

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica aumenta el riesgo de mortalidad en el adulto

Pérez-Moneo Agapito B¹, Llerena Santa Cruz E²

¹Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

²Hospital de Igualada. CS La Torrassa. Barcelona. España.

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito, begopma@gmail.com

Palabras clave en español: mortalidad; enfermedades inflamatorias del intestino.

Palabras clave en inglés: mortality; inflammatory bowel diseases.

Fecha de recepción: 12 de julio de 2019 • **Fecha de aceptación:** 18 de julio de 2019

Fecha de publicación del artículo: 24 de julio de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:38.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez-Moneo Agapito B, Llerena Santa Cruz E. La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica aumenta el riesgo de mortalidad en el adulto. Evid Pediatr. 2019;15:38.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:38>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica aumenta el riesgo de mortalidad en el adulto

Pérez-Moneo Agapito B¹, Llerena Santa Cruz E²

¹Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid. España.

²Hospital de Igualada. CS La Torrassa. Barcelona. España.

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito, begopma@gmail.com

Artículo original: Olén O, Askling J, Sachs MC, Frumento P, Neovius M, Smedby KE, *et al.* Increased mortality of patients with childhood-onset inflammatory bowel diseases, compared with the general population. *Gastroenterology*. 2019;156:614-22.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los niños con enfermedad inflamatoria intestinal que fueron seguidos hasta su edad adulta mostraron 3 veces más riesgo de fallecer que los controles sanos. El riesgo de muerte no ha disminuido con el desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento.

Comentario de los revisores: la enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo en edad pediátrica lleva asociado mayor riesgo de mortalidad en todas las edades. Las causas asociadas son tumorales, infecciosas, respiratorias y digestivas. Se debe trabajar en la identificación y control de los factores de riesgo relacionados con la propia enfermedad, así como con los tratamientos utilizados.

Palabras clave: mortalidad; enfermedades inflamatorias del intestino.

Pediatric inflammatory bowel disease increases the risk of death in adulthood

Abstract

Authors' conclusions: children with inflammatory bowel disease who were followed until their adult age showed 3 times more risk of death than healthy controls. The relative risk for death has not decreased with development of new drugs for treatment of inflammatory bowel disease.

Reviewers' commentary: childhood onset inflammatory bowel disease is related with higher risk of mortality in all ages. Associated causes are tumors, infections, respiratory and digestive diseases. Studies must be done on the identification and control of risk factors related to the disease itself as well as to its treatments.

Key words: mortality; inflammatory bowel diseases.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estudiar el riesgo de mortalidad absoluta y respecto a población general de pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) antes de los 18 años de edad.

Diseño: estudio de cohortes entre los años 1964 y 2014 en la población de Suecia.

Emplazamiento: poblacional. Datos cruzados de un registro nacional de pacientes, registro de prescripción de drogas, registro multigeneracional y el registro de causas de muerte de Suecia.

Población de estudio: 9442 pacientes (cohorte EII) menores de 18 años con diagnóstico de EII en el registro sueco nacional de pacientes con los criterios de la clasificación internacional de enfermedades 10 (CIE-10). 4671 (49,4%) tenían colitis ulcerosa (CU), 3780 (40%) enfermedad de Crohn (EC) y 991 (10,4%) EII indeterminada. La presencia de EII se estableció al tener codificado por segunda vez este diagnóstico. Se determinó una asignación de 10 controles por caso de EII (GC), emparejados por edad, sexo, lugar de residencia y año. Se estratificaron los pacientes según la clasificación de París y solo se determinaron las causas principales de muerte. No se detalla específicamente el protocolo ni el tiempo de demora para establecer el diagnóstico. Del registro nacional

de fármacos prescritos, incluyendo los biológicos, solo se dispone de información desde el 1 de julio del 2005, y además solo cubrió un 73% de la nación.

Medición del resultado: se usaron los datos del registro nacional sueco para establecer la causa de la muerte, con una cobertura del 98-99%. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta su muerte, emigración o hasta diciembre de 2014. Se usó el CIE-10 para identificar las causas asociadas a la muerte. El riesgo de mortalidad entre las dos cohortes se estableció mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular la tasa de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR]) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95). Se realizaron múltiples subanálisis para ver el efecto de los diferentes fenotipos de enfermedad, también se analizó la HR según periodo de tiempo (entre 1964 y 2000 y entre 2001 y 2014). Las tasas de incidencia por 1000 personas año se calcularon usando un modelo de regresión de Poisson.

Resultados: entre las 138 690 personas/año con EII sometidas a seguimiento, se produjeron 294 fallecimientos (2,1/1000 personas/año), comparados con los 940 fallecimientos en sus respectivos controles (0,7/1000 personas/año), que corresponde a una muerte extra por año por cada 694 pacientes con EII seguidos. La HR de riesgo relativo de mortalidad es de 3,2 (IC 95: 2,8 a 3,6), lo que indica que el grupo afecto de EII en la infancia presenta tres veces más riesgo de fallecer en su vida respecto a los controles sanos.

Diferenciando por tipo de EII, la HR en CU fue de 4 (IC 95: 3,4 a 4,7) y para EC de 2,3 (IC 95: 1,8 a 2,9). En el análisis por subgrupos se observan diferencias: el mayor riesgo de mortalidad frente al GC en el subgrupo de EII de comienzo muy precoz, con una HR de 17,1 (IC 95: 6,7 a 46,8); en el subgrupo de CU asociada a colangitis esclerosante, con una HR de 12,2 (IC 95: 8,4 a 17,8) o en casos de familiares de primer grado con CU (HR: 8,3 [IC 95: 4,8 a 14,3]). Al restringir el seguimiento hasta los 18 años de edad, ocurrieron 27 fallecimientos en el grupo con EII y 29 en el GC que corresponde a un incremento de 5 veces el riesgo de mortalidad (IC 95: 3,1 a 7,8).

De las 294 muertes, 133 se debieron a cáncer, con una HR de 6,6 (IC 95: 5,3 a 8,2), sin que se especifique el tipo de tumor. El resto se asoció a múltiples causas, resultando mayor riesgo de muerte en la cohorte EII respecto al GC en las causas respiratorias, infecciosas y las enfermedades relacionadas con el aparato digestivo.

El 50% de los pacientes diagnosticados de EII, lo fue entre 2002 y 2014 y, por tanto, el 39% de los pacientes fue seguido durante menos de 10 años. En el seguimiento de este subgrupo se observa una HR de 3 (IC 95: 1,9 a 4,6), similar a la de la cohorte general.

Conclusiones: los niños con EII, cuando son seguidos hasta su edad adulta, muestran un incremento de su riesgo de mortalidad tres veces superior respecto al de la población general. Dicho aumento del riesgo de mortalidad no se ha modi-

ficado con el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de EII.

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: beca de la Swedish medical society, Mag-tarmfonden, la Jane and Dan Olsson Foundation, the Mjölkdroppen Foundation, la Bengt Ihre Research Fellowship in Gastroenterology, y Karolinska Institutet Foundations.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: ciertos estudios realizados en adultos sugieren que padecer EII aumenta el riesgo de mortalidad entre 1,1 y 1,3 veces¹. Cuando la EII debuta en la infancia cursará de forma más grave, tendrá mayor extensión, así como una probabilidad más alta de usar tratamientos inmunomoduladores, factores que podrían aumentar ese riesgo. Siendo así, podría resultar relevante conocer cuáles son las causas de ese aumento de mortalidad, para poder, de ese modo, incidir sobre ellas. Parece, pues, justificado realizar un estudio para describir qué tasa de mortalidad se asocia a la EII que debutó en la edad pediátrica, y cuáles son sus causas.

Validez interna: en este trabajo se presenta una población de estudio bien definida, con una cohorte de control amplia, siendo el seguimiento adecuado y no diferencial. El factor de exposición se explica adecuadamente. El efecto se mide también de forma clara, incluyendo riesgos absolutos y relativos de muerte, así como sus causas. La identificación de la EII y del fallecimiento se hace de forma independiente gracias a datos obtenidos de registros nacionales. A partir del año 2001 en la cohorte de enfermos de EII se reclutan pacientes en seguimiento ambulatorio, lo que, *a priori*, podría afectar al nivel de gravedad de los participantes. Por otro lado, la mitad de los casos incluidos son posteriores a 2002, con seguimiento menor o igual a 10 años. Se controlan posibles factores de confusión (como avances terapéuticos), y se analizan subgrupos por periodos de tiempo, por tipo de EII o por enfermedades asociadas.

Importancia clínica: se detecta un aumento de riesgo de mortalidad para los pacientes diagnosticados de EII antes de los 18 años respecto a los controles sanos, con una HR de 3,2 (IC 95: 2,8 a 3,6). El riesgo es mayor en los casos de colitis ulcerosa, en el primer año de debut de la enfermedad o cuando existe familiaridad con EII. En el subgrupo de menores de 18 años, se presenta una HR de 4,9 (IC 95: 3,0 a 7,7), teniendo en cuenta que el grupo control pertenece a un país de alto nivel socioeconómico con tasas de mortalidad infantil muy bajas.

Las causas de muerte descritas son: cáncer (responsable del 45% de las muertes), infecciones, enfermedades respiratorias y enfermedades digestivas como intestino corto o colangitis esclerosante primaria, siendo este último grupo el que se asocia a mayor riesgo (HR 36,8 con IC 95: 21,3 a 67,6).

El efecto encontrado es importante, con un IC ajustado, la proporción de riesgo atribuible de muerte por la EII es del 68,75%*.

Desde el año 2001 en la cohorte de EII se incluyen pacientes ambulatorios y se inicia el uso de terapias biológicas. Por estos dos motivos, cabría esperar un descenso en el riesgo de la mortalidad, y así es en términos absolutos, pero cuando se analiza de forma relativa, los riesgos de mortalidad permanecen estables a lo largo de todo el periodo de estudio. En cualquier caso, la falta de potencia estadística impide extraer conclusiones sobre la relación entre los nuevos tratamientos para EII y el riesgo de muerte.

En población adulta, estudios previos, con diseño poblacional², han detectado un leve aumento del riesgo de muerte en pacientes con EII. Los análisis de subgrupos coinciden en mostrar que el grupo con debut en la edad pediátrica tiene mayores riesgos.

Algunas de las causas de muerte descritas pueden ser detectables precozmente, lo cual mejoraría su pronóstico. Por este motivo, conocer estos datos y aplicar medidas para detectar tumores^{3,4} e infecciones⁵ en fases incipientes, tendría un beneficio innegable para el paciente.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la EII de comienzo en la infancia se asocia a un mayor riesgo de mortalidad en todas las edades. Sería importante identificar y prevenir los diversos factores de riesgo que producen tal aumento de incidencia. Estos factores pueden estar relacionados con la propia enfermedad, así como con ciertos tratamientos utilizados. En la

edad pediátrica se debería considerar el primer año de debut de la enfermedad como un periodo de especial riesgo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1088-96.
2. Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003;125:1583-90.
3. Pérez-Moneo Agapito B, Molina Arias M. El tratamiento con infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal no aumenta el riesgo de tumores. *Evid Pediatr*. 2017;13:51.
4. Joosse ME, Aardoom MA, Kemos P, Turner D, Wilson DC, Koletzko S, et al. Malignancy and mortality in paediatric-onset inflammatory bowel disease: a 3-year prospective, multinational study from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:523-37.
5. 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;8:443-68.

* Valores calculados por los revisores a partir de los datos del estudio.