



Con la colaboración de:



Enfermedad de Crohn

¿Qué ha cambiado en los últimos 10 años?

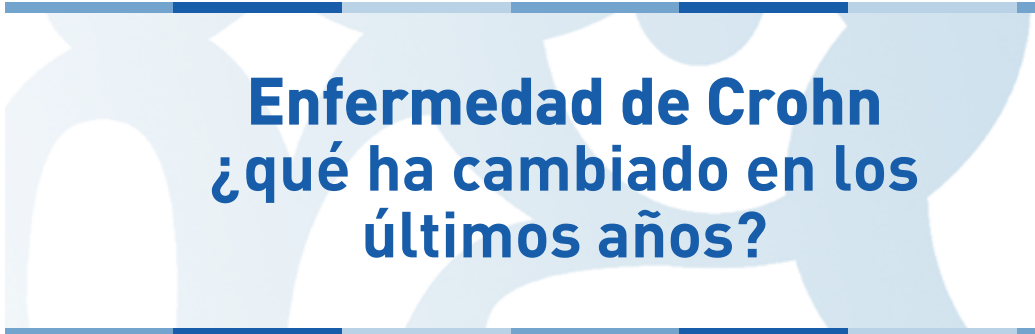
ENFERMEDAD DE CROHN

¿Qué ha cambiado en los últimos 10 años?



El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores que no tienen que ser necesariamente los de Merck & Co. In., ni los de ninguna de sus afiliadas. El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica. Cualquier producto mencionado en esta publicación deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.





Enfermedad de Crohn ¿qué ha cambiado en los últimos años?

Prólogo.....	7
Dr. Julián Panés Díaz	
1 - Unidades de atención integral en enfermedad inflamatoria crónica intestinal	11
Dr. Javier Castro Alvarino Dr. David Martínez Ares	
2 - Estudios de imagen en la enfermedad de Crohn. Perspectivas actuales y futuras.....	29
Dra. Rosa Bouzas Sierra Dr. Santos Pereira Bueno	
3 - Recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn	51
Dr. Daniel Carpio López Dr. Jesús Martínez Cadilla	
4 - Manejo Multidisciplinar de le enfermedad fistulizante	79
Dra. Ana Echarri Piudo Dr. Joseph Ghanimé Saide	
5 - La endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica	105
Dr. Aurelio Lorenzo González Dr. Leopoldo López Rosés	
6 - Terapias Biológicas: ¿Estamos cambiando la historia natural?.....	133
Dr. Alberto Fernández Villaverde Dr. Manuel Barreiro de Acosta	

Maquetación: Congrega S.L.
Rosalía de Castro, 13-1ºIzq.
15004 - A Coruña
congrega@congrega.es
<http://www.congrega.es>

ISBN: 978-84-613-6254-7
Depósito legal: C XXXX-2010

PRÓLOGO

Julián Panés

*Jefe de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Digestivo. Hospital
Clínic de Barcelona*

La aparición de la obra que el lector tiene en sus manos responde a una necesidad: la de integrar de una forma sopesada y racional la información surgida en la última década en torno a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en nuestra práctica clínica diaria, con el fin de ofrecer a nuestros pacientes un plan asistencial que maximice su calidad de vida.

El progreso alcanzado en la última década en nuestra comprensión de los factores implicados en la patogenia de la EII, la adaptación y mejora de muchas técnicas diagnósticas, y el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas podría calificarse de poco menos que espectacular, en especial si se compara con el progreso en décadas previas de investigación moderna en EII. De todas formas, como ocurre con frecuencia, el progreso genera nuevas preguntas que requieren de nuevos esfuerzos para proporcionar respuestas. En medio de este ciclo que se autoperpetúa, de nueva información que genera nuevas áreas de incertidumbre, resulta reconfortante alejarse del ojo del huracán y saborear todo el nuevo conocimiento generado en el área de la EII.

En esta obra del Grupo Gallego de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EIGA) se presenta una evaluación crítica y en profundidad la información generada en la multitud de estudios individuales, proporcionando una visión equilibrada y de conjunto de cada uno de los temas particulares, que abarcan aspectos epidemiológicos, diagnósticos, terapéuticos y organizativos.

Varios son los motivos que han llevado al creciente interés entre médicos de muy diversas especialidades (gastroenterólogos, cirujanos, pediatras, radiólogos, farmacólogos, epidemiólogos, etc.) y entre otros profesionales de la medicina (enfermeras, nutricionistas, psicólogos) por la EII, pero posiblemente el primero y más determinante sea el aumento de prevalencia e incidencia tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa en los últimos años. En el ámbito de las técnicas diagnósticas, la última década ha comportado una optimización de las exploraciones endoscópicas encaminadas al estudio de la displasia y a la evaluación de patrones de la arquitectura de las criptas que pueden tener una utilidad pronóstica. Por otra parte, se han optimizado las técnicas de imagen cros-seccional (ecografía, tomografía computerizada y resonancia magnética) para el estudio de la extensión y actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y la detección de sus complicaciones. Se han elaborado índices de actividad basados en estas técnicas y se ha iniciado la caracterización del valor de las mismas para predecir respuesta terapéutica o recurrencia clínica. Por todo ello estas exploraciones han pasado de ser elementos que se utilizaban primordialmente en el establecimiento del diagnóstico de la enfermedad, a ser técnicas que se utilizan además durante el seguimiento para optimizar el control de la enfermedad.

El campo que más cambios ha experimentado es por supuesto el terapéutico, y en éste la introducción de la terapia biológica ha representado una revolución. Pero tan

importante como la disponibilidad de los fármacos biológicos en la clínica, ha sido la información posterior generada en torno al uso óptimo de estos fármacos, que ha conllevado también –afortunadamente– el replanteamiento del uso de las otras familias de fármacos utilizadas, por lo que se refiere a asociaciones, criterios de fracaso terapéutico, tiempo de tratamiento, identificación de candidatos óptimos para cada una de las formas de tratamiento, predicción de respuesta terapéutica, y sobre todo aspectos de seguridad. Curiosamente fue la introducción de los fármacos anti-TNF que llevó a reconsiderar muchos aspectos de seguridad, tanto de estos fármacos como de otros, fundamentalmente inmunomoduladores, y los datos actuales nos indican un claro aumento de riesgo de procesos linfoproliferativos asociado al uso de inmunomoduladores, mientras que sigue siendo dudoso el riesgo asociado a la terapia anti-TNF.

Aun con el uso óptimo de los fármacos, las dos terceras partes de los pacientes con enfermedad de Crohn y hasta un 20% de los pacientes con colitis ulcerosa necesitarán cirugía en algún momento de la evolución de su enfermedad, bien por resistencia a todas las formas de tratamiento médico, bien por la aparición de complicaciones. La indicación de la cirugía en el momento adecuado, antes de que surjan complicaciones o progrese la enfermedad a un estado que incremente el riesgo del tratamiento quirúrgico así como un adecuado tratamiento médico tras el tratamiento quirúrgico son parte fundamental del plan terapéutico que debemos establecer para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Finalmente, el incremento progresivo en el número de pacientes y la complejidad progresiva que van adquiriendo tanto los aspectos diagnósticos como terapéuticos ha llevado a la creación de unidades altamente especializadas de enfermedad inflamatoria intestinal. Estas unidades, cuyo eje está formado por un médico dedicado, una enfermera y una base de datos de los pacientes atendidos en el centro, son la estructura que facilitará a los pacientes la optimización de todos los procesos de atención de su enfermedad. En unidades grandes, a los tres elementos primordiales del primer nivel se unirán cirujanos, patólogos, nutricionistas y radiólogos interesados en un segundo nivel, y en un óptimo tercer nivel pueden integrarse psicólogos, reumatólogos, oftalmólogos, dermatólogos, etc. en el bien entendido que la eficacia y funcionalidad de estas unidades dependerá de la competencia del eje central (médico-enfermera-base de datos) y de cada una de las personas que integren la unidad. La estructura de la unidad de EII es además el marco idóneo para el desarrollo de estudios clínicos de esta patología.

Todos y cada uno de estos temas son tratados en profundidad en esta obra, por verdaderos expertos que poseen además de un amplio conocimiento de la evidencia, una vasta experiencia clínica que les dota de toda la autoridad en el momento de emitir sus opiniones y recomendaciones. Ha sido pues un privilegio poder tener acceso en primicia a toda esta información, que seguro será de enorme utilidad para todo aquel profesional que quiera mejorar sus habilidades en el área de la EII.

1 - UNIDADES DE ATENCIÓN INTEGRAL EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA INTESTINAL

Javier Castro Alvario

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide. Área Sanitaria de Ferrol.

David Martínez Ares

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

RESUMEN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una entidad con incidencia relativamente baja pero, si tenemos en cuenta su carácter de afección crónica, resulta muy prevalente en nuestro medio. En este término se incluyen un grupo de enfermedades de etiología desconocida y patogenia semi-desconocida que, cada vez con mayor frecuencia, precisan la realización de estudios y exploraciones diagnósticas específicas y tratamientos más complejos. Esto hace imprescindible el manejo de la enfermedad por especialistas con especial dedicación en el contexto de unidades monográficas de atención integral a los pacientes.

Por otra parte, al tratarse casi siempre de pacientes jóvenes, en plena edad productiva y en un momento clave de su desarrollo, en lo que se refiere a las relaciones personales y familiares, la atención al paciente con EII no debe centrarse en el plano exclusivamente biológico pues todas las alteraciones que sufre en su vida sociolaboral, provocan un notable deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud. En consecuencia, el manejo adecuado de la EII exige de un enfoque bio-psico-social de la enfermedad y del paciente, que sólo puede llevarse a cabo desde un concepto de Unidades de Atención Integral (UAI).

Las primeras UAI, también denominadas Unidades de Atención a pacientes con enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa (UACC) surgen de la necesidad de estructurar y ordenar la vertiente multidimensional y multidisciplinar de la enfermedad. Además en un contexto asistencial del proceso es necesario habitualmente el concurso de múltiples especialidades y especialistas cuyas actuaciones deben ser coordinadas y los recursos dirigidos.

El funcionamiento de estas unidades no podría entenderse sin un adecuado registro de todos los pacientes que se encuentran bajo su responsabilidad, así como de los tratamientos a que son sometidos y sus resultados. Registrar la actividad es de vital importancia para poder trasladar la actividad asistencial a la investigación: el primer y más importante objetivo de esta labor investigadora es el análisis de los resultados obtenidos. Sólo así se pueden detectar desviaciones de los resultados esperados y corregir actuaciones inadecuadas. Es obvio también que la centralización de los pacientes en estas unidades facilita la participación en ensayos clínicos y estudios multicéntricos. Finalmente, y no menos importante, una labor esencial de las UAI es la labor docente y educadora. No sólo se ha de adiestrar a los profesionales de la salud en el manejo de esta compleja patología, sino que la educación para la salud de los pacientes con EII es tan importante como el manejo de la enfermedad en sí. Tanto el curso natural de la enfermedad, como las nuevas terapias utilizadas plantean conflictos específicos que se han de resolver en relación con la fertilidad y un eventual embarazo y existe evidencia de que la falta de información deteriora además de forma significativa la calidad de vida de los pacientes.

La actividad de la UAI debe incluir consultas de enfermería, consultas médicas monográficas y hospital de día, y será tanto presencial, como a distancia, usando el teléfono y las nuevas tecnologías de comunicación. Muchas de las demandas de los pacientes son simplemente para resolver dudas acerca de la enfermedad y sus tratamientos, y su resolución de esta forma evita numerosas consultas y consumo de recursos sanitarios.

En definitiva las UAI son esenciales para lograr unos objetivos de máxima calidad percibidos por el paciente e integrar de forma adecuada la actividad asistencial e investigadora en esta patología.

INTRODUCCION

La enfermedad o, más acertadamente, las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales (EICI), representan un grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal, sobre todo intestino grueso y/o delgado y presentan un patrón evolutivo poco predecible cursando de forma recidivante, con brotes de actividad de gravedad variable. Su prevalencia en nuestro medio es alta, en torno a 100 pacientes por 100.000 habitantes. La incidencia está en torno a 9-10 casos por 100.000 habitantes y año para la colitis ulcerosa y en 5-6 casos por 100.000 habitantes y año para la enfermedad de Crohn¹.

Por la complejidad de sus manifestaciones clínicas, así como por el desarrollo progresivo de medios diagnósticos y terapéuticos cada vez más complejos, parece recomendable que los pacientes sean manejados en unidades especializadas, en las que se coordine la actuación de los diferentes profesionales y servicios encargados de su asistencia.

No obstante, la heterogeneidad en el manejo de estos pacientes es demasiado grande y en muchas ocasiones las decisiones tomadas por los médicos responsables distan demasiado de las recomendaciones que dicta la evidencia científica actual. Así, en un reciente estudio se demuestra como un porcentaje importante de pacientes que son remitidos a un centro especializado para una segunda opinión sobre su enfermedad inflamatoria intestinal, o no son tratados con los fármacos más adecuados a su situación concreta o las dosis de dichos fármacos no son las idóneas².

En el momento actual existe ya una amplia evidencia de que tanto los fármacos inmunomoduladores como los biológicos reducen de forma significativa tanto la necesidad de cirugía como de hospitalizaciones. Si consideramos que estos dos factores representan al menos el 80% de los costes directos de la atención a los pacientes con EII y si aceptamos que la creación de unidades especializadas permite un uso racional y adecuado de estos tratamientos, la consecuencia inmediata sería que di-

chas unidades permitirían una reducción muy significativa de los costes sanitarios previsibles³.

Adicionalmente, se trata de enfermedades que afectan en gran medida a la calidad de vida de los pacientes y con gran repercusión también sobre las personas de su entorno. En efecto, la enfermedad interfiere de forma significativa en la formación y educación de los pacientes, limita su capacidad productiva y provoca disfunciones sociales y familiares. Por otra parte, los recursos sanitarios son limitados y muchas veces mal utilizados. Así, la EICI requiere un abordaje especializado y multidisciplinar, basado en un enfoque bio-psico-social, coordinando la atención médica especializada ambulatoria o en régimen de hospitalización (gastroenterología, cirugía, radiología, endocrinología) con una actuación en el ámbito personal y en el ámbito del paciente (fundamentalmente familiar) basado en la información y en la educación para la salud⁴.

Los pacientes con EII son enfermos crónicos, a menudo desde su infancia y requieren múltiples atenciones en consultas especializadas, sufren múltiples ingresos hospitalarios médicos o quirúrgicos, necesitando con frecuencia medios diagnósticos y terapias complejas y sufren también trastornos nutricionales o del desarrollo. Es probable que los pacientes presenten también comorbilidad psicológica o psiquiátrica y precisen tratamiento específico.

El modelo de la atención médica tradicional, basado en consultas ambulatorias programadas periódicamente, no permite abordar la vertiente psico-social. Incluso desde el punto de vista médico resulta insuficiente, ya que los pacientes no disponen de medios para poder acceder a su médico de forma "no programada" en el momento de aparición de un brote de actividad. En estas circunstancias, su única opción es acudir a un servicio de urgencias hospitalarias, donde no se dispone de personal especializado en el manejo de estos pacientes. Para poder corregir estas deficiencias se plantea la necesidad de crear unidades de atención integral a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Unidad EII) que puedan tratar de forma integral coordinando la acción de los profesionales encargados de su atención, y que cuenten con mecanismos controlados para facilitar el acceso a la atención médica "a demanda", es decir, cuando de verdad el paciente lo requiera⁵.

Por otra parte, la creación de unidades monográficas resulta "coste-efectiva", ya que se lleva a cabo un tratamiento más homogéneo y racional de los pacientes. La disponibilidad de personal de enfermería especializado reduce el número de visitas a urgencias en un 38%. Casellas y cols comprobaron como al menos 79% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal habían acudido alguna vez a urgencias. La cifra se reduce al menos un 38% con mejor información y conocimiento de la enfermedad⁶. Estas unidades mejoran la calidad de la atención, la satisfacción de los pacientes, así como la reducción de los costes. También mejoran la relación

médico-paciente, de vital importancia para conseguir la participación del enfermo en el manejo de su enfermedad, pudiendo incluso llegar a automedicarse cuando las circunstancias lo aconsejen⁷⁻⁹.

CONCEPTO Y OBJETIVOS DE LAS UNIDADES DE ATENCIÓN INTEGRAL

Las Unidades de Atención Integral (UAI) a los pacientes con EII suponen la estructuración de la atención multidisciplinar de los pacientes con estas dolencias, así como el enfoque multidimensional de la patología que padecen, centrándose no únicamente en lo estrictamente biológico, sino también dedicando atención especial a la esfera psíquica y social del paciente. En definitiva, la creación de una UAI permite la coordinación de los diferentes perfiles profesionales pertenecientes a diferentes disciplinas sanitarias que convergen en la asistencia de este grupo de enfermos.

La UAI ha de crearse disponiendo de los recursos estructurales y humanos necesarios, dotándola de un centro de información y coordinación, estableciendo unos objetivos asistenciales y también científicos (participación en proyectos de investigación), y fijando la forma en que se han de regular las relaciones de los profesionales y pacientes con las instituciones. También habrá de disponer de una red de información a la que puedan acceder sus usuarios. En definitiva, es un objetivo principal e irrenunciable la mejoría asistencial y en la calidad de vida de los pacientes con EII. Se tratará de homogeneizar el tratamiento de los pacientes, y lograr que el coste de dicha atención sea asumible por el sistema.

Los objetivos básicos que han de cumplir estas unidades, por lo tanto, serían los siguientes:

- a) Ofrecer al paciente una atención integral de calidad desde el punto de vista médico y psico-social.
 - i. Objetivos médicos en la atención del paciente con EII :
 - 1. Ofrecer una asistencia por profesionales con experiencia en el manejo de la EII, siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas nacionales e internacionales.
 - 2. Coordinar y gestionar la atención y los recursos ofrecidos por otros servicios o unidades hospitalarias para el manejo de la EII.
 - 3. Ofrecer una atención continuada presencial y a distancia, basada en las tecnologías de la información (teléfono, internet, correo electrónico, etc.)
 - ii. Objetivos psicosociales en la atención del paciente con EII, basada en la información y en la educación para la salud:

- 1. Educación de los pacientes para que participen activamente en la toma de decisiones respecto a su enfermedad.
- 2. Promoción de la salud, favoreciendo modos de vida saludables y evitando hábitos perniciosos, siempre desde el conocimiento de su enfermedad por parte del paciente.
- 3. Atención, en la medida de lo posible, en el entorno del paciente (familia, amigos, instituciones, etc.) por medio de la difusión de información rigurosa sobre la enfermedad, adaptada a las necesidades del entorno.

b) Participación y promoción de la investigación y la formación biomédica en los aspectos relacionados con la EII.

- i. Participación en estudios multicéntricos epidemiológicos, clínicos y de todo tipo.
- ii. Participación en ensayos clínicos, en los que se testarán novedosas técnicas diagnósticas o nuevos tratamientos para la enfermedad.
- iii. Participación y organización de actividades docentes: congresos, cursos, talleres formativos...

c) Interrelación con las asociaciones de pacientes y con las sociedades científicas relacionadas con esta patología. La colaboración con las diferentes asociaciones de pacientes puede resultar muy beneficiosa en tanto permitiría consensuar las actividades divulgativas y la educación sanitaria de los pacientes. Del mismo modo, una interrelación adecuada con las sociedades científicas más relevantes, permitirá recabar en ellas el apoyo necesario para la consecución de los objetivos asistenciales y científicos de la unidad¹⁰.

COMPOSICIÓN Y PERSONAL DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL

Las Unidades de Atención Integral a pacientes con EII son, en esencia, unidades hospitalarias multidisciplinarias. Su organización funcional básica habría de ser la siguiente:

a) Médicos especialistas (gastroenterólogos) que atienden a pacientes con EII. En general se considera imprescindible que la atención de estos pacientes debería ocupar al menos a dos médicos, aunque lo ideal es la implicación de tres profesionales, en hospitales cuya población de referencia supere los 250.000 habitantes. A ellos les corresponderían las siguientes funciones:

- i. Serían los responsables de la atención médica de los pacientes con EII que se les asignen en régimen externo y/o de hospitalización.

- ii. También serían los encargados de la coordinación de otros servicios y unidades hospitalarias que puedan atender o tratar a estos pacientes.
- iii. Finalmente, han de dirigir y coordinar la investigación biomédica en el ámbito de la EII que se realice en su medio.

b) Personal auxiliar de enfermería de Consultas Externas. En una encuesta realizada en hospitales terciarios de una comunidad autónoma de nuestro país, se valora como indispensable el contar con auxiliares de consulta específicos y especializados, al margen del personal de enfermería propio y con dedicación exclusiva o casi exclusiva¹¹. La actuación del personal auxiliar de consultas externas se centraría en los siguientes puntos:

- i. Organización de la consulta externa
- ii. Apoyo a la investigación en EII

c) Personal de enfermería de la Unidad de EII: debe tratarse de personal especialmente dedicado a la EII, con un papel fundamental en la organización de la atención a los pacientes con EII y sobre el que pivotan todas las actividades de la unidad. Le corresponden las siguientes funciones:

- i. Centralización y canalización de la demanda de asistencia médica por los pacientes controlados por los médicos del Servicio.
- ii. Coordinación de la asistencia ofrecida a pacientes con EII por diferentes servicios o unidades hospitalarias (Hospital de Día, Banco de Sangre, Cirugía, Planta de Hospitalización), de forma que el médico habitual del paciente tenga conocimiento de los tratamientos, ingresos, etc. del paciente.
- iii. Asistencia de enfermería a los pacientes con EII, que podrá realizarse en la planta de hospitalización, en consulta ambulatoria o mediante contacto telefónico o a través de correo electrónico. Esta asistencia incluye:
 - 1. Participación en los controles periódicos programados de los pacientes.
 - 2. Diagnóstico de salud de los pacientes de reciente diagnóstico y elaboración de un plan de seguimiento de enfermería propio de pacientes con enfermedades crónicas.
 - 3. Elaboración de programas de salud específicos para cada paciente y recomendaciones generales.

- iv. Asesoramiento e información a pacientes, familiares e instituciones (residencias, centros de salud...). La contribución de nuestro personal de enfermería a la formación del personal sanitario, no especializado, de estas instituciones es de gran trascendencia. En la medida en que se consiga que determinadas eventualidades puedan ser resueltas en el ámbito del paciente, sin trascender al ámbito hospitalario, se mejorará de forma notable el grado de satisfacción del paciente y se reducirá considerablemente el gasto sanitario.
- v. Investigación en EII: también en el ámbito de la enfermería especializada existe amplísimo campo para la investigación, que como es obvio, resulta muy atractivo para los profesionales, y mejora el rendimiento en la actividad asistencial¹⁰⁻¹¹

COORDINACIÓN ENTRE LA UAI DE EII Y LOS SERVICIOS ASOCIADOS

La atención a los pacientes con EII es compleja. Requiere la participación de diferentes especialidades y diferentes unidades hospitalarias, resultando de vital importancia la adecuada coordinación en las diferentes actuaciones. Es, en consecuencia, misión de la Unidad de Atención Integral la integración de los diferentes circuitos de asistencia al paciente, es decir, conducir su acceso racional a los recursos que demanda. También compete a la unidad e EII la regulación de la relaciones entre los diferentes servicios y unidades hospitalarias.

a) Circuitos de asistencia a pacientes con EII (*Figuras 1 y 2*)

i. Actividad programada

Los pacientes con EII son subsidiarios de asistencia médica programada, que consiste en controles clínicos periódicos en consultas externas, y la administración de una serie de tratamientos a nivel hospitalario (Hospital de día, Banco de sangre, Cirugía ambulatoria etc.). Independientemente de la asistencia prestada por cada unidad en particular, y de las necesidades que surjan durante la utilización de estos recursos, los pacientes que los reciban serán controlados según protocolos clínicos establecidos por la evidencia científica. En cada sesión de tratamiento, los pacientes serán valorados por el personal de enfermería de la unidad de EII y, si se considera oportuno, por el médico responsable del paciente. Finalmente, los pacientes con EII también serán sometidos a diversas exploraciones endoscópicas o radiológicas para el control o reevaluación de la enfermedad. Estas también deberán ser programadas a través de un circuito propio y de forma ideal, realizadas por especialistas implicados o relacionados con la unidad de EII. Fuera de toda duda está el hecho de que el profesional que mejor conoce la enfermedad selecciona mejor la exploración que mayor rentabilidad le ofrecerá y además obtiene

un mayor provecho de la información que aportan las pruebas. Un estudio reciente del grupo EIGA (Galicia) y GDEII (Norte de Portugal) muestra diferencias sustanciales también cuando la asistencia se integra en unidades especializadas donde clínicos y enfermeras están más familiarizadas con las terapias mas agresivas¹².

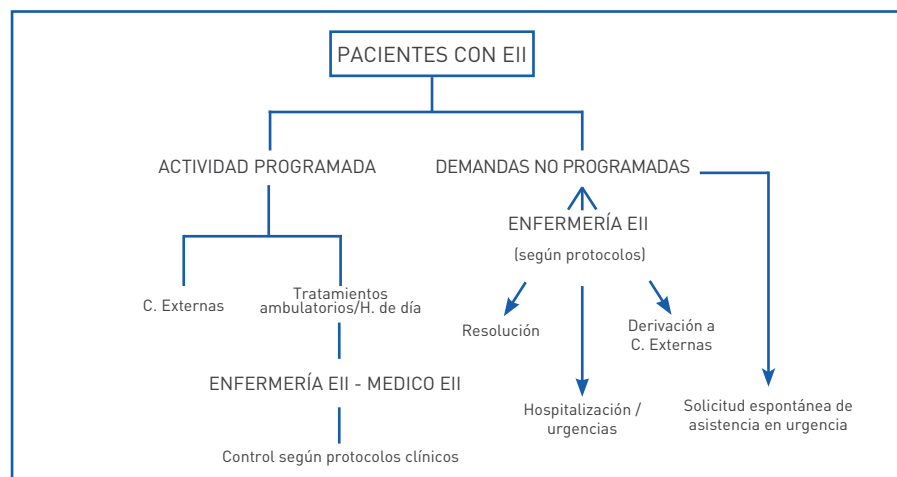


Figura 1: en este diagrama se representan las diferentes formas en las que el paciente con EII puede tener acceso a la asistencia sanitaria que demanda en función de las manifestaciones clínicas de su enfermedad.

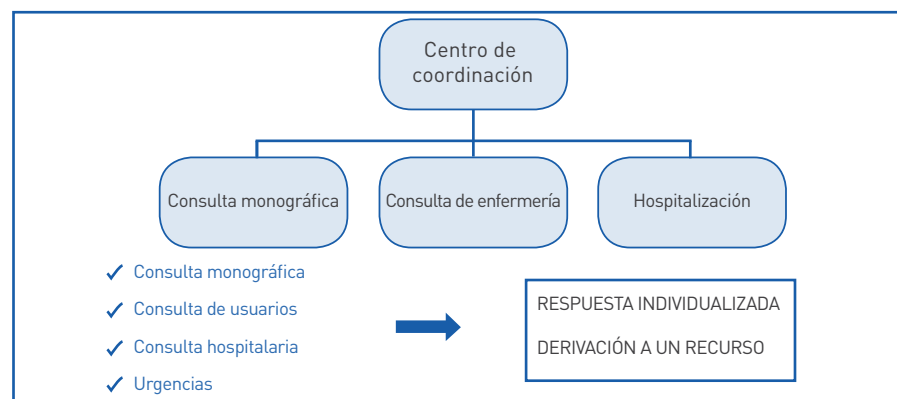


Figura 2: el primer contacto del paciente que demanda asistencia debe ser el Centro de Coordinación, desde donde se programará la asistencia en la consulta monográfica de EII, en la consulta de enfermería, o bien, en las diferentes unidades hospitalarias..

ii. Demandas no programadas.

Los pacientes con EII pueden sufrir brotes de actividad en el intervalo entre dos asistencias programadas o pueden tener dudas sobre sus síntomas, tratamientos, alimentación, etc. Estas visitas “a demanda” o “de acceso libre” son de vital importancia para identificar y actuar de forma precoz sobre los brotes de actividad. También puede resultar útil para la resolución de dudas puntuales que los pacientes puedan ponerse en contacto con el personal de enfermería de la unidad de EII a través del contacto telefónico o por correo electrónico.

El personal de enfermería, basándose en sus conocimientos, en protocolos de actuación establecidos y apoyándose en los médicos de la unidad, podrá resolver las dudas, aconsejar al paciente o, en caso de detectar un brote de actividad que requiera atención médica, derivar al paciente para atención urgente (casos potencialmente graves) o concertar una cita precoz con el médico habitual del paciente (casos menos graves). Todo ello evita visitas innecesarias en la consulta especializada, lográndose una considerable reducción en los costes.

Esta atención “no programada” puede ser presencial o a distancia (a través del teléfono o internet). En Unidades de Atención Integral bien estructuradas y con tradición, más de 2/3 de las atenciones no son presenciales. Por lo tanto, esta modalidad debe ser prioritaria, ya que resuelve gran cantidad de dudas a los pacientes salvando la barrera de la distancia física, y permite reducir el número de consultas presenciales, permitiendo una optimización de los recursos.

En la UACC del Hospital Universitario Vall d’Hebron disponen desde el año 2002 de una página web que ha recibido ya más de 150.000 visitas y se han cifrado ya casi 4.000 usuarios, entre los que se encuentran pacientes, familiares y profesionales de la salud. La mayoría de las consultas realizadas a esta UACC virtual versan sobre dudas sobre la enfermedad en general, pero también reciben un buen número de consultas sobre tratamientos, control de los brotes, las recomendaciones sobre las vacunaciones, etc. Es imprescindible para los pacientes el disponer de información veraz, de fácil acceso y permanentemente actualizada, dado que se ha demostrado que la falta de información repercute de forma muy negativa sobre la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes¹³.

Los pacientes pueden optar por la “tradicional” demanda de asistencia en urgencias, aunque el objetivo es que esta demanda sea excepcional (por ejemplo, en situaciones de urgencia en horarios o períodos no hábiles) y se potenciará la “demanda a distancia” en el horario preestablecido o diferida mediante correo electrónico o contestador automático. Es recomendable además en circunstancias obligadas, promover el ingreso electivo o programado desde

la propia unidad. Para el correcto uso de este régimen especial de actuaciones es preciso instruir a los pacientes para que acudan o llamen a la Unidad cuando empeoren sus síntomas, y es preciso que se facilite a los pacientes las direcciones, teléfonos y direcciones de correo electrónico con los que han de ponerse en contacto^{14,15}.

b) Coordinación de la atención a los pacientes con EII.

Los diferentes servicios y unidades que atienden a pacientes con EII podrán ponerse en contacto con la UAI, a través de su personal de enfermería, que valorará la necesidad de atención por el médico habitual del paciente. En uno u otro momento, va a ser requerido el concurso de dermatólogos, reumatólogos, cirujanos digestivos, nutricionistas, psiquiatras, etc. en el manejo de los pacientes con EII. No hemos de olvidar la constante interrelación con los servicios de Ginecología y Obstetricia, ya que muchos de los que padecen esta enfermedad son mujeres jóvenes en edad reproductiva, y permanentemente se plantean conflictos acerca de la fertilidad de estos pacientes y tanto las pacientes como sus obstetras nos plantean permanentemente dudas acerca de la idoneidad de la medicaciones que empleamos durante el embarazo. Por su mayor frecuencia, destacaremos los aspectos relacionados con los servicios de Urgencias, las unidades de Hospitalización y las unidades que administran tratamientos ambulatorios.

i. Relación con el Servicio de Urgencias.

En caso de que los pacientes sean derivados al servicio de Urgencias tras contactar con la unidad de EII, parece razonable que el personal de enfermería de la misma se ponga en contacto con el Servicio de Urgencias para comunicar su llegada y los motivos de derivación, facilitando de este modo la actuación de los profesionales. En caso de pacientes que acudan de forma espontánea al Servicio de Urgencias, los médicos de este servicio podrán contactar con el personal de enfermería de la unidad de EII para que se tenga conocimiento de esta situación. Dicho personal valorará la necesidad de atención por parte del médico habitual del paciente. Los médicos de la Unidad han de tener disponibilidad para la valoración de los enfermos en urgencias, cuando se requiera, ya que la mayoría de estas atenciones urgentes podrán ser resueltas con alta a domicilio¹⁴.

ii. Relación con las diferentes plantas de Hospitalización

Se estima que entre una 19% y un 35% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden precisar ingresos hospitalarios. La mayoría de estos ingresos responden a motivos médicos, pero también hay un volumen importante de ingresos quirúrgicos. El paciente con EII puede requerir un ingreso hospitalario indicado por parte de la UAI, ante la falta de respuesta al tratamiento prescrito en pacientes con enfermedad descompensada, o por requerirse estudios diagnósticos que precisan de ingreso hospitalario. En este caso, la unidad

de EII ha de contactar con la planta de hospitalización para coordinar la atención y facilitar a los médicos responsables toda la información necesaria. Cuando se produzca un ingreso en pacientes con EII, no indicado por la unidad de EII, las unidades de Hospitalización podrán contactar con el personal de enfermería de EII, que valorará la necesidad de atención por parte de los médicos de la unidad al paciente. La atención del paciente hospitalizado por personal especializado también resulta considerablemente beneficioso, con una reducción significativa de las estancias medias, con notable repercusión sobre el coste sanitario global.

iii. Relación con las Unidades que administran tratamientos ambulatorios.

El personal de enfermería de la unidad se pondrá en contacto semanalmente con estas unidades para tener conocimiento de los pacientes programados, y ponerlo en conocimiento de los médicos responsables. Algunas unidades de EII ya integran este tipo de Unidades (Hospital de Día), lo que facilita la atención a los pacientes y concede una máxima autonomía a los profesionales de la unidad de EII.

INFRAESTRUCTURAS DE LA UAI EN EII

Para ofertar una atención completa y personalizada a los pacientes con EII son necesarios unos recursos materiales y unos espacios físicos mínimos que garanticen la calidad de la asistencia. Adicionalmente, podrían enumerarse otros recursos estructurales que, si bien no son imprescindibles, tenerlos a nuestra disposición otorga un valor añadido y una independencia a la unidad que le permitiría aproximarse al escenario ideal de trabajo.

a) Espacios Físicos

- i. Consultas Médicas, con espacio para atención y exploración al paciente con EII. En función del volumen de enfermos con esta patología que hayan de ser visitados, se deben habilitar las consultas necesarias, con agendas de entre 10 y 20 pacientes para poder atender sin demoras a los pacientes según sus necesidades.
- ii. Consulta de Enfermería, con espacio para la atención al paciente, presencial y a distancia. Debe ser un espacio confortable, para facilitar el trabajo asistencial (curas, administración de tratamientos, etc.) y la labor de información y educación sanitaria que cumple el personal de enfermería. Por otra parte, la agenda específica de esta consulta debe adecuarse a la carga asistencial de cada centro hospitalario.
- iii. Hospital de Día: aunque no es imprescindible, dado que se puede coordinar la actividad con el Hospital de Día "general" del hospital, el disponer de un espacio propio

es deseable, porque permite un manejo individualizado de los pacientes, un mejor control de los mismos y una mayor optimización del tiempo de trabajo del personal médico y auxiliar de la unidad.

- iv. Salas para las exploraciones diagnósticas específicas para este grupo de enfermedades (endoscopias, ecografía, ecografía endorrectal). Como es obvio, resulta impensable el habilitar salas de exploraciones específicas para la unidad, pero sí se puede lograr que en las agendas de dichas salas de exploraciones se habiliten espacios específicos para los pacientes con EII o se cuente con un sistema de citas propio. Como en tantas otras situaciones, la rentabilidad de estas técnicas es considerablemente mayor si las realizan médicos que combinen las habilidades técnicas necesarias con una especial motivación y un profundo conocimiento de la patología que padecen los pacientes que van a estudiar.

b) Equipamiento de las Consultas. Todas las Consultas, tanto de Enfermería, como las consultas Médicas han de reunir unas condiciones mínimas y básicas para el desarrollo de la actividad:

- i. Línea telefónica, con posibilidad de conexión exterior para ponerse en contacto con los pacientes, si es necesario.
- ii. Equipos informáticos, con cuenta de correo electrónico a través de la que pueda establecerse comunicación con los pacientes y con el resto de los profesionales implicados en la atención de los pacientes.
- iii. Soporte informático para el registro de la actividad, que nos permitirá conocer de una forma rápida y sencilla el número y tipo de usuarios (pacientes, familiares y profesionales de la salud), las actividades de la unidad (número y tipo de consultas: consulta telefónica, presencial o telemática) y el resultado o desenlace final de la actividad.

GESTIÓN Y REGISTRO DE ACTIVIDAD

En pleno siglo XXI es imposible imaginar una atención sanitaria de calidad, de la índole que sea, sin un adecuado registro de la misma. Ello permite un almacenamiento ordenado y de fácil acceso a la historia clínica de los pacientes y a las intervenciones a las que haya podido ser sometido. De esta forma, en una breve consulta a la base de datos, se puede extraer toda la información necesaria para poder atender al paciente cuando este lo demanda. La informatización de las historias clínicas permite que podamos acceder a los resultados de pruebas, análisis, etc., desde prácticamente cualquier punto de la red sanitaria pública. Aún representando todo ello un

gran avance y una gran ayuda para la actividad asistencial diaria, las posibilidades de búsqueda de información son muy limitadas, reducidas a los datos del paciente en concreto. Por lo tanto, sólo un registro específico de los pacientes y de la actividad de la unidad permitiría un acceso rápido, selectivo y dirigido a la información.

Por otra parte, sólo si existe un adecuado registro son factibles las auditorías internas o externas de los resultados obtenidos en el seno de la UAI. Aunque parezca un tópico, exclusivamente analizando los resultados (si están próximos o lejanos a los objetivos) podremos detectar deficiencias en nuestra actuación; de un exhaustivo y continuo análisis, deberían derivarse las modificaciones pertinentes en nuestros protocolos de actuación, que permitan lograr una significativa mejoría en los resultados. Finalmente, un adecuado registro de la casuística de la unidad es indispensable si se pretende obtener rendimientos científicos de la actividad realizada.

Es especialmente importante el registro de los tratamientos realizados de los pacientes, especialmente en el caso de los inmunomoduladores, terapias biológicas y otras como la leucocitoaféresis, que deben ser sometidos a unos estrictos protocolos de seguimiento en relación con los servicios de farmacia hospitalarios.

Cualquier forma de registro de la actividad que nos permita alcanzar estos objetivos sería buena. Actualmente, tenemos a nuestra disposición en nuestro país, una muy buena base de datos, elaborada en el contexto de un proyecto de investigación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), que permite realizar un registro de todos los pacientes, sus visitas, sus tratamientos, su evolución, etc. Esta base de datos, denominada ENEIDA, puede ser usada de modo local, pero también pueden ser volcados los datos a una base de datos central, de modo que podríamos obtener datos de miles de pacientes recogidos en toda la geografía española, para proyectos de investigación multicéntricos desarrollados en el seno de GETECCU.

INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN EII

La perfecta organización de la actividad asistencial a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es un requisito imprescindible, pero no suficiente, para que pueda desarrollarse una actividad de investigación en este campo. Sólo si la atención es homogénea, siguiendo protocolos basados en la evidencia científica lograremos una actividad de calidad y que pueda trasladarse a la investigación. Pero el objetivo no es separar una de la otra sino todo lo contrario: la asistencia ha de conducir a la investigación, y la investigación ha de conducir a una mejor asistencia.

Recientemente han sido publicados los resultados de una de las unidades de atención integral con mayor tradición en nuestro país que pueden ejemplificar el potencial investigador de estas estructuras funcionales. En los primeros 8 años de existencia de la

Unidad de Atención a pacientes con enfermedad de Crohn y Colitis (UACC) del Hospital Universitario de Vall d'Hebron, en Barcelona, los resultados son muy notorios: desde su formación en 1999 hasta el año 2007, en que se realiza el análisis, la actividad llevada a cabo en la unidad ha permitido la publicación de numerosos artículos originales en revistas internacionales, múltiples comunicaciones a congresos, así como la promoción y desarrollo de tesis doctorales y trabajos para cursos de doctorado universitarios. Evidentemente, estos resultados no están al alcance de cualquier UACC, dado que no todas dispondrían de los casi 1800 pacientes que tenían censados en 2007, pero es la única vía razonable y lógica para poder introducir una actividad investigadora de calidad en el contexto de la atención a los pacientes con EII¹³.

VERTIENTE SOCIO-SANITARIA DE LA ATENCIÓN A LOS PACIENTES CON EII

La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad que afecta mayoritariamente a pacientes jóvenes. En unidades de atención integral que manejan cifras próximas a los 2.000 pacientes, se estima que aproximadamente 2/3 de los pacientes tienen una edad inferior a los 50 años. En consecuencia, se trata de pacientes que están en su fase de crecimiento o desarrollo, en su periodo de formación profesional y, como es lógico, en plena época productiva. Es, sin lugar a dudas, el grupo etario con unas relaciones sociales más amplias y en el momento crítico de formar o consolidar núcleos familiares. Son pacientes mayoritariamente en edad reproductiva, y es sabida la repercusión que tienen sobre la fertilidad y sobre la gestación tanto en varones como en mujeres la propia evolución de la enfermedad, las terapias farmacológicas y, por supuesto, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad. Por todo ello, vemos como la EII "per se", y las circunstancias asociadas, comprometen todos los ámbitos vitales del paciente, y con ello su calidad de vida sufre un profundo deterioro. No sólo ha de preocuparnos, por tanto, el tratamiento del sufrimiento físico del enfermo, sino que el sistema ha de proporcionarle también todo el apoyo que precise para normalizar, en la medida de lo posible, sus relaciones laborales y sociales.

El modo en que un paciente afronta su enfermedad viene condicionado no sólo por la virulencia de la misma, sino también por su propia personalidad y el entorno socio-cultural en el que se mueve. La atención integral al paciente con EII no ha de ser ajena a todas estas consideraciones. Si consideramos que el objetivo fundamental de todos los tratamientos y actuaciones médicas que llevamos a cabo es la mejoría de la calidad de vida de nuestros pacientes, el colocarnos de espaldas a los factores psico-sociales, sólo puede conducirnos a un rotundo fracaso.

La actividad de las UAI no ha de limitarse al enfermo. La información y educación de los familiares, amigos, compañeros de trabajo y, en definitiva, de todo el entorno social y familiar del paciente, será de enorme utilidad para que todos ellos entiendan la enfermedad y la problemática que vive el paciente. Sólo así podrán comprenderle y facilitar su incorporación a la vida real. El objetivo, es que el paciente recupere "su vida normal",

pero un nivel de exigencia al que no pueda responder o considerarle de entrada un minúsculo, puede conducir a un estado de frustración que nos aleje del objetivo.

Finalmente todos, incluyendo las administraciones sanitarias, debemos concienciarnos de que la creación de unidades monográficas de atención integral en EII resulta muy beneficiosa en términos de "coste-eficacia"^{17,18}, ya que que permitirá reducir el número de ingresos y el número de derivaciones a urgencias, favoreciendo una percepción global del paciente y su entorno acorde con unas estructuras sanitarias modernas que permitan llevar a cabo un tratamiento más homogéneo y racional de un grupo de enfermos creciente, complejo, consumidor de grandes recursos y por lo general bien informado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gassull Duro MA, Obrador Adrover A (Coordinadores) Estudio prospectivo DELPHI sobre costes sociales y económicos de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. Aspectos epidemiológicos. Madrid 2005. p 32-33.
2. Reddy SI, Friedman S, Telford JJ, et al. Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? Am J Gastroenterol. 2005; 100(6): 1357-61.
3. Hay JW, Hay AR. Inflammatory bowel disease: costs-of-illness. J Clin Gastroenterol. 1992; 14(4): 309-17.
4. Nightingale AJ, Middleton W, Middleton SJ, et al. Evaluation of the effectiveness of a specialist nurse in the management of inflammatory bowel disease (IBD). Eur J Gastroenterol Hepatol 2000; 12(9): 967-73.
5. Castro J. Avances en E.de Crohn: Hacia un tratamiento multidisciplinar. Rev Epica 2007;2(1): 3-4
6. Casellas F, Fontanet G, Borrueal N, et al. The opinion of patients with inflammatory bowel disease on healthcare received. Rev Esp Enferm Dig. 2004; 96(3): 174-84.
7. AP, Nelson E, Reeves D, et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated self management approach to chronic inflammatory bowel disease. Gut 2004; 53(11): 1639-45.
8. Robinson A, Thompson DG, Wilkin D, et al. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: a randomised trial. Lancet. 2001; 358(9286): 976-81.

1 - Unidades de atención integral en enfermedad crónica intestinal

9. Saibil F, Lai E, Hayward A, et al. Self-management for people with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(3): 281-7.
10. Fontanet G, Casellas F, Malagelada JR. La Unidad de Atención Crohn-Colitis: 3 años de actividad. *Gac Sanit* 2004;18(6): 483-5.
11. Herrerías-Gutiérrez JM, Argüelles Arias F, Moreno Gallego M, et al. Results of a survey about specific inflammatory bowel disease units in Andalusia. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(3): 187-94.
12. Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia. *Inflamm Bowel Dis* 2010 (in press)
13. Torrejón Herrera A, Masachs Peracaula M, Borruel Sainz N, et al. Application of a model of continued attention in inflammatory bowel disease: the Crohn-colitis care unit. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32(2): 77-82.
14. Williams JG, Cheung WY, Russell IT, et al. Open access follow up for inflammatory bowel disease: pragmatic randomised trial and cost effectiveness study. *BMJ* 2000; 320(7234): 544-8.
15. Miller L, Caton S, Lynch D. Telephone clinic improves quality of follow-up care for chronic bowel disease. *Nurs Times* 2002; 98(31): 36-8.
16. López Palacios N, Taxonera C, Mendoza JL, et al. Utilidad de la coordinación de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y el servicio de urgencias: racionalizar los ingresos hospitalarios. *Rev Esp Enf Digest* 2006; 98 (Suppl 1):57-8.
17. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut* 2004; 53(10): 1471-8.
18. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology* 2006; 131(3): 719-28.

2 - ESTUDIOS DE IMAGEN EN LA ENFERMEDAD DE CROHN. PERSPECTIVAS ACTUALES Y FUTURAS

Rosa Bouzas Sierra

Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Santos Pereira Bueno

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica de origen multifactorial y poligénica. Afecta a todo el tracto digestivo desde la boca hasta el ano y cursa con brotes de actividad inflamatoria y periodos de remisión clínica. A pesar de estar definida como enfermedad intestinal, son frecuentes las manifestaciones y complicaciones extraintestinales y sistémicas. La ausencia de una terapia definitiva hace que la enfermedad pueda evolucionar, con mayor o menor rapidez, desde una fase inflamatoria, generalmente inicial, a formas estenosantes y fistulizantes.

Es indudable que en los últimos 10 años ha habido cambios muy importantes en el manejo de la enfermedad. Hemos comenzado a identificar genes asociados a la enfermedad así como autoanticuerpos y anticuerpos antimicrobianos que pueden ayudar en el diagnóstico y, principalmente, en el pronóstico de la enfermedad. Finalmente el empleo de inmunosupresores y agentes biológicos han cambiado el curso natural de la enfermedad con reducción de cirugía y hospitalizaciones.

Ante un paciente con sospecha de EC, surge la primera pregunta: ¿Son suficientes los hallazgos radiológicos para confirmar la enfermedad de Crohn?. Si la respuesta es afirmativa surgen nuevas preguntas que debemos contestar: 1) ¿Cuál es la extensión de la enfermedad?, 2) ¿Qué tipo de afectación y clasificación según protocolo de Montreal?, 3) ¿Hay complicaciones o manifestaciones extraintestinales? y 4) ¿Podemos determinar el grado de actividad?.

En la EC ya conocida debemos evaluar: 1) La respuesta al tratamiento y 2) Presencia de factores o complicaciones que hayan modificado el índice de actividad.

LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Hasta hace algunos años el diagnóstico y seguimiento de EC se ha basado en estudios radiológicos baritados, enema opaco y tránsito intestinal (TGI) además de estudios endoscópicos, en particular la ileocolonoscopia que todavía continúa siendo el patrón de referencia. Sin embargo hay un número valorable de pacientes en los que la afectación es exclusiva del intestino delgado, inaccesible a la ileocolonoscopia, siendo este un extenso territorio "ciego" hasta la última década. Además, hay un porcentaje de hasta un 20% de fracaso en la intubación ileal y un no menos importante rechazo de los pacientes debido a la incomodidad de la preparación y a las molestias propias de la exploración aún usando técnicas de sedación profunda. Por otra parte en enfermos graves o con riesgo de perforación intestinal, la colonoscopia presenta riesgos mas elevados de complicaciones y no debiera ser la técnica de primera línea. La enterografía convencional o tránsito gastrointestinal con las modificaciones del doble contraste y enteroclis, ha sido la técnica usada para el estudio del intestino

delgado en pacientes con EC probable o confirmada. La sensibilidad varía entre un 85%-95% y es similar a la lograda con cápsula endoscópica y tomografía computarizada (TC). La especificidad oscila entre 89%-94%^{1,2}. Esto quiere decir que es una exploración útil para valorar las lesiones radiológicas que diagnostican la EC y para definir el tipo de afectación, sin embargo apenas da información sobre las lesiones extraintestinales y no parece útil para determinar el grado de actividad. Además es lenta y molesta para el paciente con dosis de radiación más alta con las técnicas de tomografía. Creemos que a día de hoy el TGI es una exploración en franca regresión aunque se discute el papel de la misma en los estudios preoperatorios³.

Para un gastroenterólogo es fundamental tener herramientas que nos permitan evaluar la eficacia de determinados tratamientos (cuantificar la actividad) y poder excluir complicaciones extraluminales. El objetivo de las nuevas terapias no es solamente lograr que el paciente este libre de síntomas sino lograr que su mucosa cure y evitar complicaciones. Estos objetivos son los que pueden cambiar la historia natural de la EC.

Para determinar la actividad/severidad hemos utilizado varios índices que utilizan datos clínicos y de laboratorio como el CDAI (Crohn's Disease Activity Index)⁴, el índice Harvey Bradshaw (HB)⁵ y datos endoscópicos (CDEIS)⁶. Los índices clínicos tienen la gran desventaja en puntuar conceptos sometidos a la subjetividad y a la variabilidad entre los observadores. El CDAI recoge parámetros de 7 días de observación por parte del propio paciente lo que lo hace muy poco útil para la práctica clínica habitual. El índice Harvey Bradshaw o índice simple también se basa en conceptos muy subjetivos como el dolor abdominal o el "sentirse" y otros, como el número de deposiciones, que pueden no correlacionarse con el grado de inflamación. Los índices endoscópicos CDEIS y el índice de Rutgeerts⁷ para los pacientes con resección ileocecal previa, han sido perfectamente validados pero su utilidad en la clínica es secundaria⁸.

Las técnicas de imagen seccionales : Ecografía (ECO), Tomografía (TC) y Resonancia Magnética (RM) pueden evaluar la extensión y localización de las lesiones, la actividad inflamatoria y la presencia de complicaciones o manifestaciones extraintestinales. La TC y RM tienen la capacidad de estudiar el territorio completo mientras que los ultrasonidos se limitan al estudio de zonas con "ventana" adecuada. Las tres técnicas tienen valores similares en cuanto a la sensibilidad y especificidad diagnóstica : 89,7% y 95,6% para la ecografía, 93% y 92,8% para RM, y 84,3% y 95,1% para TC⁹. Analizaremos la expresión radiológica en cada una de las técnicas sectoriales, sus signos en los diversos patrones de comportamiento y la eficacia de cada técnica para detectar actividad inflamatoria, fístulas o complicaciones mesentéricas y consideraremos la utilidad de una u otra técnica en diferentes escenarios clínicos .

ECOGRAFÍA

Las primeras descripciones de la técnica de ultrasonidos datan de la década de los setenta y su uso se ha extendido progresivamente debido a su buena sensibilidad y especificidad, a la excelente tolerancia por los pacientes y a la ausencia de radiaciones ionizantes. El paciente no precisa preparación específica excepto ayuno y, solo en algunos casos, se utilizan soluciones orales para lograr una mejor distensión intestinal. La técnica de enteroclis más ultrasonidos se ha utilizado para mejorar la sensibilidad en las lesiones de duodeno y yeyuno así como para incrementar la eficacia diagnóstica en las lesiones iniciales^{10, 11}. El uso del Doppler color y de los contrastes ecográficos ha permitido evaluar la actividad inflamatoria de la enfermedad y la respuesta a los distintos regimenes terapéuticos.

Los signos diagnósticos de la EC mediante la ecografía son la detección de asas intestinales con pared engrosada y cierto grado de rigidez, la pérdida de la estratificación en capas y la aparición de adenopatías y proliferación grasa en el mesenterio (Figura 1). En casos de enfermedad complicada o muy evolucionada, pueden detectarse estenosis, fístulas y abscesos.

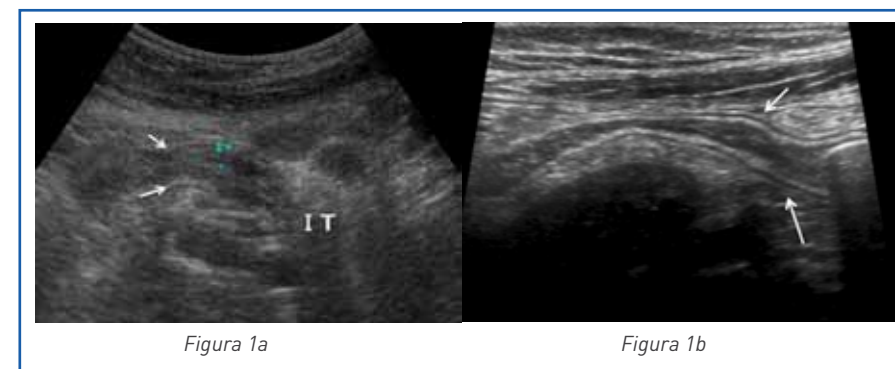


Figura 1a y 1b: (Cortesía de T.Ripollés)

- a- La ecografía muestra la pared del ileon terminal engrosada con pérdida de visualización de las capas, un signo de actividad.
- b- Después de seis meses de tratamiento con anti-TNF, la pared del ileon terminal se normaliza disminuyendo el grosor e identificándose las capas de la pared.

La sensibilidad diagnóstica de la ecografía se sitúa entre 84% y 90% aunque la variación depende del grosor de la pared que se considere normal o basal. En términos generales se considera que la pared intestinal esta engrosada cuando supera los 3 milímetros de espesor. Si se considera un grosor normal de 4 milímetros, la sensibilidad desciende hasta el 75% con un aumento de la especificidad hasta el 97%¹².

En EC no complicada o con poca actividad, el engrosamiento de la pared intestinal mantiene la estructura en capas que desaparece en casos de intensa actividad y en enfermedad de larga duración con fibrosis aunque no se ha demostrado que estos parámetros se relacionen directamente con la actividad de la enfermedad¹³.

El desarrollo del Doppler color y la ecografía con contraste intravenoso permite determinar la vascularización, el flujo en la arteria y vena mesentérica superior e inferior y la neovascularización en las asas afectadas. Todos estos datos se han evaluado como marcadores de inflamación con una correlación excelente con parámetros clínicos de actividad inflamatoria como el CDAI y parámetros endoscópicos y radiológicos¹⁴⁻¹⁸. En un reciente trabajo, Ripollés et al evalúan 61 pacientes con EC mediante colonoscopia, ecografía Doppler color y ecografía con contraste. El aumento del brillo parietal tras la inyección de contraste ecográfico se confirmó como un factor predictivo de la severidad del daño endoscópico, independiente del grosor de la pared o de la hiperemia mural medida con Doppler color¹⁴. La disminución del flujo en los grandes vasos mesentéricos y de la neovascularización de las asas intestinales tras el tratamiento eficaz de la EC, hacen que estas técnicas sean útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento (Figura 2). Así, en el trabajo de Paredes et al¹⁹ donde estudian mediante ecografía y Doppler color a 24 pacientes con EC moderada-severa tratados con un régimen de inducción con anticuerpos anti Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF), demuestran que la respuesta clínica al fármaco se acompañaba con una disminución significativa del grosor de la pared (46%) y la vascularización (42%) de la misma aunque esta mejoría no era completa en el 71% de los pacientes que habían conseguido una respuesta clínica. Esta discrepancia entre respuesta clínica y respuesta ecográfica indica que la monitorización del tratamiento biológico con ecografía y Doppler color es útil para optimizar la duración y, posiblemente, la dosificación del mismo.

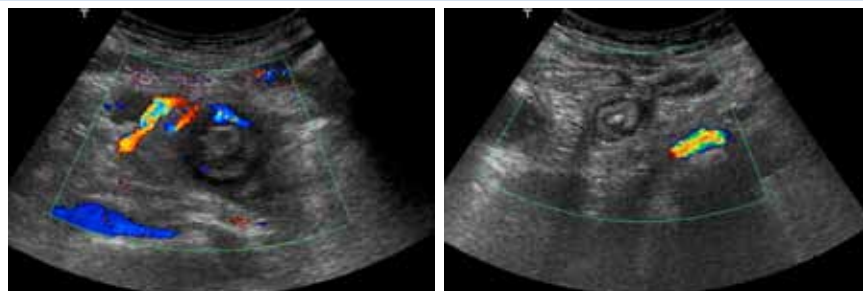


Figura 2a

Figura 2b

Figura 2a y 2b: [Cortesía de T.Ripollés]

- a- Enfermedad de Crohn en fase activa. El Doppler color muestra una clara neovascularización en el asa afectada (los vasos hipertrofiados, en color, acompañan el engrosamiento de la pared).
- b- Signos ecográficos de respuesta al tratamiento con disminución de la neovascularización, del grosor de la pared intestinal y recuperación de la estructura en capas de la misma.

Finalmente, el estudio ecográfico abdominal ha servido para evaluar qué pacientes tienen mayor riesgo de resección quirúrgica a corto plazo, estableciéndose que el grosor de la pared intestinal superior a 7 milímetros define al grupo de mayor riesgo²⁰. También se ha estudiado el papel de los ultrasonidos en diagnosticar la recurrencia postquirúrgica en la EC. El trabajo de Rispo et al compara los hallazgos ecográficos y endoscópicos de 45 pacientes con EC sometidos a resección quirúrgica un año antes, demostrando una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica y una excelente correlación con los hallazgos endoscópicos de recurrencia severa cuando el grosor de la pared intestinal es superior a 5 milímetros²¹.

La utilización de la ecografía en la práctica clínica a día de hoy es muy variable entre los distintos centros, dependiendo principalmente del nivel de entrenamiento de los ecografistas y del volumen de pacientes con enfermedad inflamatoria que asistan. Ante un paciente con síntomas y signos de laboratorio sugestivos de enfermedad inflamatoria, la primera exploración debiera ser la realización de ecografía abdominal. Con una exploración ecográfica normal, la posibilidad de EC es muy poco probable si exceptuamos los estadios iniciales de la enfermedad. De esta forma se puede hacer una evaluación correcta de los pacientes jóvenes con sospecha de enfermedad de Crohn. En pacientes con enfermedad ya diagnosticada, la ecografía es útil en la monitorización del tratamiento y como primera evaluación de pacientes en los que se han modificado los síntomas. La ausencia de radiación es un factor que permite también un uso ilimitado de la técnica.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Hoy en día los equipos más modernos, aquellos que disponen de múltiples detectores para la toma de datos, conocidos como TCMD, han permitido desarrollar técnicas con alta resolución espacial y temporal. La adquisición de datos dura pocos segundos permitiendo el estudio de la pared del tubo digestivo tras la administración de contraste intravenoso (CIV) tanto en tiempos arteriales precoces o tardíos, venosos tardíos y de toda la cavidad abdominal. Esta resolución temporal combinada con una adecuada distensión del tubo digestivo ha supuesto un avance significativo en la eficacia de una de las técnicas más utilizadas en la urgencia abdominal.

La distensión adecuada del intestino delgado se logra mediante la ingesta de altos volúmenes de líquido por vía oral conocido como EnteroTC o introducidos por sonda yeyunal, TC Enteroclasia. En ambas técnicas el volumen ingerido oscila entre 1300-1800 cc de contraste oral neutro, es decir densidad agua, menor que la pared del asa, siendo el más usado el agua. Diferentes autores añaden sustancias que retrasan la reabsorción de la misma en el ileon distal, utilizando entre otras sorbitol, manitol, polietilenglicol (PEG), metilcelulosa o bario de baja densidad. Sin embargo, no existe consenso sobre las concentraciones de las disoluciones ni sobre cual de ellas es la que produce mayor distensión o mejor calidad de la exploración. En cualquier caso la distensión del asa con contraste oral neutro permite una valoración exquisita de la pared del asa y de la captación de CIV por la

mucosa intestinal, un signo relacionado con la actividad inflamatoria²². Tampoco hay consenso frente a los tiempos de adquisición tras la inyección intravenosa de contraste iodado no iónico, con retrasos desde 40 a 70 segundos tras la infusión de CIV.

No hay diferencias significativas entre la sensibilidad entre la EnteroTC y la CT-Enteroclis²³, siendo esta última más molesta para el paciente, más engorrosa para el radiólogo y con la desventaja de requerir una dosis mayor de radiación debido a la colocación de una sonda yeyunal, por lo que la mayoría de los grupos utilizan la ingesta oral o EnteroTC.

Los signos de EC son numerosos. El engrosamiento de la pared mayor de 3 mm, la visualización de dos o tres capas de la pared o estratificación de la misma, también conocido como signo de la "diana", el realce mural de la mucosa superior al de los segmentos adyacentes, la ingurgitación vascular en el mesenterio del asa afectada o signo del "peine", la proliferación grasa del mesenterio, la estriación de la grasa, adenopatías reactivas, tractos fistulosos, abscesos o líquido libre. Ante la sospecha de EC, es la combinación de estos signos los que ayudan a establecer el diagnóstico. En los pacientes con diagnóstico establecido el realce de la pared, la estratificación y la ingurgitación vascular o "signo del peine" indican inflamación activa (Figura 3).



Figura 3a

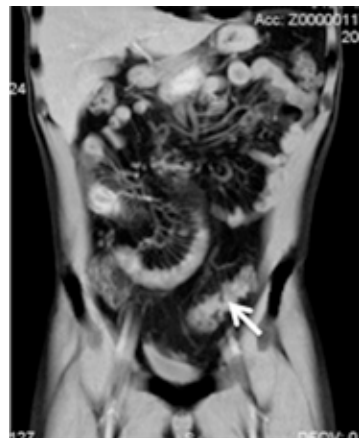


Figura 3b

Figura 3a y 3b:

- a- TCMD. Reconstrucción coronal en 3D que muestra signos de actividad inflamatoria con intenso realce de la pared del íleon que se acompaña de ingurgitación vascular (signo del peine) y pequeñas adenopatías mesentéricas. Hallazgos típicos de patrón inflamatorio.
- b- En una reconstrucción multiplanar del mismo paciente, se observa la estratificación en capas del asa con actividad inflamatoria. En este plano, se identifica actividad en el colon descendente expresada por la ingurgitación vascular.

El realce de la pared es el signo que mejor se correlaciona con la actividad inflamatoria de forma independiente. El estudio sobre 96 pacientes efectuado por Bodily et al.²² demuestra la excelente relación de la densidad de la pared con los hallazgos de la ileoscopia y los resultados histológicos, proponiendo una relación directa entre las unidades Hounsfield (UH) de la pared del íleon terminal y el grado de actividad.

La estratificación de la pared o la visualización de dos o tres capas en anillos, el signo de la diana con la submucosa, la segunda capa, hipodensa, refleja la ausencia de fibrosis mural ya que cuando esta ocurre la pared presenta una densidad homogénea (Figura 4).

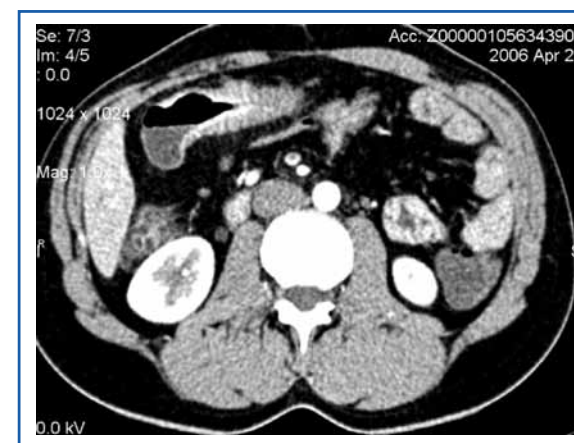


Figura 4: TCMD. Pared intestinal muy engrosada y homogénea reflejando fibrosis, con dilatación secundaria pre-estenótica y nivel hidroaéreo, que reflejan estado oclusivo. El realce de la mucosa proximal a la estenosis refleja actividad inflamatoria. Patrón estenosante

Existen pocos series que analicen el papel de la TC en pacientes operados con una probable recidiva de su EC. El grupo de Minordi et al.²⁴ en un estudio reciente obtiene una sensibilidad y especificidad del 96,6% y 100% respectivamente para detectar enfermedad activa y con una excelente concordancia con el índice endoscópico de Rutgeerts. Todos los pacientes con un grado endoscópico 1 (menos de 5 aftas) presentaban realce de la mucosa sin engrosamiento de la pared, mientras que el grado endoscópico 2 (más de cinco aftas con mucosa normal entre ellas o lesiones grandes salteadas o afectación aislada de la anastomosis ileo-cólica) mostraba realce de la mucosa asociado a aumento del grosor de la pared; el grado 3 endoscópico se relacionaba con un engrosamiento de la pared con signo de la diana y el grado más alto 4 presentaba además de engrosamiento de la pared en diana, diferentes combinaciones de signos extraentéricos como el signo del peine, estriaciones de la grasa, proliferación fibrograsa o fístulas. Minordi propone por primera vez un índice de actividad para

la TC de 0 a 3 con ausencia de lesión, grado bajo (realce mucoso), intermedio (realce mucoso y grosor de pared aumentado) o alto (anormalidades mayores de la mucosa, engrosamiento de la pared y afectación extraintestinal). La determinación de actividad inflamatoria tanto en sospechas diagnósticas como en posibles recidivas de EC ya conocida presenta sensibilidad y especificidad cercanas al 95% y 100% respectivamente en diferentes publicaciones^{2, 25} existiendo un buen acuerdo interobservador para definir la hipercaptación y el aumento de grosor de la pared intestinal²⁶.

Los importantes avances terapéuticos de los últimos 10 años han despertado un enorme interés en cuantificar la respuesta al tratamiento de la forma más objetiva posible para la correcta racionalización de los fármacos. Apenas existen experiencias publicadas en la literatura radiológica del uso de la TC para la monitorización del tratamiento, a pesar de ser una herramienta de práctica habitual, sobre todo cuando los síntomas clínicos no mejoran. Hara et al²⁷ presentan un estudio prospectivo en 20 pacientes con EC a los que se realizó un segundo EnteroTC para determinar progresión o regresión de la enfermedad durante el tratamiento, demostrando que los cambios de la imagen entre dos TC enterografías tienen un excelente potencial para monitorizar la respuesta al tratamiento en la enfermedad de Crohn. Así en el 80% de los pacientes existía concordancia de la TC con los síntomas tanto de progresión como de regresión, pero en 4 de los 20 pacientes (20%) había disparidad ya que los síntomas empeoraron mientras, en 3 de ellos, la TC era de mejoría y en 1 se mantenía estable. No se realizó ningún cambio de tratamiento en estos cuatro pacientes y durante el seguimiento posterior tres mejoraron y en uno no hubo modificación. En este mismo trabajo a 12 pacientes se les realizó ileoscopia, siendo la correlación de la endoscopia con la TC del 100%.

Las complicaciones extraintestinales determinan, en la mayoría de los casos, la elección del tratamiento médico o quirúrgico y es la TC un excelente método para la detección de las estenosis, fístula, abscesos o masas inflamatorias mesentéricas²⁸. El riesgo de desarrollar fístulas en un paciente con EC es de un 20% al 40% durante su historia natural. Los estudios baritados son considerados el método de elección para la detección de las fístulas aunque su eficacia es menor de la esperada. La EnteroTC presenta ventajas para demostrar las fístulas al no existir superposición entre asas. Actualmente el mayor uso de la EnteroTC en la EC ha familiarizado a los radiólogos con la expresión de las fístulas, fisuras y abscesos por lo que no se requiere que se llenen de contraste oral. Booya et al²⁹, en una revisión retrospectiva de las Entero TC realizadas a 756 pacientes con enfermedad de Crohn, describen la aparición de fístulas o abscesos en 56 de ellos de los que, en el 50%, no había sospecha clínica de su existencia previa al estudio con TC. La mayoría de las fístulas se expresan como tractos extraintestinales con realce de contraste mayor que el del asa adyacente y cerca del 70% no contienen líquido ni aire (Figura 5).



Figura 5: TCMD. La reconstrucción coronal detecta un trayecto fistuloso corto desde un asa ileal hacia el mesenterio. Se observa un discreto realce de la pared del asa donde se origina la fístula. Patrón fistulizante.

Vogel et al²⁸ han comunicado una sensibilidad del 94% para la detección de fístulas en un estudio retrospectivo con correlación quirúrgica. Los abscesos aparecen como colecciones hipodensas con realce en anillo en múltiples localizaciones, entre asas, mesentéricos, perianales o perirectales y más de la mitad de los abscesos presentan conexión con el asa adyacente que, en general, muestra signos de actividad²⁹ (Figura 6). En conclusión la EnteroTC detecta fístulas ocultas, hallazgo que en la mayoría de los casos, puede inducir cambios en el tratamiento del paciente.



Figura 6: TCMD. Colección hipodensa con pared gruesa y aire en su interior, que corresponde a un absceso mesentérico. Se identifican trayectos fistulosos sin aire ni líquido posteriores al absceso.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM es una técnica de imagen no invasiva y libre de radiación ionizante que permite un estudio abdominal completo de los segmentos afectados por la EC así como de las complicaciones o manifestaciones extraintestinales. Su uso para esta indicación aparece a finales de la década de los noventa con el desarrollo de secuencias de pulso rápidas que permiten la caracterización de la pared intestinal. Para lograr buenos resultados con RM hay que lograr una correcta distensión de las asas intestinales lo que normalmente se consigue con la ingesta oral de contrastes. Estos contrastes se clasifican como positivos cuando aumentan la intensidad de señal dentro de la luz y negativos cuando su efecto es todo lo contrario. También se consideran los contrastes como bifásicos cuando se comportan de ambas maneras dependiendo de la secuencia de pulso aplicada, con baja señal en T1 y alta señal en T2. Los contrastes orales se han empleado mediante sonda yeyunal (RM enteroclisís) o mediante ingesta oral (RM enterografía) que, evidentemente, es mucho mejor tolerada por los pacientes y evita el uso de radiación ionizante que suele emplearse para determinar la correcta colocación de la sonda yeyunal.

Los contrastes intraluminales más utilizados son las soluciones de agua con metilcelulosa al 0,5% o soluciones de polietilenglicol con electrolitos con un volumen total de 1.250-1.800 ml o incluso, según autores, volúmenes entre 1000 y 3000 ml³⁰. Estas soluciones se pueden acompañar de medicación antiperistáltica, enemas de agua o aire y, siempre, gadolinio intravenoso.

La RM para el estudio intestinal incluye la adquisición de imágenes en plano coronal y transversal en secuencias potenciadas en T1 y T2. En ambos casos se puede modificar el contraste tisular añadiendo técnicas de supresión espectral de la grasa. Generalmente se adquieren imágenes potenciadas en T2 con secuencias de disparo único (Single shot Half Fourier) y con supresión grasa, seguidas de secuencias potenciadas en T2 de precesión libre en estado estacionario (steady-state free precession SSFP: TrueFISP de Siemens, FIESTA de General Electric, Balanced-TEG de Philips) que tienen la ventaja de ser unas secuencias poco sensibles a los artefactos de movimiento y que además permiten una excelente visualización de los vasos sanguíneos sin necesidad de administrar contraste intravenoso y una adecuada visualización del mesenterio. El uso de las secuencias potenciadas en T1 con supresión grasa, preferiblemente tridimensionales (3D), obtenidas pre, durante y tras la administración de contraste intravenoso de quelatos de gadolinio de forma dinámica permite identificar las áreas de aumento de señal, según la vascularización y diferenciar asas normales y patológicas. Con todas estas secuencias y modos de adquisición, la duración de una exploración RM no baja de 30 minutos lo que no deja de ser un problema irresoluble hasta ahora³¹⁻³³

La sensibilidad diagnóstica de la RM es de 93% y la especificidad es de 92,8% lo que

no mejora las cifras de las otras técnicas sectoriales pero evita la radiación del CT y por otro lado permite una valoración más global y completa de la que se logra con los ultrasonidos⁹.

Con esta técnica puede detectarse engrosamiento de la pared intestinal, estenosis, fístulas y complicaciones extraintestinales secundarias como abscesos y proliferación adiposa mesentérica. La EC en fase inflamatoria activa se define por la aparición de úlceras aftoides, que probablemente son las más difíciles de identificar y úlceras profundas que dan lugar al aspecto "empedrado". Estas lesiones, unidas a engrosamiento de la pared intestinal superior a 3 mm, estratificación parietal en capas, aumento del realce de la pared y de los vasos rectos mesentéricos tras la administración de gadolinio intravenoso, indican EC activa con patrón inflamatorio (Figura 7). La presencia de fístulas es fácilmente reconocible por la hiperseñal en T2 debido a su contenido líquido y ha sido ampliamente demostrado y estudiado en la enfermedad perianal. La estenosis de la luz intestinal puede ser inflamatoria o fibrosa y es importante su diferenciación por las consecuencias terapéuticas que se derivan de ambas situaciones.

La estenosis inflamatoria muestra una importante hipercaptación mural de contraste (Figura 8) mientras que en la estenosis fibrosa, esta hipercaptación no se produce o es más débil, heterogénea y tardía³⁴



Figura 7: (Cortesía de J.Gallego)
Secuencia 3D T1-SPAIR tras administración de gadolinio. Se observa realce estratificado de la pared del íleon terminal. Patrón inflamatorio.

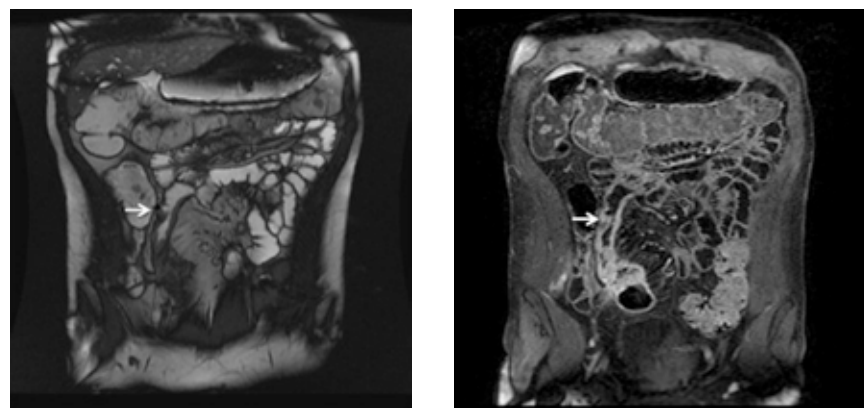


Figura 8a

Figura 8b

Figura 8: [Cortesía de J. Rimola]

a- Secuencia T2 con engrosamiento mural e imagen sugestiva de úlcera penetrante.

b- T1 tras la inyección de gadolinio que muestra una gran hipercaptación de la pared afectada.

La RM ha sido ampliamente utilizada en el estudio de la enfermedad perianal y a día de hoy puede considerarse como la técnica no invasiva de elección para esta patología así como para las fístulas vesicales o vaginales. La sensibilidad y especificidad diagnóstica para los trayectos fistulosos es de 100% y 86%, para los abscesos de 96% y 97% y para las fístulas en herradura (fístulas complejas con un trayecto semicircular alrededor del ano comunicando entre si los dos espacios isquiorrectales) 100% respectivamente. Estos valores suponen que la RM identifica casi totalmente la extensión de las fístulas complejas que son el 75% de todas las fístulas en la enfermedad de Crohn y que pueden no detectarse durante la cirugía y ser la causa de las recurrencias postquirúrgicas, más que la propia naturaleza de la enfermedad. Esto se ha confirmado en el estudio de Buchanan et al³⁵ donde se analizan las recurrencias postquirúrgicas de las fístulas perianales, siendo del 16% en los pacientes a los que se había realizado RM previa a la intervención y del 57% en los pacientes que no lo habían hecho. Así, se ha calculado que la RM proporciona información adicional en el 40% de los pacientes con enfermedad de Crohn perianal y que identifica prácticamente el 100% de los abscesos y de las fístulas en herradura. Esta amplia información de la anatomía de las fístulas y de la relación con los esfínteres anales y los músculos del suelo pélvico así como de la presencia de abscesos es fundamental para definir la lesión según la clasificación de Parks³⁶ y para la elección de la terapia mas adecuada³⁷⁻⁴¹.

En el manejo de la EC es determinante conocer la actividad para decidir la terapia, sus dosis, así como las asociaciones de fármacos. La actividad también

sirve para monitorizar el efecto terapéutico y evaluar complicaciones. En este sentido se han publicado varios estudios que intentan correlacionar los hallazgos de RM con parámetros clínicos de actividad y hallazgos endoscópicos e histológicos, incluyendo aquellos derivados de actos quirúrgicos. El principal problema que se plantea es la ausencia de un patrón de referencia, como sería el índice de severidad endoscópica (CDEIS), fácil de determinar, reproducible y no ligado a variaciones interobservador como sucede con la mayoría de los índices clínicos (CDAI, Van Hees o Harvey-Bradshaw)⁸. Tampoco hay datos de imagen RM ampliamente validados y aceptados como indicadores de actividad aunque, en principio, el grosor y el aumento de realce de la pared tras la administración intravenosa de gadolinio, parecen correlacionarse adecuadamente con el grado de actividad.

Hay abundantes estudios que correlacionan los hallazgos de RM y criterios, generalmente clínicos, de inflamación activa donde se usan índices ya definidos con criterios de actividad biológica como son la proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación, leucocitosis, trombocitosis, o valor de orosomucoide. En todos estos estudios se han valorado fundamentalmente el grosor de la pared intestinal, la presencia de realce de la misma y el tipo de este realce, adenopatías, signo del peine, proliferación grasa en mesenterio y presencia de fístulas o abscesos, con los índices clínicos ya conocidos (CDAI, Harvey-Bradshaw o Van Hees) y con índices biológicos basados fundamentalmente en los reactantes de fase agudos, y que algunos autores denominan como “grado clínico”. En alguno de ellos también hay correlación con criterios endoscópicos o histológicos cuando esto ha sido posible. El volumen de pacientes incluidos ha sido también muy variable e inhomogéneo con pacientes con enfermedad activa y otros en remisión

Rimola et al⁴² analizan 50 pacientes con EC ileocolónica activa e inactiva y se comparan los hallazgos de RM con criterios endoscópicos determinados por el índice CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)⁶. El resultado final demuestra una excelente correlación entre el CDEIS y el índice MR calculado sobre criterios de grosor de pared, aumento de realce y presencia de edema y úlceras, que también actúan como predictores independientes de respuesta.

Sempere et al⁴³ estudian 20 pacientes con EC ileocolónica ya conocida mediante ileocolonoscopy y RM en fase clínicamente activa y en remisión. Los resultados indican que los hallazgos RM en cuanto al grosor e intensidad de señal de la pared intestinal se relacionan perfectamente con la presencia de lesiones endoscópicas. A mayor número de lesiones, mayor engrosamiento y mayor brillo parietal aunque la correlación es mas estrecha con el realce de la pared que con el grosor de la misma sobre todo en la fase de remisión donde la disminución del grosor es menor que la que se produce en la señal de la pared.

En un grupo de 30 pacientes con EC, Koh⁴⁴ et al determinan que hay inflamación activa si presenta engrosamiento de la pared superior a 3 mm y aumento de realce tras la inyección de gadolinio aún sin cambios mesentéricos. También se considera enfermedad activa a la presencia de abscesos o fístulas. El grosor de la pared tiene forma concéntrica y simétrica en la mayoría de los casos y su sensibilidad y especificidad para enfermedad activa es de 88% y 75% respectivamente. El aumento de realce parietal y con patrón en capas es exclusivo de la fase activa. Estos mismos autores no han hallado correlación con significación estadística entre el CDAl y los hallazgos de RM referidos al grosor y realce de la pared inflamada, pero sí la han encontrado con los parámetros biológicos de actividad. Por todo ello, parece que la RM sería particularmente útil en casos de enfermedad con discrepancia entre hallazgos clínicos e índices de actividad. De la misma forma, Maccioni et al⁴⁵ analizan los hallazgos de RM en 20 pacientes con EC y comprueban que los signos radiológicos de actividad se correlacionan positivamente con los criterios biológicos, sin demostrar esta correlación con los índices de actividad clínica. El trabajo de Malagò et al⁴⁶ analiza 93 pacientes con EC correlacionando los signos de RM con el índice de Harvey-Bradshaw y con los parámetros de actividad biológica, obteniendo una excelente correlación entre los índices clínicos y cada signo radiológico de actividad de forma independiente, asimismo obtiene una correlación muy buena entre el índice de actividad biológica y el HB. En el único punto en que falla la correlación es entre actividad biológica y presencia de fístula lo que, desde el punto de vista del clínico, no es determinante. Resultados similares se han obtenido con estudios de diseño similar y análisis de similares variables⁴⁷. Finalmente el trabajo de Del Vescovo et al⁴⁸ hace hincapié sobre el significado del patrón de realce de la pared en capas o en patrón homogéneo, con predominio de capas en las fases activas de la enfermedad y con patrón homogéneo en las fases inactivas o con escasa actividad.

Con todos estos datos, se puede concluir que la RM es una excelente herramienta en el diagnóstico de pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn, con una sensibilidad y especificidad similar a la de las otras técnicas sectoriales, con la ventaja de no usar radiaciones ionizantes y es por todo esto, una opción muy adecuada en los niños⁴⁹. En su contra, si hay algo, cabría señalar el alto coste económico, el largo tiempo de exploración y el rechazo de algunos pacientes con problemas de claustrofobia.

Creemos que su uso debe plantearse en el diagnóstico de pacientes jóvenes o niños con clínica sospechosa de EC sin datos de gravedad o urgencia abdominal y como seguimiento de pacientes ya diagnosticados en los que interesa plantear y evaluar distintas pautas terapéuticas o en situaciones en que se necesiten otros datos, además de los clínicos, para determinar la actividad. El desarrollo de equipos más rápidos ha permitido introducir, además, la colonografía RM

como una técnica prometedora en el estudio de la enfermedad inflamatoria del colon⁵⁰

CONCLUSIONES

En los últimos 10 años hemos asistido a un notable desarrollo de las técnicas de imagen en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Hasta este momento, el diagnóstico y control evolutivo ha estado basado en los estudios baritados y endoscópicos si bien estos últimos han sido bastante impopulares. El desarrollo de la TC ha supuesto un salto de calidad en el estudio de esta patología debido a su gran resolución, rapidez y eficacia. Es de destacar el papel estelar que juega en el diagnóstico de la patología abdominal aguda y en la detección de complicaciones. El principal problema de esta técnica es la radiación ionizante que puede acumularse a lo largo de los años de evolución de la enfermedad y en este sentido tanto la RM como la ecografía son técnicas en franca progresión. La RM es tan eficaz como la TC evitando la radiación y la ecografía, aunque tiene alguna limitación diagnóstica, ofrece rapidez, ausencia de radiación y, sobre todo, bajo coste económico. Creemos que ninguna de las técnicas elimina a las otras y que su uso en la EC debe ser complementario, dependiendo de las diversas situaciones clínicas, disponibilidad instrumental y experiencia de los radiólogos. En opinión de los autores, las tres técnicas deben usarse de forma complementaria ya que todas ellas identifican satisfactoriamente los signos de enfermedad activa y la presencia de las complicaciones que requieren mayor atención, como los abscesos (*tablas I y II*). En nuestro esquema diagnóstico, antes o después de la ileocolonoscopia, consideramos a la TC como la herramienta más útil sobre todo en los casos que se presentan como urgencia abdominal y en los estudios de extensión (*Figura 9*). En situaciones de menor gravedad o urgencia, la ecografía ayuda fundamentalmente a descartar la enfermedad de Crohn como primer diagnóstico. En pacientes ya diagnosticados, el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento debe hacerse mediante RM o ecografía y emplear la TC para casos de deterioro clínico importante o sospecha de complicaciones intrabdominales.

	EC activa	EC en remisión
Grosor pared	> 3mm	3mm o menor
Realce pared	+	+/-
Estratificación	En capas (diana)	Homogénea

Tabla I Signos de la pared intestinal relacionados con la actividad de la enfermedad

	ECO	TC	RM
Grosor pared	+++	+++	+++
Realce pared	+++	+++	+++
Estratificación (signo de la diana)	+	+++	+++
Adenopatías	++	+++	+++
Proliferación grasa	+	+++	+++
Abscesos	++	+++	++
Fístulas	+	++	+++
Estenosis	+	+++	+++

Tabla II Utilidad de las técnicas seccionales en la valoración de los signos morfológicos de la enfermedad de Crohn

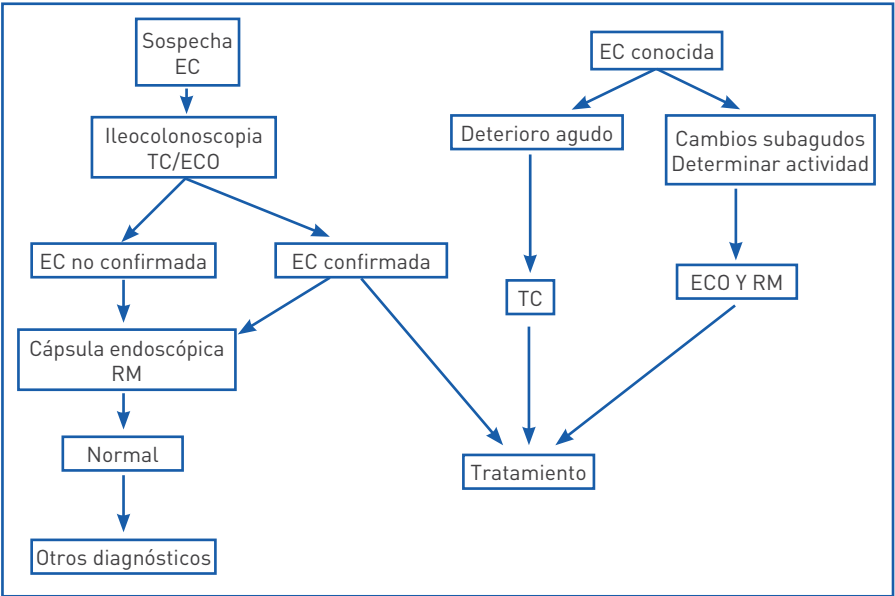


Figura 9 Algoritmo de diagnóstico y seguimiento por técnicas de imagen en la enfermedad de Crohn

Agradecimientos: Los autores agradecen las excelentes aportaciones y comentarios sobre el texto a Rafaela Soler y Tomás Ripollés, así como la contribución, de imágenes a Tomás Ripollés, Jose Gallego y Jordi Rimola

BIBLIOGRAFÍA

1. Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, et al. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques. World J Gastroenterol 2007;13:3279-87.
2. Solem CA, Loftus EV, Jr., Fletcher JG, et al. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. Gastrointestinal endoscopy 2008;68:255-66.
3. Angriman I, Scarpa M, Ruffolo C, et al. Double contrast small-bowel radiography in the preoperative assessment of Crohn's disease: is it still useful? Surg Today 2008;38:700-4.
4. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976;70:439-44.
5. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1:514.
6. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 1989;30:983-9.
7. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:956-63.
8. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:512-30.
9. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. Radiology 2008;247:64-79.
10. Valek V, Kysela P, Vavrikova M. Crohn's disease at the small bowel imaging by the ultrasound-enteroclysis. Eur J Radiol 2007;62:153-9.
11. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. Abdom Imaging 2008;33:407-16.

12. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;236:95-101.
13. Maconi G, Parente F, Bollani S, et al. Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn's disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1604-9.
14. Ripolles T, Martinez MJ, Paredes JM, et al. Crohn Disease: Correlation of Findings at Contrast-enhanced US with Severity at Endoscopy. *Radiology* 2009.
15. Migaletto V, Scanu AM, Quaia E, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137:43-52.
16. Robotti D, Cammarota T, Deban P, et al. Activity of Crohn disease: value of Color-Power-Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004;29:648-52.
17. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, et al. Doppler US in patients with crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000;217:787-91.
18. Martinez MJ, Ripolles T, Paredes JM, et al. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging* 2009;34:141-8.
19. Paredes JM, Ripolles T, Cortes X, et al. Abdominal Sonographic Changes After Antibody to Tumor Necrosis Factor (Anti-TNF) Alpha Therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2009.
20. Castiglione F, de Sio I, Cozzolino A, et al. Bowel wall thickness at abdominal ultrasound and the one-year-risk of surgery in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1977-83.
21. Rispo A, Bucci L, Pesce G, et al. Bowel sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:486-90.
22. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, et al. Crohn Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography--correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006;238:505-16.
23. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, et al. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy--feasibility study. *Radiology* 2003;229:275-81.

24. Minordi LM, Vecchioli A, Poloni G, et al. Enteroclysis CT and PEG-CT in patients with previous small-bowel surgical resection for Crohn's disease: CT findings and correlation with endoscopy. *European radiology* 2009;19:2432-40.
25. Lee SS, Kim AY, Yang SK, et al. Crohn Disease of the Small Bowel: Comparison of CT Enterography, MR Enterography, and Small-Bowel Follow-Through as Diagnostic Techniques. *Radiology* 2009.
26. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, et al. Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology* 2006;241:787-95.
27. Hara AK, Alam S, Heigh RI, et al. Using CT enterography to monitor Crohn's disease activity: a preliminary study. *Ajr* 2008;190:1512-6.
28. Vogel J, da Luz Moreira A, Baker M, et al. CT enterography for Crohn's disease: accurate preoperative diagnostic imaging. *Diseases of the colon and rectum* 2007;50:1761-9.
29. Booya F, Akram S, Fletcher JG, et al. CT enterography and fistulizing Crohn's disease: clinical benefit and radiographic findings. *Abdominal imaging* 2009;34:467-75.
30. Wiarda BM, Kuipers EJ, Heitbrink MA, et al. MR Enteroclysis of inflammatory small-bowel diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:522-31.
31. Sinha R, Murphy P, Hawker P, et al. Role of MRI in Crohn's disease. *Clin Radiol* 2009;64:341-52.
32. Lin MF, Narra V. Developing role of magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:135-40.
33. Ripolles Gonzalez T, Martinez Perez MJ. Técnicas seccionales de imagen en la enfermedad de Crohn: ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética. *Radiología* 2007;49:97-108.
34. Rimola J, Rodriguez S, Ayuso C. Enterografía por resonancia magnética en la enfermedad de Crohn: ¿nueva herramienta diagnóstica? *Med Clin (Barc)* 2008;130:580-4.
35. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, et al. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology* 2004;233:674-81.
36. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63:1-12.

37. Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG, et al. Preoperative MR imaging of anal fistulas: Does it really help the surgeon? *Radiology* 2001;218:75-84.
38. Szurowska E, Wypych J, Izycka-Swieszewska E. Perianal fistulas in Crohn's disease: MRI diagnosis and surgical planning : MRI in fistulizing perianal Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2007.
39. Singh B, Mc CMNJ, Jewell DP, et al. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 2004;91:801-14.
40. Buchanan G, Halligan S, Williams A, et al. Effect of MRI on clinical outcome of recurrent fistula-in-ano. *Lancet* 2002;360:1661-2.
41. Ziech M, Felt-Bersma R, Stoker J. Imaging of perianal fistulas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1037-45.
42. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1113-20.
43. Sempere GA, Martinez Sanjuan V, Medina Chulia E, et al. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1829-35.
44. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1325-32.
45. Maccioni F, Viscido A, Broglia L, et al. Evaluation of Crohn disease activity with magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2000;25:219-28.
46. Malago R, Manfredi R, Benini L, et al. Assessment of Crohn's disease activity in the small bowel with MR-enteroclysis: clinico-radiological correlations. *Abdom Imaging* 2008;33:669-75.
47. Florie J, Wasser MN, Arts-Cieslik K, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of the bowel wall for assessment of disease activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1384-92.
48. Del Vescovo R, Sansoni I, Caviglia R, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum: differentiation of activity of Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2008;33:417-24.
49. Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut* 2003;52:393-7.
50. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, et al. Role of 3.0-T MR colonography in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Radiographics* 2009;29:701-19.

3 - RECURRENCIA POST-QUIRÚRGICA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Daniel Carpio López

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Jesús Martínez Cadilla

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

A pesar del uso generalizado de los inmunosupresores, hasta un 80% de los pacientes de enfermedad de Crohn (EC) van a requerir una resección intestinal a lo largo de su vida por complicaciones estenosantes o fistulizantes de la misma¹. Desgraciadamente, la cirugía no es curativa y la recurrencia postquirúrgica (RP) suele ser la norma, generalmente a nivel de la anastomosis o inmediatamente proximal a la misma y, en muchas ocasiones, solo unos meses después de la intervención quirúrgica. Por este motivo, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la RP constituye una parte fundamental del manejo de la EC.

¿COMO DEFINIMOS LA RECURRENCIA POST-QUIRÚRGICA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN?

Aunque la RP puede definirse en base a criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos, la definición más aceptada de RP es la existencia de lesiones objetivas de EC después de una cirugía de resección con los márgenes libres de enfermedad. El término recaída debería reservarse para la reaparición de síntomas en un paciente en remisión clínica tras tratamiento médico²

La recurrencia endoscópica es, por tanto, la aparición de nuevas lesiones sugestivas de EC tras una cirugía radical o "curativa" que elimine toda la enfermedad macroscópicamente visible; estas lesiones pueden aparecer precozmente ya en las primeras semanas y son patentes en más de un 30% de pacientes a los 3 meses, con una media de aparición a los 6 meses³. La recurrencia radiológica sería la aparición de nuevas lesiones detectadas por técnicas de imagen. La recurrencia histológica, es decir, la aparición de lesiones anatomopatológicas sugestivas de EC es aún más precoz, habiéndose constatado ya en la primera semana tras la cirugía⁴.

La recurrencia clínica es la aparición de síntomas tras la resección quirúrgica y suele aparecer a los 3 años de media. Los síntomas deben ser típicos y acompañarse de lesiones objetivas en el tubo digestivo; por tanto, deben excluirse síntomas secundarios a malabsorción de sales biliares, sobrecrecimiento bacteriano, dismotilidad, síndrome de intestino irritable o bridas, bastante comunes en los primeros 6 meses tras una resección intestinal y que pueden confundirse con una auténtica recurrencia clínica⁵. Recaída sería la aparición de síntomas tras haber logrado la remisión clínica de forma espontánea o con tratamiento médico o tras una cirugía no radical²⁻⁵. Por último, la recurrencia quirúrgica sería la necesidad de realizar una nueva resección intestinal en un paciente previamente operado, generalmente 10-20 años después de la primera

Por tanto, en función de estas características temporales, puede inferirse que la historia natural de la RP es un proceso continuo que comienza con una afectación histológica inicial en forma de infiltrado inflamatorio (recurrencia histológica), continúa con afectación endoscópica mucosa con la aparición de lesiones precoces en

3 - Recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn

forma de úlceras aftoides (recurrencia endoscópica), posteriormente la afectación se hace más extensa y transmural, apareciendo la recurrencia clínica y, finalmente, la aparición de complicaciones (estenosis, fístulas/abscesos) que precisarán una reintervención quirúrgica (recurrencia quirúrgica)⁶.

La recurrencia clínica es la de mayor relevancia, pero sus criterios aún no están bien definidos dada la escasa sensibilidad y especificidad del CDAI en esta situación⁷. Es por ello que cada vez está cobrando mayor importancia el concepto de recurrencia endoscópica, que presenta unos parámetros objetivos para definirla, basada en el índice de Rutgeerts (Tabla I). Este índice, aunque no está validado, tiene valor pronóstico y permite predecir el riesgo de recurrencia clínica según la gravedad de las lesiones endoscópicas⁸, sin tener que esperar a la aparición de los síntomas para tomar decisiones terapéuticas. Por ello suele ser el objetivo primario en los ensayos clínicos

ÍNDICE DE RUTGEERTS	CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS EN LA ZONA DE ANASTOMOSIS ILEOCÓLICA	PROBABILIDAD DE RECURRENCIA CLÍNICA
i0	ninguna lesión	5%-10% a los 5 años
i1	< 5 lesiones aftosas	5%-10% a los 5 años
i2	> 5 lesiones aftosas con mucosa normal entre lesiones o áreas parchadas de mayor tamaño o lesiones localizadas en anastomosis ileocólica <1cm de longitud	20%-40% a los 5 años
i3	lleitis aftosa difusa con mucosa difusamente inflamada	50%-70% a los 5 años
i4	Inflamación difusa ileal con grandes úlceras, nódulos o estenosis	90%-100% a los 5 años

Tabla I Índice de recurrencia endoscópica a 1 año de Rutgeerts y su correlación con la recurrencia clínica. (Modificado de Terdiman et al ³⁴)

¿ES FRECUENTE LA RECURRENCIA POST-QUIRÚRGICA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN?

Dependiendo del criterio que utilicemos para su definición, los porcentajes de RP a lo largo de los años varían: la recurrencia endoscópica aparece en el 70% de los pacientes al año, la recurrencia clínica en el 50% a los 5 años y la recurrencia quirúrgica en el 70% de los pacientes a los 20 años.

La tasa de recurrencia endoscópica varía entre los distintos estudios, siendo del 65%-75% en el primer año tras la resección y del 75%-100% al tercer año ^{3,9}. La

3 - Recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn

recurrencia clínica es más tardía, un 20% al año, 35% a los 3 años, 55% a los 5 años, y 75%-80% a los 20 años ¹⁰. Finalmente, las tasas de recurrencia quirúrgica son menores: un 5% de los pacientes requieren ser reintervenidos al año, un 18%-32% a los 5 años, un 36%-57% a los 10 años y un 48%-71% a los 20 años (Figura 1) ¹¹.

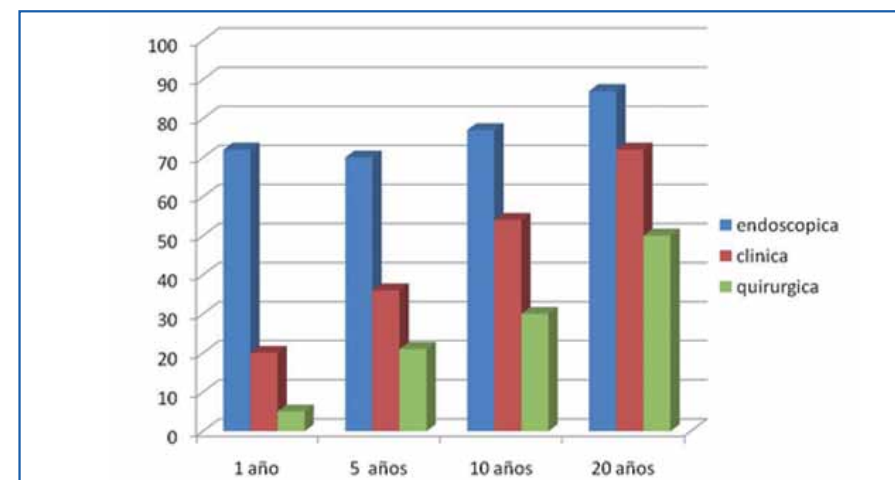


Figura 1 Tasas de recurrencia post-quirúrgica en la enfermedad de Crohn

En un meta-análisis reciente de los grupos placebo de 12 ensayos clínicos, se encontró que las tasas de recurrencia endoscópica y clínica al año eran del 58% y del 44%, respectivamente, en los pacientes tratados con placebo.¹²

¿TIENEN TODOS LOS PACIENTES EL MISMO RIESGO DE RECURRENCIA POST-QUIRÚRGICA?

Algunos pacientes tienen mayor riesgo de RP, pero los factores que confieren ese riesgo aumentado todavía no están bien definidos. Entre los factores más frecuentemente citados están el tabaquismo, el fenotipo penetrante y el antecedente de resección intestinal previa.

La estratificación de los pacientes en grupos de mayor o menor riesgo de RP es fundamental para decidir qué grupo de pacientes va a requerir una actitud más agresiva para prevenirla; desgraciadamente, todavía no existe un sistema de puntuación fiable que evalúe individualmente el riesgo de RP de cada paciente en función de la presencia de determinados factores de riesgo.

Se han realizado innumerables estudios para evaluar los factores predictores

de RP, la mayoría retrospectivos y no pocos con resultados contradictorios; en ellos se han evaluado múltiples variables quirúrgicas, epidemiológicas, genéticas, fenotípicas, e histológicas, pero la mayoría no se han confirmado en los estudios prospectivos y solo algunas de ellas reúnen cierto consenso entre los expertos. De forma didáctica, los podemos agrupar en factores dependientes del paciente^{11,13} (edad, sexo, antecedentes familiares, tabaco), factores relacionados con la enfermedad¹⁴ (fenotipo perforante, enfermedad perianal, presencia de granulomas o plexitis mientérica en la biopsia) y factores relacionados con la cirugía¹⁵ (latencia diagnóstico-cirugía, cirugía laparoscópica/abierto, complicaciones, necesidad de transfusión, tipo de anastomosis). En este último caso, a pesar de que algunos estudios retrospectivos lo sugerían, un ensayo clínico multicéntrico controlado¹⁶ y un meta-análisis¹⁷ no han encontrado que el tipo de anastomosis influya en el riesgo de RP.

Según el consenso de la ECCO¹, solo existen cuatro factores de riesgo de RP precoz: el hábito tabáquico, la ausencia de tratamiento profiláctico, la extensión de la enfermedad previa a la cirugía (mayor de 100 cm) y la localización de la enfermedad, considerando a los tres primeros factores de riesgo independientes.

Entre los factores que dependen de la enfermedad, existe cierta evidencia de que el fenotipo perforante presenta una mayor tendencia a la RP y de una manera más precoz que el fenotipo estenosante¹⁸. Respecto a la localización de la enfermedad, los resultados han sido más dispares, encontrando algunos autores más riesgo en la enfermedad ileal extensa o proximal¹¹, otros en la ileo-cólica¹³ y otros en la colónica¹⁹. El Consenso ECCO no se decanta por ninguna localización específica, sino que incluye como factor de riesgo la extensión de la enfermedad¹.

Los pacientes ya intervenidos previamente también están considerados como un grupo de alto riesgo¹⁶. Recientemente se ha sugerido que los portadores de las mutaciones del gen NOD2/CARD15 presentan un mayor riesgo de RP²⁰.

¿COMO DIAGNOSTICAR LA RECURRENCIA POST-QUIRÚRGICA?

La prueba diagnóstica de elección para valorar la RP es la ileo-colonoscopía. Otras pruebas no invasivas como la ecografía con contraste, la entero-RNM o la cápsula endoscópica todavía no tienen un papel bien definido.

Como ya hemos visto, la recurrencia clínica no dispone de criterios claros para su diagnóstico ya que el CDAI tiene escasa validez diagnóstica en esta situación; además, al ser de aparición tardía, no permite utilizar tratamientos precozmente.

En cambio, como los primeros cambios morfológicos en aparecer en el proceso evolutivo de la RP son lesiones aftoides en la mucosa, la ileo-colonoscopía es el método de elección para diagnosticar la RP dada su fiabilidad en el diagnóstico de estas lesiones precoces. El ya clásico trabajo de Rutgeerts et al⁸ estratificó el riesgo de recurrencia clínica en función de la severidad de las imágenes endoscópicas obtenidas tras la cirugía (6 meses-1 año) y diseñó un índice diagnóstico y pronóstico que ha demostrado ser un marcador predictivo de recurrencia clínica muy eficaz; así, por ejemplo, la presencia de lesiones endoscópicas graves (i4) conlleva un riesgo de recurrencia clínica a los 3 años de alrededor del 90%. La mayoría de los autores considera como recurrencia endoscópica severa un índice de Rutgeerts ≥ 2 y recurrencia muy severa un índice ≥ 3 . Un índice < 2 implica la existencia de lesiones leves, con baja probabilidad de progresar a lesiones más severas y, por tanto, producir síntomas. Por tanto, la mayoría de los autores recomiendan la realización de una colonoscopia a los 6-12 meses de la intervención para evaluar la gravedad de la recurrencia^{1, 21-23}.

En los últimos años, se ha evaluado el papel diagnóstico en la RP de distintas pruebas no invasivas. Así, por ejemplo la ecografía sin y con contraste (SICUS), presenta una aceptable correlación con las lesiones muy severas del índice de Rutgeerts: cuando se utiliza como punto de corte un grosor de la pared del intestino delgado de 4 mm, alcanza una sensibilidad del 86% y una especificidad del 96%²⁴⁻²⁶. En cualquier caso, la importante variabilidad interobservador que presenta y la dificultad en detectar lesiones i2 puede dificultar su generalización²⁷.

La cápsula endoscópica también parece tener un aceptable rendimiento diagnóstico en la RP, con una sensibilidad del 62-76% y una especificidad del 91-100%²⁸⁻²⁹. Como limitaciones presenta, además de una menor sensibilidad, la falta de un índice validado que gradúe las lesiones encontradas y que las correlacione con el riesgo de recurrencia clínica, y que aún está por definir el verdadero significado de las lesiones que se detectan frecuentemente en niveles proximales del intestino delgado; por tanto, aún no está en condiciones de sustituir a la colonoscopia.

La enterografía por RNM parece tener muy buena correlación con el índice de Rutgeerts; en un estudio reciente ha demostrado su capacidad de predecir la recurrencia clínica a los 2 años estratificando a los pacientes según un índice diseñado específicamente³⁰.

Todas estas técnicas no invasivas suponen una alternativa muy atractiva a la colonoscopia para el diagnóstico de la RP y probablemente tengan por delante un futuro prometedor; sin embargo, en la actualidad, su papel debe reservarse para aquellos pacientes en los que técnicamente no es posible alcanzar la anastomosis o que no acepten someterse a una colonoscopia.

¿ES NECESARIO INSISTIR EN EL ABANDONO DEL TABACO AL ENFERMO DE CROHN RECIÉN OPERADO?

En los pacientes fumadores con enfermedad de Crohn, y especialmente en las mujeres, existe un mayor riesgo de RP; tras abandonar el tabaco se reduce la necesidad de nuevas reintervenciones. Por tanto, no solo debemos insistir al paciente para que abandone el hábito tabáquico sino también proporcionarle los medios necesarios para hacerlo, ya que este es el único factor de riesgo potencialmente modificable tras la cirugía.

El consumo de tabaco influye negativamente en varios aspectos de la EC: confiere mayor susceptibilidad a padecerla, determina la localización y el fenotipo, provoca menor respuesta a algunos fármacos y mayor progresión de la enfermedad³¹. Además, se ha demostrado el efecto beneficioso que tiene su abandono³².

En la RP también parece claro el papel negativo del consumo de tabaco, ya que se ha demostrado que es el factor de riesgo más importante en su aparición. En los fumadores se duplica la tasa de recurrencia endoscópica al año (70% vs. 35%), la recurrencia clínica a los 5 años (73% vs. 40%) y la recurrencia quirúrgica a los 5 (36% vs. 20%) y a los 10 años (70% vs. 41%)³³⁻³⁴. Estos hallazgos se han visto confirmados en un reciente meta-análisis de estudios observacionales, con una OR de 2,07³⁵. Este riesgo parece ser aún mayor en mujeres fumadoras³³.

El mecanismo por el cual el tabaco influye en la RP se desconoce, pero parecen estar implicados cambios en la respuesta inmune, en la composición del moco intestinal y en la permeabilidad intestinal.

Aunque no se ha llevado a cabo ningún estudio de intervención sobre el abandono del tabaco y su influencia en la RP, los datos procedentes de estudios retrospectivos³⁵⁻³⁶ muestran un efecto beneficioso tan marcado que la mayoría de los algoritmos y el Consenso ECCO¹ lo incluyen entre las medidas más eficaces para prevenir la RP, con un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación B.

TRAS LA CIRUGÍA POR ENFERMEDAD DE CROHN: ¿DEBO DAR ALGÚN TRATAMIENTO PARA PREVENIR LA RECURRENCIA POST-QUIRÚRGICA?

Aunque no existen estudios definitivos con ninguno de los fármacos ensayados, la mayoría de expertos recomienda realizar profilaxis farmacológica de la RP.

A pesar de que se han realizado ensayos clínicos con prácticamente todos los grupos de fármacos que utilizamos habitualmente para tratar la EC, ninguno de ellos ha

demostrado con suficiente evidencia científica su utilidad en la profilaxis de la RP. En el pasado, la estrategia terapéutica más común era no administrar ningún tratamiento hasta que aparecía la recurrencia clínica³⁷. Actualmente, todos los expertos comparten la recomendación de utilizar algún tratamiento para prevenir la RP en los pacientes de mayor riesgo^{21-23,38} y, algunos de ellos, recomiendan tratar a todos los pacientes^{10,27,39}. Aunque el propio Consenso de la ECCO¹ advierte de que ningún fármaco ha demostrado de forma robusta un efecto protector sobre la RP, en cambio, establece que la ausencia de tratamiento es uno de los 4 factores de riesgo independientes de RP y recomienda que se realice algún tipo de profilaxis tras la resección de intestino delgado.

La mejor evidencia disponible proviene de análisis multivariados realizados en estudios de factores de riesgo. Por ejemplo, en el estudio CAST la falta de adhesión al tratamiento profiláctico era uno de los factores de riesgo de RP¹⁶. En un meta-análisis reciente se demuestra que la administración de cualquier tipo de tratamiento disminuye el riesgo de recurrencia clínica aunque no endoscópica⁴⁰.

Y SI TENGO QUE DAR TRATAMIENTO PROFILÁCTICO: ¿QUÉ FÁRMACO DISPONE DE LA MAYOR EVIDENCIA CIENTÍFICA?

El Consenso de la ECCO distingue a los siguientes fármacos como eficaces en la prevención de la recurrencia: mesalazina (NE 1a, GR B), antibióticos nitroimidazólicos (NE 1a, GR A) y tiopurinas (NE 2b, GR C)

No existe ningún régimen estándar de tratamiento para prevenir la RP.^{6,38,41} La mayoría de los estudios existentes no han sido capaces de demostrar de forma definitiva su utilidad y muchos de ellos arrojan resultados contradictorios, probablemente por diferencias metodológicas y en la definición de recurrencia¹³. Pero una lectura y análisis detenido de la literatura nos puede permitir identificar algunos fármacos eficaces, al menos en algunas situaciones. (Tabla II)

Fármacos	Recurrencia endoscópica (%)	Recurrencia clínica (%)
Placebo	53-79	25-77
5-asa	63-66	24-58
Nitroimidazólicos	52-54	7-8
Tiopurinas	42-44	34-50
Infliximab	9	0

Tabla II Resumen de las recurrencias endoscópicas y clínicas a un año según el tratamiento utilizado para prevenir la RP. [Modificado de Regueiro M]¹⁵³

¿Los aminosalicilatos son o no son eficaces en la profilaxis de la RP?

A pesar de los múltiples estudios contradictorios sobre este tema, parece que el tratamiento con aminosalicilatos puede tener un beneficio, aunque sea muy limitado, en la prevención de la RP.

La utilización de 5-asa en la prevención de la RP continúa siendo muy debatida. Desde 1978 se han publicado 3 ensayos clínicos con sulfasalazina⁴²⁻⁴⁴ y 6 con mesalazina⁴⁵⁻⁵⁰ que han obtenido resultados muy dispares, probablemente por la gran heterogeneidad en cuanto a la dosis, formulación, momento de inicio del tratamiento, tiempo de seguimiento, definición de la recurrencia y localización de la enfermedad. El estudio mejor diseñado y que incluye un mayor número de pacientes⁴⁹ mostraba una tendencia no significativa a favor del tratamiento con 5-asa; las diferencias sí que fueron estadísticamente significativas en un análisis "post-hoc" del subgrupo de pacientes con enfermedad limitada al ileon (reducción del riesgo de recurrencia del 17%, NNT=5). Para tratar de obtener conclusiones definitivas se realizó un meta-análisis⁵¹ de 4 estudios que incluían 411 pacientes que demostraba una reducción del riesgo de RP del 13,1% (NNT= 8). Este meta-análisis ha sido actualizado en dos ocasiones⁵²⁻⁵³. La última revisión, que incluye 6 estudios y que hasta el momento sólo ha sido publicada en forma de "abstract", demuestra una reducción del riesgo de recurrencia clínica del 15% (NNT= 6.6) y del de recurrencia endoscópica del 18% (NNT= 5.5). (Figura 2)

Una revisión crítica de este meta-análisis⁵⁴ sugiere que con una mejor selección de los estudios incluidos se pierde ese beneficio marginal, obteniéndose un NNT de 12. Estos resultados llevan a muchos autores a considerar que los 5-asa son ineficaces en la prevención de la RP y no los incluyen en sus algoritmos^{21, 38, 41}. Otros autores mantienen que, aunque el beneficio sea muy modesto, es significativo y útil desde el punto de vista de manejo clínico²³. El consenso de la ECCO¹ considera que mesalazina es el fármaco de elección para la profilaxis de la RP (dejando las tiopurinas para los pacientes de alto riesgo), aunque el beneficio es tan escaso que también sugiere que algunos pacientes de bajo riesgo pueden dejarse sin tratamiento.

La dosis óptima de mesalazina para la profilaxis de la recurrencia aún no está bien establecida, aunque la mayoría de las revisiones sugieren dosis de ≥ 2 g/día^{1, 23}; un estudio italiano no demostró diferencias estadísticamente significativas entre dosis de 2,4 y 4g en las tasas de recurrencia clínica ni endoscópica⁵⁵. Algunos autores han sugerido la utilización de 5-asa de liberación ileo-colónica para conseguir mejores concentraciones mucosas de 5-asa a nivel de la anastomosis⁶, concentraciones que han sido relacionadas con la eficacia de la profilaxis⁵⁶.

Así, tomando en consideración todos estos datos, podemos afirmar que los 5-asa a dosis de al menos 2g/d durante 1-2 años tienen un modesto beneficio en la profilaxis de la recurrencia, con una reducción del riesgo esperable de RP clínica del 10-15%, siendo especialmente útil en la enfermedad ileal y en los pacientes de bajo riesgo.

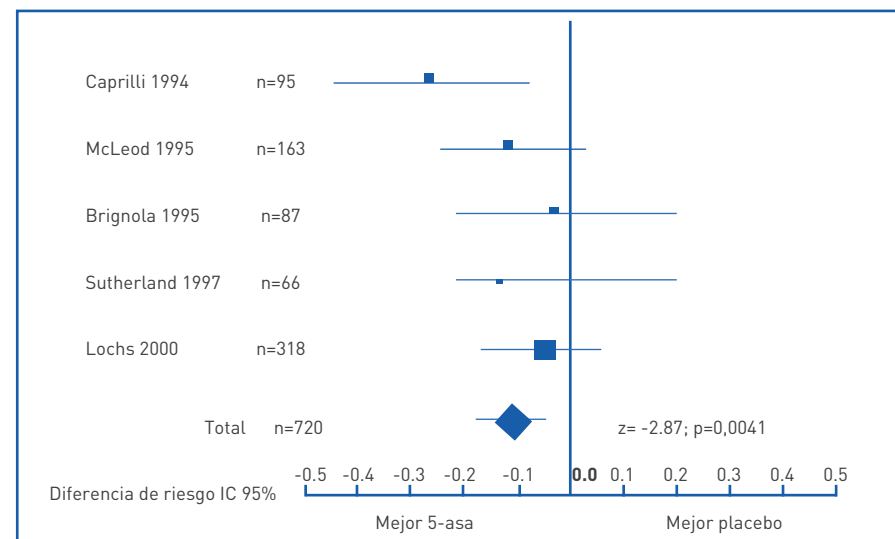


Figura 2 Meta-análisis de 5-asa en la prevención de la recurrencia postquirúrgica. (Modificado de Cammá et al)⁶⁸

¿Debe ser azatioprina/mercaptopurina el tratamiento de primera línea?

Aunque los datos no sean definitivos, azatioprina y 6-mercaptopurina han demostrado ser moderadamente eficaces en prevenir la RP, por lo que debe recomendarse su utilización, al menos en pacientes de alto riesgo.

Cabría esperar que, dado que las tiopurinas han demostrado su eficacia en prevenir las recaídas de la enfermedad de Crohn una vez alcanzada la remisión médica⁵⁷, también iban a ser eficaces en la prevención de la recurrencia tras conseguir la remisión quirúrgica, máxime cuando algunos datos sugieren que el tratamiento con tiopurinas es más eficaz cuanto antes se introduzca⁵⁸. Sin embargo, los resultados de los estudios realizados hasta la fecha no son concluyentes, aunque todos ellos adolecen de alguna deficiencia metodológica importante.

Inicialmente, algunas series de casos⁵⁹⁻⁶⁰ y estudios retrospectivos o no controlados⁶¹⁻⁶⁴ parecían sugerir la eficacia de las tiopurinas en la prevención de la RP o, al menos, en retrasar su aparición. De los cuatro ensayos clínicos existentes, dos no han demostrado beneficio de las tiopurinas en la prevención de la RP⁶⁵⁻⁶⁶, mientras que los otros dos han obtenido un resultado positivo⁶⁷⁻⁶⁸. En el estudio de Hanauer⁶⁵, a pesar de que la dosis de 6-mercaptopurina era demasiado baja y de otras deficiencias metodológicas, se demostraba que 6-MP disminuía el riesgo de RP clínica

y endoscópica a los 24 meses cuando se comparaba con placebo (aunque no al compararse con mesalazina). El estudio de Ardizzone⁶⁷ es un estudio abierto que compara 5-asa y azatioprina y, aunque los resultados globales no demostraron diferencias significativas en las tasas de RP a los 2 años (17,4% en el grupo de azatioprina frente a 28,2% en los pacientes tratados con 5-asa; $p=0,2$), se demostraba en un análisis "post-hoc" que azatioprina era beneficiosa en aquellos pacientes que cumplían adecuadamente el tratamiento o en aquellos con resecciones previas (13% vs. 36%; OR 4,83). Otro de los estudios⁶⁸ tuvo que suspenderse porque la tasa de abandonos debidos a los efectos secundarios del fármaco impidió alcanzar el tamaño muestral previsto. Por último, el estudio de D'Haens⁶⁶ demostró que la combinación de azatioprina 2 mg/kg durante un año y metronidazol en los tres primeros meses era más eficaz en la prevención de la recurrencia endoscópica severa (i2-i4) a los 12 meses que la administración de antibióticos solamente (55% vs. 78%; $p=0,035$), suministrando de forma indirecta otra evidencia a favor del beneficio de azatioprina.

En 2009 acaba de publicarse un meta-análisis que trata de dar una respuesta definitiva a esta cuestión⁴¹. El meta-análisis incluye cuatro estudios y un total de 433 pacientes (Figura 3) y concluye que azatioprina y 6-mercaptopurina tienen una modesta eficacia en la prevención de la RP, con una reducción del riesgo de recurrencia endoscópica severa al año del 15% (NNT=7) y una reducción de la recurrencia clínica del 8% al año (NNT=13) y del 13% a los dos años (NNT=8). En cualquier caso, este meta-análisis dista mucho de ser definitivo ya que presenta varias limitaciones³⁸.

Otros datos indirectos que apoyan la utilización de tiopurinas para esta indicación provienen de análisis multivariantes realizados en estudios de factores de riesgo de RP^{13, 69}. Por ejemplo, un estudio retrospectivo, publicado de momento solo en forma de abstract⁷⁰, analiza el riesgo de reintervención quirúrgica a los 5 y 10 años en una cohorte de 373 pacientes y observaron que el riesgo era menor en los pacientes tratados con tiopurinas durante más de 2 meses que en los no tratados o tratados menos de 2 meses (24% vs. 49%; $p<0,001$).

Aunque aún falta el ensayo clínico definitivo que lo demuestre, la mayoría de los autores consideran a las tiopurinas como el mejor fármaco en la prevención de la RP y lo incluyen como tratamiento de primera línea en pacientes de alto riesgo^{1, 14, 23, 27, 38} o incluso en todos los pacientes¹⁰. Utilizándolas precozmente tras la intervención quirúrgica podemos esperar una reducción de la tasa de recurrencia clínica del 8-15% y de la recurrencia endoscópica del 15-25%, siendo especialmente eficaces en pacientes con más de una resección intestinal⁶³.

No hay datos sobre el efecto de metotrexato, tacrolimus, ciclosporina ó micofenolato mofetil en la prevención de la RP.

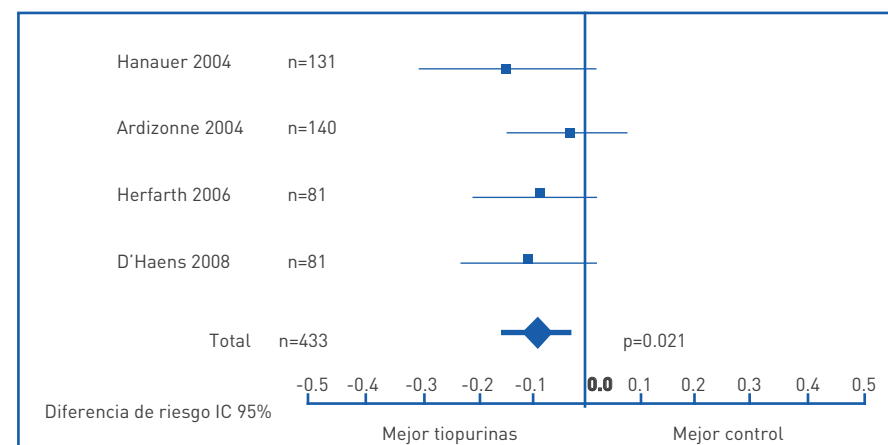


Figura 3 Resultados a un año del meta-análisis de tiopurinas en la profilaxis de la recurrencia postquirúrgica (modificado de Peyrin-Biroulet et al)⁴¹

¿Tienen los antibióticos alguna utilidad?

Los antibióticos nitroimidazólicos (metronidazol, ornidazol) han demostrado ser eficaces en prevenir la RP, pero solo son eficaces a corto plazo puesto que sus efectos secundarios limitan su uso a largo plazo.

La base racional para la utilización de antibióticos en la profilaxis de la RP está en el papel de la microflora intestinal como posible factor desencadenante de las lesiones precoces de la RP⁷¹, ya que está demostrado que el contacto de las heces con la anastomosis es necesario para la aparición de estas lesiones^{4, 72}.

Existen dos ensayos clínicos con antibióticos nitroimidazólicos que han demostrado su eficacia en prevenir la recurrencia a corto plazo (mientras se administran), pero no la recurrencia a largo plazo (una vez que han dejado de administrarse). El primero de estos estudios⁷³ comparó la eficacia de metronidazol 20 mg/kg/d frente a placebo durante 3 meses en 60 pacientes con resección ileocólica. La tasa de recurrencia clínica era menor en el grupo de tratamiento activo en el primer año (4% vs. 25%), pero no a los 2 y 3 años. La recurrencia endoscópica a los 3 meses no mostraba diferencias significativas entre ambos grupos, aunque el grupo de metronidazol tenía menos lesiones graves (13% vs 43%, $p=0,02$). Posteriormente, el mismo grupo llevó a cabo un ensayo clínico con 80 pacientes comparando placebo con ornidazol 500 mg/12 horas durante 1 año, en un intento de disminuir la intolerancia al tratamiento que lastraba el estudio anterior⁷⁴. Ornidazol también demostró eficacia en la reduc-

ción de la recurrencia endoscópica a los 3 meses y al año (74% vs. 41%; $p=0.02$) y de la recurrencia clínica al año (8% vs. 37%), pero este efecto no se mantenía a los 2 y 3 años. Casi la mitad de los pacientes experimentaron efectos secundarios, obligando a suspender la medicación en un 13% (metronidazol) y en un 21% (ornidazol) de los casos.

En otro estudio⁷⁵ se compara la combinación de rifaximina (durante 3 meses) y la mezcla de prebióticos VSL-3 (durante 12 meses) frente a 5-asa. Aunque los resultados parecen favorables a la combinación de antibióticos y prebióticos, de momento los resultados solo han aparecido en forma de abstract. No existen estudios con ciprofloxacino u otros antibióticos.

Así, aunque los antibióticos han demostrado su eficacia en la prevención de la RP clínica y endoscópica a corto plazo, su toxicidad neurológica y su intolerancia digestiva limitan su utilización a largo plazo. En cualquier caso, pueden utilizarse para retrasar el momento de aparición de la RP.

Biológicos: ¿podemos utilizarlos también para la prevención de la RP?

Los resultados de un estudio piloto sugieren que infliximab es muy eficaz en la prevención de la RP. Estos resultados necesitan ser comprobados en un ensayo clínico controlado de mayor tamaño. No existen datos sobre la eficacia de otros anti-TNF ni de otros fármacos biológicos.

Los fármacos biológicos han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Crohn; parecen ser más eficaces cuanto más precozmente se utilicen y pueden estar modificando la historia natural de la enfermedad de Crohn, por lo que su utilización en la RP parecería una perfecta indicación.

Tras la publicación del primer paciente en el que se utilizó infliximab para prevenir la RP⁷⁶, Sorrentino et al⁷⁷ publicaron un estudio prospectivo no aleatorizado que incluyó 23 pacientes intervenidos con EC, la mayoría de fenotipo estenosante. En 7 de ellos utilizaron, desde las primeras dos semanas tras la intervención, la combinación de metotrexate (10 mg/semana, oral) e infliximab (5 mg/kg cada 8 semanas tras una inducción inicial en las semanas 0, 2 y 6). Tras dos años de seguimiento clínico y endoscópico, ningún paciente ha experimentado RP, a diferencia del grupo control que incluía 16 pacientes tratados con 5-asa (75% recurrencia endoscópica y 25% recurrencia clínica). En el seguimiento posterior hasta 3 años, ya con infliximab en monoterapia, los autores no han constatado pérdida de eficacia en ningún paciente⁷⁸.

Regueiro et al⁷⁹ han publicado recientemente el primer ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego de infliximab en la prevención de la RP. Se trata

de un estudio piloto que incluye 24 pacientes tratados con infliximab ($n=11$) o placebo ($n=13$) durante un año, iniciándose el tratamiento durante las primeras 2-4 semanas tras la resección ileocólica. Al año, las tasas de recurrencia endoscópica (9,1% vs. 84,6%; $p=0.0006$), clínica (0% vs. 38,5%; $p=0.046$) e histológica (27,3% vs. 84,6%; $p<0.01$) fueron significativamente menores en el grupo tratado con infliximab. Aunque ocho de los pacientes ya habían recibido infliximab antes de la cirugía, no se observaron diferencias en la respuesta. Tras concluir el estudio, a todos los pacientes se les ofreció continuar (o iniciar en caso del grupo placebo) con infliximab. De ellos, doce pacientes han sido seguidos de forma abierta durante más de un año, observándose que en los que iniciaron infliximab posteriormente no fue tan eficaz como los que lo habían recibido inmediatamente tras la cirugía (artículo en prensa).

Existe otro estudio piloto⁸⁰ que compara el tratamiento de la RP endoscópica precoz (diagnosticada en los primeros 6 meses) mediante 5-asa ($n=10$), azatioprina ($n=8$) e infliximab ($n=8$). La recurrencia clínica fue de 3, 7 y 0 pacientes, respectivamente. Si esta estrategia de tratamiento con infliximab de la RP ya manifestada es igual de eficaz que el tratamiento profiláctico es algo que se desconoce.

También existe un estudio piloto de infliximab aplicado localmente (1-2 inyecciones de 8-60 mg) en pacientes con EC ileal inflamatoria con recurrencia endoscópica menor de cinco centímetros⁸¹. Obtienen mejoría endoscópica en tres de ocho pacientes y mejoría histológica en cuatro de ocho, pero no parece que esta forma de administración se vaya a generalizar.

Ningún otro fármaco utilizado hasta ahora ha demostrado una disminución tan marcada de la RP. Aunque los resultados de este ensayo son muy prometedores, habrá que esperar a su confirmación en estudios que incluyan un mayor número de pacientes para definir el papel de los fármacos biológicos en la prevención de la RP. A día de hoy, infliximab podría reservarse para tres situaciones: pacientes con muy alto riesgo de RP precoz, pacientes con recurrencia endoscópica severa a pesar de tratamiento con tiopurinas y pacientes tratados con biológicos antes de la cirugía^{6, 23, 38}.

No existen estudios con otros anti-TNF ni con otros fármacos biológicos.

¿QUÉ OTROS FÁRMACOS HAN DEMOSTRADO EFICACIA EN ESTUDIOS PILOTO?

En un estudio no aleatorizado reciente⁸² llevado a cabo con 40 pacientes durante un año, la nutrición enteral ha demostrado su eficacia en la prevención de la RP clínica (5% vs. 35%) y endoscópica (30% vs. 70%). El grupo de tratamiento

consistía en la administración de una dieta pobre en grasas durante el día y una nutrición elemental por la noche a través de una sonda nasogástrica autoinsertada. Aunque el estudio parece sugerir la eficacia de la nutrición enteral, es un estudio no aleatorizado y hay dudas sobre su tolerancia a largo plazo. Otro estudio abierto⁸³ con 40 pacientes sugería la eficacia (46% vs. 75%) de suplementar con al menos 1200 kcal. de dieta elemental o polimérica, pero el estudio presenta serios problemas de diseño.

Existe un ensayo clínico controlado con 50 pacientes, publicado solo como "abstract"⁸⁴, que sugiere que los ácidos grasos omega 3 son más eficaces que placebo en la prevención de la recurrencia endoscópica al año (34% vs. 62%).

Dejacco et al⁸⁵ probaron en cinco pacientes con RP endoscópica severa la administración de 300 mg subcutáneos de filgastrim (rhG-CSF), tres veces por semana durante 12 semanas, logrando la curación mucosa en dos de ellos.

¿QUÉ OTROS FÁRMACOS SE HAN ENSAYADO EN LA PROFILAXIS DE LA RP Y NO HAN SIDO EFICACES?

No se ha demostrado que sea eficaz el tratamiento profiláctico con budesonida⁸⁶⁻⁸⁷, corticoides sistémicos a dosis bajas⁸⁸⁻⁸⁹, IL-10⁹⁰ ni con prebióticos (como demuestra un reciente meta-análisis que incluye estudios con resultado negativo con Lactobacillus GG, Lactobacillus johnsonii LA1 y la mezcla Synbiotic 2000)⁹¹.

¿CUÁNDO DEBE INICIARSE LA PROFILAXIS? ¿Y HASTA CUÁNDO?

No existen estudios que permitan responder directamente a estas cuestiones; no hay estudios que comparen la eficacia de iniciar el tratamiento precoz o tardíamente ni que comparen distintas duraciones de los tratamientos. La RP es un proceso que se inicia muy precozmente (endoscópicamente en 6-12 semanas^{3,9}, histológicamente en 1 semana⁴), por lo que la mayoría de los expertos aboga por iniciar el tratamiento lo antes posible, en cuanto el paciente empiece a comer^{6,21,61} o, al menos, no más allá de 15 días según el consenso de la ECCO¹.

La duración del tratamiento tampoco está establecida, aunque los expertos y el consenso ECCO recomiendan administrar el tratamiento profiláctico durante al menos 1-2 años (algunos autores sugieren prolongarla al menos 3-5 años)¹⁴, en ausencia de recurrencia clínica, tiempo que abarcan la mayoría de los ensayos clínicos realizados.

¿SE PUEDE RESUMIR LO DICHO ANTERIORMENTE EN UN ALGORITMO?

El algoritmo que proponemos está basado en la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo y en la valoración endoscópica a los 6 meses tras la cirugía, con azatioprina como el fármaco de primera línea. Ante un empeoramiento clínico o endoscópico, utilizamos un tratamiento farmacológico más agresivo.

Tras la resección intestinal de un paciente con EC, deberemos plantearnos cinco preguntas fundamentales: ¿Qué riesgo de RP tiene el paciente?, ¿Precisa profilaxis?, ¿Con qué fármaco?, ¿Cuándo inicio la profilaxis?, ¿Cómo compruebo que la profilaxis está siendo eficaz? Basándonos en la mejor evidencia científica existente en el momento actual, proponemos un algoritmo (figura 4) para la prevención y el manejo de la RP que trata de dar respuesta a estos interrogantes. La evidencia actual es tan insuficiente que, actualmente, no existe ningún medicamento aprobado para esta indicación específica y, ante la imposibilidad de emitir recomendaciones universales sobre la prevención y el tratamiento de la RP de la EC, la variedad de algoritmos sugeridos por distintos autores es inmensa^{21-23,27,37-39}. En general, parece que el tratamiento profiláctico parece ser mejor que el tratamiento una vez que la RP está ya establecida,²²⁻²³ aunque el estudio que trata de dar respuesta a esta cuestión todavía no ha concluido.



Figura 4 Algoritmo para la profilaxis de la Recurrencia Post-quirúrgica

El algoritmo que proponemos se sustenta en tres pilares: la estratificación de los pacientes según su riesgo de RP, la valoración endoscópica precoz y una mayor utilización de los inmunosupresores²⁷. La base de la estrategia consiste en intentar evitar la RP endoscópica y, si ésta acaba produciéndose, tratarla de forma agresiva aunque el paciente esté asintomático para evitar la progresión de la enfermedad y la necesidad de reintervención quirúrgica.

En primer lugar es necesario evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento en cada paciente estratificando a los pacientes según los factores de riesgo más ampliamente aceptados para evitar tratamientos innecesarios; en esta evaluación incluimos el tratamiento que los pacientes recibían crónicamente antes de la intervención quirúrgica.

El otro punto básico en el algoritmo es la valoración endoscópica precoz^{10,115} ya que la recurrencia endoscópica (sobre todo la severa, i2-i4) es el factor más importante para predecir la recurrencia clínica^{18, 111, 117}. No se ha realizado ninguna comparación acerca de cuál es el momento idóneo de llevar a cabo la valoración endoscópica, aunque la mayoría de los autores se decantan por realizarla a los 6 ó 12 meses o incluso antes si aparecen síntomas sugestivos de RP. Nosotros elegimos realizarla a los 6 meses, que es el tiempo medio en que aparece la recurrencia endoscópica;³⁷ consideramos que a los 3 meses es demasiado pronto (solo encontraríamos el 30% de las recurrencias) y al año demasiado tarde para realizar cambios terapéuticos precoces. Si el índice endoscópico es i0-i1, mantendremos el tratamiento; si es i2-i4, cambiaremos a uno más potente. La mayoría de los autores^{22,38-39} recomiendan repetir posteriormente la colonoscopia a intervalos regulares y al menos durante 3 años; estos intervalos aún no estén bien establecidos (6-12-18 meses).³⁹

El punto de corte para definir la recurrencia endoscópica también ha sido muy debatido. Aunque algunos autores utilizaban inicialmente un índice de Rutgeerts ≥ 3 , una revisión de expertos concluyó que el punto de corte debería ser ≥ 2 ⁹². Dentro de i2, hay un subtipo (definido como i2a) que son las lesiones limitadas a menos de 1 cm de la anastomosis; muchos autores cuestionan que estas lesiones sean una auténtica RP y sugieren que podrían ser secundarias a isquemia o a las propias grapas quirúrgicas⁹². Cuando se analizan aisladamente, estas lesiones raramente se convierten en sintomáticas y su posibilidad de progresión endoscópica es solo del 22% a los 3 años y del 42% a los 5 años⁶².

El tratamiento ideal para prevenir la RP, con un equilibrio favorable entre eficacia y seguridad, todavía está por identificar. En nuestro algoritmo, nosotros proponemos comenzar lo antes posible el tratamiento con tiopurinas (con o sin antibióticos asociados) en los pacientes con riesgo elevado; en los pacientes de bajo riesgo recomendamos tratamiento con 5-asa o, incluso, no realizar ningún tratamiento y esperar a los resultados de la colonoscopia de control. Realizaremos una colonoscopia a

todos los pacientes a los 6 meses y, si existen lesiones graves, (índice de Rutgeerts ≥ 2) incrementaremos un escalón el tratamiento (tiopurinas si no las estaban tomando e infliximab si ya estaban en tratamiento con tiopurinas).

Aquellos pacientes que se someten a una resección a otro nivel del tubo digestivo (resección segmentaria de colon, yeyuno o tracto digestivo superior), o que se someten a una ileostomía o a cirugía no resectiva (stricturoplastia) no están incluidos dentro de la estrategia de este algoritmo y deberán manejarse individualmente. Probablemente algunos de los principios generales sean extrapolables a estos pacientes, pero apenas hay estudios que lo avalen⁹³. Quizá el mayor problema radique en la valoración objetiva de la recurrencia, que probablemente requiera de otras técnicas de imagen y otros índices de evaluación que todavía están por validar. Por ejemplo, en un ensayo clínico reciente se utilizó un índice de Rutgeerts modificado, que incluye una clasificación de las lesiones endoscópicas a nivel del colon⁹⁴.

RECURRENCIA POST-QUIRÚRGICA: ¿QUÉ NOVEDADES HA HABIDO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS?

- El lugar preponderante que disfrutaban los 5-asa en el manejo de la RP en la década de los 90, ha sido ocupado paulatinamente por las tiopurinas que, tras varios estudios y un meta-análisis, son cada vez más utilizados para esta indicación.
- En estos últimos diez años también ha comenzado a estudiarse finalmente el papel de los fármacos biológicos en la prevención de la RP, especialmente con la aparición del primer ensayo clínico que ha arrojado resultados muy prometedores.
- Han surgido otras técnicas diagnósticas no invasivas (SICUS, enterografía-RNM, cápsula endoscópica) que están llamadas a jugar un papel cada vez más importante en el diagnóstico de la RP.
- Además, en esta década también se ha publicado el primer consenso europeo que señala las estrategias diagnóstico-terapéuticas más eficaces según una escala de niveles de evidencia y grados de recomendación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i36-58.
2. Stange EF, Travis SP, Vermeire S et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i1-15.4.
3. Olaison G, Smedh K, Sjdahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33(3):331-5.
4. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114(2):262-7.
5. Markowitz J, Markowitz JE, Bousvaros A et al. Workshop report: prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(2):145-51.
6. Van Assche G, Rutgeerts P. Medical management of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(2):347-60.
7. Viscido A, Corrao G, Taddei G et al. "Crohn's disease activity index" is inaccurate to detect the post-operative recurrence in Crohn's disease. A GISC study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(4):274-9.
8. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99(4):956-63.
9. Tytgat GN, Mulder CJ, Brummelkamp WH. Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileocecal resection. *Endoscopy* 1988;20(5):260-2.
10. Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol* 2008;14(36):5540-8.
11. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87(12):1697-701.
12. Renna S, Camma C, Modesto I et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135(5):1500-9.

13. Pascua M, Su C, Lewis JD et al. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(5):545-56.
14. Travis S. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(11):1277-9.
15. Scarpa M, Ruffolo C, Bertin E et al. Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(9):1061-9.
16. McLeod RS, Wolff BG, Ross S et al. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52(5):919-27.
17. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE et al. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):196-205.
18. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006;55(8):1124-30.
19. Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S et al. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1986;29(8):495-502.
20. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricture disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005;242(5):693-700.
21. Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17(1):63-73.
22. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(10):1583-90.
23. Terdiman JP. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(6):616-20.
24. Castiglione F, Bucci L, Pesce G et al. Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(9):1240-5.
25. Rispo A, Bucci L, Pesce G et al. Bowel sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(6):486-90.

26. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S et al. Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflam Bowel Dis* 2009;15(11):1635-42.
27. Ng SC, Kamm MA. Management of postoperative Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):1029-35.
28. Pons Beltran V, Nos P, Bastida G et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2007;66(3):533-40.
29. Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN et al. Wireless capsule endoscopy vs ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006;55(7):978-83.
30. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P et al. Endoscopy and MR enteroclysis: Equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Jun 5. [Epub ahead of print]
31. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007;13(46):6134-9.
32. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120(5):1093-9.
33. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98(5 Pt 1):1123-8.
34. Cottone M, Rosselli M, Orlando A et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106(3):643-8.
35. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(12):1213-21.
36. Ryan WR, Allan R, Yamamoto T et al. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004;187(2):219-25.
37. Lemann M. Review article: can post-operative recurrence in Crohn's disease be prevented? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 Suppl 3:22-8.
38. Velayos FS, Sandborn WJ. Use of azathioprine and 6MP in postoperative Crohn's: changing natural history or just along for the ride? *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2097-9.

39. Shen B. Managing medical complications and recurrence after surgery for Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):606-11.
40. Cao Y, Gao F, Liao C et al. Meta-analysis of medical treatment and placebo for preventing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(5):509-20.
41. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2089-96.
42. Ewe K, Herfarth C, Malchow H et al. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion* 1989;42(4):224-32.
43. Wenckert A, Kristensen M, Eklund AE et al. The long-term prophylactic effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin) in primarily resected patients with Crohn's disease. A controlled double-blind trial. *Scand J Gastroenterol* 1978;13(2):161-7.
44. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77(4 Pt 2):847-69.
45. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;112(4):1069-77.
46. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L et al. Oral mesalazine (Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8(1):35-43.
47. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;109(2):404-13.
48. Brignola C, Cottone M, Pera A et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 1995;108(2):345-9.
49. Lochs H, Mayer M, Fleig WE et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000;118(2):264-73.
50. Florent C, Cortot A, Quandle P et al. Placebo-controlled clinical trial of mesalazine in the prevention of early endoscopic recurrences after resection for Crohn's disease.

- Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8(3):229-33.
51. Camma C, Giunta M, Rosselli M et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. Gastroenterology 1997;113(5):1465-73.
 52. Cottone M, Camma C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. Gastroenterology 2000;119(2):597.
 53. Camma C, Viscido A, Latella G. Mesalamine in the prevention of clinical and endoscopic post-operative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. Dig Liver Dis 2002;34:A869.
 54. Sutherland LR. Mesalamine for the prevention of postoperative recurrence: is nearly there the same as being there? Gastroenterology 2000;118(2):436-8.
 55. Caprilli R, Cottone M, Tonelli F et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(4):517-23.
 56. Frieri G, Pimpo MT, Andreoli A et al. Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease requires adequate mucosal concentration of mesalazine. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(5):577-82.
 57. Pearson DC, May GR, Fick G et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000067.
 58. Etchevers MJ, Aceituno M, Sans M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14(36):5512-8.
 59. Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA et al. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. Am J Gastroenterol;88(8):1198-205.
 60. Kader HA, Raynor SC, Young R et al. Introduction of 6-mercaptopurine in Crohn's disease patients during the perioperative period: a preliminary evaluation of recurrence of disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25(1):93-7.
 61. Cuillerier E, Lemann M, Bouhnik Y et al. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(11):1291-6.

62. Domenech E, Manosa M, Bernal I et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. Inflamm Bowel Dis 2008;14(4):508-13.
63. Alves A, Panis Y, Joly F et al. Could immunosuppressive drugs reduce recurrence rate after second resection for Crohn disease? Inflamm Bowel Dis 2004;10(5):491-5.
64. Nos P, Hinojosa J, Aguilera V et al. [Azathioprine and 5-ASA in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease]. Gastroenterol Hepatol 2000;23(8):374-8.
65. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. Gastroenterology 2004;127(3):723-9.
66. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. Gastroenterology 2008;135(4):1123-9.
67. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. Gastroenterology 2004;127(3):730-40.
68. Herfarth H, Tjaden C, Lukas M et al. Adverse events in clinical trials with azathioprine and mesalamine for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. Gut 2006;55(10):1525-6.
69. Unkart JT, Anderson L, Li E et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2008;51(8):1211-6.
70. Papay P, Ho E, Reinisch W. Azathioprine/6-mercaptopurine reduces the risk of intestinal re-operation in Crohn's disease. Gastroenterology. [Abstract]. 2007;132:289.
71. Sartor RB. Postoperative recurrence of Crohn's disease: the enemy is within the fecal stream. Gastroenterology 1998;114(2):398-400.
72. Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. Lancet 1991;338(8770):771-4.
73. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995;108(6):1617-21.
74. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S et al. Ornidazole for prophylaxis of postopera-

- tive Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128(4):856-61.
75. Campieri M, Rizzello F, Venturi A. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs mesalamine. *Gastroenterology* 2000;118:A781.
 76. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease by infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):457-9.
 77. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C et al. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1804-7.
 78. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C. Prevention of postsurgical recurrence of Crohn's disease by infliximab: a three year follow-up study. *J Crohn Colitis* 2009;3:S46.
 79. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136(2):441-50.
 80. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab on early endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(10):1460-6.
 81. Biancone L, Cretella M, Tosti C et al. Local injection of infliximab in the postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroint Endosc* 2006; 63(3): 486-492.
 82. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S et al. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 1;25(1):67-72.
 83. Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K et al. Preventive effect of nutritional therapy against postoperative recurrence of Crohn disease, with reference to findings determined by intra-operative enteroscopy. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(12):1431-7.
 84. Belluzzi A, Campieri M, Belloli C. A new enteric coated preparation of omega 3 fatty acids for preventing post-surgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:A930.
 85. Dejaco C, Lichtenberger C, Miehsler W et al. An open-label pilot study of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. *Digestion* 2003;68(2-3):63-70.

86. Ewe K, Bottger T, Buhr HJ et al. Low-dose budesonide for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):277-82.
87. Hellers G, Cortot A, Jewell D et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999;116(2):294-300.
88. Smith RC, Rhodes J, Heatley RV et al. Low dose steroids and clinical relapse in Crohn's disease: a controlled trial. *Gut* 1978;19(7):606-10.
89. Bergman L, Krause U. Postoperative treatment with corticosteroids and salazosulphapyridine (Salazopyrin) after radical resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1976;11(7):651-6.
90. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49(1):42-6.
91. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(9):2524-31.
92. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122(2):512-30.
93. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E et al. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointest Surg* 2009;13(2):246-52.
94. Marteau P, Lemann M, Seksik P et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006;55(6):842-7.

4 - MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE LA ENFERMEDAD FISTULIZANTE

Ana Echarri Piudo (Tratamiento médico)

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide. Area Sanitaria de Ferrol.

Joseph Ghanimé Saide (Tratamiento quirúrgico)

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

TRATAMIENTO MÉDICO

INTRODUCCIÓN

Las fístulas que aparecen o complican la enfermedad de Crohn (EC), pueden clasificarse en fístulas perianales y no perianales.¹ Las fístulas perianales pueden asociarse a la EC de cualquier localización (más frecuentes en casos de afectación colo-rectal), subgrupo (inflamatorio, estenosante o penetrante) e incluso preceder al diagnóstico de la enfermedad, constituyendo un factor reconocido de severidad o agresividad².

El grupo de fístulas no perianales, puede asociarse igualmente a cualquier localización (frecuente origen ileal), estando ligadas generalmente al fenotipo estenosante o penetrante. Se incluyen fístulas que comunican con órganos o músculos cercanos (vejiga, vagina, psoas), entre asas o enteroentéricas, con pared abdominal o enterocutáneas y fístulas a cavidad abdominal con frecuente formación de abscesos.

En los últimos 10 años hemos asistido a una renovación en muchos aspectos del manejo de la EC que afectan al diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad fistulizante y que constituyen el objeto de nuestra revisión.

ENFERMEDAD FISTULIZANTE PERIANAL

Etiología e incidencia de fístulas perianales

No se conoce exactamente el mecanismo de formación de la fístula, aunque se han propuesto dos teorías³. La fístula podría desarrollarse a partir de úlceras penetrantes de la región recto-anal o ser el resultado de la infección o abscesificación de las glándulas anales.

La frecuencia de aparición varía según los años de evolución y la localización de la enfermedad, oscilando desde un 12% al año del diagnóstico hasta un 26% a los 20 años. La afectación distal por la EC favorece su aparición, observándose en un 12% de los pacientes con EC ileal ascendiendo progresivamente su frecuencia hasta el 92% en los casos en que el recto esté afectado⁴. En un 10% las fístulas pueden ser la manifestación inicial de la EC e incluso preceder su diagnóstico.

Clasificación de las fístulas. puntos clave

- El conocimiento del tipo de fístula con datos de su trayectoria interna y complejidad determina la actitud terapéutica.
- La clasificación de Parks, basada en la relación de la fístula con los esfínteres anales, puede influir en la decisión quirúrgica aunque es compleja su utilización clínica.
- La clasificación de las fístulas en simples o complejas, determinada por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), resulta sencilla y práctica.

La clasificación de Parks⁵, de gran precisión anatómica, relaciona la fístula con los esfínteres. Se distinguen 5 tipos: superficial, interesfintérica, transesfintérica, supraesfinteriana y extraesfinteriana. Recientemente la clasificación de la AGA³ divide las fístulas en simples y complejas. (Figura 1).

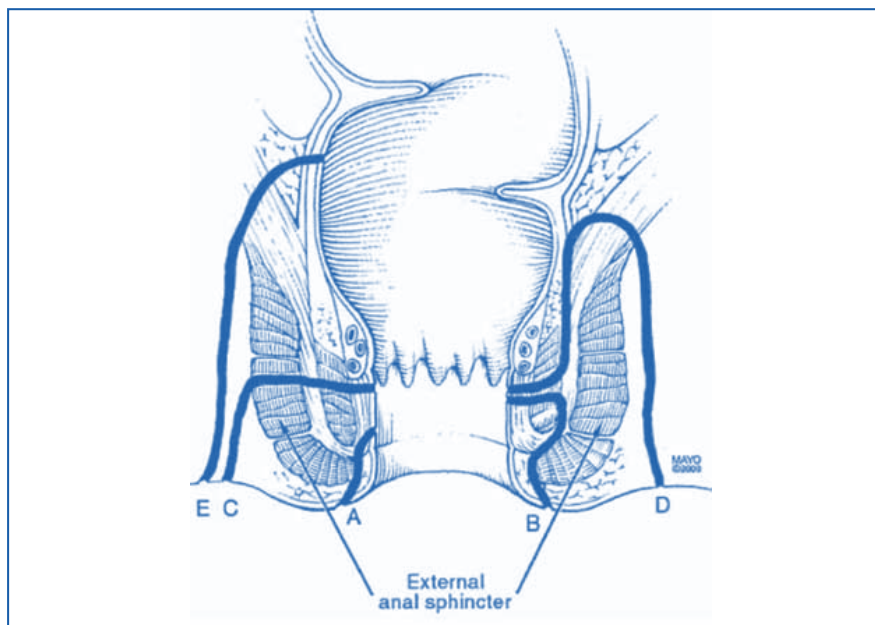


Figura 1 Clasificación anatómica de Parks de fístulas perianales: A. Superficial (trayecto fistuloso por debajo de ambos esfínteres). B. Interesfintérica (trayecto fistuloso entre ambos esfínteres). C. Transesfintérica (trayecto discurre por el espacio IE hasta atravesar el esfínter anal externo). D. Supraesfinteriana (trayecto abandona el espacio IE por encima del m. puborectal atravesando el m. elevador del ano). E. Extraesfinteriana (penetra directamente desde el recto al elevador del ano por encima de la m. esfinteriana).

Clasificación AGA: 1.-Fístulas simples: superficiales, interesfinterianas, transesfinterianas bajas (a-c) 2.-Fístulas complejas: transesfinterianas altas, supraesfinterianas, extraesfinterianas (c,d,e)

Las fístulas simples son superficiales o bajas (cercanas a la línea dentada), con orificio externo único, no dolorosas ni fluctuantes y con exploración endoscópica normal. Las fístulas complejas son altas, con múltiples orificios, pueden estar abscesificadas, asociarse a fístulas recto-vaginales o a enfermedad activa al realizar rectoscopia.

Una fístula simple es superficial, interesfintérica o transesfinteriana baja, mientras que el resto serían fístulas complejas. Diferentes estudios han demostrado un mejor

curso clínico en los pacientes con fístulas simples, con mayor tasa de cicatrización espontánea o asociada a fistulotomía⁶.

Diagnostico: resonancia pelvica. ecoendoscopia. examen bajo anestesia

La estrategia terapéutica de la enfermedad fistulizante contempla diversos aspectos que se determinan en el momento del diagnóstico, como número y complejidad del trayecto fistuloso, origen de la fístula y/o presencia de abscesos. En esta primera aproximación, la resonancia magnética (RM), la ecoendoscopia (EE) o el examen bajo anestesia (EBA) se consideran alternativas adecuadas. La realización de una técnica de imagen mejora la visualización de pequeños focos inflamatorios y modifica la actitud quirúrgica en un 15% de los casos⁷. Igualmente, es importante determinar la actividad inflamatoria de la mucosa rectal mediante la realización de una endoscopia^{1,3}.

La EBA (inspección, palpación y sondaje de trayectos fistulosos) realizada por un cirujano experimentado se considera la prueba de referencia con una exactitud diagnóstica del 90%⁸, permitiendo además, la realización de drenaje y/o colocación de setones en el mismo acto.

La exactitud de la RM para clasificar las fístulas oscila entre un 76 y un 100%, siendo algo más baja según algunos estudios (56-100%) para la EE, que puede verse limitada ante la presencia de estenosis o abscesos⁸⁻¹⁰. El último consenso europeo (ECCO-2006) recomienda realizar una RM pélvica como prueba diagnóstica inicial en la enfermedad fistulosa al tratarse de un método no-invasivo de gran exactitud diagnóstica¹. No es recomendable la realización de fistulografía, dado su bajo rendimiento diagnóstico y la posibilidad de diseminar la infección.

Medidas de actividad y valoración de la cicatrización fistulosa

Los índices de actividad de la EC (CDAI, Harvey) no presentan buena correlación con la actividad fistulosa, donde es preciso utilizar índices específicos. Uno de los más difundidos es el PDAI¹¹ (Perianal disease activity index) donde se contemplan 5 categorías, valorándolas de 0 a 4: descarga, dolor, restricción de actividad sexual, tipo de enfermedad perianal y grado de induración.

En la mayoría de los ensayos clínicos las fístulas se clasifican como abiertas o cerradas según presenten o no drenaje espontáneo o a la presión¹². Una fístula sin drenaje externo puede presentar actividad en el trayecto fistuloso demostrable con las pruebas de imagen (RM o EE)¹³⁻¹⁵ que puede convertirse en el origen de recurrencias.

Actualmente, se reserva el término "cierre fistuloso" para fístulas sin drenaje externo y sin datos de actividad en las pruebas de imagen. Aunque no ha sido totalmente validado se ha descrito un índice de Resonancia¹³, que cuantifica la actividad fistulosa (Tabla I).

CATEGORIAS	SCORE
Numero de trayectos fistulosos	
Ninguno	0
Unico, no-ramificado	1
Unico, ramificado	2
Múltiple	3
Localización	
Extra o inter-esfinteriana	1
Trans-esfinteriana	2
Supra-esfinteriana	3
Extensión	
Por debajo del m.elevador	1
Por encima del m.elevador	2
Hiperintensidad en imágenes en T2	
Ausente	0
Moderada	4
Pronunciada	8
Presencia de abscesos	
Ausencia	0
Presencia	4
Afectación pared rectal	
Normal	0
Engrosamiento rectal	2

| **Tabla I** Índice de resonancia para valoración de actividad fistulosa (Van Assche et al)¹³

Tratamiento. puntos clave

- Las fístulas simples asintomáticas no requieren tratamiento, recomendándose en las sintomáticas setón de drenaje o fistulotomía con/ sin antibióticos (metronidazol y/o ciprofloxacino)^{1,3}.
- En las fístulas perianales complejas, el tratamiento con antibióticos y/o azatioprina (6-mercaptopurina) se considera de primera elección, combinado o no con cirugía de drenaje.
- Los anticuerpos monoclonales anti-TNFα (infliximab, adalimumab) se consideran de segunda línea, salvo en fístulas complejas donde pueden considerarse como primera opción¹⁶. Es recomendable la colocación de setones^{17,18}.
- Una colostomía temporal restaura la calidad de vida del paciente muy sintomático.

Antibióticos: metronidazol y/o ciprofloxacino

Los antibióticos juegan un doble papel en el tratamiento de la enfermedad fistulosa, como terapia primaria o como adyuvante para abscesos o infecciones relacionados.

La eficacia del tratamiento con metronidazol y/o ciprofloxacino se sustenta en series de casos no controlados^{19,20}. Recientemente se ha publicado un ensayo controlado a 10s, que aunque presenta tendencia a la significación estadística con ciprofloxacino, no demuestra ventajas de metronidazol o ciprofloxacino sobre placebo²¹.

En general los antibióticos mejoran la sintomatología a partir de la 6s de tratamiento, aunque presentan niveles altos de recurrencia tras su disminución o suspensión, utilizándose en muchos casos como puente al tratamiento con azatioprina.

La combinación de metronidazol (1-1,5gr/día), ciprofloxacino (0,5-1 gr/día) y azatioprina induce respuesta clínica en el 48% de los pacientes a las 20s frente a un 15% de los tratados sólo con antibióticos²².

Azatioprina /6-mercaptopurina.

La eficacia de azatioprina y de su metabolito 6-mercaptopurina en el tratamiento de la EC ha sido contrastada en estudios controlados. En cinco de ellos se valoró la enfermedad fistulosa detallándose sus resultados en un metaanálisis con una respuesta global del 54% frente al 21% del placebo²³.

Su eficacia es dosis-dependiente, recomendándose la pauta de 2-2.5 mg/kg para azatioprina y 1.5 mg /kg para 6-mercaptopurina.

Infliximab

Infliximab es el primer anticuerpo monoclonal anti-TNFα que ha demostrado capacidad para inducir y mantener el cierre fistuloso²⁴. El tratamiento de mantenimiento consigue alcanzar remisión de la enfermedad en un 63%, aunque disminuye a un 43% al año. Además ha demostrado ser eficaz en la disminución de las tasas de hospitalización y cirugía²⁵.

La utilización de setones^{17,18} y pruebas de imagen en el seguimiento del paciente como guía para retirar drenajes o modificar el tratamiento, incrementa la respuesta a corto y largo plazo del enfermo fistuloso^{26,27}. (Figura 2)

Adalimumab

El efecto de Adalimumab sobre la cicatrización fistulosa se valoró como punto secundario en el estudio controlado de mantenimiento de la EC (CHARM), observándose respuesta completa en el 33% del grupo tratado en la 56s²⁸. La mayoría de los pacientes que alcanzaban remisión fistulosa en este estudio, mantenían la respuesta durante 1 año más de seguimiento²⁹. Igualmente los pacientes fistulosos que presentan pérdida de efecto o intolerancia a Infliximab alcanzan remisión en un 22-30% de los casos^{30,31}.

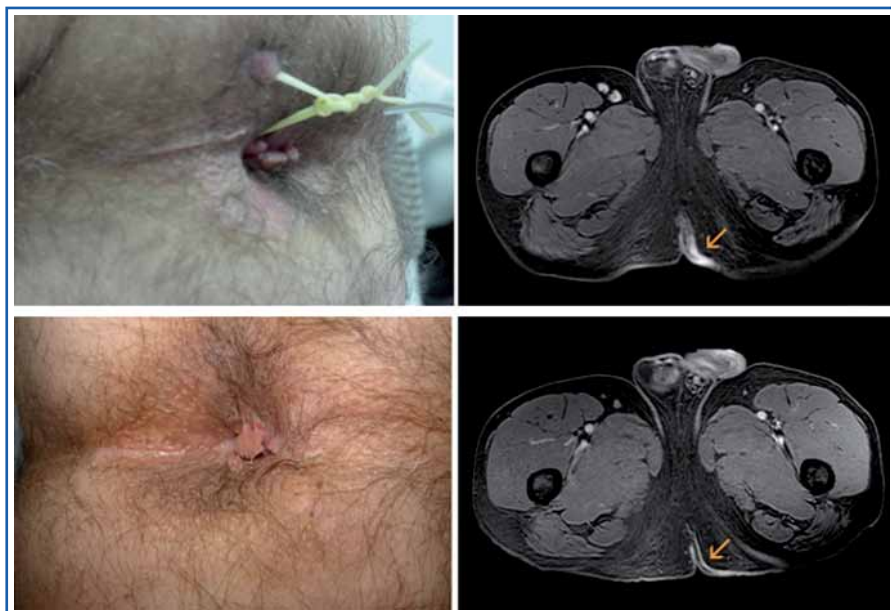


Figura 2 La utilización de estudios de imagen (RM, EE) al diagnóstico y en el seguimiento de la enfermedad fistulosa perianal facilita la toma de decisiones consiguiendo unos mejores índices de cicatrización a corto y largo plazo. No es recomendable la retirada del seton hasta observar desaparición de actividad en RM, considerando cierre fistuloso como ausencia de drenaje y de actividad en RM.

Otros inmunosupresores: ciclosporina y tacrolimus

Los datos que establecen la utilidad del tratamiento con ciclosporina iv en fístulas refractarias parten de series de casos no controlados. En general, se describen altas cifras de recurrencia fistulosa tras la retirada del fármaco³²

Un pequeño ensayo controlado con tacrolimus oral a dosis de 0.2 mg/kg/día describe un 50% de respuesta parcial de la enfermedad fistulosa³³

Tratamiento. Conclusiones:

- El tratamiento de la EC fistulizante compleja requiere un mantenimiento a largo plazo.
- La exploración bajo anestesia (EBA) con drenaje de abscesos y colocación de setones, optimiza resultados y evita complicaciones sépticas.
- Inicialmente se contempla el uso de Antibióticos + Azatioprina / 6-MP, aunque en casos de fístulas complicadas puede utilizarse un anticuerpo anti-TNFα precozmente.
- La utilización de RM/EE para monitorizar cicatrización fistulosa es una opción emergente en el control de la enfermedad. (Figura 2).

ENFERMEDAD FISTULIZANTE NO PERIANAL

Las fístulas no perianales pueden aparecer en el contexto de EC con fenotipos muy agresivos o penetrantes o bien complicar cuadros establecidos de estenosis severas. En todo caso, la necesidad de cirugía es alta siendo necesario considerar diferentes aspectos¹:

- localizar el asa intestinal origen de la fístula valorando el grado de inflamación o estenosis asociada y la posibilidad de respuesta a un tratamiento conservador.
- valorar la existencia de abscesos, así como el grado de sintomatología asociada y el estado nutricional del paciente.
- el desarrollo de las técnicas de imagen (entero-TAC, entero-Resonancia), determinan de manera conjunta la afectación luminal y extraluminal facilitando el proceso³⁴.(Figura 3)

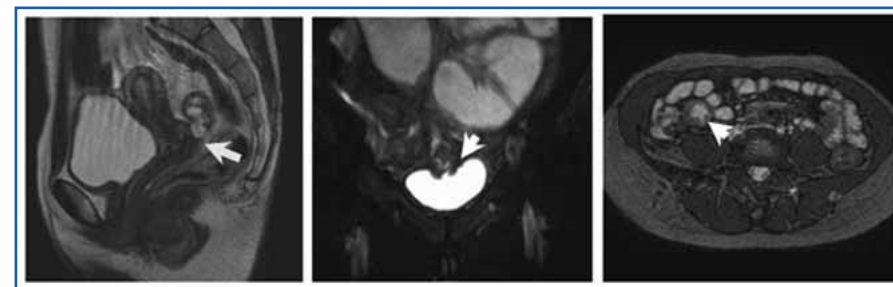


Figura 3 El desarrollo de nuevas técnicas de imagen como la enterorresonancia facilitan el diagnóstico de las fístulas y el estado inflamatorio o estenotizado del asa origen. A. Fístula ileo-vaginal. B. Fístula ileo-vesical. C. Asa ileal donde se origina la fístula con engrosamiento de pared de características inflamatorias.

FÍSTULAS INTERNAS ENTERO-ENTÉRICAS

Con frecuencia el origen de la fístula se localiza en ileon distal asociándose a una estenosis fibrótica o inflamatoria. La sintomatología asociada al calibre y recorrido de la fístula condiciona la actitud terapéutica, de tal manera que las fístulas asintomáticas no precisan actitud terapéutica alguna

En casos donde predomine el componente inflamatorio, el tratamiento con anticuerpos anti-TNF se convierte en una opción asociado o no a nutrición parenteral, mientras que si predomina el componente estenótico la opción quirúrgica con resección del asa-origen se convierte en la mejor opción³⁵

FÍSTULAS ASOCIADAS A ABSCESOS INTERNOS

Actualmente el drenaje radiológico se considera el tratamiento inicial valorando posteriormente la actitud más conveniente según el estado del asa intestinal-origen.³⁵

FÍSTULAS ENTEROCUTÁNEAS

El tratamiento con anti-TNF α constituye la opción terapéutica inicial, reservándose la cirugía para casos refractarios. La evidencia existente sobre el beneficio del tratamiento, procede principalmente de estudios que incluyen fístulas externas.

Así, en uno de los primeros trabajos que evaluaban la eficacia de Infliximab en enfermedad fistulizante se incluyó un grupo pequeño de fístulas enterocutáneas observándose cierre fistuloso en el 68% de los casos¹².

FÍSTULAS ENTERO-GINECOLÓGICAS

Las fistulas rectovaginales bajas, generalmente asintomáticas, no requieren tratamiento. La evidencia actual sobre las fístulas sintomáticas (expulsión de heces y gas por vagina), apoya un tratamiento médico inicial con agentes biológicos tras observar en un subanálisis del ACCENT II, un 46% de remisión en las pacientes tratadas con Infliximab³⁶.

FÍSTULAS ENTEROVESICALES

El tratamiento con anti-TNF es una alternativa terapéutica a plantear en el tratamiento de las fístulas enterovesicales, si bien en casos muy sintomáticos o con respuesta inadecuada la opción quirúrgica no se debe retrasar. El tratamiento con Infliximab consigue respuestas parciales en el 81% de los pacientes si bien, el cierre fistuloso completo es sólo del 13%³⁷.

En el estudio de Teitelbaum³⁸, donde se incluyen 5 pacientes en edad pediátrica portadores de fístula enterovesical los índices de cierre fistuloso alcanzan el 60%.

Como conclusión y en ausencia de estudios controlados, los pacientes portadores de fístulas internas no asociadas a estenosis fibrosa cicatricial y/ o absceso no susceptible de drenaje percutáneo, son candidatos al tratamiento médico con anti-TNF α .

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

INTRODUCCIÓN

Desde que fué descrita la Enfermedad de Crohn (EC) en 1932 por Crohn, Ginzburg y Oppenheimer³⁹ las indicaciones quirúrgicas han sufrido pocas modificaciones, aunque gracias al avance del tratamiento médico, dichas indicaciones han ido reduciéndose sensiblemente. El 78% de los pacientes diagnosticados de EC suelen precisar cirugía a los 20 años de evolución⁴⁰, y en adelante, muchos de ellos precisarán más gestos quirúrgicos debidos a la enfermedad recidivante.

La complicación fistulosa es bastante frecuente en la EC. Crohn et al³⁹, observan enfermedad fistulosa en 6 de los 14 pacientes descritos que lo achacan a un fenómeno de necrosis transparietal perforativa de la pared intestinal. Bissell en 1934⁴⁰, aporta la primera observación de la asociación de fístula perianal y EC íleal. La incidencia acumulativa global de las fístulas es del 35% a los 10 años de evolución y el 50% a los 20 años⁴.

FÍSTULA PERIANAL

Hellers et al⁴¹, aportan una incidencia de fístulas perianales en el 23 % de pacientes con EC. Recientemente, Schwartz et al⁴ aportan una incidencia del 20%, variando su incidencia según la localización intestinal de la EC.

Existen varias clasificaciones de las fístulas perianales, aunque la de mayor difusión e importancia desde el punto de vista quirúrgico, ha sido la introducida por Parks et al⁵, ya expuesta en el capítulo precedente. (Figura 1)

El tratamiento quirúrgico ofrece las siguientes alternativas:

1. La fistulotomía.
2. La fistulectomía.
3. El Colgajo de avance.
4. Colocación de Setón.
5. Fibrina sellante.
6. Estoma intestinal.
7. Proctectomía o coloproctectomía.

Las fístulas simples y bajas suelen asentarse por debajo del grueso del esfínter anal, y tienden a presentarse en pacientes sin afectación rectal por la EC. La fistulotomía aporta buenos resultados como señalan Hobbis et al con índices de curación del 70-100% y secuelas de incontinencia menor que no sobrepasan el 10% de los operados. (Figura 2)

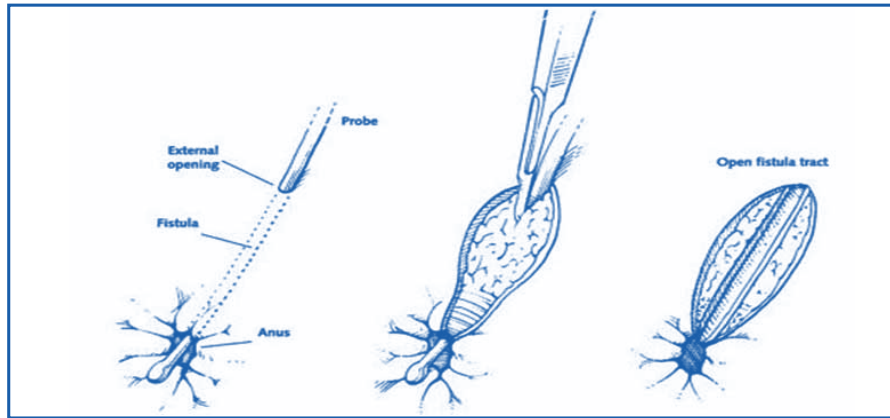


Figura 2 Técnica de la fistulotomía. Schwartz DA et al. Ann Intern Med.2001; 135:906

En fístulas simples y bajas asociadas a una proctitis de Crohn no se recomienda la fistulotomía sino la colocación de Setón .

Fístulas perianales complejas: las fístulas complejas suelen coincidir con la presencia de enfermedad rectal activa con la presencia de enfermedad de Crohn rectal activa. Este tipo de fístulas suelen tener múltiples orificios y un trayecto alto por encima del esfínter anal, orificios internos por encima de la línea dentada o fístulas con trayectos en herradura.

Es importante señalar que las fístulas que recidivan después de una fistulotomía, las supra y extraesfinterianas, son consideradas complejas. Este tipo de fístulas, aparte de los gestos quirúrgicos suelen requerir la asociación de tratamientos médicos, particularmente los biológicos como los Anti-Tnf α para obtener resultados óptimos. Un buen examen bajo anestesia es relevante para definir la extensión de las lesiones e identificar los abscesos asociados.

Schwartz et al⁸ han señalado la importancia de la RM y la Ecoendoscopia para la evaluación diagnóstica. El material de detritus y drenaje de los trayectos fistulosos debe remitirse para su estudio histopatológico para excluir la presencia de carcinoma, descrito por algunos autores^{42,43}

La Fístulectomía en las fístulas complejas de la EC, suele presentar alta morbilidad postoperatoria y alto índice de recurrencias, por lo que, su aplicación suele restringirse para casos muy seleccionados.

El procedimiento de elección para pacientes con fístulas complejas o aquellos casos con sepsis local o actividad inflamatoria rectal es el Setón sin tensión.

El trayecto de la fístula se verifica meticulosamente, introduciendo un tubo fino de silastic por el orificio externo, con salida por el interno a nivel del recto o canal anal, siendo anudado sin tensión alrededor del bloque esfinteriano. Permite un drenaje continuo, resuelve la sepsis y alivia el dolor. (Figura 3 a-b).



Figura 3a y b En las fístulas perianales complejas de la enfermedad de Crohn, pueden requerirse la colocación de varios Setones para obtener los resultados óptimos.

Los resultados óptimos se obtuvieron asociando la colocación del Setón con el tratamiento de Infiximab, protocolo que realizamos de forma habitual. En la (Tabla I), figuran los resultados de varios autores en relación con el tratamiento quirúrgico con Setón, y nuestros resultados asociando Setón con Infiximab.

Índice de la clínica Mayo (UCDAI)				
Puntuación				
	0	1	2	3
Frecuencia de deposiciones	Normal	1-2 deposiciones/día	3-4 deposiciones/día más de lo normal	> 5 deposiciones día
Hemorragia rectal	Nunca	Deposición con restos de sangre	La mayoría de las deposiciones con sangre	Solo sangre
Aspecto de la mucosa	Normal o enfermedad inactiva	Enfermedad leve (Eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve)	Enfermedad moderada (Eritema evidente, ausencia de patrón vascular, friabilidad erosiones)	Enfermedad severa (hemorragia espontánea, ulceración)
Valoración global del médico	Normal	Leve	Moderada	Severa

Tabla I Resultados tratamiento quirúrgico con Setón de fístulas anales complejas en la EC

Sellado de fibrina: la obturación del trayecto fistuloso con compuestos de fibrina (Tissucol-duo), ofrece la ventaja de evitar secuelas como la incontinencia en el caso de la fistulotomía o fistulectomía^{44,45}

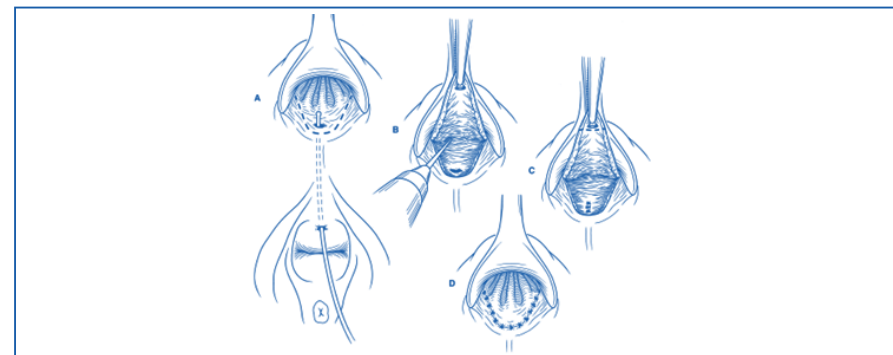
El procedimiento se realiza bajo anestesia regional, seleccionando aquellos casos con drenaje de bajo débito y sin constatación de abscesos (RMN-Ecoendoscopia). Se efectúa una verificación del trayecto fistuloso interno y externo. La obturación se realiza con el catéter introducido en el trayecto, obturando el orificio interno en primer lugar, en retirada el trayecto fistuloso, y finalmente el orificio cutáneo externo (Figura 4).



| Figura 4 Sellado con fibrina del trayecto fistuloso (relleno en retirada)

En casos seleccionados de pacientes con múltiples fístulas, recomendamos la asociación de setón y sellado con fibrina, para fístulas de alto y bajo débito respectivamente. Abel et al⁴⁶, aporta remisión en el 60%, en nuestra serie la remisión fue del 44,4%(8/18). En el momento actual, estamos asociando el sellado con fibrina con el tratamiento con Infliximab.

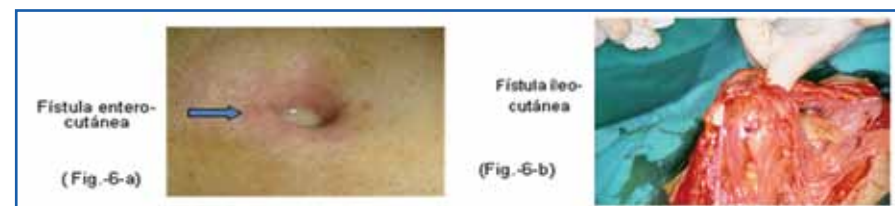
Colgajo de avance rectal: la aplicación del colgajo de avance mucoso (Figura 5) es un procedimiento bueno porque evita la lesión esfinteriana. Se deben excluir los pacientes con rectitis, ulceración y estenosis rectal, motivo por el cual su aplicación en la EC es bastante limitado y con resultados precarios con un índice alto de recidivas.



| Figura 5 Técnica del colgajo de avance rectal. Schwartz DA et al. Ann Intern Med.2001; 135:906

FÍSTULAS ENTEROCUTÁNEAS

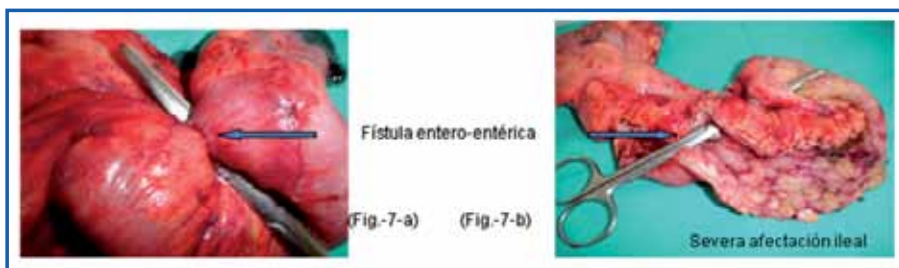
Las fístulas enterocutáneas espontáneas en ausencia de cirugía previa son poco frecuentes⁴⁷. El tratamiento con Infliximab es una opción importante en pacientes sin sepsis o abscesos intrabdominales asociados; hemos obtenido remisión en 2 de 4 casos (50%), y los otros dos enfermos fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. En (Figura 6a) paciente intervenido quirúrgicamente por nosotros por fístula enterocutánea umbilical por EC ileal. En (Figura 6b) se procede a la movilización, la desconexión íleo-cutánea a nivel de la región periumbilical, la resección de íleon con hemicolectomía derecha.



| Figuras 6(a) y b)

FÍSTULAS ENTERO-ENTÉRICAS

En nuestra experiencia, las fístulas íleo-íleales e íleo-cecales figuran en primer lugar, seguidas de las íleo-sigmoideas, íleo-rectales, y colo-gástricas. Broe et al⁴⁷ presenta una serie de 24 casos en que 18 tuvieron que ser intervenidos antes de los 9 años. En (Figura 7a) y (Figura 7b) paciente intervenida por nosotros por EC ileal con brote severo y obstrucción intestinal con la presentación de fístula íleo-íleal.



| Figuras 7(a) y 7(b)

En las fístulas íleo-sigmoideas e íleo-rectales la disección cuidadosa, puede evitar en gran número de casos, resecciones innecesarias del intestino receptor de la fístula, limitándose a una simple sutura de la misma. La meta básica en nuestra opinión es la exéresis del segmento intestinal primariamente afecto por la enfermedad de Crohn y la reparación mediante suturas cuidadosas de los órganos receptores después de una meticulosa liberación (Figura 8a-b). Es obvio, que en ciertos casos, y por la severidad de la inflamación, tal enfoque puede no ser viable, teniendo que proceder a resecciones en bloque. La asociación de obstrucción intestinal por estenosis es muy frecuente.



| Figuras 8(a) y 8(b)

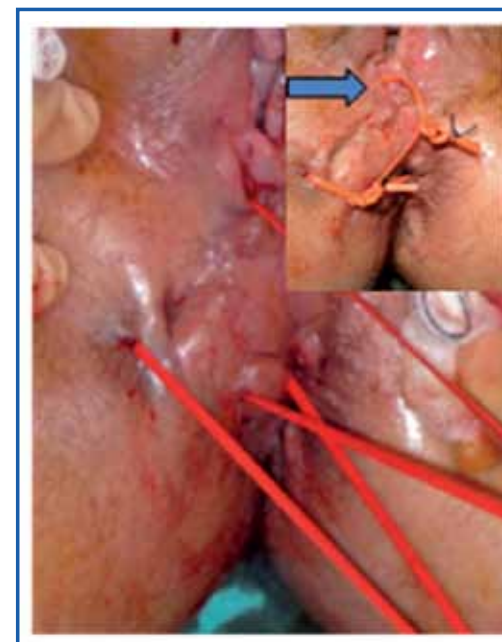
FÍSTULAS RECTO Y ANO-VAGINALES

Radcliffe et al⁴⁹, aportan una incidencia del 9% en pacientes con EC anorectal. Las fístulas ano-vaginales suelen tener origen en las ulceraciones profundas del canal anal anterior a partir de abscesos criptoglandulares, presentando el orificio interno por encima del anillo anorectal.

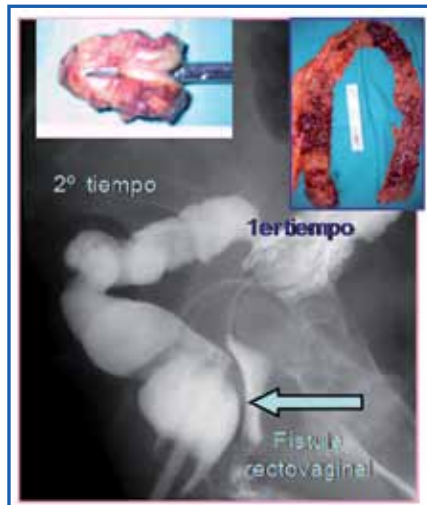
El diagnóstico, en ciertos casos puede ser difícil requiriendo un examen bajo anestesia y la realización de una proctoscopia y vaginoscopia. Con la aplicación de la RMN endoluminal y la Ecoendoscopia se han obtenido muy buenos resultados en este sentido⁵⁰.

Los pacientes con síntomas leves no suelen precisar cirugía, sino someterse a tratamiento médico. En fístulas ano-vaginales bajas, hemos obtenido buenos resultados en la aplicación de setones asociados a tratamiento con Infliximab (Figura 9). La fistulotomía es una alternativa útil en fístulas bajas con trayecto superficial⁴⁹. En las fístulas rectovaginales trans y extraesfinterianas o asociadas a proctitis severa, el colgajo de avance suele aportar buenos resultados en el 70-75% de los casos,⁵¹ aunque con un índice de recidivas alto a medio y largo plazo⁵². El tratamiento transvaginal suele aportar buenos resultados⁵².

La derivación mediante ileostomía, aporta resultados precarios, pues en la mayoría de los casos la fístula suele recidivar después del cierre de la misma⁵³. En algunas pacientes con panproctocolitis y fístula rectovaginal por EC refractarias al tratamiento médico, recomendamos proctocolectomía total. Cuando existe una sepsis perineal, se aconseja realizar la intervención en 2 tiempos (Figura 10); paciente con panproctocolitis por EC con fístula recto-vaginal, en el primer tiempo se le practicó coloproctectomía preservando muñon rectal pequeño extraperitoneal y, en el 2º tiempo la proctectomía con exéresis de cara posterior de la vagina fistulizada, con ello se evitan o disminuyen los riesgos de infecciones persistentes que retrasan la cicatrización de la herida.



| Figura 9 Fístula ano-vaginal, colocación Setón



| **Figura 10** Fístula recto-vaginal, cirugía en 2 tiempos

FÍSTULAS ENTERO-VESICALES

La fístulas enterovesicales suelen incidir entre el 2 al 8% de los pacientes con EC siendo en su mayor parte ileo-vesicales^{54,55}.

La fístula resulta de la extensión de la inflamación de la pared intestinal que se adhiere a la pared vesical terminando por penetrarla. Los pacientes con fístula entero-vesical suelen presentar disuria, cistitis recurrentes, piuria, neumaturia y fecaluria.

Una buena anamnesis y un estudio bacteriológico de la orina establece el diagnóstico en el 95% de los casos. La cistoscopia suele confirmarlo en el 30 al 67% de los casos⁵⁶. El enema baritado es útil para descartar las fístulas recto o colono-vesicales de menor incidencia en la EC. El Test de Bourne, que consiste en la identificación de bario en la orina centrifugada inmediatamente después de la prueba, es confirmativo de fístula colo-vesical⁵⁷. El TAC abdominal y la RMN son las dos pruebas de imagen que más sensibilidad aportan para detectar este tipo de fístulas.

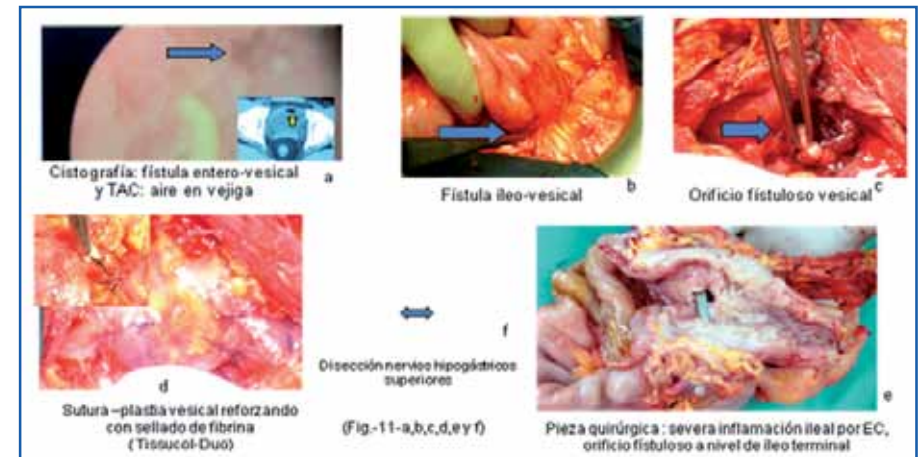
El manejo de las fístulas entero-vesicales comprende en primer lugar el tratamiento de la infección y los cuadros de sepsis que pueden aparecer, y procurar controlar y reducir la severidad de la inflamación a nivel intestinal. En pacientes que no han desarrollado pielonefritis o sepsis el tratamiento médico puede ser suficiente logrando el cierre de la fístula. Sin embargo en aquellos casos en que la fístula persiste, el tratamiento quirúrgico es imprescindible⁵⁴.

El tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos requiere la exéresis del segmento intestinal afecto, la sutura de la vejiga y el drenaje de los abscesos si coexisten. Es importante realizar una cistografía entre el 9º y el 12º día en el postoperatorio para verificar el estado de las suturas antes de proceder a la retirada de la sonda vesical. En la (Tabla II), se presentan los datos de varios autores referentes a los resultados quirúrgicos y la incidencia de las recurrencias.

Autores	Nº casos	Resueltos	Recurrencia fístula
Marglón 1989	9	9(100%)/9	0/9(0)
Fazio 1987	3	3/3(100%)	0/3(0)
Heyen 1988	15	13/15(85%)	2/15(13%)
Ghanimé 2009	13	13/13(100%)	0/13(0)

| **Tabla II** Resultados del tratamiento quirúrgico de las fístulas enterovesicales en pacientes con EC.

En (Figura 11a,b,c,d,e,f) paciente varón de 28 años, diagnosticado de EC que ingresa en la unidad de cuidados intensivos por shock séptico. La cistografía evidencia la presencia de fístula entero-vesical. Fue intervenido quirúrgicamente hallando una fístula íleo-vesical. Se practicó resección de íleon terminal con hemicolectomía derecha, sutura y plastia de la vejiga reforzando las suturas con la aplicación de fibrina sellante (Tissucol-duo).



| **Figura 11** Fístula entero-vesical, cirugía en 2 tiempos

En el manejo quirúrgico hay que tener especial cuidado de no lesionar los plexos nerviosos hipogástricos, procediendo a su disección e identificación, (Figura 10f), y cuya lesión puede dar lugar a retenciones urinarias severas, impotencia y otras alteraciones urogenitales.

CONCLUSIONES

Es fundamental definir y diagnosticar la anatomía de la fístula mediante un buen examen clínico y las pruebas de imagen precisas (TAC, RMN, Eco-endoscopia), drenar las colecciones sépticas asociadas, plantear el tratamiento médicos más adecuado para cada caso, y prevenir la recurrencia de las mismas aplicando los procedimientos quirúrgicos precisos.

La colaboración estrecha entre el gastroenterólogo y el cirujano es básica para orientar el tratamiento. En las fístulas perianales simples, la fistulotomía suele ser suficiente en la mayoría de los casos, sin embargo, en las fístulas perianales complejas con presencia de rectitis por la EC, recomendamos el drenaje de los focos sépticos, la colocación de setones y su asociación a tratamientos médicos, entre los cuales destacamos el Infiximab, junto a una antibioterapia adecuada si es necesario. La fistulectomía, y los colgajos de avance son buena alternativa, pero siempre en ausencia de rectitis por EC.

En las fístulas intrabdominales y enterocutáneas, es necesario realizar una buena evaluación clínica de la severidad del cuadro. En los pacientes con sintomatología leve, el tratamiento médico debe ser la primera elección, sin embargo, en los enfermos con severa afectación de su estado general, presencia de abscesos y/o cuadros de sepsis asociados, la opción quirúrgica es la más adecuada.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55(1):36-58.
2. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-56.
3. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125: 1508-30.
4. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ et al. The natural history of fistulising Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875-80.
5. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle J. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63:1-12.

6. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1145-51.
7. Buchanan G, Halligan S, Williams A, et al. Effect of MRI on clinical outcome of recurrent fistula-in-ano. *Lancet* 2002; 360:1661-1662.
8. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121:1064-72.
9. Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC et al. Assessment and classification of fistula-in-ano patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:292-7.
10. Orsoni P, Barthet M, Partie F et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86:360-4.
11. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. *Mc Master IBD Study Group. J Clin Gastroenterol* 1995; 20:27-32.
12. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infiximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
13. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infiximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:332-39.
14. Bell S, Halligan S, Windsor A, et al. Response of fistulating Crohn's disease to infiximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:387-393.
15. Van Bodegraven AA, Sloot CE, Felt-Bersma RJ et al. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease associated fistulas after infiximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:39-46.
16. Clark M, Colombel JF, Feagan BC et al. AGA consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology*. 2007; 133:312-339.
17. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, et al. Combined seton placement, infiximab infusion and maintenance immunosuppressives improve healing rate in

- fistulising anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:577-83.
18. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulising Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:98-103.
 19. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ et al. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980;79:357-65.
 20. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor B et al. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7:571-3.
 21. Thia K, Mahadevan U, Feagan B et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:17-24.
 22. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T et al. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1113-20.
 23. Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122:132-142.
 24. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876-885.
 25. Lichtenstein G, Yang S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128:862-69.
 26. Schwartz D, White C, Wise P, et al. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:727-732.
 27. Spradlin NM, Wise PE, Herline AJ et al. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2527-35.
 28. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.

29. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58:940-948
30. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus E, et al. An open label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1984-1989.
31. Hinojosa J, Gomollón F, García S, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:409-418.
32. Egan LJ, Sandborn WJ and Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment or refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 442-48.
33. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-8.
34. Herrmann KA, Michaely HJ, Zech CJ, et al. Internal fistulas in Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging*. 2006; 31: 675-687
35. Marrero F, Qadeer MA and Lashner BA. Severe complications of inflammatory bowel disease. *Med Clin N Am* 2008; 92:671-86.
36. Sands B, Blank M, Patel K et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(10): 912-90.
37. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP et al. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 445-9.
38. Teitelbaum JE, Saeed S, Triantafyllopoulou I et al. Infliximab in pediatric Crohn disease patients with enterovesicular fistulas. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 279-82.
39. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer CD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323-9.
40. Bissell AD. Localized chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 1934; 99: 957-66.

41. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21:525-7
42. Ying LT, Hurlbut DJ, Depew WT et al. Primary adenocarcinoma in an enterocutaneous fistula associated with Crohn's disease. *Can J Gastroenterology* 1998; 12:265-9.
43. Oshitani N, Nakamura S, Matsumoto T et al. Treatment of Crohn's disease fistulas with coagulation factor XIII. *Lancet* 1996; 347:119-20.
44. Korelitz BI. Carcinoma arising in Crohn's disease fistulae: another concern warranting another type of surveillance. *Am J Gastroenterology* 1999; 94:2337-9.
45. Kirkegaard P, Madison PV. Perineal sinus after removal of the rectum: occlusion with fibrine adhesive. *J Surg* 1983; 145: 791-4.
46. Abel M, Chiu Y, Russell T et al. Autologous fibrine glue the treatment of rectovaginal and complex fistula. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:447-9
47. Greenstein AJ. Surgical management and ultimate outcome. In: Haubrich WS, Schafner F, Berk E, editors. *Bockus gastroenterology*. 5th edition. Philadelphia:WB Saunders;1995.p.1526.
48. Broe PO, Bayless TM, Cameron JL. Crohn's disease: are enteroenteral fistula an indication for surgery? *Surgery* 1982;91:249-53.
49. Radcliffe A, Ritchie J, Hawlwy P et al. Ano-vaginal and recto-vaginal in Crohn disease. *Dis Colon rectum* 1988; 31:94-9.
50. Stoker J, Rociu E, Lameris JS. Anovaginal and rectovaginal fistulas: endoluminal sonography versus endoluminal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178; 737-41.
51. Mackowiec F, Jehle EC, Becker HD et al. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1995; 82:603-6.
52. Sher M, Bauer J, Gelerntn I. Surgical repair of rectovaginal fistulas in patients with Crohn's disease; transvaginal approach. *Dis colon Rectum* 1991; 34:641-8.
53. Grant DR, Cohen Z, Mcleod R. Loop ileostomy for anorectal Crohn disease. *Can J Surg* 1986; 29:32-5.
54. Talamini MA, Broe PJ, Cameron JL. Urinary fistulas in Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:553-6

55. McNamara MJ, Fazio VW, Lavery IC et al. Surgical treatment of enterovesical fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:271-6.
56. Pontari MA, McMillen MA et al. Diagnosis and treatment of enterovesical fistulae. *Am Surg* 1982; 58: 258-63.
57. Amendola MA, Agha FP, Dent TL et al. Detection of occult colovesical fistula by the Bourne test. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:715-8.

5 - LA ENDOSCOPIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA

Aurelio Lorenzo González

Servicio de Digestivo. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Leopoldo López Rosés

Servicio de Digestivo.Complexo Hospitalario Xeral Calde. Lugo.

LA ENDOSCOPIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA

Las técnicas endoscópicas constituyen la base del diagnóstico de las enfermedades inflamatorias del intestino. Hace décadas sustituyeron a los procedimientos radiológicos, los cuales se basaban en la interpretación de signos indirectos conseguidos mediante el empleo de contrastes radiopacos. El hecho de permitir una visión directa de las lesiones intestinales y la posibilidad de obtener muestras para su estudio histopatológico, convirtieron rápidamente a la Endoscopia Digestiva en un arma imprescindible para el estudio y seguimiento de estas enfermedades. Además, la posibilidad de realizar procedimientos terapéuticos, aportó un valor añadido a la misma.

En este capítulo se resume el papel que las diferentes técnicas endoscópicas tienen actualmente en el diagnóstico y manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC), repasándose de forma somera los aspectos bien conocidos desde hace muchos años y haciendo más hincapié en los avances más recientes en este campo.

Indicaciones de la Endoscopia en la EIIC.

- 1.- Diagnóstico de enfermedad inflamatoria. Diagnóstico diferencial con otros procesos inflamatorios y entre colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn.
- 2.- Diagnóstico de la extensión de la enfermedad.
- 3.- Valoración del grado de actividad inflamatoria y de la respuesta al tratamiento.
- 4.- Detección de complicaciones.
- 5.- Evaluación pre y post operatoria.
- 6.- Despistaje de displasia y carcinoma.
- 7.- Tratamiento de complicaciones.

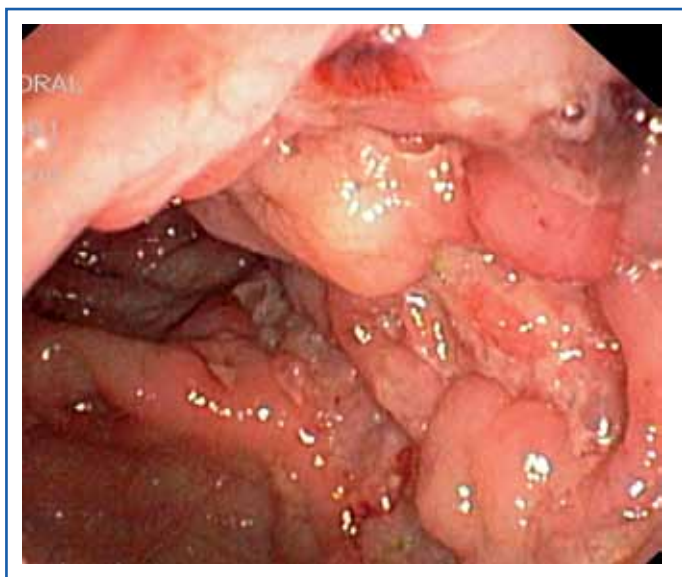
1. - Diagnóstico de enfermedad inflamatoria

La sensibilidad de la exploración endoscópica del tubo digestivo para detectar lesiones inflamatorias es superior al 90%. No obstante hay que tener en cuenta que los cambios morfológicos no suelen ser patognomónicas de EIIC, pudiendo encontrarse alteraciones similares en otros procesos, especialmente infecciosos. De ahí que el diagnóstico deba apoyarse en criterios clínicos, analíticos, serológicos y bacteriológicos. Por otro lado, los hallazgos endoscópicos variarán en función de la gravedad del proceso¹⁻³. Las alteraciones que se pueden encontrar en la EIIC, de menor a mayor gravedad, son las siguientes⁴⁻⁶:

- Borramiento de la vascularización submucosa, que refleja el edema y el infiltrado inflamatorio, con el consiguiente aumento de espesor de la mucosa, que se hace opaca.

05 - La endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica

- Pérdida del patrón liso de la mucosa, pasando a ser granujiento y que característicamente devuelve el reflejo lumínico de forma fragmentada.
- Eritema y sangrado fácil al roce, como consecuencia de la vasodilatación capilar.
- Exudados. Se observan acúmulos de material blanco amarillento recubriendo la mucosa y que se despegan con facilidad. Puede aparecer un punteado blanquecino muy fino, representativo de los abscesos crípticos.
- Úlceras. Pueden ser únicas o múltiples y su morfología y distribución es variable. Inicialmente son superficiales pudiendo ser más excavadas y confluentes en los casos graves, llegando a la desaparición de zonas extensas de la mucosa.
- Otros cambios: Especialmente en las fases avanzadas y quiescentes de la enfermedad, pueden verse atrofia de la mucosa, disminución o pérdida de las haustras, acortamiento de la longitud colónica, retracciones cicatriciales, estenosis, aparición de pseudopólipos o pólipos inflamatorios y puentes mucosos.

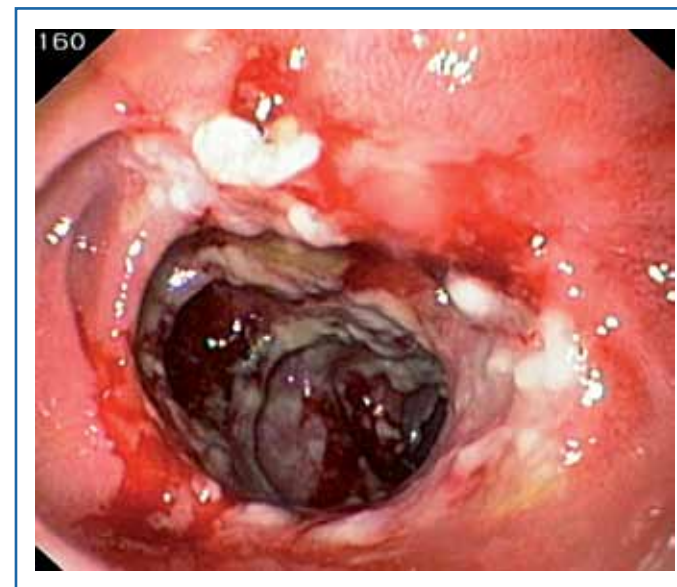


| **Figura 1** E.C. grave. Úlceras y empedrado de la mucosa.

Clásicamente se describen una serie de criterios endoscópicos que ayudan a diferenciar la Colitis ulcerosa (CU) de la Enfermedad de Crohn (EC) y que se exponen a continuación:

05 - La endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica

	Colitis Ulcerosa	E. Crohn
Afectación	Continúa	Segmentaria.
Distribución	Simétrica	Asimétrica/ parcheada.
Mucosa interlesional	Afectada	Normal.
Úlceras	Redondeadas, estrelladas	Lineales.
Aftas	Raras	Frecuentes.
Exudado	Habitual	Raro.
Aspecto de empedrado	Raro	Frecuente.
Afectación rectal	Habitual	Rara.
Afectación ileal	No	Frecuente.
Enfermedad perianal	No	Sí.



| **Figura 2** E.C. ileal. úlceras

No obstante aproximadamente un 10% de los casos constituyen colitis indeterminadas, en las que no es posible diferenciar una colitis ulcerosa de una colitis por enfermedad de Crohn⁷⁻¹⁰

2.- Diagnóstico de la extensión de la enfermedad

La extensión del proceso inflamatorio crónico tiene implicaciones en el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, de ahí la importancia de conocerla con exactitud.

En el caso de la colitis ulcerosa, la colonoscopia constituye la mejor herramienta para determinar los segmentos afectados, no solamente mediante la visión directa de las lesiones sino también por medio de las biopsias obtenidas de zonas dudosas o incluso con apariencia normal. Conocer la extensión de la Enfermedad de Crohn puede ser más problemático: Cuando la enfermedad afecta al ileon o al colon, la práctica de una ileocolonoscopia demostrará con facilidad las lesiones en ese territorio. Sin embargo la afectación a otros niveles del tubo digestivo puede requerir el empleo de otras técnicas, como la panendoscopia oral, la cápsula endoscópica o la enteroscopia flexible¹¹⁻¹⁴

La cápsula tiene también un papel diagnóstico en casos de sospecha clínica de Enfermedad de Crohn no confirmada mediante otros métodos. Su rendimiento diagnóstico en la Enfermedad de Crohn varía entre el 10 y el 70%. Diferentes estudios han demostrado que la cápsula endoscópica es más sensible para la detección de lesiones en el intestino delgado que la enterografía por TAC, el tránsito baritado, la ileoscopia, la enteroscopia por pulsión o la resonancia magnética¹⁵⁻¹⁹. La sensibilidad de la cápsula es elevada (83%) pero sin embargo su especificidad es menor (53%)²⁰. La colitis indeterminada puede constituir una indicación para su empleo, ya que permite hallar lesiones en el intestino delgado y por lo tanto cambiar el diagnóstico hacia Enfermedad de Crohn²¹. Las principales limitaciones de la cápsula endoscópica derivan del hecho de no poder obtener biopsias, lo cual puede conducir a sobrediagnosticar EIIC, de la imposibilidad de realizar terapéutica y del riesgo de que quede retenida a nivel de estenosis, circunstancia que ocurre entre el 1 y 18% de los pacientes^{19, 22-25}. Por este último motivo se considera contraindicado su empleo cuando exista la sospecha clínica o radiológica de enfermedad estenosante, recomendándose siempre la realización previa de un estudio baritado del intestino delgado²⁶. No obstante, muchas de las retenciones comunicadas en la literatura, ocurrieron en paciente que disponían de tránsitos intestinales en los que no se evidenciaban estenosis. Por ese motivo se diseñó un dispositivo denominado cápsula Patency, que consiste en una cápsula inerte de las mismas dimensiones que la endoscópica, que consta de un pequeño núcleo metálico rodeado de un material biodegradable; éste se desintegra a partir de 80 horas de haber sido ingerido, de manera que si queda retenida en una estenosis, se reabsorbe y excreta fragmentada, contraindicando el subsiguiente empleo de la cápsula endoscópica²⁷⁻²⁹

La enteroscopia flexible con sobretubo mediante aparatos de uno o dos balones, permite la exploración de la totalidad del intestino delgado, merced a su introducción tanto por vía oral como rectal. Sin embargo, al ser una técnica invasiva, laboriosa y costosa, en el momento actual no se considera de primera elección para el estudio del intestino delgado, constituyendo una herramienta muy útil para confirmar la naturaleza de lesiones previamente detectadas por

la cápsula endoscópica o por métodos radiológicos. Además, la enteroscopia flexible añade un potencial terapéutico, especialmente interesante en el caso de estenosis secundarias a Enfermedad de Crohn, debido a la posibilidad de realizar dilatación hidrostática de las mismas³⁰⁻³²

Por último, la ecoendoscopia constituye también una herramienta muy útil en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, por su capacidad para valorar el grado de afectación transmural y sobre todo en la enfermedad perianal, mediante la detección y delimitación anatómica de fístulas y abscesos³³

3.- Valoración de la actividad y de la respuesta al tratamiento

Al igual que ocurre con la extensión, en la EIIC existe una correlación entre la intensidad del proceso inflamatorio y la gravedad de la propia enfermedad. Por dicho motivo la evaluación endoscópica de la actividad proporciona una información pronóstica muy valiosa.

En el caso de la colitis ulcerosa habitualmente se aprecia una buena correlación entre las manifestaciones clínicas y las endoscópicas. Por este motivo la colonoscopia es un método excelente para valorar el grado de actividad de la enfermedad, habiéndose demostrado una gran sensibilidad cuando se correlacionan los hallazgos endoscópicos con los histológicos.



| Figura 3 E.C. ulcera aislada

En la *tabla I* se resumen los hallazgos más frecuentes en función de la gravedad.

Índice de actividad endoscópico de la enfermedad de Crohn (CDEIS)						
	Segmentos explorados					Total
	recto	colon izdo	transverso	colon dcho	íleon	
Úlceras profundas (presentes: 12 puntos; ausentes 0)						Total 1
Úlceras superficiales (presentes: 6 puntos, ausentes 0)						Total 2
Longitud afectada (cm) en cada segmento						Total 3
Superficie ulcerada (cm) en cada segmento						Total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 =						Total A
Número de segmentos total o parcialmente explorados						n
Total A/n						Total B
Añadir 3 puntos si hay estenosis ulceradas; 0 si no						C
Añadir 3 puntos si hay estenosis no ulceradas; 0 si no						D
CDEIS: Total B + C + D						

| Tabla I

Sin embargo, en la enfermedad de Crohn no se evidencia tanta correlación, pudiendo existir discordancia entre la clínica y los hallazgos endoscópicos. Además, en los últimos años se ha considerado como objetivo del tratamiento el conseguir la curación mucosa, es decir, no solamente lograr la desaparición de los síntomas sino también la cicatrización de las lesiones y para tal fin la exploración endoscópica resulta imprescindible.

Hallazgos endoscópicos en la colitis ulcerosa ordenados según gravedad creciente:

Mucosa:	Lisa Deslustrada, sin visualizarse el patrón vascular. Granujienta. Hiperémica.
Hemorragia de la mucosa:	Sin sangrado Leve, al roce. Importante, al roce. Espontánea.
Úlceras:	Ausentes. Pequeñas aisladas. Pequeñas múltiples. Grandes. Confluentes.
Exudado:	Ausente. Moderado. Abundante.

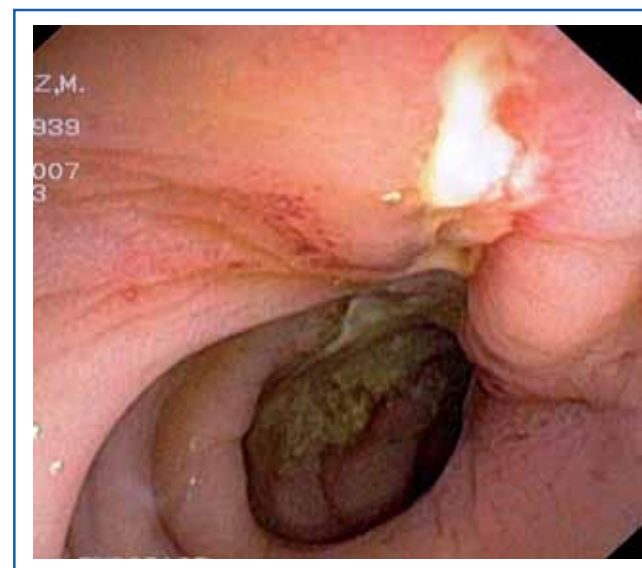
Valoración de la respuesta al tratamiento

Como se ha expuesto, hoy por hoy la ileocolonoscopy está considerada como el gold estándar en el diagnóstico y en el manejo de la EIIC, siendo el método diagnóstico más eficaz tanto a la hora de reconocer estas lesiones en el momento del diagnóstico, como en su seguimiento.

Parece razonable afirmar que una mucosa endoscópicamente normal en un paciente con enfermedad inflamatoria, además de disminuir las complicaciones como fístulas, estenosis etc, también previene las pérdidas de hierro y proteínas y reduce el riesgo de displasia o cáncer en el futuro.

Con estas bases, es lógico sostener que entre los objetivos de cualquier tratamiento para las enfermedades inflamatorias intestinales debería estar siempre la curación endoscópica junto a la remisión clínica, que debe de ser el objetivo o endpoint principal de la mayoría de los estudios³⁴

Habría que distinguir y diferenciar los conocimientos de curación endoscópica entre CU y EC. El criterio de remisión endoscópica que presupone curación mucosa como un objetivo terapéutico, ha sido incluido desde hace más tiempo en la CU, fundamentalmente debido a su más fácil accesibilidad, mientras que en la EC constituye un tema de mayor controversia y no se ha convertido en un objetivo de estudio hasta la reciente aparición de las terapias biológicas.



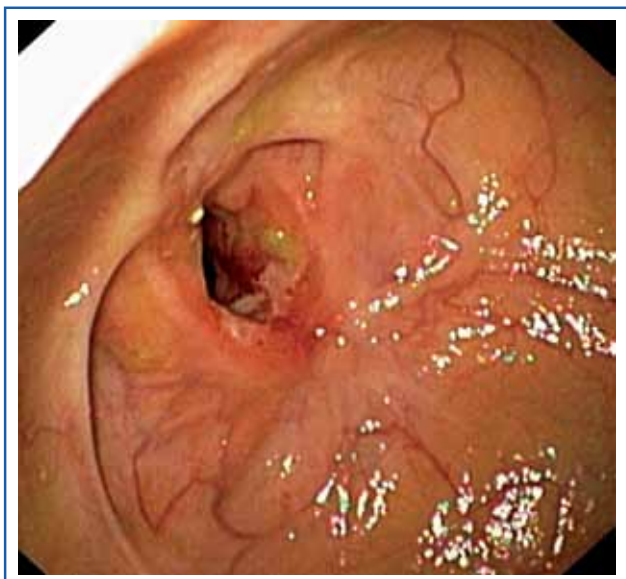
| Figura 4 E.C. Úlcera lineal

Valoración endoscópica de la curación mucosa. Definición

- Curación Completa: Ausencia total y absoluta de úlceras.
- Curación Parcial: Mejoría endoscópica, pero con presencia de signos inflamatorios.
- No Curación: Ausencia de cambios endoscópicos.

**Índices endoscópicos de actividad:
Enfermedad de Crohn**

La reciente importancia de la curación mucosa en la EC se ha encontrado con otra dificultad más, consistente en que la mayoría de los índices de actividad clínica más utilizados en la misma, para la valoración de la gravedad del brote de enfermedad, no incluyen los hallazgos endoscópicos. Tanto el Crohn's Disease Activity Index (CDAI)³⁶ como el Van Hees³⁷, que son los índices que suelen evaluar la respuesta a la gran mayoría de medicaciones, incluidas las terapias biológicas, no evalúan la actividad endoscópica.



| **Figura 5** úlcera asociada a estenosis en EC

Los índices de actividad endoscópica en EC, hasta hace poco tiempo apenas tenían aplicación clínica, pero su importancia ha ido aumentando simultáneamente a la inclusión de la remisión endoscópica en los ensayos clínicos controlados con las terapias biológicas. Durante mucho tiempo el índice más utilizado ha sido el CDEIS

(Crohn's disease endoscopic index of severity) (*tabla I*)³⁸, cuyo cálculo incluye la valoración de cuatro variables en los distintos segmentos explorados. Resultó ser un índice muy complicado, con un cálculo complejo y de muy difícil reproducibilidad, por lo que en la gran mayoría de los estudios ha sido desplazado por el más moderno, simple y fácil de aplicar, SES-CD (Simplified endoscopic activity store for Crohn's disease)³⁹ (*tabla II*).

Índice de simplificado de actividad endoscópico de la enfermedad de Crohn (SES-CD)						
	recto	colon izdo	transverso	colon dcho	íleon	
Presencia y tamaño de las úlceras (0-3) ^a						Total A
Extensión de la superficie ulcerada (0-3) ^b						Total B
Extensión de la superficie afectada (0-3) ^c						Total C
Estenosis ^d						Total D
CDEIS: Total B + C + D						
^a 0: no; 1: aftas 1-5 mm, 2 úlceras de 5-20mm; 3 úlceras > 20mm de diam.						
^b 0: ninguna; 1: <10%; 2: 20-30%; 3: >30%						
^c 0: segmento no afectado; 1: < 50%; 2: 50-75%; 3: > 75%						
^d 0: ninguna; 1: única y franqueable; 2: múltiples y franqueables, 3: infranqueable						

| **Tabla II** De Mary y Modigliani⁵

Colitis Ulcerosa

En la actualidad, a pesar de existir aproximadamente una docena de índices de actividad para la CU, no se ha validado ninguno³⁵

El índice de actividad más utilizado en la práctica clínica es el de Truelove-Witts⁴⁰, que en su primera versión no incluía criterios endoscópicos, añadiéndose posteriormente en la versión modificada⁴¹, si bien su valor global dentro de la actividad es mínimo. La gran diferencia con respecto a la EC es que el índice utilizado en los ensayos clínicos con terapias biológicas (el Índice de Mayo o UCDAI) (*tabla V*) sí incluye valoración endoscópica; además se le concede una relativa importancia a la endoscopia, ya que se trata de un índice con tan solo cuatro parámetros, siendo los hallazgos de la Colonoscopia uno de ellos⁴². Además hay que añadir, que aunque existen índices de valoración endoscópica puros (*tablas III y IV*) son de un carácter casi particular y no están validados para su utilización en ensayos clínicos, siendo uno de los más usados el Índice de Sninsky. Al igual que en la EC, en la colitis existen otros índices exclusivamente endoscópicos como el de Baron⁴³ o la escala de Gomes, aunque tienen limitaciones como es el hecho de no describir las úlceras.

05 - La endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica

Índice de valoración endoscópica de actividad de la CU		
actividad	hallazgos característicos	puntuación
Quiescente	Distorsión o pérdida del patrón vascular normal Granularidad	0
Leve	Eritema, generalmente, difuso Friabilidad	1
Moderada	Erosiones "microúlceras" Exudado mucopurulento Úlceras superficiales, generalmente, en escaso número (+ friabilidad)	2
Grave	Úlceras profundas, generalmente, múltiples Denudación de la mucosa Hemorragia espontánea (+ friabilidad, erosiones y exudado mucopurulento)	3

Pseudopólipos, puentes mucosos, estenosis sin úlceras y la disminución del calibre de la luz del colon no sirven para valorar el grado de actividad endoscópica

| Tabla III

Diferencias en hallazgos endoscópicos en CU Activa vs. Quiescente		
CU Activa	Endoscopia	CU Inactiva
Sí	Alteraciones del patrón vascular	Sí
Sí	Edema	No
Sí	Eritema	No
A veces	Granularidad	Sí
Sí	Hemorragias intramucosas	No
Sí	Friabilidad mucosa (sangrado al roce)	No
Sí	Sangrado espontáneo	No
Sí	Exudado mucopurulento	No
Sí	Erosiones/microúlceras	No
Sí	Úlceras	No
Sí	Colgajos mucosas (pseudopólipos)	Sí
Sí	Puentes mucosos	Sí
Sí	Pérdida de haustración	Sí
Sí	Estenosis /Disminución de calibre	Sí

| Tabla IV

05 - La endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica

Índice de la Clínica Mayo (UCDAI)				
Puntuación				
	0	1	2	3
Frecuencia de deposiciones	Normal	1-2 deposiciones/día	3-4 deposiciones/día más de lo normal	< 5 deposiciones/día
Hemorragia rectal	Nunca	Deposición con restos de sangre	La mayoría de las deposiciones con sangre	Solo sangre
Aspecto de la mucosa	Normal o enfermedad inactiva	Enfermedad leve (Eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve)	Enfermedad moderada (Eritema evidente, ausencia de patrón vascular, friabilidad erosiones)	Enfermedad severa (hemorragia espontánea, ulceración)
Valoración global del médico	Normal	Leve	Moderada	Severa

| Tabla V

Curación endoscópica y la era de los biológicos

Hasta la reciente aparición de las terapias biológicas en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales, la curación mucosa casi nunca había sido un objetivo importante de los ensayos clínicos controlados, por lo que los datos sobre la influencia de la remisión endoscópica en las enfermedades inflamatorias eran escasos.

Curiosamente el estudio previo a estos nuevos fármacos que más datos e información nos aporta sobre la curación mucosa, es un estudio poblacional noruego (grupo IBSEN) recientemente publicado y cuyo objetivo era valorar la influencia de la curación mucosa en una cohorte poblacional a lo largo de 5 años de seguimiento⁴⁴. Este estudio confirma que la curación mucosa es un marcador pronóstico y de cambio de la enfermedad, pero tiene importantes limitaciones como son el hecho de utilizar un índice de actividad endoscópica nuevo y no validado y, que fundamentalmente en la EC, sus hallazgos serían difícilmente extrapolables a la práctica clínica actual porque en esos años aún no estaban introducidas las terapias biológicas⁴⁵

Una de las posibles causas por las que la curación endoscópica no se ha considerado un objetivo terapéutico clave hasta hace poco, pudo haber sido el hecho de que los primeros estudios sobre remisión endoscópica con corticosteroides en la EC no mostraron resultados muy alentadores^{46,47}



| Figura 6 C.U. con ulceras extensas

Perspectivas de futuro

Son necesarios índices endoscópicos validados y más fácilmente aplicables y reproducibles en la práctica clínica, para lograr una homogeneidad de los hallazgos endoscópicos que den una mayor validez e importancia a estos hallazgos.

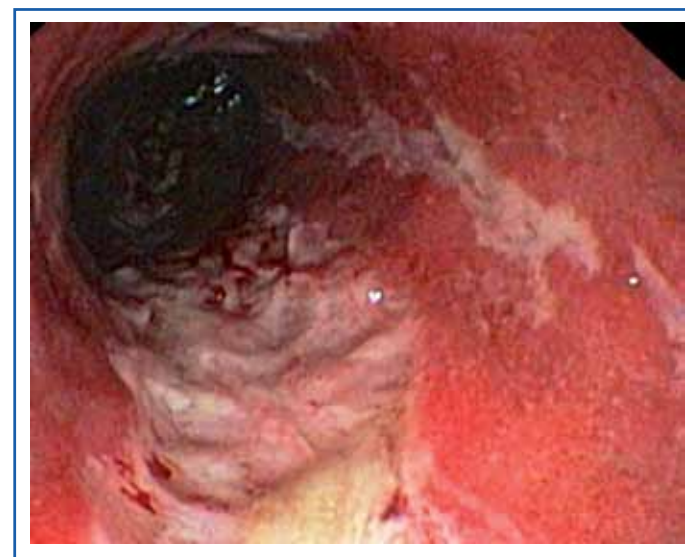
Es por ello que aunque la curación mucosa sea un endpoint difícil de alcanzar, su inclusión debería ser obligatoria en todos los ensayos clínicos futuros con terapias biológicas, pues daría más fuerza y fiabilidad a dichos ensayos y, al ser los hallazgos endoscópicos unos criterios más objetivos.

Aunque en el momento actual no existe evidencia de que realizar colonoscopias de control para evaluar la intensidad de la lesión o la curación de la mucosa tenga algún beneficio clínico, su uso protocolizado se debe reservar para los estudios que evalúen la eficacia de las nuevas terapias⁴⁸

4.- Detección de complicaciones

Las principales complicaciones que pueden detectarse por medio de métodos endoscópicos son las estenosis, las fístulas y abscesos perianales, la colangitis esclerosante primaria y el desarrollo de cáncer.

El desarrollo de estenosis intestinales es frecuente sobre todo en la Enfermedad de Crohn; la ileocolonoscopia permite su fácil detección y la valoración de su naturaleza inflamatoria o fibrótica, orientando hacia el tratamiento más conveniente. La ecoendoscopia resulta de gran utilidad en el diagnóstico de la enfermedad perianal, como se comentará más adelante. En cuanto a la colangitis esclerosante, la CPRE pone de manifiesto su presencia y extensión de una forma muy precisa; sin embargo en la actualidad, al disponer de exploraciones no invasivas como la RNM, su papel principal está reservado a la obtención de muestras para descartar degeneración maligna y al tratamiento de las estenosis de la vía biliar. En cuanto al desarrollo de displasia y carcinoma, la videoendoscopia apoyada recientemente por técnicas como la autofluorescencia y la cromoendoscopia virtual, constituye el principal arma para su diagnóstico precoz, estando actualmente en desarrollo otras técnicas, como la microscopía confocal endoscópica, que suponen un avance cualitativo en el estudio del desarrollo de las neoplasias asociadas a la enfermedad inflamatoria.



| Figura 7 C.U. Brote grave

5.- Evaluación pre y postoperatoria

Preoperatoria: Hasta el 75% de los pacientes con Enfermedad de Crohn requerirán en algún momento de su evolución, de tratamiento quirúrgico⁴⁹. La valoración endoscópica puede guiar éste, mediante la delimitación precisa de la extensión de la en-

fermedad. Por ejemplo, la colonoscopia preoperatoria resulta de gran utilidad en el manejo quirúrgico de la enfermedad fistulosa ileosigmoidea, ya que la constatación de actividad inflamatoria a nivel del colon sigmoideo obligará a la resección segmentaria de éste, mientras que si el proceso inflamatorio se limita al ileon terminal, el sigma podrá ser conservado⁵⁰

Las complicaciones perianales aparecen en 32 a 50% de los casos de Enfermedad de Crohn, desarrollándose abscesos y fístulas^{51, 52}. El tratamiento quirúrgico de las mismas necesita de una valoración anatómica de las lesiones lo más precisa posible, lo cual no siempre es posible empleando las técnicas de imagen radiológicas. En este sentido la ecoendoscopia ha venido a aportar un complemento muy valioso, demostrando una sensibilidad y especificidad similar o superior a las de la TAC y la RNM en cuanto al diagnóstico tanto de fístulas como de abscesos⁵³. Además algunos estudios han comprobado que la seguridad diagnóstica era del 100% cuando se utilizaban de forma complementaria dos de estas tres técnicas⁵⁴

Postoperatoria: Las intervenciones que con mayor frecuencia se realizan actualmente en la EII son la proctocolectomía con anastomosis ileoanal y reservorio, en el caso de la colitis ulcerosa, y las resecciones segmentarias con anastomosis entero-entéricas y estricturoplastias en el de la Enfermedad de Crohn. En algunos casos es preciso dejar ostomías. El principal papel que desde el punto de vista diagnóstico aporta la Endoscopia en estos casos es, por una parte el identificar las complicaciones asociadas a las diferentes técnicas quirúrgicas y por otro el diagnóstico de las recidivas de la enfermedad. En la EC se produce recidiva antes del primer año tras la intervención en un número importante de pacientes, habitualmente a nivel de las anastomosis, que se manifiesta como lesiones aftosas, erosiones o úlceras. Algunos estudios han hallado alteraciones inflamatorias hasta en el 84% de los pacientes a los pocos meses de la intervención, siendo la recidiva más precoz en los fenotipos fistulizantes que en los fibroestenósantes^{55, 56}. En cuanto a la anastomosis ileoanal con reservorio, entre un 25-46% de los casos presentan episodios de inflamación o reservoritis en el transcurso de la evolución. Los hallazgos endoscópicos en estos casos consisten en edema, granularidad, hemorragia al contacto, pérdida del patrón vascular y ulceración^{57, 58}. En otras ocasiones se desarrolla recidiva de la colitis ulcerosa a nivel del manguito de mucosa rectal residual que queda entre el canal anal y el reservorio ileal, lo que en términos anglosajones se denomina cuffitis, y que muestra los signos habituales de la colitis ulcerosa.

Papel de la Endoscopia diagnóstica en reservorios y ostomías

Reservorio ileoanal

Reservoritis
Infecciones del reservorio.
Despistaje de displasia.
Cáncer del reservorio.

Ileostomía/ Colostomía

Recidiva de E. Crohn.
Colitis del segmento excluido.
Despistaje de displasia.
Pólipos / cancer.

6.- Despistaje de displasia y carcinoma⁵⁹⁻⁶²

La vigilancia mediante endoscopia (Ileocolonoscopia) es la herramienta más eficaz para identificar tejido displásico, así como áreas displásicas multifocales, recomendándose en esos casos la realización de proctocolectomía para lograr reducir la mortalidad asociada al cáncer. Los factores de riesgo de degeneración maligna conocidos y aceptados son: La Duración prolongada de la enfermedad y la extensión de Colitis documentada histológicamente. Está plenamente demostrado que los pacientes con C.U extensa y Colitis de Crohn de larga evolución (mas de 8-10 años) tienen un riesgo aumentado de desarrollar carcinoma colorrectal (CCR), siendo su prevalencia global en la C.U del 3,7%, con un riesgo acumulado a los 20 años de 8,3% y del 18,4% a los 30 años.

La vigilancia endoscópica deberá realizarse en pacientes con síntomas en remisión, para identificar áreas displásicas. Hoy en día no existe un punto de corte claro para discriminar endoscópica, histológica o inmunohistoquímicamente la displasia de alto grado; por ello la clasificación de Viena estableció el término de neoplasia intraepitelial, que reúne a los adenomas y neoplasias asociados a C.U. Por todo esto se recomienda hacer toma de biopsias aun cuando no existan cambios macroscópicos, ni alteraciones típicas en la mucosa. Las biopsias han de ser múltiples, al azar y no dirigidas. La mayoría de las guías de vigilancia recomiendan la toma de biopsia en los 4 cuadrantes y cada 10 cm, con un mínimo de 30-40 muestras (mínimo 32). Una revisión realizada en el año 2004 de los datos acumulados en Cochrane Database systemic reveló que la vigilancia puede ser efectiva para reducir la mortalidad del CCR asociado EII, con un nivel de evidencia B.

En el año 2005 un grupo de expertos revisó las guías de vigilancia y desarrollaron mediante un consenso unas estrategias de vigilancia que en resumen concluyen en aconsejar control colonoscópico cada uno-dos años, comenzando a partir de los 8-10 años del inicio de la enfermedad.

En la actualidad existen una serie de técnicas endoscópicas que mejoran y ayudan a detectar las lesiones malignas y premalignas, pero que aun habrá que perfeccionar y desarrollar. Así, podemos contar y se están evaluando:

- Cromoendoscopia: Tinción con índigo carmín y azul de metileno: Incrementan la sensibilidad de la colonoscopia convencional aumentando la especificidad.
- Endoscopia con magnificación: permite analizar la estructura de la mucosa mediante el patrón glandular (pitpattern clasificación), que diferencia 5 tipos.
- La imagen de banda estrecha (NBI): es una nueva tecnología óptica que permite ver la estructura microvascular de la mucosa. Esta técnica tiene la misma sensibilidad y especificidad que la cromosendoscopia.

- La Endomicroscopía láser confocal: permite un análisis de la subsuperficie de la mucosa y permite una evaluación histológica in vivo al realizar la endoscopia.



| Figura 8 C.U. eritema y exudados

Desventajas

A pesar del gran avance y la mejoría de las condiciones técnicas y de sedoanalgesia la endoscopia sigue siendo una técnica invasiva, con consumo de tiempo importante, cara y poco confortable para el paciente.

Limitaciones de la vigilancia endoscópica:

- Alta tasa de error de muestreo, pues 32 biopsias suponen el 1% de la superficie del colon, así como la dificultad para discernir las lesiones planas en presencia de pseudopólipos.
- Existe una baja concordancia interobservador entre patólogos, cuando se detecta displasia en casos de inflamación activa y es difícil discernir entre alto y bajo grado en mucosa de ileon.
- Los pacientes deben entender el riesgo existente de desarrollar CCR y aceptar la necesidad de integrarse en el programa de vigilancia

- Por último no existe un acuerdo pleno en el manejo de la displasia de bajo grado plana

Pautas de vigilancia endoscópica de la displasia / cáncer

Deben ser sometidos a controles endoscópicos los casos que presenten un mayor riesgo de desarrollar displasia y cáncer, es decir aquellos casos de larga evolución de CU, junto con las formas extensas de EC. También las formas de aparición en edades más jóvenes, las formas de inicio grave y las muy extensas. Además incrementan el riesgo: La existencia de historia familiar de CCR, la presencia de ileitis por reflujo (backwash ileitis) o la existencia de colangitis esclerosante. Como posibles recomendaciones se pueden establecer las siguientes:

Inicio de los controles

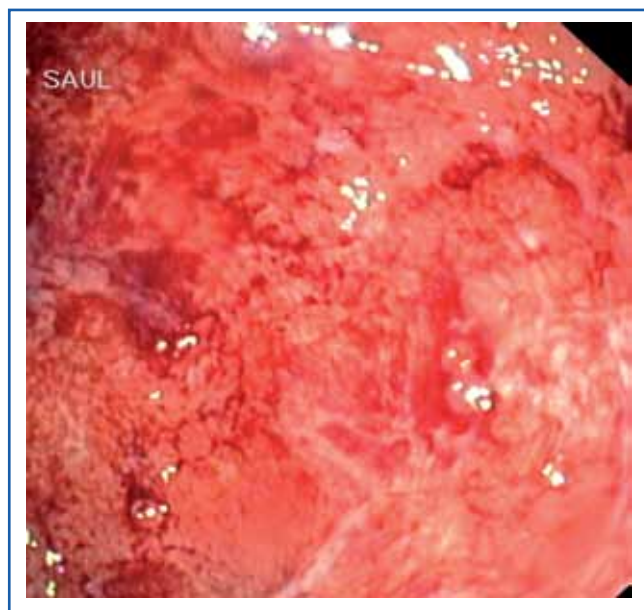
- A los 8-10 años del inicio de la enfermedad extensa
- A los 15 años en casos de Colitis Izquierdas
- Anual desde el momento del diagnóstico, en caso de coexistir colangitis esclerosante primaria.

Frecuencia de los controles

- Cada 3 años en los primeros 10 años.
- Cada 2 años en los siguientes 10 años
- Anualmente a partir de los 20 años y en caso de coexistir colangitis esclerosante Primaria.

Biopsias

- Escalonadas y al azar cada 10 cms y en los cuatro cuadrantes (no menos de 32 tomas de biopsia por exploración).
- Casos de afectación parcial del colon: Limitar las biopsias a las zonas anteriormente afectadas por la enfermedad
- Biopsiar todo cambio de coloración o rugosidad e irregularidad de la mucosa, para diagnosticar una DALM (Displasia Asociada a Masa o Lesión)
- Biopsiar las estenosis y cualquier anomalía macroscópica además de los pseudopólipos.
- Los adenomas con morfología polipoidea deben tratarse con polipectomía endoscópica como cualquier pólipo. Practicar biopsias alrededor del pólipo para descartar presencia de displasia. Si no hay displasia se considerará la polipectomía como tratamiento suficiente. Si hay displasia en su vecindad o en otros lugares, se debe corroborar este cambio por un segundo patólogo. Si se confirma, valorar colectomía
- Confirmada la existencia de displasia de alto grado o displasia de bajo grado multifocal, se establece la indicación de colectomía profiláctica.



| Figura 9 C.U. hemorragia espontanea

7.- Tratamiento de complicaciones

La principal opción terapéutica de la endoscopia la constituye la dilatación de estenosis, generalmente asociadas a la EC. Para tal fin se han empleado diferentes técnicas⁶³:

- Dilatación con balón (asociada o no a inyección local de esteroides).
- Dilatación con bujías de Savary.
- Incisiones con esfinterotomo bisturí.
- Colocación de prótesis metálicas autoexpandibles.

Para considerar una estenosis susceptible de tratamiento endoscópico debe reunir los requisitos de ser accesible a un endoscopio y presentar una longitud corta, preferiblemente inferior a 8 cm.

La técnica más utilizada es la dilatación hidrostática con balón, que logra unos resultados técnicos satisfactorios en la mayoría de los casos, especialmente en estenosis de anastomosis. Se emplean balones de diámetro variable, hinchados durante períodos repetidos de aproximadamente dos minutos, siendo el objetivo del tratamiento el lograr un diámetro de la luz que permita el paso del colonoscopio. El éxito clínico inicial es alto, de alrededor del 90%, pero sin embargo las recidivas son frecuentes,

permaneciendo asintomáticos solamente entre el 66 y el 44% de los pacientes en el curso del seguimiento^{64, 65}. Algunos autores han comunicado mejores resultados, con un 84% de pacientes asintomáticos a largo plazo, combinando la dilatación con la inyección intralesional de corticoides⁶⁶. Asimismo en otros estudios se ha valorado la utilidad de realizar incisiones radiales mediante un esfinterotomo bisturí, en asociación con dilatación e inyección de esteroides, comunicándose buenos resultados a largo plazo. No obstante esta técnica es técnicamente difícil y aplicable solamente a estenosis muy cortas (2 cm. o menos)⁶⁷

El tratamiento mediante dilataciones no está exento de riesgos, pudiendo producirse complicaciones, la más grave de las cuales es la perforación, que en algunas series llega al 8% de los casos⁶⁵

Por último, se han publicado algunas series de tratamiento de estenosis benignas secundarias a enfermedad inflamatoria intestinal mediante colocación de prótesis metálicas autoexpandibles, pero en el momento actual no existe la suficiente experiencia como para recomendar su uso, ya que no se ha establecido ni la efectividad ni la seguridad del procedimiento⁶⁸

Respecto a la enfermedad fistulosa, existen algunas experiencias en el tratamiento mediante la inyección de pegamentos o sellantes de diferente tipo. Sin embargo, aunque en casos de fístulas secundarias a fallos de anastomosis u otros procesos benignos han demostrado su utilidad, su empleo en la enfermedad inflamatoria intestinal no ha tenido éxito hasta ahora, debido principalmente al proceso inflamatorio activo subyacente y la anfractuosidad, irregularidad y longitud de los trayectos fistulosos⁶⁹

Finalmente, las técnicas de terapéutica endoscópica pueden aplicarse en el manejo de la colangitis esclerosante primaria sintomática. La dilatación con balón de estenosis dominantes de la vía biliar extrahepática combinada con la colocación durante pocos días de una prótesis plástica, se admite como el tratamiento endoscópico de elección en estos casos^{70, 71}

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Vermeire S, Peeters M, Rutgeers P. Diagnostic approach to IBD. Hepato-Gastroenterology 2000; 47: 44-8.
- 2.- Schölmerich J. Inflammatory bowel disease. Endoscopy 1998; 30: 141-9.
- 3.- Marteau P. Inflammatory bowel disease. State of the art. Endoscopy 2000; 32: 131-7.
- 4.- Dilawari JB, Parkinson C, Riddell RH et al. Colonoscopy in the investigation of ulcerative colitis. Gut 1973; 14: 426.
- 5.- Geboes K, Vantrappen G. The value of colonoscopy in the diagnosis of Crohn's disease. Gastrointest Endosc 1975; 22: 18.
- 6.- Rutgeers P, Vantrappen G, Geboes K. Endoscopy in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 170: 12-5.
- 7.- Pera A, Bellando P, CAdera D et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. Gastroenterology 1987; 92: 181-5.
- 8.- Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002; 12: 463-83.
- 9.- Banche M, Rossini FP, Ferrari A et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis between idiopathic ulcerative colitis and Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1976; 65: 536-45.
- 10.- Mantzaris GJ, Hatzis A, Archavlis E et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of acute, severe hemorrhagic colitis. Endoscopy 1995; 27: 645-53.
- 11.- Isaacs KL. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 2002; 12: 41-62.
- 12.- Alcantara M, Rodríguez R, Potenciano JL et al. Endoscopic and biptic findings in the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. Endoscopy 1993; 25: 282-6.
- 13.- Pérez Cuadrado E, Mancelle R, Iglesias J et al. Usefulness of oral videopush enteroscopy in Crohn's disease. Endoscopy 1997; 29: 745-7.
- 14.- Caunedo A, Rodríguez -Tellez M, García-Montes JM et al. Usefulness of capsule endoscopy in patients with suspected small bowel disease. Rev Esp Enf Dig 2004; 96: 10-21.

- 15.- Hara AK, Leighton JA, Heigh RI et al. Crohn's disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. Radiology 2006; 238: 128-34.
- 16.- Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME et al. A prospective comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. Gastroenterology 2002; 123: 999-1005.
- 17.- Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P et al. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. Endoscopy 2003; 35: 1009-14.
- 18.- Chong AK, Taylor A, Miller A et al. Capsule endoscopy vs push enteroscopy and enteroclysis in suspected small bowel Crohn's disease. Gastrointest Endosc 2005; 61: 255-61.
- 19.- Albert JG, Martiny F, Krummenerl A et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. Gut 2005; 54: 1721-7.
- 20.- Solem CA, Loftus EV, Fletcher JG. Small bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial (abstract). Gastroenterology 2005; 128 (suppl): A74.
- 21.- Eliakim R, Suissa A, Yassin K et al. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease, final report. Dig Liver Dis 2004; 36: 519-22.
- 22.- Mow WS, Lo SK, Targan SR et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 31-40.
- 23.- Voderholzer WA, Beinhoelzl J, Rogalla P et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. Gut 2005; 54: 369-73.
- 24.- Ge ZZ, Hu YB, Xiao SD. Capsule endoscopy in diagnosis of small bowel Crohn's disease. World J Gastroenterol 2004; 10: 1349-52.
- 25.- Faigel DO, Fennerty MB, "Cutting the cord" for capsule endoscopy. Gastroenterology 2002; 123: 1385-8.
- 26.- Cave D, Legnani P, de Franchis R, Lewis BS. ICCE consensus for capsule retention. Endoscopy 2005; 37: 1065-7.

- 27.- Riccioni ME, Spada C, Spera G et al. "M2A Patency capsule" in the evaluation of patients with intestinal strictures: preliminary results. *Endoscopy* 2003; 35: A6
- 28.- Costamagna G, Spada C, Spera G. Evaluation of the Given Patency System in the GI tract: Results of a Multi-Center Study. *Proceedings of the Digestive Diseases Week, New Orleans* 2004.
- 29.- Herrerías JM, Leighton JA, Costamagna G et al. Agile Patency System eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(6): 902-9.
- 30.- Yamamoto H, Kita H, Sunada K et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1010-6.
- 31.- Ell C, May A, Nachbar L et al. Push-and-pull enteroscopy in the small bowel using the double balloon technique: results of a prospective European multicenter study. *Endoscopy* 2005; 37: 613-6.
- 32.- Pérez-Cuadrado E, Mas P, Hallal H et al. Double-balloon enteroscopy: a descriptive study of 50 explorations. *Rev Esp Enf Dig* 2006; 98: 73-81.
- 33.- Dagli U, Over H, Tezel A et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1999; 31: 152-7.
- 34.- Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut*. 2007; 56:453-5.
- 35.- Cooney RM, Warren BF, Altman DG et al. Outcome measurement in clinical trials for Ulcerative Colitis: towards standardisation. *Trials*. 2007;8:17.
- 36.- Best WR, Beckett JM, Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.
- 37.- van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1980;21:279-86.
- 38.- Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30:983-9.

- 39.- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:505-12.
- 40.- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 2:1041-8.
- 41.- Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA et al. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 1982;27(6):533-7.
- 42.- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9.
- 43.- Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones J. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964, 1 (5375):89-92.
- 44.- Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412-22.
- 45.- Van Assche G. Does mucosal healing impact patient outcomes long-term? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:577-8.
- 46.- Allez M, Lemann M, Bonnet J et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:947-53.
- 47.- Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98:811-8.
- 48.- Barreiro M, Lorenzo A, Mera J, Domínguez-Muñoz JE. Prospective, open pilot study for evaluating clinical efficacy and mucosal healing rate of infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and colitis* 2008;2:A-148.
- 49.- Harper PH, Fazio VW, Lavery I et al. The long-term outcome in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 174-9.
- 50.- Saint-Marc O, Vaillant JC, Frileux P et al. Surgical management of ileosigmoid fistulas in Crohn's disease: role of preoperative colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 (10): 1084-7.

- 51.- Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77: 914-20.
- 52.- Sangwan YP, Schoetz Jr DJ, Murray JJ et al. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1999; 39: 529-35.
- 53.- Wijers OB, Tio TL, Tytgat GNJ. Ultrasonography and endosonography in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 24: 559-64.
- 54.- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-72.
- 55.- Tytgat GNJ, Mulder GJJ, Brummelkamp WPH. Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileocecal resection. *Endoscopy* 1988; 20: 260-2.
- 56.- Sachar DB, Subramani K, Mauer K et al. Patterns of postoperative recurrence in fistulizing and stenotic Crohn's disease. a retrospective cohort study of 71 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 114-6.
- 57.- García Armengol J, Hinojosa J, Lledó S et al. Reservoritis: inflamación aguda del reservorio ileoanal (II). Etiopatogenia y criterios diagnósticos. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 426-31.
- 58.- Tytgat GNJ. The role of endoscopy in pouch monitoring and pouchitis. *Int J Colorectal Dis* 1989; 4: 210-3.
- 59.- ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of IBD. *Gastrointest Endosc* 2006;63:558-565
- 60.- ASGE. The role of colonoscopy in the management of patients with IBD. *Gastrointest Endosc*.1998;48:689-690
- 61.- Mopfu C, Watson AJ, Rhodes JM. Estrategias para la detección de Cancer y Displasia de colon en pacientes con EII. *Biblioteca Cochrane Plus*:2006.Num1
- 62.- Hommes DW, Van Deventer S.. Endoscopy in IBD. *Gastroenterology* 2004 ; 126: 1561-1573.
- 63.- Legnani PE, Kornbluth A. Therapeutic options in the management of strictures in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002 ; 12 : 589-603.

- 64.- Breysem Y, Janssens JF, Coremans G et al. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileocolonic Crohn's strictures : long-term results. *Gastrointest Endosc* 1992 ; 38 : 142-7.
- 65.- Couckuyt H, Gerves AM, Coremans G et al. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilation of ileocolonic Crohn's strictures : a prospective long-term analysis. *Gut* 1995; 36:577-80.
- 66.- Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E et al. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dialtion combined with local corticosteroid injection. *Gastrointest Endosc* 1995 ; 2 : 252-5.
- 67.- Lavy A. Triamcinolone improves outcome in Crohn's disease strictures. *Dis Colon Rectum* 1997 ; 40: 184-6.
- 68.- Matsushashi N, Nakajima A, Suzuki A et al. Long-term outcome of non-surgical strictureplasty using metallic stents for intestinal strictures in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 51 : 343-5.
- 69.- Regueiro M. The role of endoscopy in the evaluation of fistulizing Crohn's disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002 ; 12 : 621-633.
- 70.- Stiehl A. Primary sclerosing cholangitis: the role of endoscopic therapy. *Semin Liver Dis*. 2006 Feb;26(1):62-8.
- 71.- Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ et al.. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Oct;42(9):1032-9.

6 - TERAPIAS BIOLÓGICAS: ¿ESTAMOS CAMBIANDO LA HISTORIA NATURAL?

Alberto Fernández Villaverde

Servicio de Digestivo. Hospital POVISA. Vigo.

Manuel Barreiro de Acosta

Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso inflamatorio crónico, de naturaleza granulomatosa, que puede afectar a cualquier segmento del aparato digestivo. El espectro de manifestaciones clínicas es también variable, al igual que la edad de presentación por lo que se convierte en una enfermedad muy heterogénea. La clasificación de Viena¹ y más recientemente la clasificación de Montreal² tratan de agrupar las diferentes expresiones fenotípicas en base a la localización de la enfermedad, el comportamiento (inflamatorio, fistulizante o estenosante) y la edad del paciente al diagnóstico, de tal manera que cada subgrupo presenta manifestaciones clínicas y pronósticas diferentes (*tabla I*).

	Clasificación de Viena	Clasificación de Montreal
A. Edad de comienzo	A1: > 40 años A2: ≥ 40 años	A1: ≤ 16 años A2: 17-40 años A3: > 40 años
L. Localización	L1: Íleon terminal L2: colon L3: Íleon terminal y colon L4: gastrointestinal alta (de boca a íleon próxima)	L1: Íleon terminal L2: colon L3: Íleon terminal y colon L4: se añade a las anteriores si existe afectación gastrointestinal alta
B. Comportamiento	B1: inflamatorio B2: estenosante B3: penetrante (incluye afectación perianal)	B1: inflamatorio B2: estenosante B3: penetrante P: se añade a las anteriores si existe afectación perianal

Tabla I Clasificación fenotípica de la Enfermedad de Crohn según la clasificación de Viena y Montreal

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La historia natural de la enfermedad se caracteriza por la existencia de brotes de actividad inflamatoria alternando con periodos, más o menos largos, de latencia o remisión. Durante el primer año de evolución tras el diagnóstico más de la mitad de los pacientes permanecerán en remisión, aunque hasta un tercio presentarán alto grado de actividad inflamatoria³. El comportamiento de la enfermedad tras el momento del diagnóstico es un factor predictivo de la evolución a corto plazo; la presencia de actividad o el mantenimiento de la remisión tienden a permanecer sin cambios en un período de 1-2 años⁴. Sin embargo, a largo plazo, la EC se considera en general de evolución progresiva con desarrollo de formas más complicadas de la enfermedad, de forma que la mayoría de los pacientes requerirá de al menos una cirugía a lo largo de su vida.

La EC se caracteriza por afectar a cualquier segmento del intestino, desde la boca hasta el ano. Existe una mayor tendencia a la afectación del intestino delgado distal y del colon proximal de tal manera que el 40% de los pacientes presentarán localización ileocólica en el momento del diagnóstico⁵. Las formas de presentación ileal o colónica aisladas son un poco menos frecuentes. La localización suele permanecer estable, convirtiéndose así en un fenotipo muy poco variable a lo largo de la historia de la enfermedad donde sólo una minoría de los pacientes evolucionará con cambios a largo plazo⁶. Dentro de la gran heterogeneidad genética asociada entre los factores etiopatogénicos de la enfermedad, esta estabilidad fenotípica ha permitido identificar diversos factores genéticos asociados a la localización de la misma^{7,8}.

Sin embargo, el comportamiento clínico de la enfermedad es mucho más variable a lo largo de su historia natural, con evolución, en general, hacia formas más agresivas. En el estudio de Cosnes y cols⁹ se analizó el comportamiento de la enfermedad de forma retrospectiva a largo plazo en 2002 pacientes. El 90% de los pacientes incluidos presentaba al diagnóstico un patrón inflamatorio; tras 5 años de seguimiento el 48% mantenían el fenotipo estable, y el porcentaje se reducía a tan sólo el 12% a 20 años (figura 1).

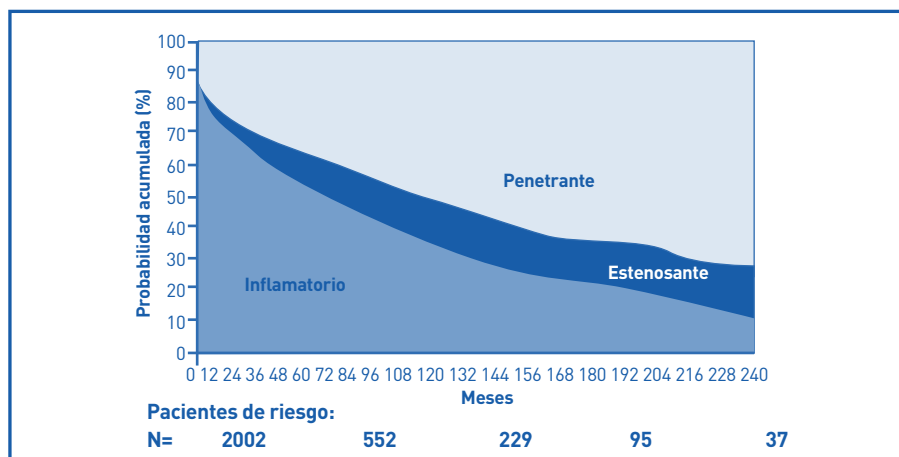


Figura 1 Evolución a largo plazo de la Enfermedad de Crohn en relación a su comportamiento (adaptado de Cosnes J et al. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-250)

La aparición de complicaciones a lo largo de la evolución de la enfermedad es así la norma; a 20 años, el 70% de los pacientes presentaron un patrón penetrante y el 18% evolucionaron hacia formas estenosantes. El estudio de Louis y cols.⁶ presenta resultados similares en 297 pacientes con EC; a 10 años de seguimiento, el 46% de los pacientes presentaron cambios en el patrón de comportamiento hacia formas más agresivas, especialmente el desarrollo de una fístula o una estenosis. Se han

podido identificar diferentes variables genéticas como son las mutaciones del gen NOD2/CARD15 asociadas con el desarrollo de estas formas más complicadas de la enfermedad, incluyendo las que requerían cirugías^{10,11}.

Otro aspecto importante que modifica la historia natural de la enfermedad es el momento del diagnóstico; las formas de presentación en la infancia suelen ser más graves, con mayor tendencia a la aparición de complicaciones como fístulas o estenosis y con mayor extensión, de manera que es muy frecuente la afectación multifocal, con especial predilección por la localización gastroduodenal e intestinal proximal¹².

La reaparición de lesiones tras la realización de una resección quirúrgica es lo que se conoce como recurrencia. Teniendo en cuenta que existe una alta probabilidad de que un paciente con EC sea operado a lo largo de su vida, es muy importante conocer la historia natural de la recurrencia postquirúrgica. En líneas generales la cirugía no es curativa y la reaparición de lesiones en los tramos restantes de intestino es la norma. En el caso concreto de las anastomosis ileocólicas tras la realización de una hemicolectomía derecha, el trabajo de Rutgeerts y cols.¹³ demostró que la reaparición de lesiones detectables por endoscopia en la vertiente ileal de la anastomosis se produce en el 75% de los pacientes durante el primer año tras la operación. Además, el aspecto de la mucosa, estratificado según un sencillo índice, puede predecir el riesgo de recurrencia, y se correlaciona con la aparición de síntomas y complicaciones, de manera que se puede identificar un subgrupo de pacientes candidatos a recibir tratamientos con inmunomoduladores de manera precoz. La recurrencia es también un fenómeno de aparición temprana y se han descrito lesiones mucosas incluso antes de la 10ª semana tras la cirugía. El riesgo de reoperación también aumenta progresivamente a lo largo del tiempo de evolución, afectando en líneas generales a la mitad de los pacientes previamente intervenidos¹⁴.

Factores predictivos de la enfermedad de Crohn

Se debe entender, de acuerdo con su historia natural, que la EC es crónicamente progresiva con tendencia a la aparición de formas más complicadas. El mejor conocimiento de la evolución de la enfermedad puede permitir el desarrollo de regímenes terapéuticos más efectivos y la selección del mejor momento para su aplicación. Resulta obvia la necesidad de identificar los posibles factores pronósticos implicados en su historia natural y el desarrollo de complicaciones, pero la gran heterogeneidad de la enfermedad dificulta el identificar aquellos pacientes que se podrían beneficiar de tratamientos más agresivos e iniciados más precozmente. Destaca un trabajo realizado en el Hospital Saint-Antoine de París¹⁵, donde se introdujo el concepto de la enfermedad invalidante, definida como aquella donde a lo largo de 5 años se presentaba alguno de los siguientes criterios: necesidad de dos o más cursos de esteroides, corticodependencia, hospitalización por complicaciones de la enfermedad, aparición de síntomas invalidantes crónicos (más de 12 meses acumulados de

diarrea con nocturnidad o urgencia, dolor abdominal intenso por cuadros suboclusivos, dolor articular, uveitis con dolor o pioderma gangrenoso), necesidad de inmunosupresión, resección intestinal o cirugía de la enfermedad perianal. Se incluyeron 1123 pacientes diagnosticados de EC con una tasa de enfermedad invalidante del 85%; los factores clínicos implicados en su desarrollo son la edad menor de 40 años al diagnóstico, la presencia de enfermedad perianal y el uso de esteroides durante el primer brote de enfermedad. Con intención de confirmar estos factores pronósticos, un estudio posterior desarrollado en Lieja¹⁶ relacionó el desarrollo de enfermedad invalidante, siguiendo los mismos criterios definitorios, con la presencia de enfermedad perianal al diagnóstico y la necesidad de esteroides en el tratamiento del primer brote, pero no con la edad. La tasa de enfermedad invalidante, aunque un poco menor, también era muy significativa (58% a los 5 años). Otros factores que han sido relacionados con el desarrollo de formas más agresivas de la enfermedad son el hábito de fumar, formas extensas de enfermedad o la concomitancia de manifestaciones extraintestinales¹⁷.

En cuanto a los factores de riesgo independientes asociados a la recurrencia postquirúrgica se incluyen la localización colónica, formas extensas de la enfermedad (que afecten a un segmento de intestino mayor de 100 cm) y el consumo activo de tabaco^{13, 18-20}.

Cambio de la historia natural: concepto

Desde las primeras descripciones de la EC hasta la actualidad, los objetivos a conseguir en el tratamiento han ido evolucionando paralelamente con el mayor conocimiento de su historia natural y con el desarrollo de nuevos fármacos y la optimización del uso de los previamente disponibles. Así, del modesto objetivo inicial de lograr un control de los síntomas del brote agudo, se ha pasado a la búsqueda del mantenimiento de la remisión, al ahorro de esteroides, a disminuir el número de hospitalizaciones, a la promoción del crecimiento en niños, a la mejoría de la calidad de vida, a la curación mucosa y, en última instancia, a modificar la historia natural de la enfermedad.

La EC se caracteriza por la afectación transmural del intestino, lo que se expresa en la clínica derivada de la inflamación de la mucosa pero también en la aparición de las complicaciones al progresar el componente inflamatorio a las capas más profundas de la pared intestinal. Algunos de los tratamientos utilizados únicamente inducen la remisión clínica; si logramos conseguir la curación mucosa, el beneficio clínico será mayor. Pero solamente se puede considerar que un tratamiento frena la progresión de la enfermedad si la curación mucosa es profunda y duradera con lo que se reduce la aparición de complicaciones y la necesidad de intervenciones quirúrgicas. Así, los factores que se deben analizar para identificar aquellos fármacos que cambian la historia natural de la EC son la inducción de la curación mucosa junto a la reducción del número de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas²¹.

Los medicamentos habitualmente utilizados en el tratamiento de la EC se clasifican en dos grandes grupos: los tratamientos “convencionales” donde se incluyen los corticoesteroides, aminosalicilatos e inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexate), y el grupo de los fármacos biológicos anti-TNF (infliximab, adalimumab). Otros dos aspectos que se suelen incluir dentro del arsenal terapéutico son la nutrición enteral y el abandono del hábito tabáquico. A continuación se desarrollará el efecto de estos tratamientos sobre la historia natural (tabla II), aunque en muchos casos no se dispone de estudios prospectivos de alta calidad metodológica y, para algunos fármacos, no está claramente definido el mejor momento para su utilización.

	Curación mucosa	Reducción del número de cirugías	Reducción de tasas de recurrencia
Corticoesteroides	NO	NO	NO
Inmunosupresores tiopurínicos	SÍ	NO	SÍ
Metotrexate	SÍ	NO	SIN DATOS DISPONIBLES
Nutrición enteral	SÍ	NO	SÍ
Anti-TNF	SÍ	SÍ	SIN DATOS DISPONIBLES

Tabla II Influencia de los diferentes tratamientos sobre la historia natural de la Enfermedad de Crohn (adaptado de Vermeire S et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 25;3-12)

Corticoesteroides

Los corticoesteroides se utilizan de manera extensiva en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria desde hace décadas²². Existen dos importantes ensayos clínicos, que comparan corticoesteroides tradicionales frente a placebo en el tratamiento de la EC: el National Cooperative Crohn's Disease Study, desarrollado en Estados Unidos en 1979²³ presentó una tasa de remisión con prednisona del 60% frente al 30% a dosis de 0,5-0,75mg/kg/día y con una pauta descendente de 17 semanas; en 1984 un estudio europeo similar con 6-metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día alcanzó una tasa de remisión del 83% en 18 semanas²⁴, frente al 38% de placebo. Según el metaanálisis más reciente publicado por la Biblioteca Cochrane, se puede concluir que los corticoesteroides tradicionales son efectivos para inducir la remisión en la EC, especialmente si se utilizan más de 15 semanas²⁵ y de tal manera son incluidos en último consenso europeo como primera línea de tratamiento para la inducción de la remisión en las formas moderadas-graves de la enfermedad²⁶.

El uso a largo plazo (>12 semanas) de los corticoesteroides se asocia con la aparición de efectos secundarios potencialmente graves como osteoporosis, necrosis avascular de la cabeza del fémur, cataratas, aumento del riesgo de infecciones o exacerbación de un proceso subyacente tipo diabetes mellitus, lo que limita su uso prolongado y los invalida como tratamiento de mantenimiento²⁶. Los corticoesteroi-

des tampoco son eficaces en la inducción de la curación mucosa; según el estudio clásico de Modigliani et al.²⁷ tan sólo el 29% de los pacientes en los que se alcanza la remisión clínica con prednisolona se encontraban también en remisión endoscópica.

Al analizar más en profundidad el efecto del tratamiento esteroideo sobre la historia natural de la enfermedad, a pesar de que la mayoría de los pacientes respondan inicialmente, con tasas de remisión completa del 58%, al cabo de 1 año de seguimiento tan sólo el 32% de éstos se mantiene libre de esteroides y sin necesidad de cirugía, frente a una tasa de corticodependencia del 28% y necesidad de cirugía en el 38%²⁸, por lo que se consideran fármacos que no modifican la historia natural.

Budesonida es un corticoesteroide con escasa acción sistémica debido a su metabolización precoz en el hígado (presenta una degradación del 85% en el primer paso hepático) y que, en formulación de liberación retardada, actúa a nivel del íleon distal, ciego y colon ascendente. Budesonida es superior tanto a placebo^{29,30} como a mesalacina³¹ en la inducción de la remisión en la EC activa. Sin embargo, en una revisión reciente realizada por la Biblioteca Cochrane, donde se incluyen 5 ensayos clínicos que comparan budesonida con corticosteroides tradicionales³², budesonida fue inferior para la inducción de la remisión, con una Odds ratio agrupada de 0,69 (IC del 95%: 0,51-0,95). En esta misma revisión se concluye que budesonida presenta menos efectos secundarios (odds ratio agrupada de 0,38 con IC del 95%: 0,28-0,53); por todo ello se considera que es el tratamiento de elección para la inducción del brote leve-moderado en la EC de localización ileocecal.²⁶

Budesonida no es eficaz como tratamiento de mantenimiento; en un metaanálisis que agrupa 4 ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo en el mantenimiento de la remisión²⁶, con un total de 380 pacientes, se demuestra que si bien budesonida puede retrasar la aparición de un brote a 3 o 6 meses, no es eficaz para el mantenimiento de la remisión en un periodo de 12 meses. Existen también dos ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo que evalúan el papel de budesonida en la prevención de la recurrencia^{34,35} que concluyen que, aunque puede reducir ligeramente la tasa de recurrencia postquirúrgica, esta reducción no alcanza significación estadística.

Se puede concluir así que tanto los corticosteroides tradicionales como budesonida son fármacos que no alteran el curso natural de la enfermedad.

Inmunosupresores tiopurínicos

Los fármacos inmunosupresores tiopurínicos azatioprina y su metabolito activo, mercaptopurina, se utilizan desde hace más de 30 años como tratamiento complementario en la EC, especialmente, como ahorradores de esteroides. Su eficacia en la inducción, pero sobre todo en el mantenimiento de la remisión, está avalada desde 1995 con el ensayo clínico a doble ciego de Candy y cols.³⁶, donde se incluyeron

63 pacientes con EC aleatorizados a recibir azatioprina (dosis 2,5 mg/kg) o placebo. Tras 15 meses de seguimiento, el 42% de los pacientes bajo tratamiento con azatioprina mantenían la remisión clínica ($p=0,001$) frente al 7% del grupo placebo, y con diferencias también significativas en cuanto a los valores de velocidad de sedimentación, proteína C reactiva o recuento leucocitario.

Un aspecto controvertido en relación a la eficacia de los inmunosupresores tiopurínicos en la inducción de la remisión en la EC es la relativa lentitud de sus efectos y la aparición de frecuentes efectos adversos. El odds ratio calculado para la inducción de la remisión, comparado con placebo, es 2,43 (IC al 95%: 1,62-3,64) y con un número necesario de pacientes a tratar para la aparición de un efecto adverso de 14³⁷; además, su eficacia es mayor si el periodo de tratamiento supera las 17 semanas, lo que implica que, para decidir que existe fracaso de tratamiento, debe esperarse a completar al menos 4 meses con el fármaco.

Más recientemente, la eficacia de los tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión ha sido confirmada en un metanálisis³⁸ donde se incluyen siete ensayos clínicos con azatioprina y uno con mercaptopurina. El odds ratio para mantener la remisión con azatioprina fue 2,32 (IC al 95%: 1,55-3,49) y 3,32 (IC al 95%: 1,40-7,87) con mercaptopurina, lo que se traduce en un número necesario de pacientes a tratar de 4 y 3 respectivamente. También se objetivó un significativo ahorro de esteroides.

La inducción de la remisión clínica con azatioprina se acompaña así mismo de una elevada tasa de curación mucosa (70% de los pacientes) e incluso de desaparición del infiltrado inflamatorio en el análisis histológico³⁹. Sin embargo, a pesar de ser un grupo de fármacos eficaces en la inducción de la remisión, que inducen curación mucosa y con un progresivo mayor uso, no existen claras evidencias sobre su papel en la historia natural de la enfermedad, sobre todo en lo relativo a la disminución de la necesidad de cirugía. En el Hospital Saint-Antoine de París se analizó el uso de inmunosupresores a lo largo de 25 años en una serie histórica de pacientes⁴⁰; el resultado obtenido fue que a pesar del progresivo incremento en el uso de estos medicamentos, no se demostró una reducción en la tasa de cirugía ni en el desarrollo de complicaciones. Solamente se redujo el número de resecciones intestinales largas.

Los resultados presentados por Cosnes y cols⁴⁰ parecen demostrar que los fármacos inmunosupresores no tienen un papel relevante en la historia natural de la enfermedad, pero al analizar en profundidad los datos obtenidos hay que tener en cuenta, en primer lugar, que se trata de un estudio retrospectivo y realizado en un centro de referencia de tercer nivel por lo que probablemente se trate de una cohorte de pacientes más graves que en un hospital no referencial. Además, de los pacientes intervenidos, sólo el 8,5% recibían tratamiento con azatioprina previamente a la cirugía. Esto puede sugerir que en algunos de estos pacientes el uso de inmunosupresores se inició de manera tardía. En este sentido, el uso más precoz

de estos fármacos, especialmente en pacientes con factores predictivos de mala respuesta, podría suponer un cambio real en la historia natural de la enfermedad. Así, un estudio multicéntrico controlado frente a placebo en 55 niños, aleatorizados a recibir mercaptopurina de manera precoz⁴¹, demostró un menor uso de esteroides y una menor tasa de recidiva. Son así necesarios más estudios para poder concluir si finalmente la historia natural de la enfermedad se ve influenciada por el uso de inmunosupresores, especialmente si éstos se introducen de manera precoz.

El último aspecto donde evaluar el papel de azatioprina/mercaptopurina en la historia natural de la enfermedad es en lo relativo a la prevención de la recurrencia postquirúrgica. Los inmunosupresores tiopurínicos se utilizan de manera muy frecuente tras una intervención, especialmente en los casos de mayor gravedad o con criterios de mal pronóstico; sin embargo, la evidencia que sustenta su utilización no es totalmente concluyente. El metanálisis de Peyrin-Biroulet y cols. incluye 4 ensayos clínicos con un total de 433 pacientes donde se compara el papel de azatioprina o mercaptopurina frente a placebo o mesalacina. Los autores concluyen que los inmunosupresores tiopurínicos son un 8% más efectivos en el control de la recurrencia al cabo de un año, y el 13% más efectivos a 2 años. Si se excluyen las ramas de control frente a mesalacina, la efectividad aumenta del 8 al 13%. También son un 15% más eficaces en prevenir la reaparición de lesiones endoscópicas graves (definidas por un Índice de Rutgeerts 2-4) pero no para prevenir lesiones muy graves (Índice de Rutgeerts 3-4). Por último, la tasa de efectos adversos (que supusieron el abandono del tratamiento) fue significativamente mayor en el grupo bajo tratamiento inmunosupresor.

Con estos resultados, parece existir un cierto efecto de azatioprina/mercaptopurina sobre la historia natural de la EC postquirúrgica, pero no en todos los pacientes y, a expensas de una mayor tasa de efectos secundarios. Serán necesarios más estudios para evaluar de manera más adecuada su efecto e identificar así los subgrupos de pacientes con mejores factores pronósticos de respuesta.

Metotrexato

Metotrexato es un fármaco inmunomodulador más eficaz que placebo tanto en la inducción de la curación en la EC (39% frente a 19%; $p=0,025$)⁴³ como en el mantenimiento de la respuesta⁴⁴ a 40 semanas (65% frente a 39%; $p=0,04$). El papel del metotrexato en la curación mucosa se ha evaluado en un estudio piloto, no aleatorizado, abierto, desarrollado en 1989⁴⁵, donde en 5 de 11 pacientes con EC colónica que lograron la inducción de respuesta con metotrexato se alcanzó la curación mucosa, e incluso curación histológica en 4. Sin embargo no existen datos que sugieran que metotrexato pueda reducir la necesidad de cirugía; y los datos que hablan de la eficacia en el mantenimiento de la remisión⁴⁶, aunque muy llamativos (90%, 73% y 51% a 12, 24 y 36 meses respectivamente) se obtienen únicamente de un estudio retrospectivo, por lo que se considera que no es un fármaco útil para modificar la historia natural de la enfermedad.

Nutrición enteral

La nutrición enteral, que se utiliza de manera habitual en la edad pediátrica tampoco es un medicamento eficaz en lograr un cambio en la historia natural de la enfermedad, y aunque en niños es eficaz en la inducción de la curación y el mantenimiento de la remisión (47), no existen ensayos clínicos controlados frente a placebo en adultos, y son menos eficaces que la prednisona en la inducción de la remisión⁴⁸.

Tabaco e historia natural de la enfermedad

El tabaco es de los pocos factores de riesgo bien documentados en el desarrollo de la EC; también está implicado en la aparición de formas más graves de la enfermedad, de mayor necesidad de cirugía y de mayor tasa de recurrencia⁴⁹. El riesgo relativo de presentar un nuevo brote de enfermedad en fumadores frente a no fumadores está calculado en 1,35 (IC al 95% 1,03-1,76), especialmente en los fumadores de más de 15 cigarrillos día⁵⁰.

El efecto sobre el abandono del hábito tabáquico también ha sido valorado en un estudio intervencional⁵¹, y tras 1 año sin fumar (lo que únicamente se consiguió en el 12% de los pacientes fumadores) se registró un 65% en la reducción del riesgo de un nuevo brote y en la necesidad de tratamiento esteroideo, frente a los pacientes que continuaban fumando. La magnitud del hecho de dejar de fumar se comparó con el efecto obtenido con los fármacos inmunosupresores. Estos datos ponen en evidencia que, en los pacientes fumadores, el hecho de dejar de fumar puede modificar de manera muy importante la historia natural de la enfermedad.

TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Desde su aparición en el mercado hace 10 años, las terapias biológicas, en especial los tratamientos antifactor de necrosis tumoral, han supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con EC. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina proinflamatoria que induce la proliferación y diferenciación celular y que, a través de sus rutas de señalización, modulan la expresión génica e incrementan el número de moléculas de adhesión⁵². El TNF α favorece la respuesta inflamatoria en diversas enfermedades como artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, psoriasis, colitis ulcerosa y EC; por otra parte los síntomas de estas enfermedades mejoran si se tratan con fármacos anti-TNF α .

La primera terapia biológica en emplearse en EC ha sido el infliximab (IFX), se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 de administración intravenosa compuesto de un 75% de secuencias humanas y un 25% de secuencias murinas con una alta especificidad y afinidad por el TNF α (figura 2).

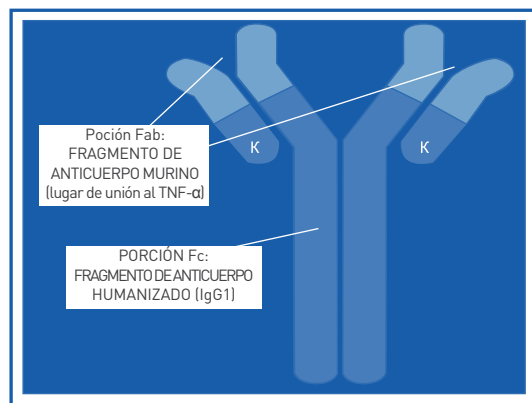


Figura 2 *Infliximab: Estructura molecular del anticuerpo monoclonal IgG1*

Enfermedad de Crohn luminal

El primer estudio, y el que permitió su introducción en la práctica clínica, fue el realizado por Targan y cols.⁵³ en 1997. Se trataba de un ensayo multicéntrico, doble ciego controlado con placebo en el cual un grupo de 108 pacientes con enfermedad moderada-grave recibían una sola dosis de IFX por vía i.v. (5, 10 ó 20 mg/kg) o placebo. El objetivo principal del estudio fue la respuesta clínica a las 4 semanas de la infusión, definiéndose ésta como una reducción del índice de actividad de la EC (CDAI) de 70 puntos o más. Los resultados demostraron que aunque todas las dosis se asociaron con mejoría significativa, la dosis de 5 mg/kg fue la más eficaz: 81 vs. 17% de los que recibieron placebo ($p < 0,001$). Las tasas de remisión definidas como un valor del CDAI < 150 fueron de 33 vs. 4% del placebo y también demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,005$). Tras este primer estudio se han ido publicando más que han ido aportando paulatinamente más información sobre la optimización del empleo de IFX en los pacientes con EC; así en 1999 se confirmó que el re-tratamiento con más de una infusión mejoraba los resultados de una infusión única⁵⁴.

Una vez confirmada la eficacia de IFX en el tratamiento de inducción, se evaluó el fármaco en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad. El estudio ACCENT I⁵⁵, un ensayo clínico controlado con placebo en el que más de 500 pacientes con EC luminal recibieron inicialmente IFX 5 mg/kg a la semana 0 y fueron evaluados por la respuesta (reducción en el CDAI ≥ 70 -puntos) a la semana 2. En caso de respuesta fueron posteriormente randomizados para IFX 5 y 10 mg/kg o placebo a las semanas 2, 6 y después cada 8 semanas hasta la semana 54. Al final del estudio, 14% de los pacientes en el brazo de placebo estaban en

remisión vs. 28% en el grupo de IFX 5 mg/kg y 38% en el grupo de 10 mg/kg. Las diferencias entre placebo y las cohortes de IFX fueron estadísticamente significativas: $p = 0,007$ y $p < 0,001$ respectivamente. No hubo diferencia en las tasas de remisión entre los 2 grupos de IFX. Los autores concluyeron que los pacientes con EC que habían respondido a la dosis inicial de IFX y que recibían tratamiento de mantenimiento con IFX cada 8 semanas tenían más posibilidades de estar en remisión en las semanas 30 y 54, de dejar los corticosteroides y de mantener la remisión a más largo plazo.

Posteriormente se han comercializado otras terapias biológicas que también han demostrado su eficacia en la EC. Adalimumab (ADA), un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humanizado anti- TNF α de administración subcutánea, demostró en ensayos clínicos controlados su superioridad a placebo tanto en la inducción⁵⁶, como en el mantenimiento de la remisión^{57,58}. En la actualidad ADA se trata del otro único fármaco biológico además de IFX con indicación en nuestro país para la EC. Sin embargo, a pesar de que no está aprobado en Europa, existe otra terapia biológica, el certolizumab pegol (CDP-870), también de administración subcutánea, que se caracteriza por tener un fragmento humanizado y pegilado de unión al antígeno que se une al TNF α y que ha demostrado su superioridad comparado con placebo tanto en la inducción⁵⁹ como en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EC⁶⁰, si bien sobre todo más eficacia en aquellos pacientes con elevación de la proteína C reactiva. Pese a que no existen ensayos comparativos de los fármacos TNF α comercializados parece que todos presentan una eficacia similar, sobre todo a la hora de mantener la remisión.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con EC fistulizante, en especial aquellos con afectación periana, son un subgrupo de pacientes para los que previamente a la aparición de las terapias biológicas apenas existían terapias farmacológicas eficaces en su tratamiento, por lo que los primeros estudios con biológicos en estos pacientes significaron un avance tan importante e incluso más impactante que en las formas inflamatorias.

En el primer ensayo clínico controlado con placebo en el que se evaluó la respuesta de IFX a corto plazo (tras las infusiones de inducción a las 0,2 y 6 semanas) en pacientes con EC fistulizante se observó que el 68% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg de IFX presentaron un cierre en más del 50% de las fístulas (objetivo principal del estudio) comparado con el 26% que habían recibido placebo ($p = 0,002$), y que el 55% de los que recibieron fármaco presentaron cierre de todas las fístulas en comparación con el 13% de los de placebo ($p = 0,001$)⁶¹. En cuanto al mantenimiento de la remisión en EC fistulizante, las principales conclusiones pueden extrapolarse del ensayo clínico doble ciego comparado con placebo ACCENT II, en el que 195 pacientes respondedores a la inducción con IFX fueron aleatorizados a tratamiento cada 8 semanas o placebo, observándose que el mantenimiento de la respuesta clínica

era significativamente más prolongada en los que habían recibido IFX que los que habían recibido placebo (más de 40 semanas vs. 14 semanas, $p<0,001$). Además en la semana 54, el 19% de los pacientes del grupo placebo tenían una ausencia total de drenaje de sus fístulas en comparación con el 36% del grupo de IFX ($p=0,009$) (62). En un subestudio del ACCENT II también por primera vez, se refirió que IFX era superior a placebo en las fístulas rectovaginales, tanto en la inducción como en el mantenimiento del cierre de las mismas⁶³.

Con respecto a la eficacia de otros fármacos anti-TNF α en este subgrupo de pacientes, recientemente se ha publicado un estudio en el que ADA demostró ser superior a placebo tanto en la inducción del cierre de las fístulas como en el tiempo de mantenimiento del cierre de las mismas⁶⁴.

Terapias biológicas e historia natural de la enfermedad

Con lo previamente expuesto, parece evidente que las terapias biológicas han supuesto un avance con respecto a las herramientas terapéuticas previas que se utilizaban en estos pacientes. Sin embargo son otros datos diferentes a los de eficacia clínica los que nos ayudan a entender si realmente estas terapias contribuyen a alterar la historia natural de la EC.

Sin duda uno de los parámetros que nos proporciona más información es el que se basa directamente en la propia opinión de los pacientes sobre su estado de salud. Estos datos se valoran con medidas como la satisfacción o las preferencias por un tratamiento o por la medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La evaluación de la CVRS en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no es una cuestión accesorio sino que, dado que aún no se dispone de un tratamiento que consiga la curación definitiva de la enfermedad, el conseguir la normalización de la CVRS de los pacientes se convierte en un objetivo importante en el tratamiento de los mismos.

En un subanálisis publicado del estudio ACCENT I, en el que se empleaban un cuestionario específico para la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) y otro general (SF-36), se observó que los valores tanto del IBDQ como del SF-36 eran superiores en los pacientes con EC luminal tratados con IFX de mantenimiento cada 8 semanas con respecto a los que solamente habían recibido una sola dosis ($p<0,05$), concluyendo que el tratamiento de mantenimiento con IFX mejora la calidad de vida en estos pacientes⁶⁵. Estudios posteriores con otras terapias biológicas como ADA⁶⁶ y CDP-870⁶⁷ en EC luminal utilizando los mismos cuestionarios confirmaron los resultados previamente publicados, concluyendo en ambos que el tratamiento de mantenimiento mejora la CVRS y que en un gran porcentaje de pacientes se normaliza la calidad de vida. Existen factores asociados a la morbilidad psicológica como el estrés, la ansiedad y la depresión que indirectamente pueden alterar la calidad de vida y que apenas han sido estudiados en relación con las terapias biológicas, sin embargo en

un estudio realizado en nuestro medio se observó que los pacientes con EC que mantenían la remisión con IFX presentaban menos síntomas depresivos que aquellos que estaban tratados con terapias convencionales⁶⁸.

Además de los parámetros propios que miden la calidad de vida de los pacientes, existen otras medidas indirectas de eficacia de un fármaco y que también se pueden relacionar con la historia natural de la enfermedad. Entre ellas destaca el número de cirugías y el número de ingresos hospitalarios. En los pacientes con EC fistulizante tratados con IFX en el estudio ACCENT II se observó que el grupo de pacientes que recibieron 5mg/kg de IFX cada 8 semanas como tratamiento de mantenimiento tenían una reducción de aproximadamente el 50% de las cirugías con respecto al grupo que recibió placebo. En relación a los ingresos hospitalarios, tanto si se comparaban todos los pacientes randomizados como solo los que habían respondido en la semana 14, se observó que los pacientes que recibían IFX de mantenimiento requerían menos ingresos hospitalarios que los que habían recibido placebo (figura 3). En ese mismo estudio, se observó un dato de gran importancia a la hora de evaluar los costes indirectos de la enfermedad, que consistió en que los pacientes que recibían fármaco necesitaron un menor número de pruebas diagnósticas como endoscopias y pruebas de imagen⁶⁹. En cuanto a la EC no fistulizante, en un estudio derivado del ACCENT I también se observó que los pacientes tratados con IFX requerían menos ingresos hospitalarios y menos cirugías⁷⁰; además este estudio añadió un nuevo concepto al observar que los pacientes que conseguían la remisión clínica con el fármaco tenían un mayor rendimiento laboral y un menor absentismo. Posteriormente también un estudio con ADA demostró la eficacia de dicho fármaco comparado con placebo en disminuir las hospitalizaciones y las cirugías directamente relacionadas con la EC⁷¹.

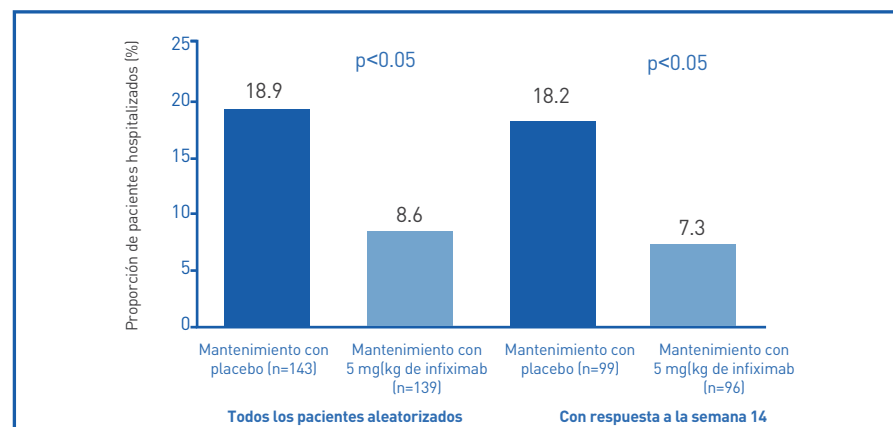


Figura 3 Infliximab: reducción del número de pacientes hospitalizados (adaptado de Lichtens-tein GR et al. *Gastroenterology* 2005;128:862-9)

De vital importancia, sobre todo para las administraciones sanitarias, son los estudios de costes, en este campo el más completo es el realizado utilizando un modelo de Markov en el que se concluyó que tanto para la EC luminal como para la fistulizante el tratamiento de mantenimiento con IFX cada 8 semanas es coste efectivo⁷².

Terapias biológicas y curación mucosa

Otro parámetro que indirectamente puede ayudarnos a la hora de valorar la influencia de estos fármacos en la historia natural es la curación mucosa. Es razonable afirmar que una mucosa endoscópicamente normal en un paciente con EC, además de disminuir las complicaciones como fístulas o estenosis, también previene las pérdidas de hierro y proteínas y reduce el riesgo de displasia o cáncer futuro⁷³. El estudio que nos ha aportado más datos sobre curación endoscópica con IFX es el subestudio del ACCENT I, en el que se evaluaron endoscópicamente 75 pacientes tratados con este fármaco en el seno de este ensayo clínico⁷⁴. El objetivo principal del estudio era evaluar la proporción de pacientes randomizados como respondedores en la semana 2 con curación mucosa en la semana 10. Se realizó ileocolonoscopia basal en las semanas 10 y 54 y se empleó el índice endoscópico CDEIS⁷⁵. En los resultados de este estudio destaca que en la semana 10 la curación mucosa completa era significativamente mayor en los pacientes que habían recibido tres dosis de IFX en comparación con los de una sola infusión (31% vs 0%, $p=0,01$). En la colonoscopia de la semana 54 se objetivó que la curación mucosa era mayor en los pacientes que recibían tratamiento con IFX de mantenimiento de manera reglada cada 8 semanas que en aquellos que recibieron IFX de manera episódica o puntualmente (50% vs 7%, $p=0,007$). El porcentaje medio de mejoría del índice CDEIS fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con IFX de mantenimiento cada 8 semanas, en comparación tanto con placebo en la semana 10 (76% vs 32%, $p<0,001$), como en la semana 54 con los que recibieron tratamiento de forma episódica (93% vs 54%, $p=0,026$). Sorprendentemente, a pesar de que el descenso de CDEIS y el CDAI estaban correlacionados en las semanas 10 y 54, no se observó correlación entre la curación mucosa y la remisión clínica (CDAI<150). A pesar de que numéricamente se observó que los pacientes con curación mucosa tenían menos ingresos hospitalarios que en los que no había curación mucosa, los resultados no fueron estadísticamente significativos (18,8% vs 28%, $p>0,05$)⁷⁴. A pesar de los indicios, se necesitan más estudios y unos índices endoscópicos más validados para poder afirmar que la curación mucosa puede alterar la historia natural de la EC⁷⁶.

Terapia precoz con los biológicos

Entre los clínicos está muy extendida la idea de que la terapia precoz con fármacos biológicos en los pacientes con EC puede alterar el curso de la enfermedad. Es difícil demostrar mediante estudios esta afirmación, sin embargo los datos obtenidos de pacientes pediátricos pueden ayudarnos a aclarar algunos conceptos. Así en el estudio REACH se incluyeron niños en tratamiento con inmunomoduladores a los que se administró IFX 5 mg/kg en régimen de inducción, y posteriormente, se aleatorizaron los respondedores a tratamiento de mantenimiento con IFX. La respuesta clínica fue del 88 y 64%,

y la remisión del 59 y 56% a las 10 y 54 semanas, respectivamente. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 1,6 años⁷⁷. Estas tasas de respuesta en la población pediátrica tratada con IFX son claramente superiores a las obtenidas en los adultos en el estudio ACCENT I, en el que la remisión fue del 40 y 30% a las 10 y 54 semanas, respectivamente⁵⁵. Además un reciente estudio farmacoeconómico concluye que la terapia de mantenimiento con IFX en niños con EC grave parece ser una estrategia coste-efectiva⁷⁸.

Con el ánimo de valorar si la terapia biológica precoz era superior al tratamiento convencional y escalonado, se llevó a cabo un estudio multicéntrico en Bélgica y Holanda, abierto y aleatorizado en 133 pacientes con EC de diagnóstico reciente, establecido en 4 años o menos, no tratados previamente con corticoides, inmunomoduladores o biológicos⁷⁹. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento combinado de inducción con IFX 5 mg/kg (0, 2 y 6 semanas) junto a inmunomoduladores (grupo top-down), o tratamiento convencional con corticoides, hasta dos ciclos, y si requerían inmunomoduladores se iniciaba IFX (grupo step-up). Los pacientes del grupo top-down recibían infusiones de IFX a demanda y corticoides si eran necesarios. Los objetivos primarios fueron la tasa de remisión sin corticoides y sin necesidad de resección intestinal en las semanas 26 y 52. En la semana 26, el 60% de los pacientes del grupo top-down estaban en remisión clínica sin esteroides y sin cirugía, mientras que sólo el 36% del grupo step-up había alcanzado este objetivo ($p<0,001$). En la semana 52, el 61,5% del grupo top-down estaba en remisión comparado con el 42,2% del grupo step-up ($p=0,02$). Después de la semana 52 no había diferencias en la remisión entre ambos grupos, aunque el tiempo medio de recaída fue significativamente mayor en el grupo top-down frente al step-up: 329 días y 174,5 días, respectivamente ($p=0,03$). Se han hecho una serie de comentarios acerca de la interpretación de este estudio como que es posible que la respuesta hubiese sido mayor de la obtenida si se hubiera utilizado IFX de mantenimiento y no como terapia puente a los inmunomoduladores y a demanda⁸⁰, puesto que previamente se había demostrado que el tratamiento con IFX reglado es superior al tratamiento a demanda, disminuyendo la posibilidad de provocar reacciones de hipersensibilidad⁸¹.

CONCLUSIONES

El curso natural de la EC se caracteriza por periodos de brote y remisión, sin embargo un porcentaje importante de pacientes necesitará tratamiento quirúrgico, con la salvedad de que no resulta curativo, en los primeros 10 años tras el diagnóstico. Los avances médicos en los últimos años han sido importantes, fundamentalmente debido a las terapias biológicas anti-TNF α han disminuido el número de hospitalizaciones y cirugías, pero se necesitan más estudios que corroboren estos datos. Por otra parte se necesita determinar si la introducción precoz de estas terapias puede enlentecer o prevenir la progresión natural de la enfermedad. Parece que debe intensificarse la investigación en la búsqueda de factores predictivos de respuesta, probablemente basados en una combinación de marcadores genéticos, serológicos y clínicos que nos podrían ayudar a identificar subgrupos de pacientes con un posible curso evolutivo desfavorable de una manera precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gasche C, Scholmeri J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Viena 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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* 2005;19 Suppl A:5-36
3. Munkholm P, Laghollz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2005;30:699-706
4. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, et al. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Viena classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:306-313
5. Freman HJ. Application of the Montreal classification to a single clinician database of 1015 patients. *Can J Gastroenterol* 2007;21:363-366
6. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-782
7. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-874
8. Newman B, Silverberg MS, Gu X, et al. CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and disease localization in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:306-315
9. Cosnes J, Cattin S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behaviour of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-250
10. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:679-688
11. Barreiro M, Núñez C, Domínguez-Muñoz JE, et al. Association of NOD2/CARD15 mutations with previous surgical procedures in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:547-53
12. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-1113

13. Rutgeerts P, Geobes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-963
14. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88:1826-1833
15. Beagerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-656
16. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948-954
17. Lichtenstein GR, Olson A, Travres S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1030-1038
18. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolonic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding the symptoms. *Gut* 1992;33:331-335
19. Williams JG, Wong WD, Rothenberger DA, et al. Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br J Surg* 1991;78:10-19
20. Moskowitz D, McLeod RS, Grenberg GR, et al. Operative and environmental risk factors for recurrent Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:224-226
21. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease: evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:3-12
22. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954;2:375-8
23. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National co-operative Crohn's disease study group: result of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69
24. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66
25. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD006792

26. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55:i16-i35
27. Modigliani R, Mary J, Simon J, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:811-818
28. Faubion W, Edward V, Loftus JR, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260
29. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836-841
30. Tremaine WJ, Hanauer SB, Kattz S, et al. Budesonide CIR capsules (one or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1748-1754
31. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:370-374
32. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Review* 2008;(3):CD000296
33. Sandborn WJ, Lofberg R, Feagan BG, et al. Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1780-1787
34. Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, et al. Low-dose budesonide treatment for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease: a multicenter randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur j Gastroenterol Hepatol* 1999;11:277-282
35. Hellers G, Cortot A, Jewel D, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999;116:294-300
36. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-678
37. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000545

38. Prefontaine E, Shutherland LR, McDonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Review* 2009;(1): CD000067
39. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-)colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-671
40. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impacto of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-241
41. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902
42. Peyrin-Biroult L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2089-2096
43. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate in the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995;332:292-297
44. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627-1632
45. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patient with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Int Med* 1989;110:353-356
46. Fraser AG, Morton D, McGovern D, et al. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:693-697
47. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260-274
48. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1) CD000542
49. Cosnes J, Carbonell F, Beaugerie L, et al. Effects of cigarette smoking on the long-term

course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424-431

50. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat f, ET AL. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1403-1411
51. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonell F, et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-1099
52. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009;136:1182-97
53. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35
54. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761-9
55. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9
56. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33
57. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65
58. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9
59. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-38
60. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239-50.
61. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405
62. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85

zing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85

63. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:912-20
64. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:940-8
65. Feagan BG, Yan S, Bala M, et al. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2232-8
66. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3132-41
67. Feagan BG, Coteur G, Tan S, et al. Clinically meaningful improvement in health-related quality of life in a randomized controlled trial of certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1976-83
68. Iglesias M, Barreiro de Acosta M, Vázquez I, et al. Psychological impact of Crohn's disease on patients in remission: anxiety and depression risks. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101:249-57
69. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:862-9
70. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:91-6.
71. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*. 2008;135:1493-9
72. Lindsay J, Puneekar YS, Morris J, et al. Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease--modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:76-87
73. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut*. 2007;56:453-5

74. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:433-4
75. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID).* *Gut.* 1989;30:983-9.
76. Mahadevan U. Mucosal healing in Crohn's disease: what you see is what you get? *Gastrointest Endosc.* 2006;63:443-4
77. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73
78. Puneekar YS, Sunderland T, Hawkins N, et al. Cost-Effectiveness of Scheduled Maintenance Treatment with Infliximab for Pediatric Crohn's Disease. *Value Health.* 2009. [in press]
79. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7
80. Ricart E, García-Bosch O, Ordás I, et al. Are we living biologics too late? The case for early versus late use. *World J Gastroenterol* 2008;14:5523-7
81. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13