividad de la misma, del tipo de inmunosupresión recibida, estado vital, etc.; y por otro, al evaluar de manera simultánea, todos los factores de riesgo clínicos conocidos para el desarrollo de infecciones, y su interacción con el tratamiento inmunosupresor.

Otro punto relevante de nuestro trabajo es la inclusión de la propia valoración subjetiva del paciente como criterio a la hora de clasificar una infección como infección clínicamente significativa. A pesar de que se trata de una cuestión importante, hasta la fecha no hay trabajos publicados que hayan contemplado este punto en la evaluación de las infecciones en los pacientes con EII. Las complicaciones infecciosas suponen un menoscabo en la salud de los pacientes con EII que las padecen y pueden interferir en el adecuado seguimiento y

manejo de la enfermedad. Al incluir el criterio de los pacientes, es posible identificar de una manera más óptima qué infecciones repercuten de forma considerable en su calidad de vida, lo que puede ayudar a mejorar el control de su patología y, en consecuencia, impactar favorablemente sobre la salud global de estos pacientes. Por otro lado, con esta definición ampliada, se evalúan todas las circunstancias posibles, es decir las infecciones graves o que ponen en riesgo la vida del paciente, pero también aquellas infecciones recurrentes o muy sintomáticas que, aunque no supongan un riesgo vital, si que harán que sea necesaria la prescripción de tratamiento antibiótico específico y/o múltiples visitas médicas. Con frecuencia, ambas situaciones obligan al médico responsable a plantearse la necesidad de interrumpir o no la terapia inmunosupresora, una disyuntiva que no siempre es fácil de resolver. Así pues, el hecho de llevar a cabo una evaluación global del problema, junto a la ampliación del término “infección relevante”, permite que los resultados de este estudio puedan tener una mayor aplicabilidad y contribuyan a resolver de una manera más extensa y apropiada los problemas que surgen en la práctica clínica diaria ante el manejo de este tipo de complicaciones en la EII.

De hecho, en el análisis realizado, el 75% de las infecciones significativas fueron infecciones recurrentes o moderadas, mientras que las infecciones graves supusieron un 25% del total, resultados que coinciden con los obtenidos en otros estudios (71). Por otro lado, del total de infecciones significativas, 34 requirieron ingreso hospitalario (30.3%), mientras que 78 de ellas fueron manejadas de manera ambulatoria (69.6%), lo que refleja la importancia de evaluar un espectro ampliado de este tipo de complicaciones, dado que un elevado número de episodios infecciosos no se tienen en cuenta cuando se analizan exclusivamente las infecciones graves.

Antes de proceder a la discusión de los resultados obtenidos, debe tenerse en cuenta que su interpretación ha de limitarse al riesgo general de infección, y no se pueden realizar inferencias concluyentes a enfermedades infecciosas

específicas ya que el tamaño de la muestra ha sido calculado para el riesgo global de infección.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO

Intensidad de la inmunosupresión

La inmunosupresión es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de complicaciones infecciosas. La literatura disponible determina que el empleo de fármacos inmunosupresores en la EII favorece el desarrollo de este tipo de complicaciones, principalmente las graves (122), las oportunistas (36,54) o ambas (71,123). Nuestro trabajo, además de confirmar este hecho, permite generalizar estas conclusiones a la aparición de aquellas infecciones consideradas como clínicamente significativas.

La información disponible sobre el impacto de la inmunosupresión y la presencia de infecciones, procede principalmente de los resultados relativos a la seguridad de los fármacos obtenidos a partir de los ensayos clínicos (45,47,105,107,109), o bien de estudios observacionales cuyo diseño es heterogéneo (23,24,72,104,106,108,116–118,120). En los ensayos clínicos se observan varias limitaciones que condicionan los resultados obtenidos, así 1) la aparición de infecciones no siempre es uno de los objetivos principales (105,109,110); 2) habitualmente se excluyen a sectores de la población considerados de riesgo (pacientes de edad avanzada, con comorbilidades importantes...), 3) en ocasiones, el tamaño muestral y el período de seguimiento son limitados o insuficientes para la evaluación del riesgo general de la aparición de complicaciones poco frecuentes como las infecciones (47). Por ello, y dado que con frecuencia la información más relevante en relación al perfil de riesgo de estos fármacos se obtiene durante el período de comercialización, los estudios observacionales pueden resultar muy útiles (si están diseñados con el objetivo de analizar este tipo de complicaciones). Otro de los factores a tener en consideración, es la baja frecuencia de los acontecimientos evaluados

(infecciones) que hace que en algunos estudios el poder estadístico sea insuficiente y la interpretación de los resultados resulte limitada. Todo ello, obliga a recurrir al meta-análisis de estudios heterogéneos (45,47,103,105).

En cuanto al impacto que las terapias combinadas ejercen en el desarrollo de infecciones, los datos publicados resultan discordantes, dado que no todos los estudios las relacionan con un incremento en el riesgo. En un meta-análisis publicado en 2011 no se observaron diferencias entre la monoterapia y la terapia combinada (110). Tampoco se determinó un incremento en el riesgo con la terapia combinada en el análisis de subgrupos llevado a cabo por Lichtenstein et al. para evaluar la seguridad del uso concomitante de Infliximab con otros inmunomoduladores basado en los resultados obtenidos en cuatro ensayos clínicos en fase 3 (109). No obstante, gran parte de los resultados publicados en otros trabajos apuntan en la dirección contraria y sí que observan un incremento en el riesgo con el uso de terapias combinadas (25,35,44,54,104,124). Las discordancias pueden explicarse porque estos estudios no siempre fueron diseñados específicamente para evaluar el impacto en el desarrollo de infecciones con el uso concomitante de los fármacos inmunosupresores.

Nuestro trabajo confirma que la terapia inmunosupresora es el principal factor de riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas, pero no sólo ratifica este hecho, si no que además cuantifica la intensidad de este riesgo teniendo en cuenta todos los factores de riesgo. El hecho de que la mayoría de los datos publicados previamente sobre la importancia del uso de terapias combinadas mostraran una asociación con la aparición de infecciones en los pacientes con EII, determinó que la terapia combinada se incluyera de manera constante como potencial factor de riesgo en las diferentes combinaciones evaluadas del análisis de regresión logística. En cada uno de los análisis realizados se obtuvo que los pacientes que recibían terapias combinadas presentaban mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas. Además, este incremento en el riesgo se producía de manera exponencial en relación al número de fármacos recibidos (doble terapia: OR: 2.44 (IC 95%: 1.10-

5.43) y triple terapia: OR: 4.58 (IC 95%: 1.35-15.54). Estos resultados, unidos a los disponibles en la literatura previa, señalan que la intensidad de la inmunosupresión parece aumentar sinérgicamente la probabilidad de aparición de infecciones y resulta, por tanto, más determinante que el tipo de inmunosupresor como potencial factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de complicaciones en la EII.

No obstante, a pesar de que la terapia combinada se considera un factor de riesgo determinante en el desarrollo de infecciones, su indicación puede ofrecer un control más óptimo de la enfermedad, especialmente en fases de reactivación y, en consecuencia, obtener una reducción en la actividad inflamatoria intestinal. Si tenemos presente que la actividad inflamatoria también se ha postulado como factor de riesgo, un tratamiento intensificado para reducir la inflamación podría conducir al mismo tiempo a una reducción en el riesgo de potencial de infección. Se trata por tanto de un problema complejo, en el que debe individualizarse el riesgo potencial para cada paciente, especialmente en situaciones de reactivación de la enfermedad cuando pueden requerir más de un fármaco inmunosupresor.

Índice de masa corporal (desnutrición y obesidad)

En nuestro estudio, los datos obtenidos establecen que existe una doble relación entre el índice de masa corporal y las infecciones en la EII, al determinar que, tanto la desnutrición, como la obesidad, se asocian de manera significativa a la aparición de este tipo de complicaciones.

Los nutrientes, el sistema inmune y las infecciones tienen una relación bidireccional. Una adecuada nutrición es fundamental para preservar un funcionamiento óptimo del sistema inmune, mientras que un estado nutricional deficiente puede alterar la respuesta inmune y predisponer al desarrollo de

infecciones o provocar una respuesta insuficiente. Y a la inversa, las complicaciones infecciosas pueden producir un detrimento del estado nutricional a partir de diversos mecanismos, como ya se ha mencionado en la Introducción (88,96,97,125,126).

En el caso de la EII, son pocos los estudios que evalúan de una manera directa el impacto que el estado nutricional puede tener en la aparición de este tipo de complicaciones. En nuestro trabajo se llevó a cabo este análisis a partir de la determinación del IMC, junto a la valoración clínica y determinaciones analíticas.

En el caso de los pacientes que presentaban desnutrición, los resultados obtenidos confirman lo publicado con anterioridad, es decir, que la desnutrición es un factor de riesgo independiente relacionado con las complicaciones infecciosas en la EII (32,36,72,127,128).

Por otro lado, se ha de evaluar si la obesidad se relaciona o no con en el desarrollo de infecciones en la EII. La desnutrición se ha asociado históricamente a la enfermedad de Crohn y a la colitis ulcerosa, pero la obesidad se ha convertido en una epidemia mundial y su prevalencia ha aumentado de manera paralela en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Un IMC superior a 30 mg/kg^2 supone un factor de riesgo conocido para numerosas enfermedades, principalmente de tipo cardiovascular (129,130). En cuanto al impacto global que la obesidad tiene concretamente en la evolución e historia natural de la EII, existen resultados contradictorios. Se ha sugerido que la grasa visceral podría ser un factor de riesgo relacionado con la actividad inflamatoria en la enfermedad de Crohn (131). En esta línea, algunos estudios han determinado que los pacientes con EC y obesidad presentan mayores tasas de complicaciones perianales (132), requieren una primera intervención quirúrgica de manera más temprana (133) o presentan con mayor frecuencia complicaciones postoperatorias en comparación a los pacientes con IMC normal. Por el contrario, otros trabajos no han observado diferencias estadísticamente significativas entre el IMC y la necesidad de cirugía u hospitalización en los pacientes con EII (134,135). Sin embargo, faltan estudios que analicen el

impacto que la obesidad puede tener en el desarrollo de infecciones en los pacientes con EII.

Es interesante apuntar que, nuestro trabajo y la mayoría de los estudios mencionados con anterioridad, emplean el IMC para determinar el estado nutricional, pero no se suelen incluir parámetros antropométricos distintos al peso y la talla, como la evaluación del porcentaje de grasa corporal o masa muscular, una historia dietética detallada sobre los hábitos alimentarios de los pacientes ni la realización de técnicas más específicas como la impedancia bioeléctrica. La combinación del IMC, la valoración clínica y la interpretación de parámetros analíticos, permiten identificar de una manera fiable a los pacientes desnutridos o, por el contrario, a aquellos con sobrepeso u obesidad (136,137). Sin embargo, especialmente en el caso de la desnutrición, puede resultar más difícil reconocer estados subclínicos en los que exista un aporte insuficiente de nutrientes que hagan a los pacientes más vulnerables a desarrollar grados de malnutrición más graves y las complicaciones asociadas (138,139). En estos casos, sería más adecuada una valoración completa del estado nutricional, que incluyera también información específica sobre los hábitos dietéticos y medidas antropométricas (136). Además, sería interesante evaluar si el tipo de desnutrición presenta alguna asociación con el riesgo de infecciones en los pacientes con EII. Por otro lado, cuando se lleva a cabo la valoración del estado nutricional de los pacientes con obesidad, ha de tenerse en cuenta que el peso o el IMC no son las únicas variables relevantes. En estos pacientes convendría determinar la distribución de la grasa corporal, ya que la acumulación de grasa visceral, o intraabdominal, es la que se ha relacionado con mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (140). Para cuantificar la grasa visceral existen métodos complejos basados en pruebas de imagen, como la espectrofotometría por resonancia, pero también pueden emplearse métodos antropométricos como la medición de la circunferencia abdominal para hacer una estimación adecuada (136). Este parámetro, aunque menos preciso, es sencillo y junto al IMC se puede aplicar en la práctica clínica diaria, para intentar hacer una estimación más precisa de la acumulación de grasa visceral (136,141,142). No obstante, no existen estudios publicados que evalúen el impacto del estado nutricional en el desarrollo de complicaciones

infecciosas en los pacientes con EII mediante la aplicación de todos estos parámetros (clínicos, analíticos, valoración antropométrica completa e información dietética detallada), sino que se emplea el IMC y, en algunos casos, la valoración clínica (23,25,72,143).

Desde un punto de vista fisiológico, el tejido adiposo no cumple solo funciones mecánicas, sino que es un órgano metabólicamente activo, gracias a la acción de diferentes hormonas y citosinas, denominadas adipocinas (144). Algunos estudios publicados en las últimas décadas establecen además que el tejido adiposo, en concreto la grasa visceral (o intraabdominal), también participa en la regulación del sistema inmune (145–147). En los sujetos con obesidad, se ha observado que existe una activación anómala de los adipocitos y esto se ha relacionado con un estado inflamatorio crónico (148–150). Se ha sugerido también que puede existir una relación entre la obesidad visceral y la senescencia del sistema inmune por una alteración en la función de los linfocitos T (151). En el caso de la EII, se han llevado a cabo diversos estudios con el fin de evaluar la implicación que estas adipoquinas pueden tener en la patogénesis de la enfermedad, y se han observado diferencias en los niveles de algunas de ellas, como la leptina o la resistina, al comparar a los pacientes con EII con sujetos sanos (93,152–154). Sin embargo, no queda esclarecido si las alteraciones en los niveles de estas hormonas favorecen una situación de inmunosupresión o el desarrollo de complicaciones infecciosas en los pacientes con obesidad y EII.

A la luz de estos resultados y, ante el incremento observado en la prevalencia de la obesidad en los pacientes con EII, son necesarios más estudios para evaluar el papel que la obesidad tiene en la aparición de infecciones. En cualquier caso, y con la existencia de datos que apoyan que, tanto la obesidad como la desnutrición, pueden suponer un riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas en la EII, se deben de llevar a cabo esfuerzos terapéuticos con el fin de asegurar un adecuado soporte nutricional en estos pacientes, así como la implementación de medidas que permitan a los pacientes con EII alcanzar y mantener el peso normal, tanto en el caso de los pacientes con desnutrición, como en los que padecen obesidad, especialmente si se trata de obesidad

abdominal. Conseguir este objetivo, podría contribuir a mantener un adecuado funcionamiento del sistema inmune y minimizar una posible asociación con la aparición de complicaciones infecciosas.

Comorbilidades

La presencia de comorbilidades es un factor de riesgo conocido para la aparición de infecciones en la población general y en patologías como la artritis reumatoide, pero estos datos no pueden extrapolarse directamente a los pacientes con EII. En el caso de la EII, la comorbilidad se ha descrito como factor de riesgo independiente para la necesidad de ingreso hospitalario como consecuencia de una infección (72,155). Por otro lado, en un estudio publicado por Ananthakrishnan et al., se evaluó el impacto que la diabetes ejerce en el desarrollo de complicaciones infecciosas en una cohorte de pacientes con EII que iniciaban tratamiento inmunomodulador (azatioprina, mercaptopurina, metotrexate). En el análisis multivariante, se observó que la diabetes se asocia de manera independiente a la presencia de infecciones en estos pacientes (OR 1.80, IC 95% 1.20 - 2.68) (99). Sin embargo, la mayor parte de los estudios no incluyen a la comorbilidad en sus modelos de regresión logística multivariante como potencial factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en los pacientes con EII, habitualmente por no disponer de suficiente información al respecto (25,44,73,116).

Por lo tanto, el impacto que las comorbilidades ejercen de manera global en estos pacientes y la intensidad del riesgo asociada a la aparición de complicaciones infecciosas ha sido poco estudiado y faltan trabajos que evalúen esta asociación de manera específica.

En este trabajo, de manera global, las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El análisis de los datos demostró una asociación entre la presencia de comorbilidades y las infecciones en los pacientes con EII, tanto en el análisis bivariante (OR 1.43, IC 95%: 1.14

– 1.80) como en el multivariante (OR 1.57, IC 95%: 1.17 – 2.12). Además, se observó que, no solo la presencia de comorbilidades incrementa el riesgo, si no que, a mayor número de patologías asociadas, existe mayor riesgo para el desarrollo de infecciones (OR 1.57, IC 95% 1.17 – 2.12). Sería interesante, determinar qué patologías se asocian a un mayor riesgo de infecciones en los pacientes con EII. Sin embargo, el poder estadístico de este trabajo no es suficiente para llevar a cabo este análisis y las conclusiones han de considerarse con cautela debido al tamaño muestral.

Grado de actividad inflamatoria

La EII no ha sido considerada hasta ahora como causa de inmunosupresión y, de hecho, los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa no pueden considerarse de manera sistemática como inmunodeprimidos en ausencia de otros factores de riesgo de infección (36). Del mismo modo, el papel que la actividad de la propia enfermedad puede desempeñar en la aparición de complicaciones infecciosas tampoco ha sido aclarado y los datos disponibles son muy limitados. Uno de los primeros estudios en publicar resultados al respecto, fue el registro TREAT (*therapy, resource, evaluation and assessment tool*), un estudio multicéntrico diseñado para evaluar la aparición de complicaciones derivadas del tratamiento con Infliximab en la enfermedad de Crohn. En su primer análisis, tanto la actividad moderada, como la grave se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de complicaciones infecciosas (OR 2.11, IC 95% 1,10-4,05, $p=0.024$) (23). Seis años después finalizó la inclusión de pacientes en este registro y se publicaron los datos tras una media de seguimiento de 5 años. Los resultados obtenidos confirmaron la asociación entre la actividad inflamatoria y el riesgo de infecciones en los pacientes con enfermedad de Crohn (HR 2.24, IC 95% 1.57-3.19, $p < 0,001$) (24). En ambas publicaciones, la actividad se categorizó en leve, moderada o grave en base a criterios clínicos y a la respuesta al tratamiento inmunosupresor, pero no se emplearon índices de actividad estandarizados. Posteriormente, un estudio publicado por Osterman et al. analizó de manera retrospectiva los datos obtenidos en siete ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad de

Crohn que habían recibido tratamiento con Adalimumab y evaluó si la actividad inflamatoria se relacionaba con una mayor incidencia de infecciones. En este caso, el grado de actividad se midió mediante el empleo del CDAI, el cual se había determinado en todas las visitas de control de cada ensayo clínico. Se observó una asociación lineal entre la actividad inflamatoria y el desarrollo de complicaciones infecciosas: por cada incremento en 100 puntos en el CDAI, aumentaba un 30% el riesgo de infecciones (HR 1.31, IC 95% 1.04–1.64, $p=0.020$). Sin embargo, debido al bajo número de complicaciones infecciosas (50 infecciones oportunistas sobre un total de 2266 pacientes) no se realizó un análisis multivariante de los resultados. Además, este estudio tampoco evaluó el efecto de otros potenciales factores de riesgo clínicos como la presencia de comorbilidades y, se ha de tener en cuenta que, los pacientes provienen de ensayos clínicos, lo que limita la aplicación de los resultados a ciertos grupos poblacionales (25).

Así pues, en la enfermedad de Crohn se ha sugerido el papel que la actividad inflamatoria puede desempeñar en la aparición de complicaciones infecciosas, pero faltan estudios que analicen esta relación en los pacientes con colitis ulcerosa y, de manera global, en la EII.

En este trabajo se evaluó esta asociación a partir del empleo de índices clínicos estandarizados (índice de Mayo parcial para la colitis ulcerosa e índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn) y se observó que, a mayor actividad inflamatoria, existe mayor riesgo para la aparición de infecciones (OR: 1.50, IC 95%:1.27-1.78). Además, y con el fin de evitar la disparidad existente en los puntos de corte de los índices clínicos empleados, se repitió el análisis incluyendo en el modelo de regresión la variable binaria actividad sí-no. En ambos casos, es decir, tanto en el modelo de regresión con la actividad como variable continua, como en el modelo que incluyó la actividad de forma categorizada, se obtuvo que la gravedad de la enfermedad se relaciona con un incremento en el riesgo de complicaciones infecciosas. Así pues, aunque al comparar la presencia de actividad entre EC y CU se obtienen diferencias estadísticamente significativas, al evaluar el impacto que la actividad inflamatoria tiene para el desarrollo de infecciones sobre el total de la muestra,

con independencia del diagnóstico, la remisión y la actividad resultan igual de significativas. Por otro lado, se ha de apuntar que en el análisis de regresión logística no se determinó el efecto de la actividad en el riesgo de infecciones según el diagnóstico, porque el tamaño muestral quedaría demasiado reducido y este estudio no está diseñado para tal análisis. Además, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, es importante considerar algunas limitaciones del análisis. Por un lado, a pesar de que se emplearon índices clínicos ampliamente utilizados y que han demostrado una adecuada correlación con la intensidad de la inflamación, la evaluación de la actividad inflamatoria no se complementó en todos los casos con una valoración endoscópica e histológica. Por otro lado, el momento en el que se evaluó la actividad difirió entre los casos y los controles. En el primer caso, la actividad se evaluó cuando el paciente sufrió la infección, mientras que, en el segundo, en ausencia de una infección significativa, se determinó al realizar la entrevista clínica con el paciente. Para una comparación y una interpretación más precisa de los resultados, lo ideal hubiera sido calcular el promedio de la actividad inflamatoria de los controles desde su diagnóstico, pero esto, como se ha puntualizado previamente, no resultó posible al tratarse de un análisis retrospectivo. No obstante, mediante la revisión exhaustiva de la historia clínica, se contrastó si la información obtenida en la entrevista clínica reflejaba adecuadamente la evolución de la enfermedad del paciente en cuestión.

A pesar de estas dificultades en la obtención de los datos, nuestros resultados son consistentes con los publicados en estudios anteriores (23–25) y determinan que la actividad inflamatoria favorece la aparición de complicaciones infecciosas en la EII, con independencia del tratamiento inmunosupresor.

Estos hallazgos, se han descrito en otras enfermedades inmunomediadas como la artritis reumatoide, en la que diversos estudios también han observado una asociación entre la actividad inflamatoria y el riesgo de infecciones (100–102). Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos que conducen a esta situación no han sido investigados.

Es bien conocida la importancia que tiene preservar la barrera epitelial intestinal intacta y una adecuada composición de la microbiota para mantener la homeostasis inmunológica (3,61,62,156,157). En el caso de la EII, se ha descrito que la disbiosis y la aparición de defectos en la barrera intestinal, pueden contribuir de forma potencial al inicio o mantenimiento del proceso inflamatorio.(61,62,157). A su vez, se ha estipulado que en los pacientes con enfermedad activa, la propia inflamación intestinal conduce a una mayor permeabilidad intestinal con un incremento en el riesgo de translocación bacteriana y endotoxemia (158–160). No obstante, no se ha evaluado si estas alteraciones en la integridad y función de la barrera intestinal, especialmente durante los períodos de actividad, condicionan que los pacientes con EII sean más vulnerables a padecer complicaciones infecciosas.

Así pues, sería interesante investigar cómo la respuesta inflamatoria desencadenada en la EII puede conducir a un trastorno inmunológico que aumenta el riesgo de infección. Los resultados obtenidos en relación a la actividad inflamatoria conducen al planteamiento de la siguiente pregunta: si la actividad inflamatoria se relaciona con el riesgo de infección y, al mismo tiempo, se observa un incremento exponencial del mismo con el uso de terapias combinadas: ¿cuál sería el equilibrio óptimo entre ofrecer una intensificación del tratamiento en los pacientes más graves sin incrementar el riesgo de infecciones?. Otra cuestión a plantear es si, en los pacientes de riesgo, sería más adecuado incrementar la dosis del fármaco empleado o añadir otro inmunosupresor. En este estudio no se evaluó el efecto de las dosis de los fármacos inmunosupresores y, por lo tanto, no se puede resolver de manera fiable esta disyuntiva. Hacen falta estudios prospectivos diseñados de manera específica para ayudar a resolver esta cuestión.

Edad

En nuestro trabajo, la edad no parece estar directamente involucrada con la aparición de infecciones en los pacientes con EII, lo que contrasta con algunos resultados publicados previamente.

La edad avanzada supone un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas en la población general. Este incremento en el riesgo se puede explicar por la mayor presencia de comorbilidades en este grupo poblacional y por la disfunción que se produce con la edad en el sistema inmune, denominada inmunosenescencia. El resultado final es una reducción en la capacidad de respuesta de los mecanismos inmunológicos frente a la defensa contra distintos microorganismos (77–79,88). Una revisión sistemática en la que se incluyeron un total de 14 estudios, y que se realizó con el objetivo de evaluar el riesgo de aparición de complicaciones infecciosas y neoplasias asociado al uso de terapias con biológicos en pacientes de edad avanzada con enfermedades inflamatorias inmunomediadas (EII, artritis reumatoide, psoriasis), mostró un incremento en el riesgo para la aparición de infecciones en los pacientes mayores de 60 en comparación a los de menor edad durante el primer año de tratamiento con biológicos (OR, 2.28; IC 95%: 1.57-3.31) y también al compararlos con los pacientes de edad avanzada que no recibían este tipo de tratamiento (OR 3.60; IC 95%: 1.62–8.01). No obstante, en esta revisión no se analizó el efecto que la comorbilidad o el tipo de terapia ejercen en este tipo de complicaciones (161). Si se analizan los estudios publicados específicamente en el ámbito de la EII, la edad avanzada también se ha asociado con la aparición de infecciones, sobre todo con las infecciones oportunistas y con aquellas de curso grave (80,117,162). En su estudio de tipo caso-control, Toruner et al. describen un incremento en el riesgo para el desarrollo de infecciones oportunistas en los pacientes mayores de 50 años (OR: 3.0; IC 95%: 1.2–7.2) (54). Un estudio multicéntrico japonés mostró resultados similares, al obtener que los pacientes mayores de 50 años tienen el doble de riesgo para la aparición de infecciones oportunistas que los pacientes de menor edad (OR 2.2, IC95% 1.2-4.0). Sin embargo, el período de seguimiento de este estudio fue de 12 meses, lo que puede limitar la interpretación de los resultados dado que el efecto evaluado en este caso, las infecciones, suele tener un período de latencia relativamente largo (117). En el estudio multicéntrico y retrospectivo de Cottone et. al, se obtuvo que los pacientes mayores de 65 años tratados con Infliximab o Adalimumab presentaban mayor riesgo para el desarrollo de infecciones graves, definidas

como aquellas que requirieron ingreso hospitalario, al compararlo con pacientes más jóvenes (11% frente al 2.6%, χ^2 7.9, $p=$ 0.004) (81). En el caso de los pacientes con EII que requieren ingreso hospitalario, la aparición de complicaciones infecciosas también se ha relacionado de manera independiente con la edad, especialmente en los pacientes con comorbilidades asociadas (72,163,164).

No obstante, y a pesar de la evidencia disponible, la evaluación de las complicaciones infecciosas en los pacientes de edad avanzada con EII resulta compleja, ya que suele tratarse de un grupo poblacional que no siempre está adecuadamente representado en los trabajos de investigación, a lo que se suma la heterogeneidad existente entre los diferentes estudios, en cuanto a las características de los pacientes incluidos, la definición del evento a estudio, es decir, la infección y otras diferencias en la metodología empleada. Además, la mayor parte de la literatura disponible evalúa el riesgo para el desarrollo de infecciones en los pacientes de edad avanzada en el contexto de la toma de tratamiento inmunosupresor. En esta línea, la aparición de infecciones en los pacientes con EII que reciben terapia inmunosupresora, se ha vinculado con la edad avanzada (23,33,34,36,54,163,165,166). Pero son pocos los trabajos que analizan el impacto de la edad como factor de riesgo independiente para la aparición de este tipo de complicaciones y, de hecho, no todos los estudios publicados apoyan la asociación entre la edad avanzada y la aparición de infecciones (23,108).

En nuestro trabajo, la edad no se relaciona de manera significativa con la aparición de infecciones en los pacientes con EII, lo que contrasta con los resultados publicados previamente. Según nuestro análisis, la edad se comportaría como un factor de confusión, mientras que la influencia de factores como la inmunoterapia o la presencia de comorbilidades ejercerían un impacto más relevante en el desarrollo de infecciones. Por lo tanto, desde un punto de vista biológico, el efecto de la comorbilidad y de los fármacos inmunosupresores, resultan mejores como valor predictivo para establecer el riesgo en el desarrollo

de infecciones en los pacientes con EII y tal vez, a la luz de estos resultados, debería reconsiderarse el papel de la edad como un factor de riesgo determinante e independiente sobre la aparición global de infecciones en la EII.

Así pues, en base a lo expuesto, aunque la edad parece incrementar el riesgo para la aparición de infecciones en los pacientes con EII, no podemos afirmar que exista una relación causa-efecto directa. Si bien es cierto que, en general, los resultados de literatura disponible muestran una asociación estadística entre la edad y un incremento en la frecuencia de complicaciones infecciosas en los pacientes con EII, no queda demostrado que exista un efecto biológico casual directo. Por otro lado, como se ha mencionado, la mayor parte de estudios disponibles estiman el riesgo en los pacientes de edad avanzada junto al efecto de la inmunosupresión y son pocos los trabajos que evalúan el impacto de la edad avanzada como factor de riesgo clínico independiente para el desarrollo de complicaciones infecciosas. También se ha de tener en cuenta que los análisis publicados no cuantifican la intensidad del riesgo que supone la edad avanzada para la aparición de infecciones, ni evalúan de manera sistemática la influencia que, a su vez, otras variables decisivas como la comorbilidad o el estado nutricional ejercen en este grupo de pacientes. En contraposición a esto, nuestro trabajo analiza desde un punto de vista global la influencia que todos estos factores – edad, comorbilidad e inmunosupresión – ejercen tanto de manera independiente como al interaccionar entre ellos sobre la aparición de infecciones en los pacientes con EII. En base a los resultados obtenidos en nuestro análisis, el hecho de que la edad no se presente como factor de riesgo independiente, puede justificarse por el impacto que otros factores, como la comorbilidad, ejercen en estos pacientes. Por lo tanto, el incremento en el riesgo atribuido a la edad para la aparición de infecciones en los pacientes con EII, podría responder mejor al efecto que la comorbilidad supone en este grupo poblacional.

En cualquier caso, y dado que en líneas generales los pacientes de edad avanzada son una población más vulnerable, parece razonable ser cauto a la hora de iniciar terapias inmunosupresoras en este grupo poblacional,

especialmente si existen comorbilidades asociadas. Para ello, antes de su inicio, es preciso realizar una valoración minuciosa de los posibles riesgos y beneficios existentes. Por otro lado, no ha de olvidarse que la falta de un tratamiento adecuado o pautas subóptimas, puede conllevar un peor control de la actividad inflamatoria, lo que, a su vez, podría favorecer un deterioro clínico y funcional de estos pacientes.

FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS PARA CADA TIPO DE INFECCIÓN

En nuestro estudio se llevó a cabo el análisis según los distintos tipos de infección. Las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias y las víricas (principalmente las producidas por los virus herpes simple y varicela-zóster), seguido de las candidiasis mucocutáneas. Estos resultados son similares a los descritos en publicaciones previas (43,44,72).

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones, constatamos que cada subgrupo tiene unos factores de riesgo propios. En relación a las variables clínicas, tan sólo la desnutrición, en el caso de las infecciones mucocutáneas y las intestinales, y la comorbilidad en el grupo de las infecciones respiratorias, determinaron mayor riesgo para la aparición de infecciones. Por su parte, observamos un incremento en el riesgo con la administración de tratamiento inmunosupresor en el grupo de las infecciones respiratorias, las víricas y en las candidiasis mucocutáneas; mientras que el tipo de terapia se relacionó con mayor riesgo en todos los grupos, salvo en el caso de las infecciones urinarias. No obstante, ha de tenerse en cuenta que la muestra en cada uno de los grupos resultó pequeña lo que, sumado al hecho de que se trata de eventos pocos frecuentes, podría explicar que en ocasiones las diferencias obtenidas no alcancen la significancia estadística. Otra de las limitaciones en el análisis por subgrupos, fue que no se pudo obtener el diagnóstico microbiológico en todos los casos. Esto se debe a que, sobre todo en el caso de las infecciones recurrentes o en aquellas que el paciente consideró como significativas, el diagnóstico se realizó una vez pasado el evento.

Así pues, aunque nuestro trabajo se diseñó para evaluar el riesgo general de infecciones y los resultados obtenidos no pueden aplicarse a enfermedades infecciosas específicas, los resultados obtenidos y los descritos en la literatura, deben de ayudar a garantizar que se cumplan las medidas preventivas adecuadas para cada tipo de infección (36,72,167–169).

Este estudio no está exento de limitaciones. Una de las más importantes, deriva de su naturaleza retrospectiva. Los estudios de tipo caso-control están sujetos, entre otros, a la aparición de sesgos de memoria y de selección de la muestra. Con el fin de evitarlo, la información se obtuvo a partir de tres fuentes distintas. Para cada paciente, los datos se recogieron a partir de la información aportada en la entrevista clínica guiada por un cuestionario diseñado específicamente para el desarrollo de este trabajo de investigación (que se actualizó en cada visita del paciente), y de la revisión tanto de la historia clínica (en soporte físico e informático), como de los datos disponibles en la base de datos ENEIDA. Toda la información recopilada se cotejó de manera minuciosa para reducir al máximo posible este sesgo. Así pues, la combinación de las distintas fuentes de información y su análisis exhaustivo proporciona calidad a la recolección de los datos y minimiza un posible sesgo de memoria.

Por otro lado, la recopilación de datos a partir de un cuestionario puede favorecer la aparición de otro tipo de sesgos, como el sesgo de confirmación, originado de manera inconsciente o no en los participantes del estudio o en los propios investigadores. Para reducirlo, se elaboró una lista con las preguntas que debían realizarse tanto a los casos como a los controles para detectar infecciones pasadas. Es posible que, en el caso de los participantes, el hecho de haber padecido una infección favoreciera el recuerdo del evento, o en el caso de los investigadores, el conocimiento de la hipótesis y objetivos del estudio pudiera favorecer una búsqueda e interpretación sesgada de la información. No obstante, para minimizar este sesgo, se realizó un cuestionario uniforme por parte de diferentes investigadores y se cotejó la información en tres fuentes distintas, que incluían datos objetivos y contrastados.

Otra de las principales dificultades que pueden aparecer en los estudios de tipo caso-control, es el sesgo de selección. Para prevenirlo, mediante sistema informático, se llevó a cabo un muestreo aleatorio simple de toda la población accesible, en el que todos los pacientes tenían idénticas posibilidades de poder ser seleccionados. A través de este método de selección, se generó una lista al azar conformada por todos los pacientes con EII incluidos en la base de datos ENEIDA de nuestro centro. A partir de esta lista, y siguiendo el orden numérico establecido, se contactó con cada paciente incluido en ella hasta completar el tamaño muestral necesario. A pesar de que este tipo de sesgo no puede eliminarse por completo, este método de selección proporciona una muestra más representativa de la población con EII, si se compara con otros estudios que evalúan este tipo de complicaciones en los que la muestra se selecciona a partir de que ocurra el evento (54,72). La validez de la aleatorización se verificó posteriormente comparando las características iniciales de la población elegible con los pacientes seleccionados. Se confirmó la homogeneidad entre ambos grupos al no encontrar diferencias significativas en las variables epidemiológicas y de diagnóstico entre los casos y los controles. Se ha de mencionar además que, se incluyeron tanto pacientes vivos como fallecidos. En el último caso, la información se obtuvo de manera indirecta, es decir, a partir de personas próximas (habitualmente familiares) a los sujetos incluidos en el estudio. El hecho de incluir a todos los pacientes, independientemente del estado vital, contribuyó a evitar el sesgo de selección que se produciría por la pérdida de esta información.

Por otra parte, el diseño retrospectivo ha planteado dificultades a la hora de determinar variables como el IMC o la actividad inflamatoria, ya que en todos los casos esta información no se pudo recopilar de manera específica durante la infección. En el caso de la actividad inflamatoria, en ocasiones, la información recopilada al respecto resultó insuficiente y no es posible asegurar en todos los casos que, durante el período que comprende el estudio, el paciente se encontrara adecuadamente catalogado. No obstante, para mejorar la fiabilidad de estos datos se revisaron detalladamente las tres fuentes disponibles, cotejando los parámetros clínicos y de las exploraciones complementarias

disponibles. Otra de las dificultades relacionadas con la evaluación de la actividad, radica en evitar el eventual sesgo de confusión que puede existir entre la actividad inflamatoria y la intensidad de la inmunosupresión, variables íntimamente ligadas, ya que los pacientes con índices de actividad más altos tienen más probabilidades de recibir terapias combinadas. En este contexto, resulta difícil diferenciar qué parte relativa al riesgo infeccioso lo induce la propia actividad inflamatoria y cual viene determinada por el tratamiento inmunosupresor. Para ello, como se ha sugerido previamente, deberían llevarse a cabo estudios prospectivos diseñados específicamente para evaluar el papel de la actividad inflamatoria en el desarrollo de infecciones en los pacientes con EII y su interacción con otros factores de riesgo, ya que hasta la fecha no se ha establecido como factor de riesgo para la aparición de este tipo de complicaciones.

Otro punto que ha de mencionarse es que, debido al período del estudio (el reclutamiento se realizó entre 2015 y 2016), la mayoría de los pacientes incluidos en el análisis que habían requerido tratamiento con fármacos biológicos, habían recibido tratamiento con infliximab o adalimumab (118 y 85 pacientes respectivamente), mientras que se incluyeron pocos pacientes en tratamiento con los fármacos biológicos más recientes (6 pacientes con Certolizumab, 3 con Golimumab, 3 con Vedolizumab) y ninguno de ellos con Ustekinumab ni otros inmunosupresores como Tofacitinib. La literatura disponible que analiza la seguridad de las nuevas terapias biológicas en la EII proviene principalmente de los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos. En el caso del Vedolizumab, los resultados de diversos estudios que han evaluado el perfil de seguridad de este fármaco a partir de los ensayos clínicos disponibles no demuestran un incremento significativo para el desarrollo de infecciones oportunistas en comparación a placebo (47–49). Tampoco se ha mostrado un incremento en el riesgo para este tipo de complicaciones en dos revisiones que combinan los resultados disponibles en los ensayos clínicos junto a estudios observacionales post-comercialización (170,171). Parece que el mecanismo de acción del Vedolizumab (el bloqueo exclusivo de la integrina $\alpha 4\beta 7$, mediador de la inflamación gastrointestinal, que se expresa en la

superficie de una subpoblación de linfocitos T que migran preferentemente hacia el tracto gastrointestinal y que están involucrados en el proceso inflamatorio de la enfermedad) explicaría un menor riesgo para la aparición de infecciones (48,155). Por su parte, el Ustekinumab también parece tener un perfil de seguridad favorable. En una revisión Cochrane, que incluyó el análisis de los resultados de cuatro ensayos clínicos diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos anti-IL-12 / 23p40 (Ustekinumab y Briakinumab) en la inducción a la remisión en la enfermedad de Crohn, se mostró que, en el caso del Ustekinumab, las infecciones fueron el evento adverso más común, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (172). Tampoco se obtuvieron diferencias respecto a placebo en un ensayo clínico fase III que comparó la eficacia y seguridad de Ustekinumab frente a placebo en pacientes con enfermedad de Crohn tras dos años de seguimiento (173). Por el contrario, la literatura publicada sobre el perfil de seguridad del Tofacitinib, ha mostrado un aumento en el riesgo de infecciones oportunistas en comparación a placebo y, en particular, para la infección por el herpes Zoster (40–42,174). No obstante, estos resultados deben interpretarse con mucha precaución, ya que existen diversas limitaciones que no permiten generalizar sus resultados a todos los pacientes con EII. En primer lugar, son análisis procedentes de datos obtenidos en ensayos clínicos, por lo que no se incluyen poblaciones de riesgo (como los pacientes de edad avanzada), el período de exposición suele ser insuficiente y, debido a que el número de eventos suele ser relativamente bajo, no es posible llevar a cabo un análisis completo de los factores de riesgo asociados a las infecciones. Además, las comparaciones se realizan frente a placebo, por lo que no es posible realizar comparaciones frente a otros inmunosupresores ni sobre el impacto que estos fármacos ejercen en el caso de emplear terapias combinadas (41,42,47–49,171,172). En el caso de los estudios que incluyen datos tras la comercialización de los fármacos, ha de tenerse en cuenta que habitualmente no se trata de trabajos diseñados específicamente para evaluar la aparición de infecciones ni los factores de riesgo asociados, y están sometidos a un potencial sesgo de notificación (170,171).

Por último, al tratarse de una población de estudio del ámbito hospitalario, la validez interna queda limitada a este tipo de población accesible. No obstante, lo habitual es que el seguimiento de estos pacientes se realice desde consultas especializadas de centros hospitalarios, mientras que es mucho menos probable que se haga desde Atención Primaria o en centros privados exclusivamente, de forma que la aplicabilidad de los resultados no se vería afectada en gran medida.

Así pues, según nuestro estudio, el riesgo para el desarrollo de infecciones en los pacientes con EII está determinado tanto por la intensidad del tratamiento inmunosupresor, como por características del paciente (comorbilidades y estado nutricional) y de la enfermedad (actividad inflamatoria). Este hallazgo es relevante por varios aspectos. El envejecimiento de la población y el incremento en la incidencia de la enfermedad de la EII hace que cada vez cobre mayor importancia la influencia que las comorbilidades distintas a la propia EII ejercen en la evolución de la enfermedad, en particular en lo relacionado con la seguridad de las terapias inmunosupresoras. Por otro lado, los problemas nutricionales, y en particular la obesidad, son cada vez más frecuentes en nuestra sociedad y se han convertido en un problema de salud pública de primera línea. En lo relacionado con la actividad inflamatoria, el hecho de que se haya postulado como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones, genera un dilema importante, ya que habitualmente son estos pacientes los que van a recibir terapias combinadas y por tanto podrían estar expuestos a dos factores de riesgo para las infecciones. Así mismo, se ha de mencionar que, al evaluar la posible existencia de correlación entre las variables incluidas en el modelo de regresión, los resultados obtenidos no fueron significativos (valores de tolerancia superiores a 0.2 y de factor de inflación de la varianza inferiores a 3 en todos los análisis realizados). Esto demuestra que existe una baja asociación entre las variables independientes del modelo, lo que se traduce en una buena capacidad predictiva del mismo.

Por consiguiente, nuestros resultados pueden ayudar a identificar a aquellos pacientes de riesgo que podrían beneficiarse de un seguimiento más estrecho, de estrategias específicas para prevenir el desarrollo de complicaciones

infecciosas o incluso de la adaptación de los tratamientos inmunosupresores, especialmente cuando va a ser necesaria la intensificación del mismo. Debe prestarse especial atención a los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras combinadas, al incrementarse la magnitud del riesgo; al mismo tiempo, debe intentar garantizarse un adecuado aporte nutricional y control de peso y ha de plantearse con cautela la mejor opción terapéutica en los pacientes con comorbilidades asociadas. Si se tienen en cuenta estas condiciones y, en base a los resultados obtenidos en este trabajo, se ha realizado una estratificación del riesgo con el fin de que pueda contribuir a la toma de decisiones en la práctica clínica. No obstante, sería necesaria la creación de modelos validados externamente para estimar de manera más precisa el riesgo para el desarrollo de infecciones en los pacientes con EII.

Sin embargo, estos resultados generan al mismo tiempo una serie de preguntas que este estudio no puede responder. Por una parte, debería de determinarse la importancia específica que cada comorbilidad ejerce para el desarrollo de complicaciones infecciosas. Por otra parte, debe estudiarse el papel fisiopatológico que la actividad inflamatoria y el estado nutricional, en concreto la obesidad, desempeñan en la aparición de infecciones en los pacientes con EII. También sería interesante establecer los factores de riesgo propios para cada tipo de infección en estos pacientes.

Por lo tanto, este estudio pone de manifiesto la necesidad de una evaluación global del riesgo para la aparición de infecciones en la EII y la estimación del riesgo para el desarrollo de infecciones significativas en base a la interacción de la inmunosupresión farmacológica junto a otros factores de riesgo clínicos. Además, los resultados obtenidos pueden aplicarse no sólo a las infecciones graves y oportunistas, si no que pueden generalizarse a aquellas infecciones del entorno ambulatorio que bien por su frecuencia o por la repercusión en la calidad de vida del paciente, se consideran como significativas y van a plantear con frecuencia dilemas en el manejo de los pacientes con EII en la práctica clínica habitual. Al mismo tiempo, nuestro análisis incluyó un espectro más amplio y heterogéneo de pacientes, al abarcar al conjunto de pacientes con EII, a diferencia de otras publicaciones. Todo esto, puede ayudar a optimizar el

tratamiento de estos pacientes y a reducir la aparición de este tipo de complicaciones.

5.8 CONCLUSIONES

- El tratamiento inmunosupresor es el principal factor de riesgo asociado a la aparición de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- El tipo de terapia es un factor de riesgo determinante y las terapias combinadas suponen un incremento en el riesgo con carácter multiplicativo
- Para evaluar adecuadamente el riesgo individual de infección para cada paciente, conviene considerar también otros factores de riesgo, como son: la presencia de comorbilidad, el índice de masa corporal y la actividad inflamatoria intestinal.
- Tanto la comorbilidad como la actividad inflamatoria presentan una asociación lineal positiva con el desarrollo de complicaciones infecciosas.
- La presencia de comorbilidad es mejor predictor de infecciones en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que la edad

5.9 ANEXOS

5.9.1 ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES

El Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia, está desarrollando un proyecto de investigación para el que solicitamos su participación.

Título del proyecto: Impacto de la inmunosupresión en el desarrollo de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: estudio caso-control.

Quién realizar el estudio:

Dra. García Gimeno, Natalia

Dr. Tosca Cuquerella, Joan

Dr. Mínguez Pérez, Miguel

Dr. Mora Miguel, Francisco

Todos ellos son médicos del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

En qué consiste el estudio

Se trata de un estudio en el que se pretende revisar la historia de su enfermedad para analizar sus datos de forma conjunta con los de otros pacientes, con el fin de determinar el riesgo de los tratamientos inmunosupresores y de otros factores en la aparición de infecciones.

La información se obtendrá de los datos clínicos recogidos en los registros de nuestro servicio, de su historia clínica y de una entrevista con usted.

Qué se pretende estudiar

Se intentará evaluar, entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la importancia que tienen los tratamientos inmunosupresores y otros factores de riesgo en el desarrollo de complicaciones infecciosas.

El objetivo es determinar el peso que tiene cada uno de ellos en la aparición de infecciones, para poder identificar en un futuro, a aquellos pacientes a los que les serán más beneficiosos o, al contrario, más perjudiciales.

Dónde se realiza el estudio

El estudio se realiza exclusivamente en nuestro centro, entre consultas externas de nuestro servicio y la Unidad de Motilidad Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Quién puede participar

Puede participar cualquier paciente diagnosticado de enfermedad inflamatoria crónica intestinal en sus diferentes variantes (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal no catalogada y colitis indeterminada).

Por los datos que conocemos, usted en principio cumple con estos criterios y por ello le proponemos participar en este proyecto de investigación.

Para que pueda tomar la decisión que mejor se adapte a sus intereses, le informamos de lo siguiente.

Compromiso ético

La presente investigación se regirá en todo momento por las disposiciones éticas contenidas en la Declaración de Helsinki, versión de Fortaleza (Brasil de Octubre de 2013) y por lo contemplado en la legislación española, especialmente en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

Asimismo, se han contemplado las Normas de Buena Práctica Clínica de la Guía ICH E6 (CPMP/ICH/135/95)

Consentimiento Informado

Desde el momento en que usted acepte participar, le solicitaremos que firme el Consentimiento Informado que figura al final de este documento. Antes de la firma podrá preguntar cualquier aspecto que no le haya quedado completamente aclarado.

Si decide no participar, usted continuará recibiendo la asistencia que viene recibiendo hasta la actualidad sin que esta negativa suponga ningún perjuicio en su relación con su médico actual ni con este servicio de Medicina Digestiva.

Si decide participar, en el momento de firmar el documento de consentimiento informado sus datos serán incluidos en el estudio tras una entrevista y la revisión de su historia clínica.

Del mismo modo debe saber, que si después de dar su consentimiento decide retirarlo, sus datos se retirarán del proyecto de investigación y usted continuará su seguimiento y su tratamiento como de costumbre.

Riesgos y beneficios para los participantes en la investigación

Este proyecto de investigación no tiene como objetivo la experimentación con medicamentos nuevos ni con técnicas distintas a las habituales que estamos utilizando en el seguimiento de su enfermedad; la medicación que le podamos indicar será la habitual y en las mismas dosis que la que le prescribiríamos sin participar en el proyecto, por lo tanto, usted no va a someterse a ningún riesgo diferente a los de la práctica habitual.

El beneficio esperado consiste en adquirir nuevos conocimientos que puedan mejorar en un futuro las expectativas de tratamiento y de disminución de complicaciones infecciosas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Intimidad y Protección de datos:

El presente proyecto de investigación cumple todos los requisitos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal por

lo que su identidad estará en todo momento protegida y no se revelará ningún dato personal que pueda identificarle en ninguna publicación resultado del mismo.

A sus datos personales y de salud sólo tendrán acceso los investigadores y ocasionalmente los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, así como auditores o autoridades sanitarias. Usted, al aceptar formar parte de este proyecto y firmar el Consentimiento Informado, autoriza este acceso. Si cualquier otra persona diferente a los enunciados debiera acceder a sus datos, sólo podrá hacerlo si usted lo autoriza expresamente.

5.9.2 ANEXO 2: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Datos del estudio para el que se otorga el consentimiento

Investigadores

Dra. García Gimeno, Natalia

Dr. Tosca Cuquerella, Joan

Dr. Mínguez Pérez, Miguel

Dr. Mora Miguel, Francisco

Título proyecto: Impacto de la inmunosupresión en el desarrollo de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: estudio caso- control

Centro de investigación: Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Persona que proporciona la información y la hoja de consentimiento

Nombre:

Apellidos:

Datos del participante/paciente

Nombre:

Apellidos:

Declaro que

2. He leído la hoja de información al participante sobre el estudio citado y acepto participar en él.
3. Se me ha entregado una copia de la hoja de información al participante y una copia de este consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio y los posibles beneficios y riesgos del mismo.

4. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.
5. Sé que se mantendrá la confidencialidad de mis datos.
6. Otorgo mi consentimiento de manera voluntaria y sé que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento del mismo, por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro y

Doy

No doy

mi consentimiento para la participación en el estudio propuesto.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha:

El presente documento de Consentimiento Informado forma parte como hoja n° 4, del documento "HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN

5.9.3 ANEXO 3: CLASIFICACIÓN DE MONTREAL

Enfermedad de Crohn

A. Edad de comienzo (Age)	A1. Comienzo hasta los 16 años incluidos A2. Comienzo entre los 17 y los 40 años A3. Comienzo a partir de los 40 años
L. Localización (Location)	L1. Afecta a íleon distal (incluye la afectación de ciego si ocurre por continuidad) L2. Afecta a colon L3. Afecta a íleon distal y colon L4. Se añade a cualquiera de las anteriores si se afecta tubo digestivo alto (de boca a íleon proximal)
B. Comportamiento (Behaviour)	B1. Comportamiento inflamatorio (ni estenosante ni fistulizante) B2. Comportamiento estenosante B3. Comportamiento perforante B4. Se añade a cualquiera de las anteriores si hay enfermedad perianal.

Colitis ulcerosa

Extensión	E1. Proctitis ulcerosa (afectación limitada al recto) E2. Colitis izquierda o distal (afectación distal al ángulo esplénico) E3. Colitis ulcerosa extensa o pancolitis (afectación proximal al ángulo esplénico)
Gravedad (Severity)	S0. Remisión clínica S1. Leve S2. Moderada S3. Grave

5.9.4 ANEXO 4: ÍNDICE DE MAYO PARCIAL

Variable		Puntuación
Número de deposiciones	Número habitual durante la remisión	0
	1-2 deposiciones más de lo habitual	1
	3-4 deposiciones más de lo habitual	2
	Más de 5 deposiciones de lo habitual	3
Sangrado rectal	Ausente	0
	Hilos o trazas de sangre en menos de la mitad de las deposiciones	1
	Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las deposiciones	2
	Rectorragia sin heces	3
Valoración médica	Normal	0
	Enfermedad leve	1
	Enfermedad moderada	2
	Enfermedad grave	3
<i>Puntuación: entre 3 y 4 leve; de 6 a 10 moderada; > 10 grave</i>		

5.9.5 ANEXO 5: ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW

Variable		Puntuación
Estado general	Muy bueno	0
	Regular	1
	Malo	2
	Muy malo	3
	Terrible	4
Dolor abdominal	Ausente	0
	Ligero	1
	Moderado	2
	Intenso	3
Número de deposiciones líquidas diarias		1 punto por deposición
Masa abdominal	Ausente	0
	Dudosa	1
	Definida	2
	Definida y dolorosa	3
Complicaciones	Ninguna	0
	Artralgia	1
	Uveitis	1
	Eritema nodoso	1
	Aftas	1
	Pioderma gangrenoso	1
	Fístula anal	1
	Otras fístulas	1
	Abscesos	1

Puntuación: < 6 leve; 6-12 moderada; > 12 grave

5.9.6 ANEXO 6: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALÈNCIA

GENERALITAT VALENCIANA
INSTITUT DEL PATRI



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Manuel Labiós Gómez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 27 de febrero de 2014, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Impacto de la inmunosupresión en el desarrollo de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: estudio caso-control.

Que será llevado a cabo en el Servicio de Medicina Digestiva y cuyo investigador principal es el Dr. Joan Tosca Cuquerella, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo) y (Octubre 2008 Seúl, Corea) en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 27 de febrero de 2014

Fdo. : Dr. D. D. Manuel Labiós Gómez
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Montoro, Miguel A.; García Pagán JC. Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª edición. Jarpyo Editores, S.A.; 2012.
2. Gomollón, Fernando; Hinojosa, Joaquín; Gasull MÁ. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IV edición). 2019.
3. Feldman, Mark, Lawrence S. Friedman, and Lawrence J. Brandt E. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Elsevier Health Sciences., editor. 2017.
4. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):54. e42.
5. Maté-Jimenez J, Muñoz S, Vicent D, Pajares JM. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988. *J Clin Gastroenterol*. 1994;18(1):27–31.
6. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Pérez-Fernández T, Rodríguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(11):768–72.
7. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature☆. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(11):1351–61.
8. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126(6):1504-1517
9. Roth M-P, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;97(4):900–4.
10. Jess T, Riis L, Jespersgaard C, Hougs L, Andersen PS, Orholm MK, et al. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease.

- Am J Gastroenterol. 2005;100(11):2486.
11. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The intestinal microbiota in inflammatory bowel disease. *ILAR J*. 2015;56(2):192–204.
 12. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial Muramyl dipeptide mediated through NOD2 IMPLICATIONS FOR CROHN' S DISEASE. *J Biol Chem*. 2003;278(8):5509–12.
 13. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker H-C, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2003;124(4):993–1000.
 14. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603.
 15. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;124(2):521–36.
 16. Baumgart D. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Springer; 2011.
 17. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 12(4):205-17.
 18. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, Landolfi R, Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7186.
 19. Wang ZK, Yang YS, Chen Y, Yuan J, Sun G, Peng LH. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct;20(40):14805–20.
 20. Zabana Abdo Y. Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm Inflammatoria Intest al Día*. 2017;16(1):30-36
 21. De Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017;14(12):739-749
 22. Abraham C, Cho JH. Mechanisms of disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2066–78.

23. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):621–30.
24. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1409.
25. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L, Robinson AM, Zhou Q, et al. Crohn's disease activity and concomitant immunosuppressants affect the risk of serious and opportunistic infections in patients treated with adalimumab. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(12):1806-1815
26. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Acosta MB, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649–70.
27. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Assche G Van, 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 Crohn's Colitis*. 2016;11(1):3–25.
28. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*. 2017; 11(7):769-784.
29. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *J Crohn's Colitis*. 2016;11(2):135–49.
30. Ministerio de Sanidad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Consultado 20 junio 2020]]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

31. Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa o Hinojosa J., Nos Pilar. Conductas de Actuación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal. Manual práctico. 7ª edición. Madrid: Ergon; 2019.
32. Aberra FN, Lichtenstein GR. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(7):685–95.
33. Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1795.
34. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989;11(6):954–63.
35. Vögelin M, Biedermann L, Frei P, Vavricka SR, Scharl S, Zeitz J, et al. The impact of azathioprine-associated lymphopenia on the onset of opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155218.
36. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun;8(6):443–68.
37. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 3];158(5):1450–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508520300184>
38. Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and Infliximab as Rescue Therapy for Each Other in Patients With Steroid-Refractory Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1112–6.
39. Arts J, D’Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D’Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):73–8.
40. Ma C, Lee JK, Mitra AR, Teriaky A, Choudhary D, Nguyen TM, et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus

- kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50 (1): 5-23
41. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, et al. Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(10):2258–65.
 42. Sandborn WJ, Panés J, D’Haens GR, Sands BE, Su C, Moscariello M, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1541–50.
 43. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(1):20–34.
 44. Deepak P, Stobaugh DJ, Ehrenpreis ED. Infectious complications of TNF- α inhibitor monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(3).
 45. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1268–76.
 46. Nuño JLC, Mendoza MIV, Domènech E, de Acosta MB, Comas ME, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral? en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(3):127–46.
 47. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1227–36.
 48. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D’haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut.* 2017;66(5):839–51.
 49. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for overall infection with anti-TNF and anti-integrin agents used in IBD: a systematic

- review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):570–7.
50. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–60.
 51. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, et al. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Dec;52(11–12):1658–75.
 52. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179-2191.e6.
 53. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201–14.
 54. Toruner M, Jr EVL, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):929–36.
 55. Irving PM, Gibson PR. Infections and IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(1):18–27.
 56. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol. 2. 20^a edición. McGraw-Hill, Medical Publishing Division New York;
 57. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 1999;341(12):893–900.
 58. National Center for Infectious Diseases. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. 1993;42(RR-4):1.
 59. Symmers WSC. Opportunistic Infections. The Concept 'Opportunistic Infect. 1965;58(5):341-6
 60. McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin THJ, Radford-Smith G. Intestinal

- barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):100–13.
61. Pascual S, Martínez J, Pérez-Mateo M. La barrera intestinal: trastornos funcionales en enfermedades digestivas y extradigestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24(5):256–67.
 62. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2015;107(11):686–96.
 63. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev*. 2005;206(1):260–76.
 64. Marín Jiménez I, Menchén Viso L, Gomollón García F. Diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal. 1ª edición. Elsevier; 2012.
 65. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1152–67.
 66. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1576–82.
 67. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1808–14.
 68. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(2):347–53.
 69. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):43–8.
 70. 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 Dec;20(12):2483–92.
71. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, Gordillo J, Montserrat A, Mena R, et al. Relevant Infections in Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship With Immunosuppressive Therapy and Their Effects on Disease Mortality. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(7):828-837
 72. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(2):107–12.
 73. Sasidharan S, Yajnik V, Khalili H, Garber J, Xavier R, Ananthakrishnan AN. Genetic risk factors for serious infections in inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(5):570–6.
 74. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):263–73.
 75. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: Inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(5):459–77.
 76. Ananthakrishnan AN, Donaldson T, Lasch K, Yajnik V, Hospital G. Patient : Challenges and Opportunities. 2018;23(6):882–93.
 77. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):659–66.
 78. Pawelec G, Larbi A, Derhovanessian E. Senescence of the human immune system. *J Comp Pathol*. 2010;142:S44.
 79. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):578–85.
 80. Saad AM, Czul F, Sakuraba A, Rubin DT, Cohen RD. Age of diagnosis is associated with disease presentation and therapeutic complications in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1027–31.
 81. Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'inca R, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):30–5.
 82. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-

- Biroulet L, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1397.e10.
83. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):321–47.
 84. Gassull MA, i Adrover AO, Chantar C. Enfermedad inflamatoria intestinal. *JR Prous*; 1994.
 85. Raftery T, Merrick M, Healy M, Mahmud N, O'Morain C, Smith S, et al. Vitamin D status is associated with intestinal inflammation as measured by fecal calprotectin in Crohn's disease in clinical remission. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2427–35.
 86. Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl*. 2005;76:11–20.
 87. Garg M, Rosella O, Lubel JS, Gibson PR. Association of circulating vitamin D concentrations with intestinal but not systemic inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(12):2634–43.
 88. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(3):299–309.
 89. Nova E, Montero A, Gómez S, Marcos A. La estrecha relación entre la nutrición y el sistema inmunitario. *Soporte Nutr en el Paciente Oncológico* Gómez Candela C, Sastre Gall A (eds) Barcelona Glosa. 2004;9–21.
 90. Guerrant RL, Lima AAM, Davidson F. Micronutrients and infection: interactions and implications with enteric and other infections and future priorities. *J Infect Dis*. 2000;182(Supplement_1):S138.
 91. Gershwin ME, Borchers AT, Keen CL. Phenotypic and functional considerations in the evaluation of immunity in nutritionally compromised hosts. *J Infect Dis*. 2000;182(Supplement_1):S114.
 92. Plaza BL, López LMB. Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutr Hosp*. 2017;34:68–71.
 93. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7868.

94. Pringle PL, Stewart KO, Peloquin JM, Sturgeon HC, Nguyen D, Sauk J, et al. Body Mass Index, Genetic Susceptibility, and Risk of Complications Among Individuals with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Oct;21(10):2304–10.
95. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Higuchi LM, Fuchs CS, Richter JM, et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):361–8.
96. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(2):477S.
97. Chandra RK. Nutrition and immunity: lesson from the past and new insights into the future system: an introduction. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:1087–101.
98. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2294-300
99. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, Gainer VS, Shaw SY, Churchill S, et al. Diabetes and the risk of infections with immunomodulator therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1141–8.
100. Emery P, Gallo G, Boyd H, Morgan CL, Currie CJ, Poole CD, et al. Association between disease activity and risk of serious infections in subjects with rheumatoid arthritis treated with etanercept or disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5):653–60.
101. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):785–91.
102. Weaver A, Troum O, Hooper M, Koenig AS, Chaudhari S, Feng J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in RADIUS 1. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1275–81.
103. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2014;46(7):547–54.
104. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment

- of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(2):346. e10.
105. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Suray N De, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):644–53.
 106. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009 Apr;58(4):501–8.
 107. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Diamond RH, Blank M, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab-and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1051–63.
 108. Colombel J-F, Loftus E V, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126(1):19–31.
 109. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD, Marano CW, et al. Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(3):210–26.
 110. Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1100–10.
 111. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2005;19(Suppl A):36A.
 112. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;315(8167):514.
 113. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9.
 114. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH.

- Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660–6.
115. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(3):273–84.
 116. Andersen NN, Pasternak B, Friis-Moller N, Andersson M, Jess T. Association between tumour necrosis factor-alpha inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ.* 2015 Jun;350:h2809.
 117. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2013;48(5):595–600.
 118. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(3):253–64.
 119. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, NION-LARMURIER I, GENDRE J, Beaugerie L. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(10):1106–13.
 120. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Assche G Van, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 2009 Apr;58(4):492–500.
 121. Khan N, Vallarino C, Lissos T, Darr U, Luo M. Risk of Infection and Types of Infection among Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Database Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;
 122. Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov;20(43):16014–9.
 123. Rahier JF. Management of IBD Patients with Current Immunosuppressive Therapy and Concurrent Infections. *Dig Dis.* 2015 Sep;33 Suppl 1:50–6.

124. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *Jama*. 2011;306(21):2331–9.
125. Calder PC. Nutrition and immune function. Vol. 1. CABI; 2002.
126. Calder PC, Yaqoob P. Nutrient regulation of the immune response. *Present Knowl Nutr*. 2012;10:688–708.
127. Naganuma M, Fujii T, Kunisaki R, Yoshimura N, Takazoe M, Takeuchi Y, et al. Incidence and characteristics of the 2009 influenza (H1N1) infections in inflammatory bowel disease patients. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(4):308–13.
128. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: Prevention and diagnosis. *Gut*. 2008;57(4):549-58.
129. BMI OC. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *NOE Initiat*. 1998;6(Suppl 2):209S.
130. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640–9.
131. Büning C, von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, et al. Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2590–7.
132. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr*. 2002;21(1):51–7.
133. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):482–8.
134. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Rigueiro M, et al. Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2857–63.

135. Flores A, Burstein E, CIPHER DJ, Feagins LA. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(8):2436–45.
136. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1):49-64
137. Ravasco P, Anderson H, Mardones F. Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutr Hosp.* 2010;25:57-66
138. Gimeno E. Medidas empleadas para evaluar el estado nutricional. *Offarm;*22(3):96–100.
139. Ignacio De Ulíbarri Pérez J, Támer GL, Pérez De La Cruz AJ. Desnutrición clínica y riesgo nutricional en 2015. *Nutr Clin en Med.* 2015;9(3):231-254
140. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105–20.
141. Sagun G, Oguz A, Karagoz E, Filizer AT, Tamer G, Mesci B. Application of alternative anthropometric measurements to predict metabolic syndrome. *Clinics.* 2014;69(5):347–53.
142. Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C, Nilsen TIL, Getz L. Body configuration as a predictor of mortality: comparison of five anthropometric measures in a 12 year follow-up of the Norwegian HUNT 2 study. *PLoS One.* 2011;6(10):e26621.
143. Wisniewski A, Kirchgessner J, Seksik P, Landman C, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;8(3):303-313
144. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(9):507–24.
145. Álvarez VR, Peña YP, Acosta MR. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Rev Cuba Investig Biomédicas.* 2010;29(3):364–97.
146. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese

- humans. *Diabetes*. 2007 Apr;56(4):1010–3.
147. Sánchez JC, López DF, Pinzón ÓA, Sepúlveda JC. Adipokines and metabolic syndrome: multiple aspects of a complex pathophysiological process. *Rev Colomb Cardiol*. 2010;17(4):167–76.
 148. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1785–8.
 149. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan;259(5091):87–91.
 150. Haemer MA, Huang TT, Daniels SR. The effect of neurohormonal factors, epigenetic factors, and gut microbiota on risk of obesity. *Prev Chronic Dis*. 2009 Jul;6(3):A96.
 151. Shirakawa K, Yan X, Shinmura K, Endo J, Kataoka M, Katsumata Y, et al. Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4626–39.
 152. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(2):100–5.
 153. Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korczala K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun;20(22):6912–7.
 154. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, Kihara S, Okamoto Y, Funahashi T, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut*. 2005 Jun;54(6):789–96.
 155. Ko MK, Ng SC, Mak L, Li MK, Lo FH, Ng CKM, et al. Infection-related hospitalizations in the first year after inflammatory bowel disease diagnosis. *J Dig Dis*. 2016;17(9):610–7.
 156. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016; 1(3):135-145
 157. De Medina FS, Romero-Calvo I, Mascaraque C, Martínez-Augustin O. Intestinal inflammation and mucosal barrier function. *Inflammatory Bowel*

- Diseases. 2014; 20(12):2394-404
158. Rojo ÓP, San Román AL, Arbizu EA, Martínez ADLH, Sevillano ER, Martínez AA. Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):269-77
 159. Vrakas S, Mountzouris KC, Michalopoulos G, Karamanolis G, Papatheodoridis G, Tzathas C, et al. Intestinal bacteria composition and translocation of bacteria in inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170034
 160. Gutiérrez A, Zapater P, Juanola O, Sempere L, García M, Laveda R, et al. Gut bacterial DNA translocation is an independent risk factor of flare at short term in patients with crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(4):529-40
 161. Borren NZ, Ananthakrishnan A. P063 Safety of biologic therapy in older patients with immune-mediated diseases: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(Supplement_1):S30–S30.
 162. Dave M, Purohit T, Razonable R, Jr EVL. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;20(1):196–212.
 163. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(5):459–77.
 164. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;15(2):182–9.
 165. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on IBD in the elderly. *J Crohn's Colitis.* 2016;11(3):263–73.
 166. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):441–51.
 167. Coukos J, Farraye FA. Update on vaccinating the patient with inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.*

- 2018;16(4):548–60.
168. Farshidpour M, Charabaty A, Mattar MC. Improving immunization strategies in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(3):247.
 169. Cabriada JL, Vera I, Domenech E, Acosta MB, Esteve M, Gisbert JP, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;36(3):127–46.
 170. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(1):3–15.
 171. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, et al. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving Vedolizumab in clinical trials and post-marketing setting. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2431–41.
 172. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11).
 173. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johanns J, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(1):65–77.
 174. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020; 158(6):1554-1573