



Guía Práctica Clínica Venezolana sobre Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Autores: Veitia Guillermo, Pernalette Beatriz, Salazar Sandra, Machado Irma, Soto José, Añez Marianella, Arocha Raul, Forte María del Pilar, Ruiz María Elena, González Félix, Caamaño Juan, Gutiérrez Luis, Pérez Ricardo, Villasmil Elisa, Rodríguez María, La Cruz María, García José Gregorio, Malchiodi Ivan, Villasmil Frella, Velasco Viviana, Soto Norelys, González Celso, Ortega Ligia, Yasín Gustavo, Yaraure Miriam, Carreiro Manuel, Vidal Antonio, Giannopoulos Ioannis, Armanie Emma, Díaz Aurora, Bethelmi Alejandro, Díaz Solangel, Meléndez Rafael, Romero Gisela, Roo Leymase, Linares Beatriz, Guzmán Francisco, Hernández Yalitze, Aparcero Miguel, Barroso Eddy, Guevara Nelly, Guillén Zahira, Quintero Zuleima, Recio Glenia, Ortíz Magda, Silva Olga, Mendoza Lisbeth, Anderson Hazel.

Revisor interno: Bronstein Manuel.

Revisores externos: Panés Julián y Gomollón Fernando.



Impreso y reproducido en Venezuela por:
Representaciones Content Ednet C.A
Rif: J - 31750383 -0
Calle Terepaima. Qta. Cristina.
Urb. Macaracuay 1070. Caracas
Telf - fax: +58 (212) 2563828
E-mail: sales.ve@contentednet.com

© 2013 Content'Ed Net Communications S.L.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content'Ed Net Communications S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Antes de la prescripción deberá revisarse la información sobre el producto aprobado.

Tabla de Contenidos

| | |
|--|----|
| 1. Introducción | 4 |
| 2. Objetivos | 4 |
| 3. Metodología | 4 |
| 4. Glosario de términos | 5 |
| 5. Epidemiología | 8 |
| 6. Etiopatogenia | 9 |
| 7. Diagnóstico | 11 |
| 7a) Manifestaciones clínicas | 11 |
| 7b) Laboratorio | 19 |
| 7c) Endoscopia | 21 |
| 7d) Imágenes | 26 |
| 7e) Anatomía patológica | 31 |
| 7f) Diagnóstico diferencial | 33 |
| 8. Complicaciones intestinales | 35 |
| 9. Manifestaciones extraintestinales | 37 |
| 10. Evaluación pre tratamiento | 46 |
| 11. Tratamiento | 50 |
| 11a) Tratamiento médico de colitis ulcerosa | 58 |
| 11b) Tratamiento médico de enfermedad de Crohn | 64 |
| 11c) Tratamiento quirúrgico | 71 |
| 12. Aspectos nutricionales | 71 |
| 13. Situación especial: Embarazo | 74 |
| 14. Recurrencia post quirúrgica | 76 |
| 14a) Reservoritis | 76 |
| 14b) Recurrencia en enfermedad de Crohn | 79 |
| Referencias Bibliográficas | 84 |
| Abreviaturas | 91 |

1) Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa un grupo de patologías inflamatorias intestinales crónicas, recurrentes, de origen multifactorial, que afectan el tracto digestivo con diferentes grados de gravedad y con manifestaciones extraintestinales múltiples en un 20-30% de los pacientes. Las dos entidades más importantes son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Un 10-15 % corresponde a un grupo con afectación colónica que no cumple criterios de ninguna de ellas dos, siendo necesaria la pieza operatoria para hacer el diagnóstico de colitis indeterminada.

En nuestro país no conocemos la prevalencia de la EII, pero, al igual que en el resto de Latinoamérica, se ha observado un incremento en el número de pacientes por año, motivo por el cual la Sociedad Venezolana de Gastroenterología, conjuntamente con el Grupo Venezolano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal desarrollaron la presente Guía Práctica sobre ésta heterogénea y compleja patología.

2) Objetivos

El propósito de una Guía Práctica Clínica (GPC) es indicar el mejor abordaje a problemas médicos basados en hallazgos científicos. No obstante, en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, si consideramos los diferentes patrones de distribución, actividad y cursos clínicos posibles, muchas situaciones tienen que ser evaluadas antes de dar recomendaciones científicas. Con la suma de otros factores importantes tales como las manifestaciones extraintestinales, edad, enfermedades concomitantes, cirugías previas, intolerancia a medicamentos, estilos de vida y deseos personales, se incrementa el número de posibles regímenes a plantear. Así, la guía puede solamente ayudar a indicar el preferible pero no único abordaje terapéutico aceptable, es decir, que debe ser usada de la forma que mejor beneficie a cada paciente.

La Guía Venezolana sobre Enfermedad Inflamatoria Intestinal tiene como objetivo llevar a todos los gastroenterólogos, residentes de gastroenterología y otros médicos interesados en la patología, las herramientas científicas actualizadas para que realicen el mejor abordaje diagnóstico y terapéutico de éstos pacientes.

3) Metodología

Se invitó a participar a gastroenterólogos de todo el país, miembros de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología, con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, a nivel hospitalario y extrahospitalario, que vienen reuniéndose desde hace 4 años como “Grupo Venezolano de Trabajo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal”, quienes se distribuyeron por módulos temáticos en cuatro grupos, cada uno con un coordinador.

Se definieron objetivos y se plantearon los diferentes aspectos que debían incluirse en la Guía. Se desarrollaron seis encuentros durante un semestre.

Se realizó revisión de la literatura (bases de datos, consensos y guías de práctica clínica de diferentes organizaciones de gastroenterología). La búsqueda de la literatura se hizo en Septiembre de 2012 en las bases de datos: MEDLINE, Pubmed, Embase y Cochrane Central.

Cada grupo tuvo un coordinador y al menos cuatro colaboradores, que se encargaron de la redacción de sus capítulos correspondientes. Las recomendaciones debían basarse en mejor evidencia disponible, relación riesgo beneficio para el paciente y costos. Estas se compilaron en un documento de trabajo que se distribuyó entre todos los miembros para que dieran su opinión y se aclararan dudas, emitiendo sugerencias.

Para graduar el nivel de evidencia y la fuerza de una recomendación se utilizaron los niveles del Oxford Center of Evidence-Based Medicine.

Un borrador fue enviado a los miembros del grupo para las modificaciones y correcciones del texto que consideraran pertinentes. Se realizó una reunión final con los miembros coordinadores del grupo de expertos para discutir todos los puntos del documento y establecer el consenso existente entre ellos.

Finalmente, una vez terminada la GPC se entregó para su evaluación por un revisor interno y dos revisores externos, gastroenterólogos expertos en enfermedad inflamatoria intestinal.

Se revisará periódicamente cuando el grupo de expertos que la conforman lo estime conveniente. Será publicada en la Revista Venezolana de Gastroenterología (GEN) y estará disponible en la página www.ovegastro.org

Este documento pretende ser una herramienta útil para mejorar las decisiones que el médico debe tomar cuando trata un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. Debe usarse cuidadosamente, teniendo en cuenta el criterio médico, las necesidades y preferencias de los pacientes y la disponibilidad de medios locales. Los nuevos resultados de la investigación clínica pueden proporcionar evidencias que hagan necesario cambiar algunas de las recomendaciones de esta guía incluso antes que ésta se actualice.

4) Glosario de términos

a.- **Colitis Ulcerosa:** es un tipo de EII que afecta de forma difusa la mucosa del colon comenzando habitualmente en el recto, extendiéndose en sentido proximal y de forma continua hasta el ciego (pancolitis) deteniéndose de forma brusca en la válvula ileocecal. La extensión de la CU es variable, presentando un 20% de los pacientes una colitis extensa definida como la afección de la mucosa desde el recto hasta más allá del ángulo esplénico; un 30 - 40% colitis izquierda con afectación hasta el ángulo esplénico y finalmente 30 a 40% tienen enfermedad que compromete solo al recto (proctitis ulcerosa). En

ocasiones se puede observar una inflamación limitada a íleon distal denominada ileítis por reflujo. La extensión de la CU tiene importantes implicaciones pronósticas y para la toma de decisiones en los algoritmos terapéuticos.⁽¹⁾

b.- **Enfermedad de Crohn:** es un tipo de EII transmural, que puede lesionar en forma segmentaria cualquier zona del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Las áreas más afectadas son el íleon terminal y el ciego. Con frecuencia la EC no involucra al recto, lo cual constituye un aspecto diferenciador con la CU. Debido a la afección transmural hasta un 20-40% tienen el riesgo de presentar enfermedad fistulizante, así como abscesos y estenosis.⁽²⁾

c.- **Fístulas:** trayecto que comunica la luz del intestino con la piel de la zona perianal, y en ocasiones, muslos, glúteos y genitales. Con frecuencia son simples, es decir, tiene un único trayecto, aunque hay una proporción relativamente alta de fístulas complejas con varios orificios fistulosos externos. Se clasifican de acuerdo a su localización y comunicación con órganos contiguos en: fístulas internas, cuando desembocan en órganos adyacentes (enteroentéricas, enterourinarias y enterogenitales) y externas (enterocutáneas y perianales).

d.- **Estenosis:** es el estrechamiento de la luz del intestino debido al proceso inflamatorio por engrosamiento circular de la pared intestinal asociado a los cambios.

e.- **Enfermedad activa:** en ambas enfermedades se consideran tres categorías: leve, moderada y grave. En CU siguiendo los criterios de Truelove y Witts, Lennard-Jones y el índice de Mayo. En EC de acuerdo al Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) y el índice de Harvey-Bradshaw. (Ver sección b-2) Enfermedad de Crohn. Manifestaciones clínicas.⁽²⁾

f.- **Respuesta a tratamiento:** para EC, se considera como una mejoría significativa que podría definirse como una disminución de CDAI > 100 puntos, aunque en algunos trabajos se menciona como 70 puntos.⁽²⁾ En CU: mejoría significativa de la situación clínica o endoscópica (grave a moderada, grave a leve, moderada a leve, sin alcanzar la remisión).⁽³⁾

g.- **Recaída:** nuevo brote en un paciente con EII tras haberse producido anteriormente una remisión, bien espontáneamente o tras el tratamiento médico. En la práctica clínica debería ser confirmada por parámetros de laboratorio, endoscopia o técnicas de imagen.⁽²⁾

h.- **Recaída precoz:** reagudización a menos de 3 meses de haber logrado remisión con tratamiento.⁽²⁾

i.- **Patrón de recaídas:** infrecuente: una o menos por año. Frecuente: dos o más por año. Continua: síntomas persistentes de enfermedad activa sin períodos de remisión.⁽²⁾

j.- **Remisión:** resolución completa de los síntomas, acompañada de cicatrización mucosa (este aspecto no se evalúa en muchos trabajos). En la práctica clínica, de acuerdo a la ECCO 2012 remisión significa menos de 3 evacuaciones al día, sin sangrado y sin urgencia. La tendencia actual es utilizar el término **Remisión profunda:** remisión clínica más remisión endoscópica (cicatrización mucosa con normalidad de biomarcadores).⁽²⁾

En EC: se considera en remisión un paciente con puntaje del CDAI < 150. ⁽²⁾

k.- **Recurrencia:** reaparición de síntomas y/o lesiones después de una resección quirúrgica. ⁽²⁾

l.- **Enfermedad localizada:** en EC compromiso de mucosa menor de 30 cm de extensión, habitualmente aplicada a localización ileocecal, pero también puede usarse en enfermedad de colon o de intestino delgado. ⁽²⁾

m.- **Enfermedad de Crohn extensa:** compromiso menor de 100 cm en cualquier localización. ⁽²⁾

n.- **Colitis indeterminada:** término utilizado por los patólogos para describir un espécimen de colectomía que tiene hallazgos superpuestos de CU y EC, de acuerdo a Consenso ECCO 2008. ⁽⁴⁾

o.- **Colitis no clasificada:** es el término para la minoría de los casos en los que la distinción definitiva entre CU, EC y otras causas de colitis no se puede hacer después de haber evaluado la historia, apariencia endoscópica, histopatología de múltiples biopsias de mucosa y radiología apropiada. ⁽⁵⁾

p.- **Corticodependencia:**

-Imposibilidad de disminuir la dosis de esteroides por debajo de 10 mg/día de prednisona (o equivalente) tras 3 meses de inicio del tratamiento esteroideo.

- Recidiva antes de tres meses de suspendidos los esteroides. ⁽³⁾

q.- **Corticorefractariedad:** paciente que continúa con enfermedad activa a pesar de recibir esteroides EV a dosis de 0.75 mg/kg/día de prednisolona o 1 mg/kg/día de prednisona, o equivalente en un lapso de 4 semanas. En colitis ulcerosa grave, se considera refractario si no hay respuesta luego de administrar los esteroides por 5 a 7 días. ⁽²⁾

r.- **Niveles de evidencia y grados de recomendación basados en el Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford.** ⁽⁶⁾

| | |
|----|---|
| 1a | Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, homogéneos. |
| 1b | Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho. |
| 1c | Especificidades tan alta que si el resultado es + da el diagnóstico. Sensibilidad es tan alta que si el resultado es – lo descarta. |
| 2a | Revisión sistemática de estudios cohortes homogéneos. |
| 2b | Estudios cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad. |
| 2c | Estudios en progreso. |
| 3a | Revisión sistemática de estudios caso-control, homogéneos. |
| 3b | Estudio caso-control. |
| 4 | Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad. |
| 5 | Opinión de expertos sin valoración crítica explícita. |

t.- Grado de recomendación:

| Grado de recomendación | Significado |
|------------------------|---|
| A | Extremadamente recomendable. |
| B | Recomendación favorable. |
| C | Recomendación favorable, pero no concluyente. |
| D | No se recomienda ni se aprueba. |

5) Epidemiología

Es llamativa la disparidad en la prevalencia y la incidencia para la EII entre países desarrollados y subdesarrollados,⁽⁷⁾ siendo más frecuente en los primeros. Las incidencias más altas se encuentran en Europa occidental y Norteamérica.⁽⁸⁾

A nivel mundial, la prevalencia de la EII se ubica alrededor de los 396×10^5 habitantes.⁽⁹⁾ Ésta varía de acuerdo al área geográfica según se ha reportado en revisiones recientes,^(7,8,10) habiéndose observado un aumento en áreas tradicionalmente de baja prevalencia como Europa del Este y Asia.^(7,11,12,13)

En Estados Unidos se ha calculado una incidencia de CU de 7-12/100.000 habitantes/año. En el Reino Unido la incidencia es de 10-20/100.000 habitantes/año, con una prevalencia de 100-200/100.000 habitantes.⁽¹⁴⁾ En Asia y Suramérica se ha publicado una incidencia de 0,08/100.000 habitantes/año.⁽¹⁵⁾

En relación a EC en Estados Unidos se ha calculado una incidencia de 5-11/100.000 habitantes/año, contabilizándose 480.000 casos con una prevalencia de 50/100.000. En el Reino Unido la incidencia es 5-10/100.000 con una prevalencia de 50-100/100.000 habitantes. En Asia y Suramérica se ha publicado una incidencia de 0,5/100.000 habitantes/año.⁽¹⁵⁾

La CU tiene dos picos de presentación: entre 15 y 30 años y entre 50 y 70 años de edad. Es más frecuente en judíos ashkenazi con igual proporción entre sexo masculino y femenino, 12 a 15% en gemelos y 3 a 5% en familiares, sugiriendo alguna predisposición genética.⁽¹⁵⁾

La EC afecta por igual a ambos sexos.

Los datos epidemiológicos de la EII en poblaciones hispánicas son escasos, y a pesar que se han publicado estudios de Colombia, Puerto Rico^(16,17) y Brasil,⁽¹⁸⁾ nos encontramos todavía lejos de conocer la prevalencia real de esta enfermedad en Centro y Suramérica. La precariedad de los sistemas de información de los servicios nacionales de salud, la alta prevalencia de enfermedades infecciosas intestinales, el carácter insidioso de los síntomas de la EII, la carencia de medios diagnósticos en algunas áreas geográficas, así como la poca familiaridad de los médicos con esta enfermedad, hacen del estudio epidemiológico de la EII en países en vías de desarrollo un verdadero reto.⁽¹⁹⁾

6) Etiopatogenia

La EI es una patología altamente compleja y poligénica, de etiología parcialmente conocida. Factores probados y en investigación parecen conjugar la mediación del daño tisular, estos son: infecciosos, genéticos e inmunológicos. Se describen además, factores medio-ambientales que aparentemente influyen en la aparición y evolución de esta enfermedad.

A) Factores infecciosos

La mucosa intestinal es hábitat permanente de microorganismos comensales que se distribuyen a lo largo de todo el lumen del intestino. Se estima la existencia de al menos 500 especies de bacterias y varias especies de hongos que se mantienen en este hábitat sin causar inflamación de la misma. Es precisamente la interacción entre la población microbiana y la respuesta inmunológica local del hospedero lo que restringe la posibilidad de injuria de la mucosa por lo que la disrupción de este equilibrio puede darse por la alteración de esta interacción.⁽²⁰⁾

Entre la amplia variedad de patógenos involucrados en EC, en el presente, los estudios apuntan hacia la presencia elevada de *Escherichia coli adherente-invasivo*, bacteria que se caracteriza por poseer flagelina molecular que es capaz de invocar anticuerpos específicos en su contra en pacientes con esta enfermedad.^(21,22)

Hay que hacer notar que en los pacientes con EC se demuestra en suero presencia de diferentes anticuerpos dirigidos hacia antígenos microbianos como la pared celular del *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), proteínas de membrana de *Bacteroides cacae* y E. coli (OmpW, OmpC) y hacia productos de *Pseudomonas fluorescens* (PfiT) representativo de pruebas inmunológicas que contribuyen al diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.^(23,24) Otra vía que puede provocar invasión microbiana de la mucosa intestinal es la disfuncionalidad de la barrera mucosa, desde la pérdida de su habilidad para regular la permeabilidad antigénica hasta cambios de los componentes que conforman el mucus intestinal.⁽²⁵⁾

B) Factores genéticos

Los estudios basados en población demuestran que el riesgo de sufrir EI es 8 a 10 veces mayor en familiares de pacientes con EC y CU.⁽²⁶⁾

La concordancia de enfermedad entre gemelos monocigóticos y dicigóticos apunta a que factores genéticos inciden en la predisposición hacia esta enfermedad a tal punto que ya se identifican genes asociados a EC y a CU, así como polimorfismos que recaen en alelos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) clase II.⁽²⁷⁾

Por otra parte, una de las mutaciones más reconocidas asociada a EC es la del *NOD2*, gen que es expresado en macrófagos, linfocitos, células de Paneth del íleon, células epiteliales y fibroblastos.⁽²⁸⁾ La expresión deficiente de este gen conduce a bajos niveles de defensinas antimicrobianas con el consecuente incremento de la colonización de las bacterias comensales. Es decir, mutaciones de este gen reducen la capacidad de depurar patógenos lo que puede ser, en parte, responsable de la inflamación transmural observada en EC.⁽²⁹⁾

Un segundo mecanismo importante en la depuración de patógenos es la autofagia que es mediada por células de Paneth principalmente degradando organelas y proteínas de patógenos. Se clasifica dentro de los mecanismos fagocíticos y se describe como parte de la inmunidad innata. El polimorfismo de genes que regulan la autofagia se asocia a EC.⁽³⁰⁾

En cuanto a la asociación de HLA y EII se reportan en forma muy amplia alelos que confieren susceptibilidad y protección a la enfermedad, lo que podría ser de ayuda pronosticando la evolución, complicaciones y respuesta al tratamiento.⁽³⁰⁾

En EII el sistema HLA es considerado el mejor marcador genético asociado a manifestaciones extraintestinales, así, HLA-B27 está fuertemente asociado con espondilitis anquilosante y el 25% al 75% de los pacientes con EII y afección axial de la articulación tienen HLA-B27 positivo.⁽³¹⁾

C) Factores inmunológicos

La EII es el resultado de la activación de una respuesta inmunológica inapropiada que perpetúa la cascada inflamatoria.

C1) Factores que intervienen en los eventos iniciales de la inflamación intestinal

- 1- Disfunción de la barrera epitelial.
- 2- Alteraciones en la respuesta inmunológica innata de la mucosa intestinal.
- 3- Alteración en el procesamiento y reconocimiento antigénico por las células presentadoras de antígenos (CPA) tisulares (células dendríticas y macrófagos).
- 4- Activación de las células T por las CPA no profesionales (células epiteliales).
- 5- Persistencia de células T auto-reactivas por ruptura de la tolerancia inmunológica.
- 6- Predominio de las células T efectoras (Th1 y Th2) sobre las T reguladoras, con aumento de la liberación de citocinas pro-inflamatorias (Interleucinas: IL-6, IL-12, IL-18 y Factor de Necrosis Tumoral- α =TNF- α).^(32,33,34,35,36)

C2) Factores que intervienen en los eventos tardíos de la inflamación intestinal

- 1- Migración de las células inflamatorias desde la circulación a la mucosa intestinal.
- 2- Incremento de metabolitos y mediadores que conducen al daño tisular.^(37,38)

D) Factores ambientales

D1) Tabaquismo

Numerosos estudios han demostrado una correlación negativa entre el hábito tabáquico y la presencia o exacerbaciones de la CU. Por el contrario, en EC el fumar agrava la evolución de la enfermedad con la aparición de fístulas y estenosis, falla al tratamiento y mayor número de indicaciones quirúrgicas en aquellos pacientes que ya se encontraban en remisión.⁽³⁹⁾

D2) Factores Dietéticos

La mayoría de los estudios que tratan de asociar dieta y EII emplean metodología confusa y de difícil interpretación por lo que no existe una conclusión definitiva.^(40,41)

Conclusión

Es indudable que los avances en la etiopatogenia de la EII se han realizado, principalmente, en el campo de los factores inmunogenéticos, lo que contribuye y ha contribuido a la adición de nuevas pruebas diagnósticas y pronósticas, conformando además una base sólida de evidencias que justifica científicamente el empleo de drogas inmunomoduladores y la aplicación de la terapia biológica.

7) Diagnóstico

A) Manifestaciones clínicas

A1) Colitis Ulcerosa

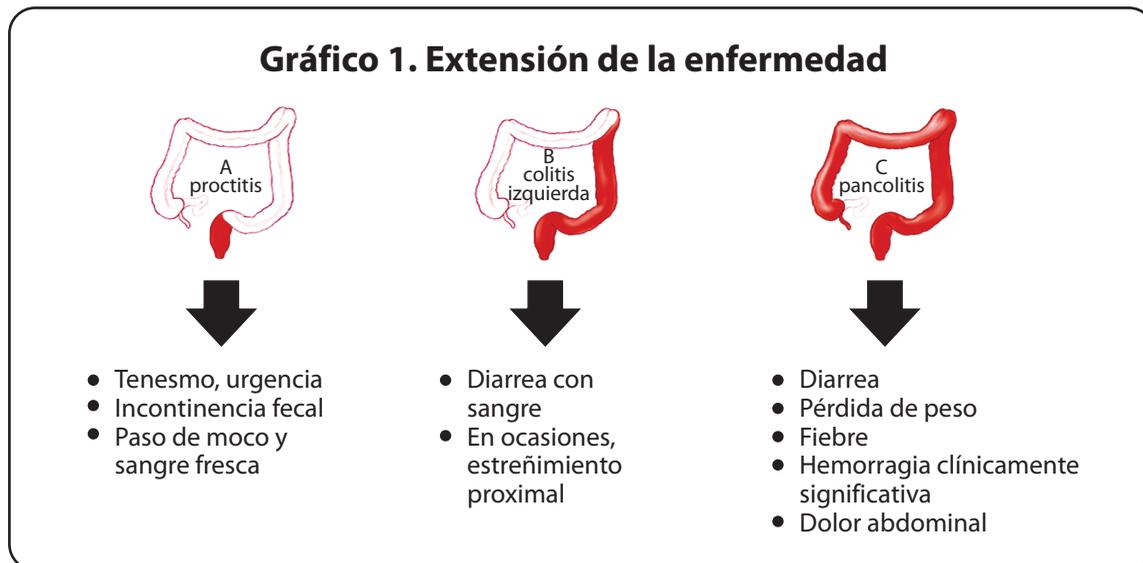
Los síntomas típicos que se observan en la CU son fundamentalmente los derivados de la afectación de la mucosa del colon. La organización Europea de Crohn y Colitis en su declaración 3A en el 2012, los resume de la siguiente forma:

"Los síntomas de la CU dependen de la extensión y la gravedad de la enfermedad, e incluyen más comúnmente diarrea con sangre, sangrado rectal y/o urgencia rectal. También se reportan con frecuencia casos con defecación nocturna. Los síntomas sistémicos de malestar general, anorexia o fiebre son característicos de un ataque grave" (Nivel de Evidencia 5 Grado de Recomendación D) (NE 5, GR D).⁽¹⁾

La colitis fulminante: en la actualidad se prefiere usar el término colitis aguda grave, según los criterios de Truelove y Witts (más de 10 evacuaciones diarias, sangrado continuo, fiebre, FC > 90 LPM, Hb < 10 gr/dL, VSG > 30 mm 1º hora.) dolor y distensión abdominal.⁽⁵⁾

Manifestaciones clínicas de acuerdo a la extensión de la enfermedad

El gráfico 1 resume los síntomas de la CU de acuerdo a la extensión de la enfermedad:



Criterios, escalas o clasificaciones que evalúan gravedad y extensión en CU.

Durante mucho tiempo se han utilizado los criterios de Truelove y Witts⁽⁴⁴⁾ para evaluar la gravedad de la CU. En realidad éste índice no ha sido validado formalmente en ningún estudio y su utilización pudiera resultar controvertida. En la actualidad se usan varias escalas o índices que evalúan gravedad y extensión de la enfermedad, entre los más importantes, están los siguientes:

1) ÍNDICE DE ACTIVIDAD EN COLITIS ULCEROSA

Cuadro 1. Clasificación Truelove and Witts

LEVE

- < 4 deposiciones/día sin o con pequeño sangrado
- No fiebre
- No taquicardia
- Anemia leve
- VSG < 30 mm/hr

MODERADO

- Intermedio entre leve y grave

GRAVE

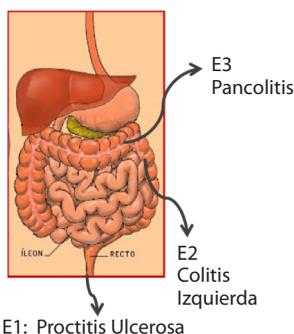
- > 6 deposiciones/día con sangrado
- Fiebre > 37.5°C
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos / minuto
- Anemia con hemoglobina < 75% de normal
- VSG > 30 mm/ hr

Fuente: Truelove SC, Witts LJ. Cortisona in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-8.⁽⁴⁴⁾

2) CLASIFICACIÓN DE MONTREAL PARA COLITIS ULCEROSA

Esta clasificación extrapolada del índice de Truelove, toma en cuenta dos parámetros: Extensión (E) y Gravedad (S). Estos criterios han sido aceptados por diferentes grupos de expertos.

Cuadro 2. Clasificación de Montreal colitis ulcerosa



Extensión

- E1: Proctitis Ulcerosa
- E2: Colitis Izquierda (Distal)
- E3: CU Extensa (Pancolitis)

Gravedad

- S0: Remisión Clínica
- S1: CU Leve
- S2: CU Moderada
- S3: CU Grave

Definición

- Asintomática
- <4 evacuaciones S/Signos enf sistémica.
- >4 evacuaciones/d, poca toxicidad
- >6 evac/d, FC>90, T°>37.5,
- Hb: <10.5gr, VSG>30

Fuente: Silverberg M S, 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.⁽⁴²⁾

“Declaración 2B de la ECCO (2012): "La clasificación de la Colitis Ulcerosa basada en la gravedad de la enfermedad es de utilidad para la práctica clínica y dicta el manejo del paciente" [NE1b, GR B] ⁽¹⁾

3) Índice de Mayo:

Cuadro 3. Índice de Mayo

| Parámetro | Puntos | Subtotal |
|---|-----------------|-------------------|
| 1. <i>Frecuencia de deposiciones</i> | | = |
| Normal para el paciente | 0 | |
| 1-2 más que lo habitual | 1 | |
| 3-4 más que lo habitual | 2 | |
| > 5 más de lo habitual | 3 | |
| 2. <i>Hemorragia rectal</i> | | = |
| Ninguna | 0 | |
| Algunas trazas de sangre | 1 | |
| Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones | 2 | |
| Solo sangre | 3 | |
| 3. <i>Hallazgos sigmoidoscópicos</i> | | = |
| Normal o enfermedad inactiva | 0 | |
| Eritema, leve friabilidad | 1 | |
| Eritema marcado, friabilidad evidente | 2 | |
| Hemorragia espontánea | 3 | |
| 4. <i>Evaluación global del médico</i> | | = |
| Normal | 0 | |
| Enfermedad leve | 1 | |
| Enfermedad moderada | 2 | |
| Enfermedad grave | 3 | |
| Valoración global del índice de Mayo | Síntomas | Endoscopia |
| Leve | 1 - 3 | 1 |
| Moderado | 3 - 6 | 1 - 2 |
| Grave | > 6 | > 2 |
| | | Médico |
| | | 1 |
| | | 2 |
| | | 3 |
| | | Suma total |
| | | 3 a 5 |
| | | 6 a 10 |
| | | > 10 |

Fuente: D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132:763-86.⁽⁴³⁾

A2) Enfermedad de Crohn

La EC es clínicamente muy heterogénea y con una importante variedad demográfica. Cada grupo presenta manifestaciones clínicas y pronóstico diferente.

Cuando la afectación es del íleon (30%) las manifestaciones fundamentales se deben a la presencia de estenosis a este nivel, con náuseas, vómitos, dolor abdominal en fosa ilíaca derecha, pérdida de peso y fiebre (se puede confundir con una apendicitis). La diarrea es menos grave que en las formas que afectan al colon.

Cuando la afectación es de colon (28%) la clínica es más parecida a CU, con diarrea más abundante, hematoquecia, dolor abdominal y pérdida de peso. Se asocia con más frecuencia a enfermedad perianal y manifestaciones extraintestinales.

Si la afectación es ileocólica (40%) existe afectación del íleon terminal con o sin afectación cecal y con la participación de cualquier otra área del colon desde el recto hasta el colon ascendente; la clínica es una mezcla de las anteriores.

Al afectarse el tracto gastrointestinal alto (1-2%) está lesionada cualquier área proximal al íleon distal (íleon proximal, yeyuno, duodeno, estómago, esófago u orofaringe) independientemente que se afecte el tercio distal del íleon o el colon. La clínica es más variada y depende de la localización exacta. Cuando la afección es esófago-gastroduodenal existen síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal en epigastrio e incluso hemorragia digestiva superior. La afectación yeyunal se relaciona con diarrea, pérdida de peso, síndrome de malabsorción y suele ocurrir en edades más tempranas.

La clínica característica de la enfermedad estenosante es la aparición de cuadros obstructivos o pseudoobstructivos, con náuseas, vómitos, dolor y distensión abdominal, con poca respuesta al tratamiento médico y la necesidad de cirugía.

En casos de enfermedad perforante o fistulizante, se incluyen tres tipos de presentaciones clínicas: perforación libre, perforación con formación de abscesos y masas intraabdominales, así como la aparición de fístulas internas o externas, incluida la enfermedad perianal. Este patrón evolutivo se caracteriza por recurrencias frecuentes y la necesidad de cirugía en ocasiones.

Enfermedad de Crohn perianal

Es una manifestación frecuente y recurrente de la EC con alta morbilidad y baja mortalidad. Incluye lesiones como la fisura anal (19%), hemorroides ulceradas, fístulas perianales (16%) y fístulas rectovaginales (3-9%).

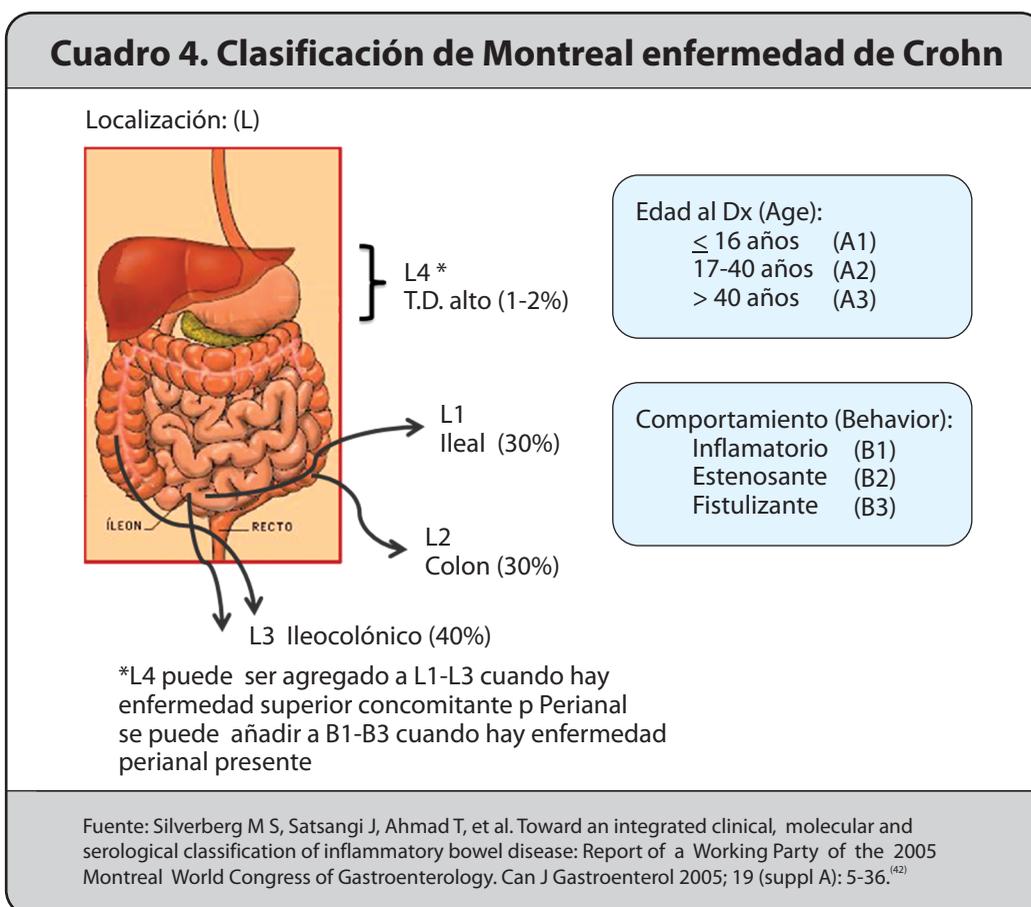
“Declaración 2A de la ECCO (2010): “Los síntomas de la EC son heterogéneos, pero comúnmente incluyen diarrea durante más de seis semanas, dolor abdominal y/o pérdida de peso. Estos síntomas deberían presentar la sospecha de EC, especialmente en pacientes jóvenes. Es común que los pacientes tengan síntomas sistémicos de malestar general, anorexia o fiebre [NE5, GR D]”⁽²⁾

Índices de actividad clínica en enfermedad de Crohn

No se ha definido aún un método ideal para cuantificar la actividad de la enfermedad de Crohn, por lo que existe la necesidad de unificar criterios en relación a éste punto. El mérito del índice mayormente usado en ensayos prospectivos, el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI), fue asumir la necesidad de estandarizar un sistema para evaluar la eficacia de los medicamentos. A pesar de ello, ha sido criticado por ser subjetivo, engorroso y no es un buen instrumento para evaluar la actividad de las fístulas enterocutáneas abdominales o perianales.

1) Clasificación de Montreal para enfermedad de Crohn

Clasificación fenotípica que define extensión, con el fin de dar pautas de enfoque diagnóstico, manejo, pronóstico y establecer los lineamientos para el tratamiento, que se debe basar en los segmentos intestinales comprometidos. Incorpora la edad de inicio de la enfermedad, su localización y comportamiento (inflamatoria, estenosante o fistulizante).



2) Cuadro 5. Cálculo del Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (CAI)

| | Días | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Suma x Factor = Subtotal | |
|--|------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|--------------------------|-----|
| 1. N° heces líquidas o muy blandas | | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | 2 | ___ |
| 2. Dolor abdominal (0 = no; 1 = leve; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = terrible) | | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | 5 | ___ |
| 3. Estado general (0 = bueno; 1 = regular; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = terrible) | | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | ___ | 7 | ___ |
| 4. Número de las siguientes manifestaciones clínicas: | | | | | | | | | | |
| Artritis/artralgia | | | | | | | | | | |
| Iritis/uveítis | | | | | | | | | | |
| Eritema nodoso/pioderma/aftas | | | | | | | | | | |
| Fisura anal/fistula/absceso | | | | | | | | | | |
| Otras fistulas | | | | | | | | | | |
| Fiebre > 38,5 en la última semana | | | | | | _____ | | | 20 | ___ |
| 5. Tomando antidiarreicos (0 = no; 1 = si) | | | | | | _____ | | | 30 | ___ |
| 6. Masa abdominal (0 = no; 1 = dudosa; 2 = si) | | | | | | _____ | | | 10 | ___ |
| 7. Hematocrito | | | | | | | | | | |
| Hombre (47%) / Mujer (42%) - Valor actual | | | | | | _____ | | | 6 | ___ |
| 8. Peso corporal _____ Peso estandar _____ | | | | | | | | | | |
| Porcentaje por debajo del peso estandar | | | | | | _____ | | | 1 | ___ |
| | | | | | | | | | CAI: _____ | |

Los apartados 1,2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los 7 días previos a la consulta

El cálculo del índice puede clasificar la actividad según el valor obtenido:

| | |
|---|---|
| 1 | Respuesta: Disminución 100 puntos en el CAI |
| 2 | Remisión: CAI < 150 puntos |
| 3 | Actividad leve: CAI 151-219 puntos |
| 4 | Actividad moderada: CAI 220-450 puntos |
| 5 | Actividad grave: CAI > 450. |

Cuadro 6. Gradación de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI)

Desde el punto de vista clínico y siguiendo las recomendaciones de la ECCO, se considera:

| Leve | Moderada | Grave |
|--|--|--|
| Equivalente a CAI de 150-220 | Equivalente a CAI de 220-450 | Equivalente a CAI de > 450 |
| Ej: Paciente ambulatorio, alimentándose, pérdida de peso < 10% de su peso. Sin obstrucción, fiebre, deshidratación, masa abdominal o dolor. PCR discretamente elevado sobre el límite normal. | Ej: Vómitos intermitentes, o pérdida de peso > 10%. Tratamiento inefectivo, o masa abdominal. PCR elevado sobre lo normal. | Ej: Caquexia (IMC<18Kg ^m ²) Evidencia de obstrucción o absceso. Síntomas persistentes a pesar de tratamiento intenso. Elevación de PCR. |
| <p>Nota: los síntomas de obstrucción siempre están relacionados con actividad y deben ser investigados con imágenes. Fuente: HYPERLINK "http://www.biomedexperts.com/Profile.bme/1463439/Gert_van_Assche" Van Assche G; Dignass A, Panes J. HYPERLINK "http://www.biomedexperts.com/Abstract.bme/21122488/The_second_European_evidence-based_Consensus_on_the_diagnosis_and_management_of_Crohn_s_disease_Definitions_and_diagnos" The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's & colitis 2010;4(1):7-27 (2)</p> | | |

Existen otros índices como el Harvey Bradshaw que es un score simple en el que sólo se toman en cuenta los síntomas reportados por el paciente, muestra una buena correlación con el CAI, pero no supera los problemas de subjetividad.

3) Cuadro 7. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn simplificado de Harvey-Bradshaw

| Puntuación | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--|-------------|---------------|--------------------------------|--------------------|
| Bienestar general | Bien | Un poco mal | Mal | Muy mal | Extremadamente mal |
| Dolor abdominal | Nada | Leve | Moderado | Grave | |
| Diarrea | 1 para cada deposición líquida por día | | | | |
| Tumoración abdominal | No | Dudosa | Bien definida | Definida y con dolor exquisito | |
| Complicaciones | 1 por cada ítem: artralgia, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, afta, fisura anal, nuevas fistulas o abscesos | | | | |
| Puntuación de la actividad de la enfermedad total (= suma de las puntuaciones de los ítems): ≤ 4 = remisión; 5-8 = moderadamente activo; ≥ 9 = marcadamente activo. | | | | | |
| Fuente: Harvey RF, Bradshaw JM: A simple index of Crohn's- disease activity. Lancet 1980; 1: (8167):514 ⁽⁴⁶⁾ | | | | | |

4) Cuadro 8. Score endoscópico simplificado para enfermedad de Crohn (SES-CD)

| Variable | Íleon | Colon derecho | Colon transversal | Colon izquierdo | Recto | |
|--|-------|---------------|-------------------|-----------------|-------|---------|
| 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 |
| Presencia de estenosis (0-3) ^d | | | | | | Total D |

| |
|-------------------------|
| SES - CD: A + B + C + D |
|-------------------------|

Fuente: Daperno M, D'haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60 (4):505-512. ⁽⁴⁵⁾

a) 0: no; 1: aftas 1-5 mm; 2: úlceras 5 - 20 mm; 3: úlceras > 20 mm de diámetro.

b) 0: ninguna; 1: < 10%; 2: 10 - 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.

La suma total nos permite clasificar al paciente en función del grado de actividad endoscópico según el valor obtenido: remisión ≤3 puntos, actividad leve 4-10 puntos, actividad moderada 11-19 puntos y actividad grave ≥20 puntos.

Factores predictores de enfermedad grave o discapacitante

Es importante conocer los factores de "mal pronóstico" en EII, ya que ellos o su combinación son criterios útiles para decidir iniciar con terapia precoz o agresiva con inmunomoduladores y/o agentes anti Factor de Necrosis Tumoral (Anti TNF), concepto conocido como "inversión de la pirámide" dirigida a actuar de manera más efectiva cambiando el curso de la historia natural de la enfermedad.

Cuadro 9. Posibles predictores de evolución en enfermedad inflamatoria intestinal

| | | Evolución Clínica |
|---|--|---|
| Marcadores Clínicos | Edad temprana de aparición (<40a o niños) Enfermedad de intestino delgado Estenosis Enfermedad perianal Necesidad de esteroides en la primera crisis | Enfermedad Discapacitante |
| | Edad temprana de aparición (<40 o niños) Enfermedad de intestino delgado Estenosis o fistulas al diagnóstico | Cirugía |
| | Enfermedad extensa Edad temprana de aparición <50 años Inmunosupresión temprana y/o terapia biológica Tabaco en CU | Colectomía en CU (¿ Protégé Protege |
| Fuente: Lakatos P. Prediction of disease course in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 2010 ;16(21):2591-2599. ⁽⁴⁷⁾ | | |

B) Laboratorio

Los exámenes de laboratorio pueden ayudar al diagnóstico, estratificar la enfermedad en diferentes subtipos, estimar la actividad de la misma, la evolución, predecir la respuesta al tratamiento e inclusive evitar exámenes invasivos. ^(48,49)

Exámenes de Sangre

La hematología completa permite descartar anemia, leucocitosis y trombocitosis. La eritrosedimentación (VSG) se correlaciona con la inflamación y la actividad de la enfermedad. ^(48,49,50) Su normalización podría indicar mejoría o resolución del proceso inflamatorio.

La proteína C reactiva (PCR) se eleva precozmente tras el comienzo del proceso inflamatorio y disminuye con rapidez tras la resolución del brote. ^(50,51,52)

En la EII la PCR difiere entre la EC y CU elevándose considerablemente con una mayor respuesta en la primera, quizás debido a la inflamación transmural de la misma, teniendo una estrecha relación con la actividad de la enfermedad, con las lesiones endoscópicas e histológicas, principalmente en el patrón fistulizante. ^(51,52,53,54,55)

La utilidad de la PCR en CU es más limitada y su incremento se relaciona con la extensión y gravedad de la enfermedad. ^(53,54,55)

Actualmente se está utilizando la PCR ultrasensible y sus cifras elevadas sugieren que el proceso inflamatorio no está controlado e inclusive indica recidiva. ^(56,57,58,59)

Los electrolitos (calcio, magnesio), vitamina B12 y la albúmina sérica pueden indicar problemas de absorción o de pérdidas y la ferritina sérica puede estar elevada en la EII activa y tener un rango normal aún en presencia de una anemia ferropénica grave.^(48,49,60,61)

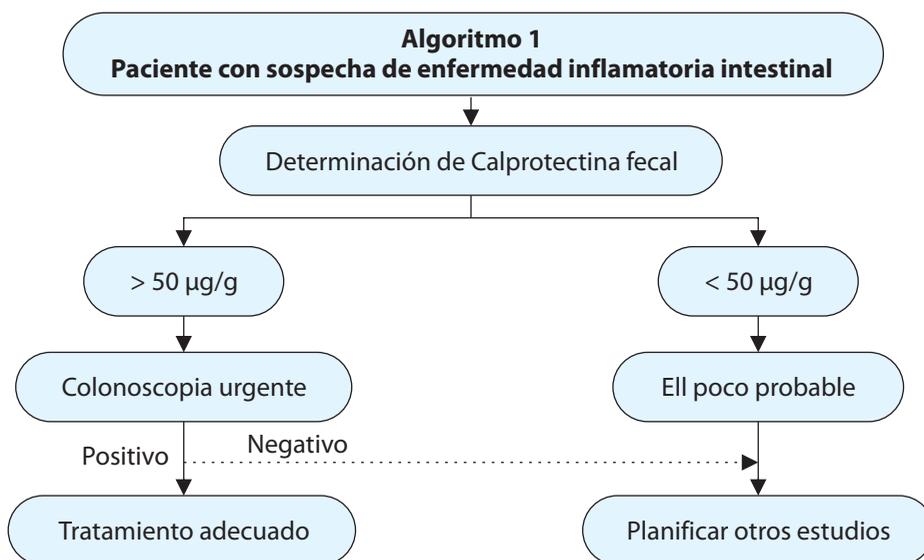
Las enzimas hepáticas pueden encontrarse alteradas sin ningún valor predictivo, aunque existen reportes en relación a la actividad de la enfermedad y la asociación con la colangitis esclerosante primaria.^(48,49)

Exámenes coprológicos directos, seriados, concentrados y coprocultivos son útiles para descartar causas de diarreas bacterianas, virales o parasitarias. Es importante descartar la presencia de amibiasis, toxina del *Clostridium difficile* y Citomegalovirus.^(49,53,61)

Calprotectina y Lactoferrina en heces: son proteínas derivadas de los neutrófilos presentes en las heces. De ellas, la calprotectina es probablemente el marcador más promisorio dado que representa aproximadamente el 60% de las proteínas del citoplasma del granulocito, lo cual hace que su presencia se relacione de manera directamente proporcional a la migración de ellos al tracto gastrointestinal. No es un marcador específico y puede incrementarse también en neoplasias, infecciones, pólipos, uso de AINES y con el aumento de la edad.⁽⁵³⁾ En pacientes en remisión clínica su elevación se ha asociado con recaída en los 12 meses siguientes. La asertividad diagnóstica ha sido reportada ser mayor que la PCR, VSG o la combinación de estas dos.⁽⁶²⁾

Se confirma un paralelismo entre los niveles elevados y la actividad de la EII. Los niveles de calprotectina fecal tienen alta correlación con los índices de actividad endoscópica y más aún con los hallazgos histológicos, pero de manera inconsistente con los índices de actividad clínica, especialmente en enfermedad de Crohn.⁽⁶³⁾

Sus valores normales son menores de 50 µg/g. Niveles menores de 150 µg/g indican remisión con bajo riesgo de recaída (7%), mientras que valores superiores predicen una probabilidad de recaída del 30% ($p < 0.001$) en los próximos 12 meses. Además tiene valor en pacientes en quienes se sospecha enfermedad inflamatoria intestinal, surgiendo en ellos la necesidad de evaluación endoscópica cuando el valor es > 50 µg/g. (Ver algoritmo 1)



Diagnóstico para la evaluación del paciente con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal que incluye medir clprotectina antes de la colonoscopia. Fuente: Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin- a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. Swiss Med Wkly 2012;142:w13557⁽⁶⁴⁾

Marcadores serológicos

En la EII los cambios de la inmunidad humoral incluyen la presencia de dos tipos de anticuerpos: ANCA (anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos) y ASCA (anticuerpos anti-saccharomyces cerevisiae) de tipo IgG e IgA.⁽⁶⁵⁾

A pesar de no ser suficientemente sensibles o específicas para diagnosticar ninguna de estas dos enfermedades, proporcionan información adicional.

Los ANCA se encuentran en un 50% de los pacientes con CU y sólo en 5-20% de EC y los ASCA en 40-50% de pacientes con EC.^(65,66)

Anticuerpos de tipo IgG se encuentran en un 20% de CU y los IgA en menos del 1%. Anti-CBir 1 (anticuerpos frente a especies de clostridium) asociados a un 50% de EC y anti-Omp C (anticuerpos frente a Escherichia coli) asociados a EC rápidamente progresivas.

Deben realizarse también pruebas serológicas para enfermedad celíaca (anticuerpo antitransglutaminasa tisular (anti tTG) y pruebas para tuberculosis intestinal como diagnóstico diferencial.^(49,50,51,52,53)

C) Endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal

La Endoscopia es una herramienta fundamental en el diagnóstico de la EII. Los diferentes procedimientos: ileocolonoscopia, gastroscopia, enteroscopia, cápsula endoscópica y ecoendoscopia, contribuyen a establecer diagnóstico, gravedad, extensión, así como selección y evaluación del tratamiento. Es útil el apoyo con la cromoendoscopia y la magnificación en la vigilancia de displasia y cáncer.^(14,67,68)

En la CU el compromiso colónico se inicia en la margen anal y lo afecta de manera simétrica, circunferencial, confluyente y ascendente en dirección proximal. Los signos endoscópicos de inflamación leve son eritema, congestión de la mucosa y pérdida del patrón vascular. La actividad moderada se caracteriza por pérdida completa del patrón vascular, sangre adherida a la superficie de la mucosa y erosiones, frecuentemente con apariencia granular y friabilidad (sangrado al roce). La colitis grave presenta sangrado espontáneo y ulceraciones que son de mal pronóstico si son profundas. En los casos de colitis aguda grave es preferible una sigmoidoscopia sin previa preparación dado el mayor riesgo de perforación con la insuflación, tomando biopsia para histología y una vez que el paciente haya mejorado se debe realizar la colonoscopia completa.

En enfermedad de larga data la atrofia de la mucosa puede producir pérdida de las haustras, estenosis luminal y pseudopólipos (pólipos post-inflamatorios).

Aunque no hay hallazgos endoscópicos específicos para CU, lo que más apoya el diagnóstico es el compromiso rectal y la afectación continua de la mucosa con clara demarcación entre las áreas normales e inflamadas lo que ocurre de manera abrupta en pocos milímetros (NE 2b, GR B).⁽¹⁴⁾

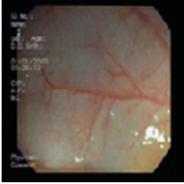
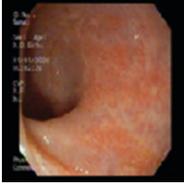
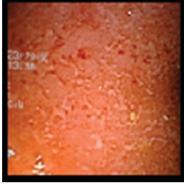
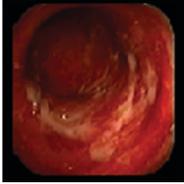
La EC puede afectar desde la boca hasta al ano, de forma segmentaria usualmente sin compromiso rectal. En todos los casos que se sospeche el diagnóstico de EC, se debe hacer una colonoscopia con intubación ileal debido a la alta frecuencia de su compromiso. Endoscópicamente se encuentra mucosa asimétrica con úlceras lineales, serpiginosas, profundas con afectación transmural, discontinuas espaciadas por mucosa normal, pudiendo acompañarse con estenosis.

| Cuadro 10. Hallazgos endoscópicos en CU y EC | | | |
|---|---------------------------------|-------------------------|-----------------|
| | | Colitis ulcerosa | E. Crohn |
| Aspecto de las lesiones en la mucosa | Eritema | +++ | ++ |
| | Pérdida patrón vascular | +++ | + |
| | Granularidad y friabilidad | +++ | + |
| | Patrón en "empedrado" | - | ++ |
| | Pseudopólipos | +++ | +++ |
| | Úlceras aftosas | - | +++ |
| | Úlceras superficiales | + | +++ |
| | Úlceras profundas | - | +++ |
| | Estenosis | ++ | +++ |
| | Puentes mucosos | ++ | ++ |
| Distribución de las lesiones | Compromiso rectal | ++++ | ++ |
| | Compromiso continuo y simétrico | ++++ | + |
| | Compromiso parches | * | +++ |
| | Áreas respetadas | - | +++ |
| | Úlceras ileales | - | +++ |

La endoscopia digestiva superior es útil en EI ya que el tracto gastrointestinal alto puede estar afectado en un 13% de pacientes con EC.

Hay aproximadamente 10 sistemas de puntaje endoscópico de gravedad en CU y en cada uno de ellos se evalúa fundamentalmente eritema, patrón vascular, friabilidad, sangrado, granularidad y erosiones/ulceraciones. El puntaje endoscópico más usado es el de la Clínica Mayo (Score Mayo).

Cuadro 11. Puntaje de la Clínica Mayo

| | | | |
|--|---|--|---|
|  |  |  |  |
| Mucosa Normal | Enfermedad Leve | Enfermedad Moderada | Enfermedad Grave |
| | Eritema, <patrón vascular Friabilidad leve | Eritema Ausencia vasos Erosiones Friabilidad | Sangrado Espontáneo Ulceraciones |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| Fuente: Schroeder KW, et al. Mayo Endoscopic Scoring of Ulcerative Colitis. N Engl J Med 1987;317:1625-9 ⁽⁶⁹⁾ | | | |

La endoscopia de magnificación permite visualizar el patrón glandular de la mucosa. La cromoendoscopia permite distinguir lesiones displásicas planas. La sensibilidad y especificidad global de la cromoendoscopia de magnificación es 97 y 93% respectivamente.^(70,71)

CÁPSULA ENDOSCÓPICA

Las imágenes radiológicas multicortes seccionales del intestino delgado deben generalmente preceder la cápsula endoscópica (CE). La selección de método de imagen radiológico depende de la experiencia y la disponibilidad local. La CE debe ser reservada para los casos en los cuales la ileocolonoscopy más las imágenes radiológicas del intestino delgado no son diagnósticas, pero la sospecha de EC es alta (NE 2, GR B). El rango de detección de lesiones con CE está entre 10-71%. Una CE normal tiene un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de EC del intestino delgado.

El papel de la CE en los pacientes con EC establecida debe enfocarse en aquellos con síntomas inexplicados cuando las otras investigaciones no son concluyentes, si esto va a cambiar el manejo del paciente. Las imágenes radiológicas tienen que preceder la CE porque pueden identificar potenciales estenosis obstructivas, enfermedad extraluminal, transmural y distribución anatómica de la enfermedad.⁽⁶⁸⁾

La CE puede ser utilizada para evaluar la recurrencia postoperatoria en zonas que no estén al alcance de la colonoscopia o cuando la ileocolonoscopy éste contraindicada, no sea exitosa.



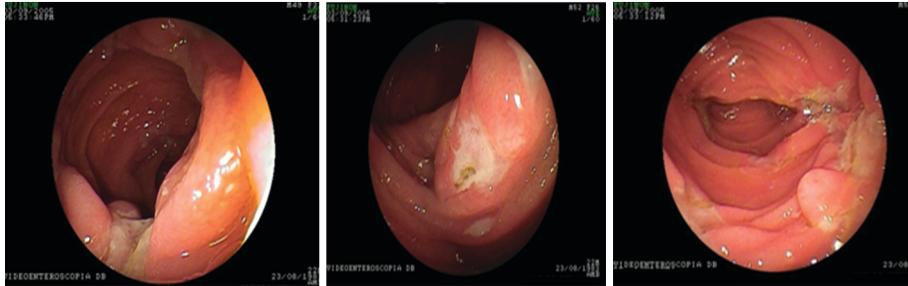
Cortesía Dr. Jorge Landaeta.

Figura 1.- Paciente femenina de 42 años con EC ileal con úlceras lineales y disminución de calibre.

ENTEROSCOPIA

No debe ser el procedimiento de primera línea en la evaluación de la sospecha de la EC del intestino delgado. Puede ser de utilidad en el diagnóstico cuando otros métodos son negativos (GR B); tiene indicación en pacientes con sospecha de EC en quienes la ileocolonoscopia y las imágenes convencionales no han sido concluyentes y se requiere diagnóstico histopatológico.

La enteroscopia tiene la posibilidad de intervención terapéutica como dilatación de las estenosis del intestino delgado en la EC, extracción de cuerpos extraños, y tratamiento de las lesiones sangrantes.



Cortesía Dr. Jorge Landaeta.

Figura 2.- Paciente masculino de años con EC de ileon distal con ulceraciones a este nivel.

Puntos claves con grados de recomendación

- La sigmoidoscopia flexible puede proveer un adecuado diagnóstico cuando la colonoscopia está contraindicada. (GRC)
- La cápsula endoscópica está contraindicada en pacientes con EC y sospecha o diagnóstico establecido de estenosis (GRC)
- La enteroscopia puede ser de utilidad en el diagnóstico cuando otros métodos son negativos. (GR B)

Tipo de evidencia que soportan las recomendaciones:⁽⁶⁸⁾

A: Estudios prospectivos controlados.

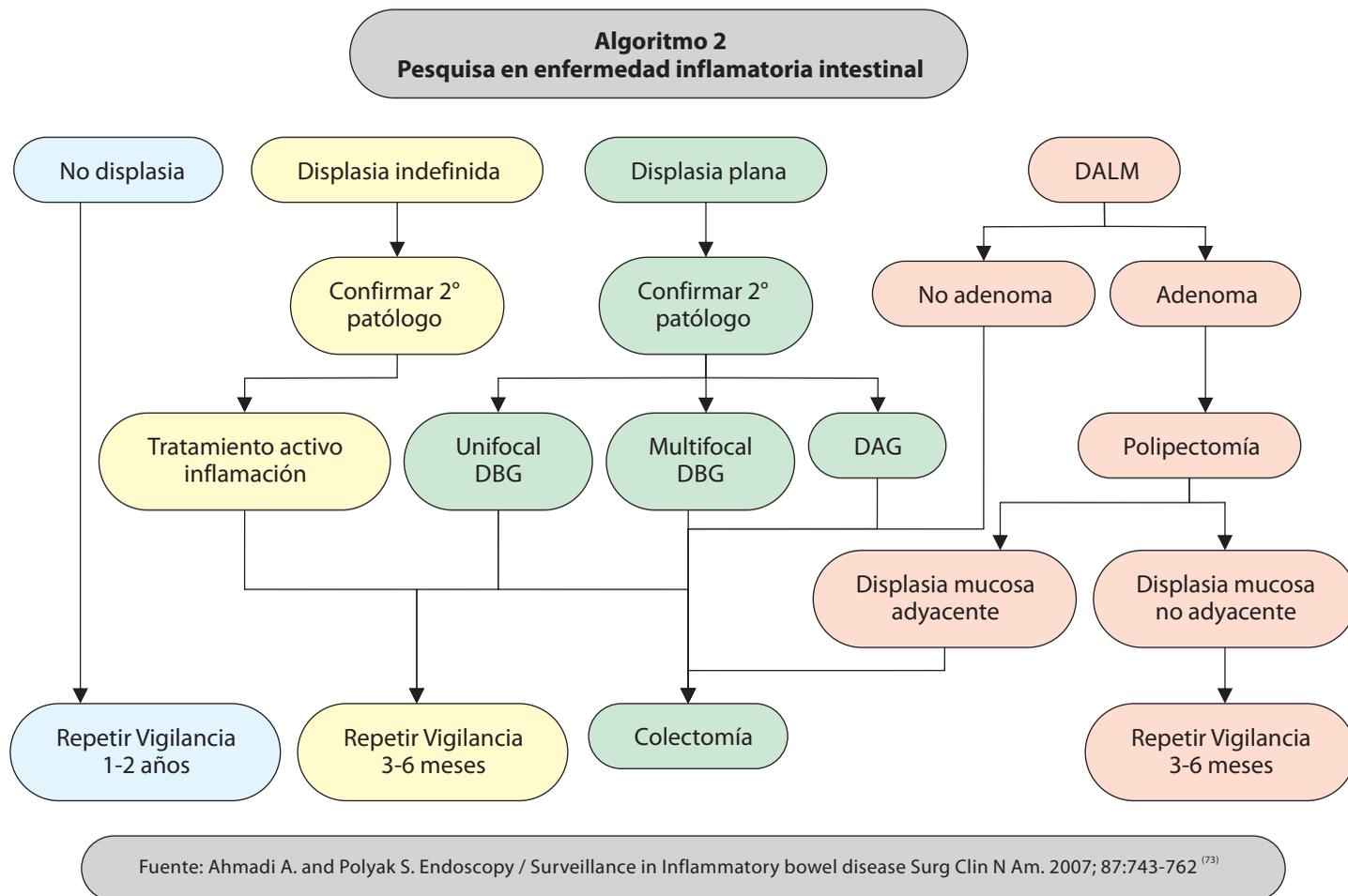
B: Estudios observacionales.

C: Opiniones de expertos.

Seguimiento endoscópico en EII

Los pacientes con EII extensa de larga evolución tienen un riesgo 6 veces mayor de desarrollar cáncer colorrectal (CCR), cuando se comparan con la población general, aunque nuevos estudios poblacionales disminuyen claramente esta cifra. El seguimiento endoscópico ha sido ampliamente aceptado para minimizar el riesgo. Guías publicadas recientemente señalan que el grado de inflamación colónica es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de displasia y CCR,⁽⁷²⁾ pero esto sigue siendo un punto controversial. La cromoendoscopia pancolónica con toma de biopsias escalonadas de áreas anormales es

la técnica óptima de pesquisa en pacientes con colitis. El manejo de la displasia depende si ésta se origina de mucosa plana o elevada, si es de bajo o alto grado o si es uni o multifocal. (Algoritmo 2)



Cuadro 12. Manejo de la displasia propuesto por diferentes Asociaciones de Gastroenterología

| | ACG | AGA | BSG | ASCRS | CCFA |
|-----------------------------|----------------------------|--|---|-----------------------------------|--|
| Alto grado displasia planas | Colectomía | Colectomía confirmada por 2° patólogo | Proctocolectomía confirmada por 2° patólogo | Proctocolectomía | Proctocolectomía confirmada por 2° patólogo |
| DALM | Colectomía | Colectomía confirmada por 2° patólogo | Proctocolectomía confirmada por 2° patólogo | Proctocolectomía | Proctocolectomía |
| Bajo grado displasia plana | Colectomía puede indicarse | Multifocal colectomía, Unifocal no acuerdo | Proctocolectomía preferida, colonoscopia cada 6 meses | Proctocolectomía si hay estenosis | Unifocal o multifocal proctocolectomía preferida |
| Indefinida para displasia | | | | | Repetir colonoscopia 3-6 meses |

ACG: American College of Gastroenterology. AGA: American Gastroenterological Association. BSG: British Society of Gastroenterology. ASCRS: American Society of Colon and rectal Surgeons . CCFA: Crohn's & Colitis Foundation of America

Puntos claves

- La presencia de una lesión plana, multifocal, es una indicación de colectomía total. (GR B)
- Una lesión displásica que no pueda removerse endoscópicamente es indicación de colectomía. (GR B)
- Las lesiones polipoides displásicas pueden ser manejadas como adenomas esporádicos y ser resecadas totalmente (en ausencia de displasia de alto grado). (GR B)
- Una estenosis en CU debe considerarse maligna hasta no demostrarse lo contrario. Si no se puede realizar una adecuada evaluación se debe indicar colectomía. (GRC)⁽⁶⁸⁾

D) Técnicas de Imagen

El diagnóstico, valoración de la extensión y actividad de la EII representa un desafío para el gastroenterólogo. Se han utilizado junto a la endoscopia, las técnicas radiológicas simples o contrastadas como el colon por enema, tránsito intestinal baritado; quedando el ultrasonido abdominal (USA) y el uso de la tomografía computarizada (TC) ante la sospecha de complicaciones.

A continuación se hace una breve descripción de la indicación, ventajas y desventajas de la utilización cada uno de estos procedimientos diagnósticos en EI.

Radiología simple abdominal

En la EC puede revelar la existencia de obstrucción intestinal incompleta con asas distendidas y niveles hidroaéreos. Así mismo puede ayudar a determinar presencia de perforaciones. En la CU contribuye a evidenciar la presencia de dilatación colónica o megacolon tóxico.⁽⁷⁴⁾

Tránsito intestinal y colon por enema

Está indicado para valorar la afectación del intestino delgado en EC y puede demostrar engrosamiento de pliegues, segmentos estenóticos con dilatación de asas proximales, fístulas, irregularidad mucosa, rigidez, separación de asas por engrosamiento, imagen de empedrado y peristalsis anormal. Es conveniente examinar el íleon terminal con compresión extrínseca. La enteroclisia con perfusión duodenal del medio de contraste parece superior y más sensible que la técnica convencional, pero técnicamente más difícil. El colon por enema se utiliza poco debido a la disponibilidad de la endoscopia. Sin embargo puede ser útil en áreas que no pueden ser abordadas por endoscopia como sucede en las estenosis. La exploración con este método está contraindicada en la CU en fase activa.⁽⁷⁴⁾

Tomografía computarizada, enterografía por TC (ETC) y resonancia magnética (RMN)

TC de abdomen y pelvis con el propósito de evaluar intestino delgado y colon requiere distensión luminal y administración de contraste EV. La exposición a la radiación es la mayor limitación. TC puede ser utilizada para diagnosticar y guiar procedimientos intervencionistas por ejemplo drenaje de abscesos (NE2).

Las técnicas enterográficas con TC o RMN se han demostrado muy superiores a los estudios baritados convencionales por aportar información fundamental de la patología transmural, extramural y de las complicaciones que condicionan un tratamiento quirúrgico (obstrucciones, fístulas, abscesos, colecciones). Constituyen los procedimientos estándar actuales para evaluar el intestino delgado en la enfermedad de Crohn. Estas técnicas han mejorado su sensibilidad al sumarse a las mismas el uso de materiales de contraste oral y yodado endovenoso.⁽⁷⁴⁾

En el 2009 Rimora, Panés y colaboradores publican un trabajo sobre la utilidad de la RMN en EC donde presentan el score MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity) que se debe calcular en cada segmento (MaRIAs) y la suma de los segmentos da el score global, según la fórmula siguiente:

$$\text{MaRIA} = 1.5 \times \text{grosor de la pared (mm)} + 0.02 \times \text{RCE} + 5 \times \text{edema} + 10 \times \text{úlceras}$$

Es decir, multiplicamos el grosor por 1.5, el incremento relativo de contraste (RCE) tras inyección de gadolinio por 0.02, si hay edema añadimos 5 puntos (si no lo hay 0), y si hay úlceras añadimos 10 puntos (si no las hay 0). Según el índice, remisión (curación mucosa) es un índice < 7, actividad > 7, actividad grave > 11.⁽¹⁸⁵⁾

La ETC permite la evaluación de cambios finos en la mucosa, características extraluminales, identificar y localizar complicaciones de la EC como son: causas de sangrado, tumores, abscesos, fístulas, estenosis, obstrucción intestinal, lesiones hepáticas o renales relacionadas. Son útiles para la valoración del engrosamiento de la pared intestinal, (que debe ser menor de 3 mm), alteraciones de la densidad de la grasa mesentérica, la presencia y tamaño de nódulos linfáticos (Figura 3 y 4). Este método es utilizado para diagnosticar, evaluar, guiar y monitorear el tratamiento de pacientes con EC (tabla 1). De acuerdo a estudios publicados la sensibilidad de la ETC fue del 82%, su especificidad 89% y la precisión fue del 85%.^(76,77)

En estudios histológicos se ha demostrado que un cambio temprano en los pacientes con EC activa es la neovascularización de la pared intestinal caracterizada por el desarrollo de nuevos capilares en la lámina propia y submucosa. La activación de la angiogénesis es la base para la visualización del aumento de la vascularización de las paredes intestinales inflamadas mediante métodos que utilizan contrastes EV. La enterografía por TC, la RM con contraste oral y EV y más recientemente el ultrasonido con contraste son marcadores sensibles para la inflamación de la pared de intestino delgado y se correlacionan con los hallazgos histológicos de la EC.

La estenosis del colon en la colitis ulcerosa debe plantear la sospecha de carcinoma colorrectal. Se pueden emplear procedimientos de imágenes tales como colon por enema doble contraste, colonografía por TC o RM (NE 5, GRD)⁽⁷⁵⁾

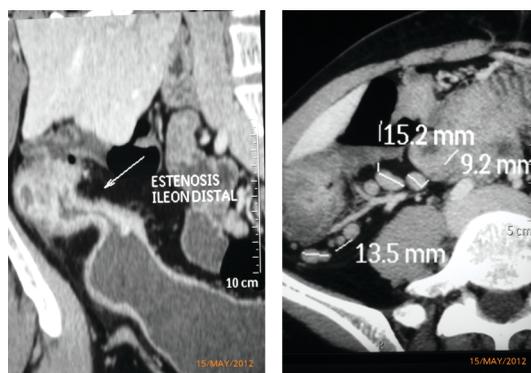


Figura 3. - Enterotomografía en paciente con enfermedad de Crohn, donde se observa disminución de la luz del íleon distal, con engrosamiento de la pared y dilatación proximal compatible con obstrucción.

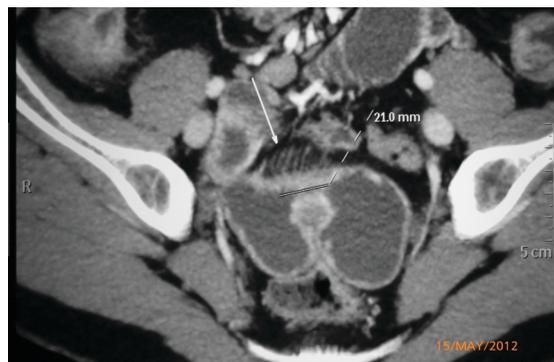


Figura 4.- Enterotomografía donde se observa en asas ileales distales modificaciones focales de engrosamiento con áreas estenóticas y borramiento de la grasa adyacente. La flecha señala el "signo del peine", expresión de la tortuosidad de vasa recta en el asa afectada.

Tabla 1. Índice de actividad de enfermedad de Crohn en TC ⁽⁷⁸⁾

- GRADO 0
 - o Ausencia de lesión
- GRADO BAJO (1)
 - o Realce mucoso
- GRADO INTERMEDIO (2)
 - o Realce mucoso y grosor de pared aumentado
- GRADO ALTO (3)
 - o Anormalidades mayores de la mucosa, engrosamiento de la pared y afectación extraintestinal

Enterocolonografía por Resonancia Magnética (ERMN)

Puede utilizarse en lugar del tránsito intestinal empleando un contraste que cause una adecuada distensión intestinal como el polietilenglicol combinado con glucagón.

En estudio realizado para comparar ETC y ERMN, se concluyó que ambos métodos tienen una exactitud diagnóstica en localización de la enfermedad, engrosamiento y realce de la pared, estenosis, detección de ganglios linfáticos y alteración de la grasa perivisceral. Sin embargo, la ERMN fue superior a la ETC para detectar fístulas enteroentéricas y realce en pared ileal. La ETC a su vez superó a la ERMN para evaluar enfermedad localizada en recto.⁽⁷⁹⁾ Debe ser el procedimiento inicial para el diagnóstico de fístulas perianales porque es precisa y no invasiva, con una precisión diagnóstica que varía entre el 70 y 100%.

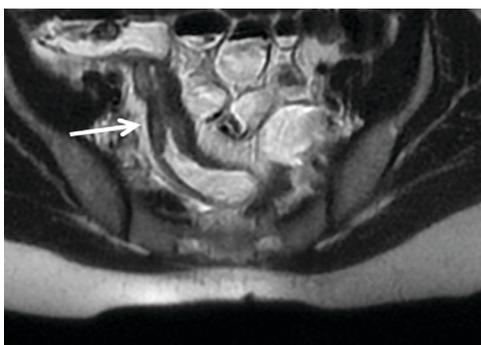


Figura 5.- Enterografía por resonancia magnética. Paciente de 29 años, mujer, con enfermedad de Crohn. Engrosamiento mural. En corte Coronal de íleon terminal con pared de más de 3 mm de grosor (flechas), engrosada con respecto las asas adyacentes de intestino delgado, incluso con la pared del colon.

La enteroclisis o enterocolonografía por RMN o TC tienen la mayor precisión diagnóstica para evaluar el compromiso intestinal y lesiones penetrantes en la EC. (NE 1b,GR B)

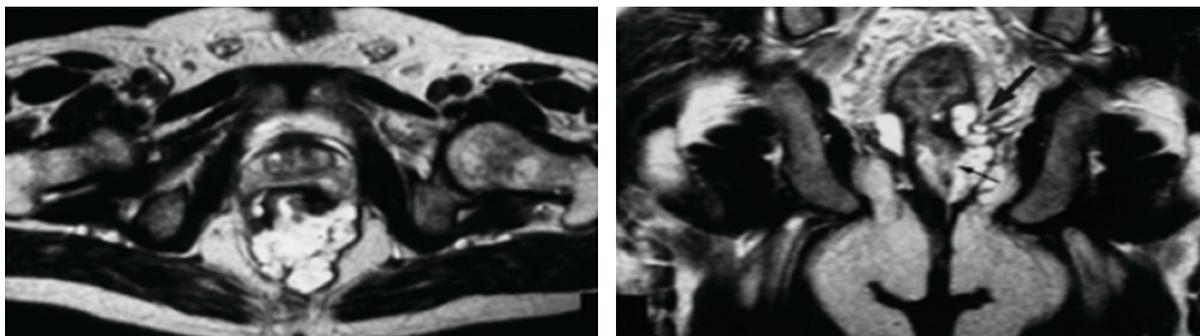


Figura 6.- Enterografía por RMN en paciente con enfermedad de Crohn fistulizante (flechas).

Ecografía Abdominal

Actualmente resulta interesante la realización del ultrasonido en los pacientes con EII por varios motivos: su bajo costo, excelente perfil de seguridad y la posibilidad de explorar a pacientes embarazadas. Los nuevos equipos de ultrasonido permiten una alta resolución con una mayor profundidad de penetración, visualización con detalle de la pared intestinal y las estructuras mesentéricas adyacentes. La enfermedad de Crohn es más abordable al estudio ecográfico que la colitis ulcerosa, cuya afectación se limita al colon y raramente es transmural.

Los hallazgos ecográficos fundamentales son el engrosamiento de la pared intestinal y la pérdida de estratificación en capas. En un segmento engrosado, la pérdida de estratificación mural se asocia a inflamación, mientras que la estratificación conservada sugiere fibrosis. La introducción de nuevos medios de contraste ha favorecido el desarrollo de la ecografía con contraste endovenoso (ecografía de alta resolución) que proporciona en tiempo real una valoración precisa de la microvascularización de la pared intestinal y de los tejidos perientéricos después de la administración EV del contraste, por lo que se ha establecido como una técnica alternativa en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EC, siendo tan precisa como la RM y la TC para la detección de la extensión mural y extramural de la enfermedad. Además el doppler color permite valorar la vascularización, el flujo en la arteria y vena mesentérica superior e inferior y la neovascularización de las asas patológicas. En un metaanálisis publicado en Radiology en el 2005, la sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico inicial de EC se sitúa entre un 75% a un 94%, mientras que la especificidad varía del 67-100% dependiendo del valor de corte que define el engrosamiento mural. La sensibilidad para detectar afectación es mayor para el íleon, disminuyendo para el colon izquierdo, transversal y yeyuno progresivamente.^(76,77)

La ecografía también puede detectar complicaciones como fístulas, abscesos y puede utilizarse para guiar el drenaje percutáneo de estos últimos. En pacientes sometidos a resección ileal la ecografía con contraste permite la detección de la recurrencia anastomótica y la valoración de su gravedad.^(76,77) La ecografía es útil en el seguimiento de la actividad de la enfermedad y la extensión, como del éxito del tratamiento (NE3, GRC)⁽⁷⁵⁾

La Ecografía Transperineal

Varios estudios han demostrado que éste método puede ser comparable a RM pélvica y ultrasonido endoscópico transrectal y puede proporcionar una evaluación precisa de la anatomía perianal con una sensibilidad de más del 85%. Esto puede ser particularmente útil en pacientes con estenosis anal significativa que impide el paso de una sonda del USE o bobina endoanal para RM.⁽⁷⁶⁾

E) Anatomía Patológica: la biopsia no siempre es diagnóstica en EII, pero existen datos que nos apoyan en su orientación.

Cuadro 13. Hallazgos histológicos

1) Colitis ulcerosa

- Distorsión arquitectural.
- Atrofia.
- Disminución de células caliciformes.
- Infiltrado inflamatorio mixto.
- Criptitis y abscesos de criptas.
- Proliferación vascular.
- Colecciones de histiocitos alrededor de criptas rotas.
- Metaplasia de células de Paneth.
- Hiperplasia de células endocrinas.
- Metaplasia de glándulas pilóricas.
- Metaplasia escamosa.
- Fibrosis en la lámina propia.

2) Enfermedad de Crohn

- Inflamación transmural.
- Ulceración focal o segmentaria.
- Fisuras y fístulas.
- Colecciones de linfocitos en todas las capas.
- Engrosamiento de submucosa.
- Linfangiectasias.
- Inflamación perivascular.
- Fibrosis.
- Hiperplasia neuronal.
- Granulomas. (50%)

Displasia en CU. Debe clasificarse el grado de displasia en la EII:

Displasia de bajo grado

- Seudoestratificación limitada a la mitad inferior del epitelio.

Displasia de alto grado

- Seudoestratificación hasta el borde luminal.
- Anaplasia nuclear.
- Complejidad glandular.

El número ideal de biopsias para el seguimiento de la CU es de al menos 33, con toma de muestras de lesiones visibles. La correlación interobservador en el diagnóstico de displasia en CU es aceptable. Se requiere de la evaluación de al menos dos patólogos.

Categorías de hallazgos que ayudan al diagnóstico diferencial entre CU y EC⁽⁸⁰⁾

- Distribución anatómica de los hallazgos.
- Características histopatológicas de la inflamación.
- Distribución histopatológica de la inflamación.

Colitis indeterminada: término descriptivo que no debe indicar una entidad distintiva separada. Se refiere a aquellos casos en donde no es posible lograr un diagnóstico preciso entre colitis ulcerosa idiopática y enfermedad de Crohn. Se observa entre un 5 a 15 % de todos los casos de EII.⁽⁸¹⁾

Razones comunes para hacer un diagnóstico de colitis indeterminada:

1. Colitis fulminante (fisuras, inflamación transmural, sin lesión rectal en CU).
2. Diagnóstico no concluyente endoscópico, radiológico, patológico.
3. Características superpuestas de ambas enfermedades.
4. Variaciones interobservador en el análisis de las biopsias.
5. Desconocimiento de las variantes inusuales de CU y EC.
 - CU con: recto indemne, fisuras superficiales, granulomas, compromiso de colon derecho en colitis de colon izquierdo, compromiso apendicular, "backwash ileitis", farmacoterapia prolongada.
 - Crohn con: compromiso mucoso difuso.
6. No utilizar criterios estrictos para Crohn
 - Inflamación transmural, granulomas, ulceraciones profundas, compromiso ileal, enfermedad segmentaria.
7. Presencia de enfermedad secundaria
 - Colitis pseudomembranosa, colitis infecciosa, colitis isquémica.
 - Alta incidencia de "pouchitis".
 - En su evolución a largo plazo toman el curso definitivo hacia una u otra enfermedad.⁽⁸⁰⁾

F) Diagnóstico diferencial

Los síntomas de la EII y varias de sus lesiones morfológicas son muy inespecíficas, por lo cual el diagnóstico diferencial resulta muy amplio (cuadro 14).⁽⁸⁰⁾ Éste debe ser fundamentado en base a la historia clínica y las exploraciones esenciales para la acertada toma de decisiones como la endoscopia, histopatología e inmunohistoquímica, pruebas inmunológicas y estudios imagenológicos. El complejo sintomático de la EII que incluye dolor abdominal y alteraciones del hábito intestinal es compartido por el síndrome de intestino irritable, a pesar de tratarse de dos patologías con etiología e impacto totalmente distintos y por ende con diferente abordaje terapéutico, y que puede sobreponerse en un porcentaje de pacientes con EII.⁽⁸⁰⁾

Patologías a descartar en los casos sospechosos de enfermedad inflamatoria intestinal.

| Cuadro 14. Diagnóstico diferencial de las enfermedades inflamatorias intestinales | | |
|--|---|---|
| Ileitis | Colitis | Proctitis |
| EC Isquemia AINES Yersinia Tuberculosis Linfoma Enfermedad de Behçet | EC vs CU Bacterianas Parasitarias Virales AINES Isquemia Actínica | EC vs CU Actínica Herpes Neisseria Clamidia Linfogranuloma |

Otro aspecto importante es que el 20% de las crisis iniciales de EII se asocian a coprocultivo positivo, lo que ha dado peso a la teoría que las infecciones pueden actuar como un antígeno disparador de una EII latente. En ese sentido es conocido que existen infecciones con la capacidad de mimetizar la histología y los hallazgos endoscópicos de las EII. (Cuadro 15)⁽⁸⁰⁾

Cuadro 15. Patologías Infecciosas que frecuentemente mimetizan EII

| | |
|--|---|
| Salmonellosis Shigellosis Campilobacteriosis Tuberculosis (TB) Escherichia coli 0157:H7 Yersiniosis Clostridium difficile Amibiasis | Gonorrea Klebsiella Clamidiosis Sífilis Schistosomiasis Herpes simple Citomegalovirus Algunos Hongos |
|--|---|

Se recomiendan pruebas microbiológicas para la diarrea infecciosa incluyendo la toxina de Clostridium difficile [NE 2, GR B]. y pruebas adicionales de heces para los pacientes que han viajado al extranjero ⁽⁸¹⁾ (NE 5, GR D)

Existen aspectos puntuales que permiten reconocer y diferenciar los distintos tipos de colitis. El cuadro 16 cita los aspectos endoscópicos e histopatológicos más relevantes. ^(80,81)

| Cuadro 16 | Características Endoscópicas | Características Histopatológicas |
|---------------------|--|---|
| Colitis Infecciosa | Mucosa eritematosa con erosiones cubierta de exudado mucoide y úlceras. Localización segmentaria con predilección de acuerdo al agente. | Microabscesos crípticos con distribución focal. Infiltración neutrófilos en lámina propia. Puede detectarse agente causal Ej. Entamoeba, hongos etc. |
| Colitis Isquémica | Tiende a ser segmentaria. Avascularidad, eritema, friabilidad, granularidad, úlceras longitudinales, serpiginosas confluentes y hemorragia submucosa. Isquemia crónica: úlceras con granulación y pseudopólipos. | Criptas atróficas, lámina propia hialinizada, macrófagos cargados (Fe) y fibrosis submucosal. |
| Colitis por AINES | Erosiones y pseudotumores. Las úlceras suelen ser planas y las estenosis tipo diafragma, más comúnmente en colon derecho. | Frecuentemente son indistinguibles de las colitis isquémicas. |
| Colitis Actínica | Friabilidad, eritema, telangiectasias submucosas. | Meganucleosis epitelial, proliferación fibroblástica, ausencia de actividad mitótica. En su forma crónica: telangiectasias, trombos plaquetarios, estrechamiento arteriolar, fibrosis de lámina propia y distorsión de criptas. |
| Colitis Colágena | Apariencia endoscópica normal. | Membrana basal engrosada por banda colágena (espesor > 10µ y trazo irregular del borde inferior con atrapamiento. Células inflamatorias. Linfocitosis leve a moderada Cd8+. |
| Colitis Linfocítica | Apariencia endoscópica normal. | Linfocitosis intraepitelial (> 20 linfocitos x 100 células del epitelio superficial). |

8. COMPLICACIONES INTESTINALES

8.1) EN LA COLITIS ULCEROSA

La colitis aguda grave, antes conocida como colitis fulminante, implica progresión de la inflamación más allá de la mucosa y se asocia con síntomas sistémicos. Además de los síntomas típicos el paciente se presenta con anorexia, pérdida de peso, fiebre, alteración del sensorio y deshidratación. Al examen físico frecuentemente se encuentra un paciente con afectación del estado general, hipotensión ortostática, hipertermia, taquicardia, palidez, mucosas secas, abdomen doloroso con disminución de ruidos hidroaéreos. Los hallazgos de laboratorio son anemia, leucocitosis ($> 20.000/mm^3$), VSG > 40 mm/h, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocalcemia y alcalosis metabólica. En la radiología simple de abdomen se ve edema de la pared del colon con signo de la huella y en algunos casos neumatosis coli. La dilatación colónica significativa usualmente está ausente, tratándose de un megacolon tóxico cuando se presenta.

Megacolon tóxico

Es una complicación que puede ser letal, resultado de la extensión de la inflamación de la mucosa a la capa muscular con destrucción de las células ganglionares, ocasionando la dilatación del colon en forma segmentaria o total. La incidencia era del 1 al 5% hace 2 décadas y ha disminuido por el diagnóstico más temprano y el mejor manejo de la colitis grave. Clínicamente se presenta como la colitis fulminante añadiéndose distensión abdominal y timpanismo. Los factores asociados con el aumento de riesgo de megacolon tóxico incluyen: interrupción prematura del tratamiento para EII, ingesta de medicamentos precipitantes (AINES, antidiarreicos, antiespasmódicos) e infecciones entéricas concomitantes (*C. difficile*, *citomegalovirus*). Procedimientos como colon por enema y colonoscopia deben ser evitados. La radiografía de abdomen simple supina y de pie es una prueba diagnóstica importante, observando el colon transversal dilatado (> 6 cm) o más de 9 cm en ciego, con pérdida de la haustras normales. Cuando la dilatación es de 12 a 15 cm el riesgo de perforación es inminente.

Hemorragia

La hemorragia masiva ocurre en el 3% de las colitis ulcerosas extensas. Usualmente el sangrado es difuso y rara vez es causado por un vaso o úlcera únicos.

Perforación aguda

Se presenta en el 3% de las colitis ulcerosas graves. La perforación aguda suele presentarse con dolor abdominal intenso, mal estado general, sudoración, fiebre, y, en ocasiones, con signos evidentes de peritonitis.

Cáncer

Se puede presentar en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución (más de 10 años) y sobre todo en aquellos con enfermedad extensa (pancolitis). El riesgo aumenta en relación con la duración de la

enfermedad, el inicio en edad temprana, una historia familiar de cáncer colorectal esporádico y colangitis esclerosante primaria. Se debe sospechar la presencia de cáncer en caso de estenosis. El riesgo global de cáncer colorectal en pacientes con CU es de 3,7% y aumenta a 5,4% en pancolitis. El riesgo es de 2% a los 10 años, 8% a los 20 años y 18% a los 30 años.⁽¹⁷⁶⁾

Después de 10 años de pancolitis, se ha reportado un riesgo en el rango de de 0.5-1% por año.^(177,178,179)

Un estudio reciente en Holanda, encontró que un 20% del cáncer en CU se detectaron antes de los 8 años del diagnóstico de la enfermedad.⁽¹⁸⁰⁾ Los pacientes proctitis o proctosigmoiditis no parecieran tener un riesgo de cáncer incrementado.

8.2) EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Obstrucción intestinal

El 25% de las cirugías en los pacientes con EC son ocasionadas por obstrucción intestinal,⁽⁸²⁾ siendo el resultado de la estenosis por inflamación y fibrosis del intestino. La localización más frecuente de la obstrucción en íleon terminal. La mayoría de los pacientes se presentan con episodios recurrentes de obstrucción parcial que clínicamente se manifiesta como dolor abdominal grave tipo cólico, borborigmos, distensión abdominal, náuseas, vómitos y constipación. Algunos pacientes pueden debutar con este tipo de presentación.

Abscesos

Los pacientes con EC penetrante o fistulizante se presentan frecuentemente con abscesos intraabdominales y/o perirrectales. A diferencia de las perforaciones agudas que se presentan con aire libre en cavidad, estos pacientes desarrollan abscesos libres de pared como resultado de la infección de los trayectos transmurales. Alrededor del 25% de los pacientes con EC presentan abscesos intraabdominales en algún momento de la evolución de la enfermedad. Se debe sospechar en pacientes con dolor abdominal con sensibilidad a la palpación, fiebre, apariencia tóxica y leucocitosis. En caso de abscesos perianales hay dolor anal grave con eritema e induración. Usualmente el diagnóstico se hace por tomografía o resonancia magnética.

Hemorragia masiva

Es menos común que en CU. El sangrado masivo en EC se ve más frecuentemente en compromiso ileal que en colitis.

Megacolon tóxico

Relativamente raro, es más común en CU. El diagnóstico se hace por la clínica y radiología de abdomen.

Cáncer

Hay un riesgo de malignidad en pacientes con EC similar a la CU, cuando el colon está involucrado.

9. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Las manifestaciones extraintestinales (MEI) están presentes en 20% a 40% de los pacientes con EII lo cual tiene un impacto relevante en la morbilidad e incluso en la mortalidad de los pacientes.⁽⁸³⁾ Puede afectar cualquier órgano, sin embargo, los más frecuentemente comprometidos son articulaciones, ojos, piel y árbol biliar.

Se ha encontrado que las artralgias, los tromboembolismos venosos, y la enfermedad hepatobiliar son más frecuentes en CU. El eritema nodoso y artritis periférica en EC.⁽⁸⁴⁾

Respecto a la fisiopatología de las manifestaciones extraintestinales existen evidencias de factores genéticos e inmunológicos comprometidos, pero también de complicaciones directamente predisuestas por la enfermedad inflamatoria. En este sentido se pueden mencionar las alteraciones nutricionales, anemia, colelitiasis, nefrolitiasis, estados de hipercoagulabilidad y compromiso extradigestivo por fístulas hacia otros órganos.

En la enfermedad de Crohn la comorbilidad extraintestinal es más frecuente en pacientes con HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5; y el gen NOD2/CARD15 en la enfermedad de Crohn no sólo se asocia con afectación ileal sino con la presencia de sacroileitis y actividad fibroestenósante.

En la colitis ulcerosa los genotipos HLA-DRB1*0103, HLA-B27 y HLA-B58 están relacionados con manifestaciones articulares, cutáneas y oculares.

En ocasiones, las manifestaciones extra-intestinales pueden ser más debilitantes que la enfermedad intestinal, pudiendo verse afectados casi todos los órganos, incluyendo, sistema músculo- esquelético, piel, ojos, sistema hepatobiliar, pulmones, riñones, sistema cardiovascular y sistema inmunológico.

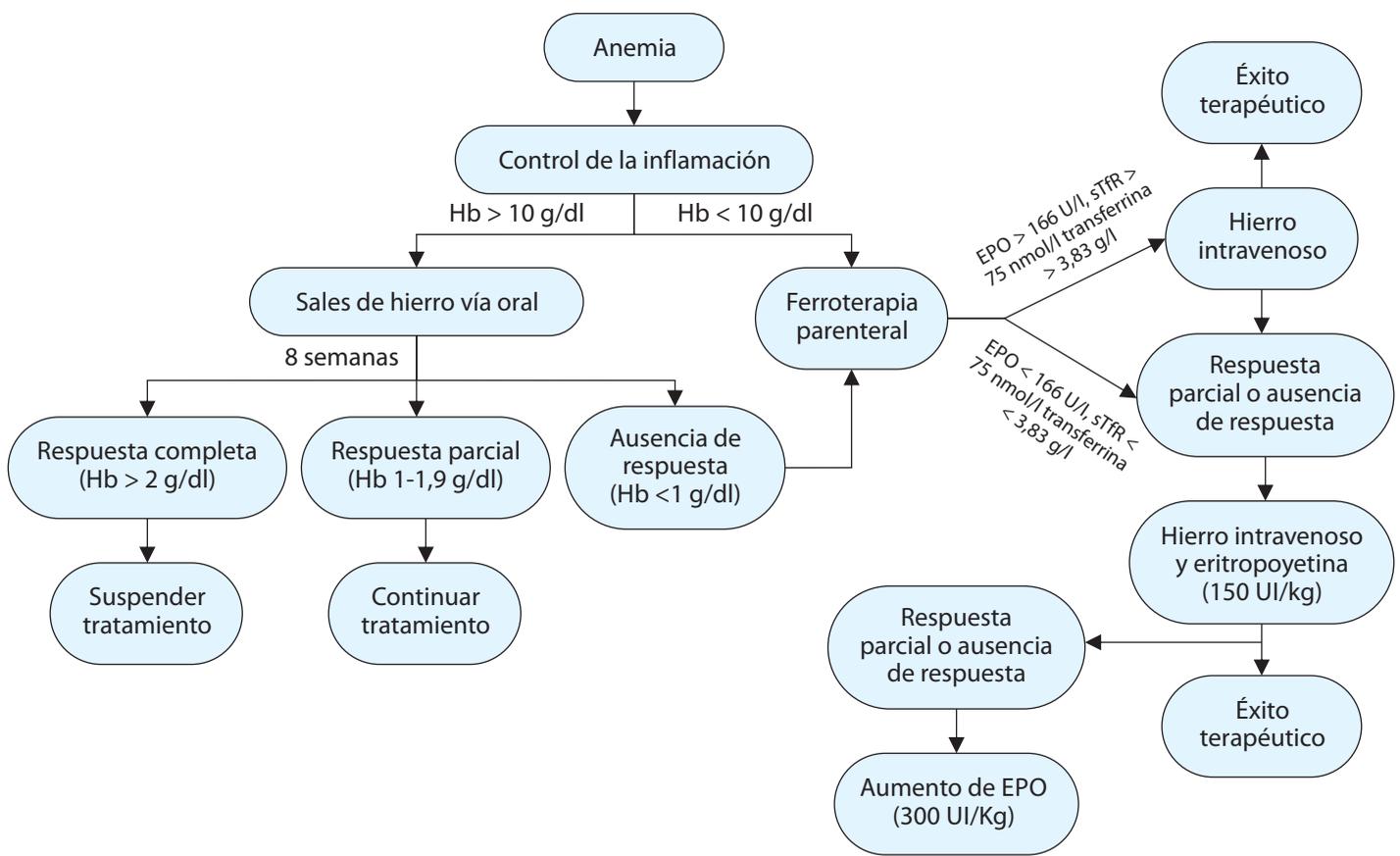
ANEMIA

La anemia es la complicación sistémica más común de la EII, explicada por múltiples causas (tabla 2). Para su manejo se requiere el conocimiento de la actividad inflamatoria intestinal, corregir la deficiencia de nutrientes especialmente hierro y un soporte nutricional adecuado.

La presencia y gravedad de la anemia se correlaciona con la actividad de la enfermedad y es un marcador de inflamación. Está asociada con una reducida calidad de vida y una incrementada probabilidad de hospitalización. La prevalencia promedio de anemia en EII es de un 17%, llegando a ser tan alta como un 68% en pacientes hospitalizados.

| Tabla 2. Causas de anemia en la EII. | |
|--------------------------------------|---|
| Frecuentes | Anemia ferropénica Anemia de la enfermedad crónica |
| Ocasionales | Anemia por déficit de vitamina B12 Anemia por déficit de folatos Anemia por fármacos: 5-ASA, tiopurinas |
| Raras | Anemia hemolítica Síndrome mielodisplásico Anemia aplásica Déficit de glucosa-6-fostato-deshidrogenasa |

A continuación se muestra un (algoritmo 3) práctico sobre el tratamiento de la anemia en el paciente con EII, dependiendo si el valor de la Hb es > o < de 10 gr/dl.



Algoritmo 3. Tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Hb: hemoglobina; EPO: eritropoyetina; sTfR: receptor soluble de transferrina).

Puntos claves

- El tratamiento óptimo de la anemia incluye el control de la inflamación, suplir el déficit de nutrientes y una nutrición adecuada.
- La anemia es común en pacientes con EII y es la manifestación extraintestinal más común. La deficiencia de hierro y la anemia de la enfermedad crónica son las principales causas.
- El tratamiento debería ayudar a normalizar la Hb y recuperar los depósitos de hierro, vitamina B 12 y folatos para prevenir recurrencia rápida.
- Después del tratamiento, la recurrencia de la anemia y el déficit de hierro es un riesgo para los pacientes. Ellos deben ser monitoreados y retratados cuando sea necesario.
- La administración de hierro oral, cuando la Hb es > de 10 mg/dl, es segura y efectiva. No obstante, éste es pobremente tolerado y los pacientes pueden no adherirse a la prescripción. La dosis de hierro oral usada debería ser equivalente a 100 mg de hierro elemental por día, límite que puede ser absorbido y es mejor tolerado que altas dosis.
- Nuevas preparaciones de hierro endovenoso son seguras, eficaces y bien toleradas. La terapia endovenosa es preferida para pacientes con anemia grave y aquellos con inflamación activa sintomática, así como pacientes que son refractarios a la terapia oral.
- Vitamina B 12 usualmente necesita ser recuperada por administración intramuscular, a menos que la causa del déficit sea dietético.
- Los Folatos usualmente son recuperados por suplementación oral.

OSTEOARTICULARES

El grupo de estudio ASAS (**Assessment of SpondyloArthritis International Society**), define como **artropatía enteropática al conjunto de manifestaciones articulares en pacientes quienes padecen de EII, éstas a su vez pertenecen al grupo de enfermedades reumáticas denominadas ESPONDILOARTRITIS**, en las cuales se engloban: Espondilitis Anquilosante, Espondiloartritis indiferenciada, Artritis Psoriásica, Artritis Reactiva y Artritis o Artropatía Enteropática.⁽⁸⁵⁾

Las espondiloartritis comparten características clínicas, radiológicas y genéticas comunes, por eso el Colegio Americano de Reumatología (ACR), las separó en el año 1963 del resto de las enfermedades inmunorreumatológicas y en especial de la Artritis Reumatoide, ya que el Factor Reumatoide (FR) está por lo general ausente.

Artropatía Axial

Incluye la sacroileítis y la espondilitis anquilosante. Afecta al 3-10% de los pacientes con EII siendo

levemente más frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn y en hombres que en mujeres (2:1).⁽⁸⁶⁾

Se presenta con dolor lumbar asociado a rigidez matinal o posterior al reposo. El examen físico revela flexión de columna y expansión torácica limitada. El cuadro puede evolucionar hasta una rigidez total de la columna con limitación para flexo-extensión y rotación de la columna, y en la radiología imagen en caña de bambú.

Sacroileitis asintomática o silenciosa: evoluciona sin manifestar ningún tipo de síntomas hasta que el paciente observa cierta limitación al subir/bajar escalones, superficies empinadas o al subir/bajar de un automóvil. Por radiología puede observarse una sacroileítis grado III-IV, en donde se incluyen disminución del espacio articular, erosiones sacro ilíacas bilaterales hasta la fusión de las sacroilíacas. Es la forma más preocupante, porque dicha enfermedad avanza sin reflejar en los primeros años ningún tipo de síntomas, ya que los cambios observados por radiología convencional se observan después de 4 años.

Artritis periférica: prevalencia del 10-20%, seronegativas y no deformantes. Frecuente en enfermedad inflamatoria colónica.

Artritis periférica tipo 1: pauciarticular, afecta menos de 5 grandes articulaciones, no es simétrica, inicio agudo, autolimitada, con crisis de 10 semanas. Se recupera con el reposo más el tratamiento de la EII. Aparece con el brote de la enfermedad.

Artritis periférica tipo 2: más grave que la tipo 1. Se presenta como artritis simétrica que compromete pequeñas articulaciones (metacarpofalángicas y metatarsfalángicas). Su duración es más prolongada, aproximadamente 3 años. No se relaciona con la actividad de la EII. Se ha asociado con uveítis, no así con otra manifestación extraintestinal. Se vincula con la presencia de HLA B44 y MICA (*MHC class I chain-like gene A*)⁽⁸⁷⁾

Tratamiento: La mesalazina tiene eficacia limitada y parece no ser superior a sulfasalazina pero esta tiene mayor efectos colaterales. La terapia biológica ha sido utilizada con buenos resultados en el tratamiento de casos refractarios al manejo habitual. El Etanercept también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las pelviespondilopatías.

Terapia convencional

En las artropatías enteropáticas no existen Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARME) como en la artritis reumatoide, ya que las drogas citostáticas o inmunosupresores convencionales no disminuyen la progresión de la enfermedad, no sirven para alcanzar la remisión y mucho menos limitar las secuelas.

Esteroides: su uso está limitado a la vía intraarticular cuando se desea tratar entesitis o la artritis monoarticular. En cambio, no son de utilidad en la artropatía axial.

Los AINES inhibidores selectivos de la Cox-2 producen menos daño intestinal y son tan eficaces como los AINES inespecíficos, por lo que pueden ser una alternativa válida, siendo actualmente considerados como Drogas Controladoras de la Enfermedad (DC-ART).

Terapias biológicas

En el caso de las EII se utilizan los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF alfa), siendo el infliximab y el adalimumab los que están avalados por la FDA y el Instituto Nacional de Higiene (INH). Son eficaces tanto para la terapia de manifestaciones intestinales como extraintestinales. A pesar que la tasa de remisión es muy alta se recomienda no retirar el producto cuando ésta se alcance, ya que el riesgo de reaparición (brote) de la enfermedad es también elevado.⁽⁸⁸⁾

Puntos claves

- En paciente con EII se recomienda solicitar al menos un biomarcador, el cual sería el HLA B27.
- En paciente con EII se recomienda solicitar al menos un estudio de radiología (Rx) convencional el cual sería, Rx de sacroiliacas con proyección oblicua y de Ferguson.
- Los inmunosupresores y los esteroides por si solos no controlan la enfermedad reumática.
- Si el paciente con EII y artropatía enteropática alcanza la remisión con el uso de las terapias biológicas, éstas no se deben suspender por el alto porcentaje de recaídas.

DERMATOLÓGICAS

La afectación cutánea es una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en EII. Pueden preceder a los síntomas gastrointestinales y servir como orientación para conducir a un diagnóstico precoz de la patología,^(89,90,91) presentándose como eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, lesiones metastásicas, procesos reactivos a la inflamación intestinal, complicaciones propias de la enfermedad y como efectos secundarios de los tratamientos usados.^(89,90)

Clasificación de las manifestaciones cutáneas en EII de acuerdo a la patogénesis.

1.- Manifestaciones cutáneas específicas o granulomatosas con las mismas características histológicas que la EII subyacente

Manifestaciones cutáneas o metastásicas: complicación poco frecuente, definida como lesiones cutáneas granulomatosas con la misma histología de la enfermedad inflamatoria. Son más frecuentes en mujeres adultas con EC, expresándose en forma de nódulos subcutáneos o úlceras que no cicatrizan en extremidades inferiores, siendo raro en genitales bajo la forma de pseudocondilomas que imitan verrugas genitales.^(89,90,91)

Las manifestaciones cutáneas en EC se pueden dividir en 2 formas clínicas:

1. Forma genital: (56%) más frecuente en niños, se presenta con edema, eritema, fisuras o úlceras en labios, escroto o pene.
2. Forma no genital: (44%) afecta las extremidades inferiores, siguiendo en orden de frecuencia el abdomen, el tronco y las extremidades superiores.

Para estas formas cutáneas metastásicas se han propuesto diversas modalidades terapéuticas. Entre otras mencionaremos, los esteroides tópicos, intralesionales o sistémicos, la sulfasalazina, el metronidazol, la azatioprina, el metrotexate y las nuevas terapias biológicas con anticuerpos anti TNF.⁽⁹¹⁾

Manifestaciones perianales en EC

Ocurren en el 50% de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad. Pueden presentarse como eritema, úlceras, abscesos, fisuras y fístulas con localización perianal. Estas dos últimas son más frecuentes en EC que en CU. Las fístulas se manifiestan como una complicación secundaria de fisuras anales, siendo estas últimas muy dolorosas, pudiendo ser internas o enterocutáneas, y al ulcerarse destruir el esfínter anal.

El tratamiento recomendado es la aplicación tópica de nitroglicerina. Las inyecciones con toxina botulínica en el área afectada pueden resultar beneficiosas. En los casos de poca respuesta terapéutica pueden utilizarse los antagonistas de canales de calcio como el diltiazem. En algunos casos puede ser necesario realizar tratamiento combinado médico-quirúrgico con esfinterotomía interna.⁽⁹¹⁾

Manifestaciones orofaciales

Pueden presentarse previo a la aparición de los síntomas típicos de la EII desde meses hasta años. Su presentación y gravedad no siempre está relacionada con la actividad de la enfermedad intestinal. Ocurren entre el 5-20% de los pacientes con EC.

Se manifiestan como: estomatitis aftosa, pioestomatitis vegetante, ulceración, nódulos en mucosas, encías y fisuras en labios.

La estomatitis aftosa o úlcera se relaciona con actividad de la EII. Se observa en mucosa bucal y labios y es más frecuente en EC (10%) que en CU (4%). Las úlceras aftosas menores son pequeñas, superficiales, de forma redondeada u ovalada y pueden ser dolorosas. El tratamiento es sintomático: anestésicos tópicos, esteroides tópicos y sistémicos en casos graves o refractarios.^(90,91)

2.- Manifestación cutánea reactiva de la EII con mecanismos inmunológicos activados por antígenos comunes compartidos por las bacterias del intestino y la piel.

Eritema nodoso: es la manifestación cutánea más frecuente en la EII. Afecta alrededor del 3-10% en CU y del 4-15% en EC. Posee mayor prevalencia en mujeres (1,9%) que en hombres (0,7%) y se asocia con frecuencia a síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, artralgias o artritis.

Las lesiones típicas se presentan como nódulos dolorosos, eritematosos, calientes, fluctuantes, palpables, de 1-5 cm de diámetro, en superficies extensoras de las extremidades, más frecuente en cara anterior de extremidades inferiores (zona pretibial). Pueden estar presentes en múltiples ubicaciones y con una recurrencia del 20%. Se relacionan con actividad de la enfermedad. El tratamiento va dirigido a la EII subyacente.^(90,91,92)

Pioderma gangrenoso (PG): representa la segunda manifestación cutánea más frecuente (1-3%) y la más grave y debilitante. Es más común en CU (5-12%) que en EC (1-2%). Presenta una mayor prevalencia en el sexo femenino.

Se describen como úlceras necróticas que contiene material purulento, que se inician como pústulas no infecciosas o nódulos que aumentan de tamaño y se convierten en úlceras dolorosas profundas que se extienden a los bordes de la herida, o como úlceras circunscritas bien delimitadas, únicas o múltiples, uni o bilaterales y pueden variar en tamaño desde pocos centímetros hasta afectar toda una extremidad completa.^(91,92,93)

El PG puede ocurrir en 3 formas:

1. Forma pustular (múltiples pústulas dolorosas).
2. Forma de ampollas que se transforman rápidamente en erosiones y úlceras necróticas dolorosas.
3. Forma vegetante como una úlcera superficial demarcada, que poco a poco se transforma en una lesión exofítica.

Generalmente se localiza en superficies extensoras de las piernas, pero pueden aparecer en cualquier lugar de la piel, como en la pared abdominal, incluso adyacentes a estomas postquirúrgicos. En estos casos se ha propuesto el mecanismo de una respuesta fisiológica exagerada a lesiones o traumatismos en piel, pudiendo ocurrir hasta en un 30% de los casos posterior a traumas cutáneos.^(92,93)

El PG tiene una evolución más prolongada que el eritema nodoso y un 35% de los pacientes experimentan recaídas periódicas.

El diagnóstico suele ser clínico, pero puede ser necesario realizar biopsia para la confirmación. Es controversial la relación de las lesiones de PG con actividad de la EII, ya que, y no siempre, el PG responde al tratamiento de la EII subyacente, por el contrario, la mayoría requerirá tratamientos combinados y más agresivos.

El tratamiento de PG incluye cuidado de las heridas, inhibidores tópicos de la calcineurina como el tacrolimus, esteroides sistémicos, antibióticos y el tratamiento dirigido a la EII.⁽⁹³⁾

Piodermatitis vegetante, pioestomatitis vegetante

La piodermatitis vegetante (PDV): es una manifestación cutánea rara de la EII y a menudo considerada como una forma clínica de PG. Se presenta principalmente en las zonas de pliegues de la piel, como axilas, zona inguinal, pero también en tronco y extremidades. Se caracteriza por pústulas que rápidamente se rompen formando erosiones hemorrágicas, con el desarrollo de placas vegetantes grandes, elevadas, bien delimitadas con pústulas alrededor.

Pioestomatitis vegetante (PSV): son lesiones raras de la mucosa oral, que se consideran el equivalente oral al PDV. Es bastante específica de la EII, más frecuente en CU. Predomina en el sexo masculino con una

relación 2:1. Se caracteriza por lesiones eritematosas, gruesas, hiperplásicas, en pliegues de mucosa bucal, labial, encías, paladar blando y duro, vestíbulo oral y amígdalas, con múltiples pústulas de color amarillento que avanzan a erosiones superficiales, formando fisuras y úlceras con síntomas de ardor y dolor. Con frecuencia se presentan antes del diagnóstico de la EII.^(91,93,94)

Recientemente estas 2 entidades son consideradas como variantes de la misma, El uso de inmunosupresores y esteroides tópicos o sistémicos para el tratamiento tienen una eficacia variable.

Dermatosis neutrofílica: incluye síndrome de Sweet (SS) y síndrome de BADAS. El SS se caracteriza por la aparición brusca de nódulos o pápulas eritematosas infiltradas, que confluyen formando placas, que afecta extremidades superiores, cara y cuello además de nódulos dolorosos y edema. También pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre (70%), cefalea, fatiga y otros síntomas inespecíficos con neutrofilia periférica. Más frecuente en el sexo femenino entre las edades de 30-50 años. Puede asociarse a EII activa entre un 67 a 80%. En general los síntomas iniciales ocurren después del diagnóstico de EII, pero pueden estar presentes antes en el 21% de los casos.^(91,92,93)

El tratamiento de primera línea de SS son esteroides sistémicos, tratamiento tópico o esteroides intralesionales, colchicina, yoduro de potasio, indometacina y clofazimina.⁽⁹⁵⁾

Síndrome de BADAS: se caracteriza por dermatosis y artritis relacionada con cirugía intestinal en pacientes con EII. Clínicamente se presenta con episodios recurrentes de fiebre, malestar general, dolor abdominal, artritis y poliartalgias de extremidades superiores en articulaciones grandes e interfalángicas con tenosinovitis. El tratamiento va dirigido a la EII y la administración de esteroides sistémicos y antibióticos.

Vasculitis leucocitoclástica: es una manifestación rara de la EII. Se caracteriza por una púrpura palpable en piel a predominio de extremidades inferiores y tobillos que pueden formar úlceras necróticas. Se puede presentar en la EC, generalmente al inicio y en los períodos de exacerbación. En la CU se presenta antes del inicio de la enfermedad, desde 1 mes hasta 2 años previos.

El tratamiento va dirigido a la EII, con resolución de las lesiones.

3.-Trastornos cutáneos o dermatosis asociada a la EII

Se incluyen las siguientes: hidradenitis supurativa; eritema multiforme, poco frecuente; urticaria, asociada en un 0,1-0,5%; liquen plano, 0,07-0,9%; epidermólisis bullosa, 25%; penfigoide ampollar; dermatosis lineal de IgA; vitíligo, 0,5-1,1% y psoriasis con una asociación de 7-11%.^(93,94,95)

4.- Manifestaciones cutáneas secundarias por complicaciones de la EII o por efectos adversos del tratamiento

A) Secundarias a la desnutrición y/o malabsorción: acrodermatitis enterohepática, por deficiencia de zinc; pelagra, de niacina; escorbuto, de vitamina C; purpura, de vitamina C y K; xeroderma o piel seca, de

ácidos grasos esenciales y afectación de cabellos y uñas por anomalías en absorción de aminoácidos y proteínas.

B) Manifestaciones cutáneas secundarias a efectos adversos al tratamiento: erupciones medicamentosas, urticaria, angioedema, alopecia, liquen plano, eritema multiforme, dermatosis ampollosa, síndrome de Steven-Johnson y reacciones acneiformes.

Puntos claves

- Las manifestaciones cutáneas más comunes son eritema nodoso y el pioderma gangrenoso.
- Las manifestaciones de piel, pueden presentarse antes del inicio de la enfermedad y/o pueden estar relacionadas con actividad de la enfermedad.
- La existencia de una manifestación extraintestinal aumenta el riesgo de desarrollar otras manifestaciones adicionales aumentando la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.
- Es importante el conocimiento de las manifestaciones en piel, pudiendo alertar a los médicos de la posibilidad y la existencia de una EII con un posible diagnóstico precoz y adecuado tratamiento.

OFTALMOLÓGICAS

Epiescleritis: inflamación superficial de la esclera. Es la manifestación extraintestinal ocular más frecuente (30%). Predomina en mujeres y está relacionada con la actividad de la enfermedad. Tiene un curso agudo. Clínicamente presenta enrojecimiento sin secreción, uni o bilateral, algo doloroso, pero sin alterar la agudeza visual. Responde al tratamiento de base de la EII.

Escleritis: inflamación profunda y destructiva de la esclera. Es más grave que la epiescleritis. El ojo rojo muy doloroso aparece en forma gradual pudiéndose irradiar hacia la frente y ceja, con disminución progresiva de la agudeza visual. Su curso es independiente a la enfermedad. Merece tratamiento sistémico con esteroides ó inmunosupresores: ciclofosfamida, metrotexate o ciclosporina.

Uveítis: no es la manifestación ocular más frecuente, pero sí de mayor riesgo. Se presenta en 0,5-3% de los pacientes con EII, siendo 4 veces más frecuente en mujeres que hombres y se asocia en 75% de los casos con manifestaciones articulares. Clínicamente se caracteriza por dolor ocular, visión borrosa, fotofobia, cefalea e iridoespasma. Se observa el ojo profundamente rojo, con pupila miótica cuando hay compromiso de cámara anterior. Puede ser bilateral, de inicio insidioso y de evolución crónica.⁽⁹⁷⁾

Puede deberse a reacción de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos contra antígeno colónico o por presencia de citotóxicos. El tratamiento incluye ciclopléjicos, esteroides tópicos y sistémicos. Se ha reportado la eficacia de terapia biológica en el tratamiento de la uveítis.

HEPATOBIILIARES

Colangitis esclerosante primaria (CEP)

Es la manifestación hepatobiliar más frecuente de la EII. Se presenta en 5% de los pacientes con colitis ulcerosa. El 75% de los pacientes con CEP tienen colitis ulcerosa. Es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1) y la edad de presentación es alrededor de los 40 años.

La CEP es una enfermedad colestásica crónica que afecta el árbol biliar, progresiva y puede llevar a daño hepático crónico. La sobrevida media es de 12 años y puede complicarse con colangiocarcinoma.⁽⁹⁸⁾ Clínicamente puede manifestarse con prurito, ictericia y laboratorio de síndrome colestásico. El diagnóstico se establece con colangiografía retrógrada endoscópica que muestran estenosis y dilatación de los conductos intra y extrahepáticos. La biopsia hepática revela fibrosis periductal, proliferación ductal e inflamación periportal.

El tratamiento farmacológico no ha demostrado ser efectivo. Las dilataciones endoscópicas aumentan la sobrevida. Existen reportes de casos con uso de terapia biológica con resultados variables, sin embargo, estos fármacos se han relacionado con reactivación de hepatitis autoinmune. El ácido ursodesoxicólico mejora las pruebas de funcionalismo hepático pero no la histología y el pronóstico. Puede llegar a requerirse trasplante hepático. (NE 2A, GR C)

MANIFESTACIONES TROMBOEMBÓLICAS

La EII tiene un riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica (ETE), siendo los accidentes cerebrovasculares más frecuentes en la colitis ulcerosa. En diversos estudios, se ha considerado que éstos pacientes tienen entre 1,5 y 3,5% más riesgo de presentar ETE.

La incidencia anual de accidentes tromboembólicos se sitúa entre el 0.5- 6.7%. La edad de presentación es variable y no ha mostrado diferencia respecto al sexo. Entre las consecuencias clínicas destacan: trombosis venosa profunda embolismo pulmonar y del territorio arterial con infarto de arterias grandes.⁽⁹⁹⁾

La predisposición se debe a un estado de hipercoagulabilidad de origen multifactorial: incremento del fibrinopeptido A, incremento de los factores V,VIII y del fibrinógeno, déficit de antitrombina III y de Proteína S libre, títulos altos de anticuerpo anticardiolipina, hiperhomocisteinemia secundaria a déficit de Vitamina B6 y alteración cuantitativa y cualitativa de las plaquetas.^(100,101,102)

10.- Evaluación pre tratamiento

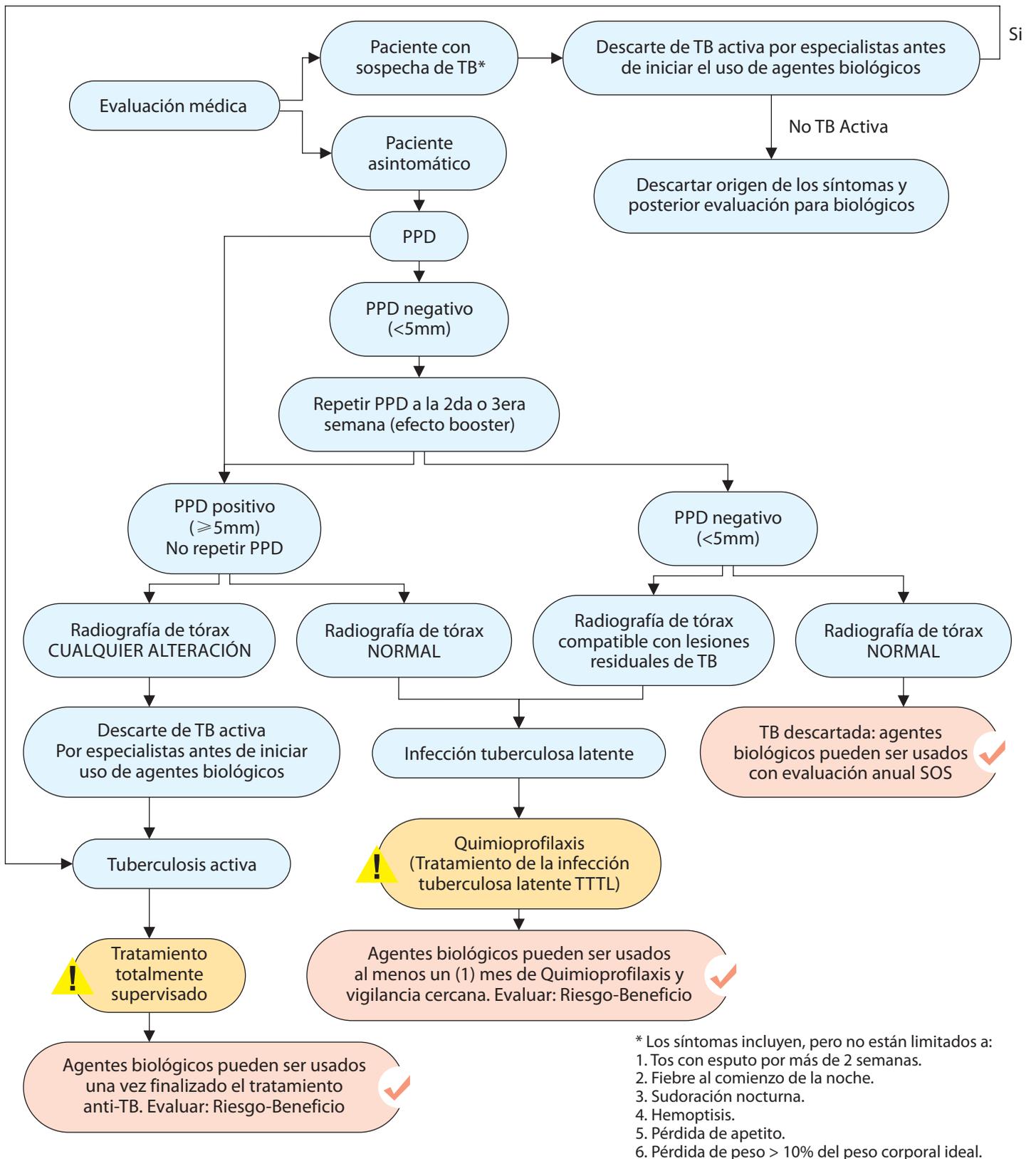
La EII está asociada con condiciones que predisponen a infecciones oportunistas, tales como una respuesta inmune innata inadecuada, malnutrición, cirugías y medicación inmunosupresora. La prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes con EII no es conocida, pero ellas han sido

señaladas con frecuencia en diversos reportes como causa de morbimortalidad.

- Hacer evaluación integral del paciente antes del inicio de terapias que puedan condicionar inmunosupresión, prestando especial atención a síntomas sugestivos de infección: fiebre, sudoración, pérdida de peso, astenia, disuria, tos.
- Descartar insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica, patologías neurológicas y neoplasias. Los anti-TNF están contraindicados en insuficiencia cardíaca clase III o IV según NYHA, historia de enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, linfoma, tuberculosis activa o latente (TB), u otra infección activa, absceso perianal o abdominal.⁽¹⁾ Se debe examinar con énfasis en infecciones subclínicas, hepatitis crónicas, caries o gingivitis, dermatomicosis, parasitosis intestinal, endocarditis subagudas y otras patologías localizadas.
- Aplicar antibiótico específico previo al tratamiento en caso de infecciones. Si hay sospecha de absceso está indicada una resonancia magnética nuclear.
- Antes del uso de inmunosupresores y/o terapia biológica es mandatorio investigar: serología del virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH). Otras serologías como varicela zóster (VVZ) y citomegalovirus (CMV) no han sido universalmente propuestas. No se ha encontrado diferencia estadística entre las reactivaciones del virus de Epstein-Barr en pacientes con enfermedad de Crohn, con o sin inmunosupresores y sus controles seropositivos.
- Realizar hematología completa y pruebas de función hepática dentro de las 4 semanas antes del inicio de tratamiento con tiopurinas y luego mensualmente⁽¹⁾. Esta recomendación obedece a que, aunque poco frecuentes, con el uso de azatioprina (AZA) y mercaptopurina (MP) se han reportado efectos adversos serios e incluso de riesgo para la vida. Es frecuente la anemia aguda grave y linfopenia, que además de requerir intervención terapéutica, debe ser un factor a considerar a la hora de elegir terapias que puedan disminuir la eritropoyesis adecuada.
- Descartar infecciones granulomatosas antes de iniciar terapia con anti-TNF⁽¹⁾. Interrogar sobre riesgos epidemiológicos (contactos con pacientes con infección activa, riesgo biológico laboral, ingesta de lácteos no pasteurizados), además, un examen físico cardiopulmonar, radiografía de tórax y prueba de PPD son obligatorios antes de iniciar la terapia. Identificar la prevalencia de infecciones endémicas conocidas en cada país, por ejemplo histoplasmosis, por ser Venezuela un país con algunas zonas endémicas. Los pacientes con clínica respiratoria, pérdida de peso mayor a la esperada por clínica intestinal, trastornos hematológicos, con PPD negativo, deberían ser evaluados en conjunto con neumonología o infectología.

En Venezuela existen pautas elaboradas conjuntamente entre el Ministerio del Poder Popular para la Salud y Desarrollo Social y sociedades de Neumonología y Gastroenterología (Gráfico) que deben servir de guía para todos los pacientes que reciban terapia biológica.

Algoritmo 4. Despistaje, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en pacientes con indicación de terapia biológica



Fuente: Guilarte R., Ponte H., Valera J. Despistaje diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en pacientes con indicación de terapia biológica 2011⁽¹⁰³⁾
 TB: Tuberculosis

- **Evaluación ginecológica** en mujeres menores de 30 años, cada 2 a 3 años y anual en mayores de 30 años.⁽¹⁾

En estudios recientes en mujeres con EII con tratamiento inmunosupresor, y sobre todo fumadoras, se ha encontrado mayor tasa de citologías cérvico-vaginales patológicas, comparadas con población general, que podrían estar relacionado con mayor infección por el virus del papiloma humano (VPH).

- En cuanto a **enfermedades prevenibles**, existen guías de inmunización en pacientes con EII que recomiendan vacunación anual contra influenza con la trivalente inactivada (hay disponible una a virus vivo atenuado), vacuna polivalente contra neumococo cada 5 años, hepatitis B (tres dosis: 0,1, y 6 meses), toxoide tetánico cada 10 años y latetralente contra virus de papiloma humano (VPH, 3 dosis) en mujeres entre los 9 y 26 años. También se recomienda vacunar a hombres con enfermedad de Crohn perianal en el mismo rango de edad con inmunosupresión, por el alto riesgo de infección del VPH y de cáncer anal. (Cuadro 17)

En pacientes con tratamiento inmunosupresor, debe evitarse la vacunación con virus vivos atenuados. En Venezuela actualmente no se cuenta con aprobación para antiVPH

Cuadro 17

| Enfermedad | Vacuna | Recomendación | Esquema |
|-----------------------------|----------------------|---------------|------------------------|
| 1*) Neumococo | Antígeno purificado | Recomendado | Cada 5 años |
| 2*) Hepatitis A, B | Péptido recombinante | Recomendado | Doble dosis? Booster?? |
| 3*) Influenza, (H1-N1) | Virus Inactivo | Recomendado | Anual |
| 4*) VPH | ADN recombinante | Autorizado | |
| Tétano, difteria, tosferina | Antígeno acelular | Recomendado | Cada 10 años |
| Haemophilus influenzae B | Antígeno capsular | Autorizado | Dosis única |

Se recomienda de una manera práctica solicitar en todo paciente con EII antes de terapia con IMM y biológicos, lo siguiente:

| Cuadro 18. Lista de estudios a solicitar en todo paciente con EII antes de terapia con IMM y Biológicos |
|---|
| Interrogatorio sobre riesgos epidemiológicos y antecedentes patológicos |
| Examen físico integral (descartando infecciones) |
| Hematología completa, proteína C reactiva, VSG |
| Examen de orina |
| Coproparasitológico o coprológico seriado, coprocultivo |
| ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y fraccionada |
| Proteínas totales y fraccionadas |
| Serología para VHB (antígeno de superficie, anti core total y anticuerpo contra el antígeno de superficie), anti VHC, HIV |
| Rx de tórax PA y lateral |
| PPD (si está negativo, repetir a los 15 días) |
| Evaluación odontológica de ser necesaria |
| Evaluación ginecológica |
| Esquema de vacunación del adulto con EII |

11. Tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal

La elección de la terapia va a depender de la localización anatómica, gravedad y etapa de la enfermedad para inducir y/o mantener la remisión y de la historia clínica del paciente por sus alergias y reacciones previas a los medicamentos.

a) Aminosalicilato (5 ASA)

La sulfasalazina esta formada por dos moléculas, 5ASA y sulfapiridina. Ésta última es la responsable de la mayoría de efectos adversos de la sulfasalazina, por lo cual surgen los nuevos salicilatos que contienen sólo mesalazina, minimizándose los efectos adversos, mejorando la tolerancia y pudiendo usar mayores dosis potencialmente más eficaces.

Son usados para inducir respuesta y mantener remisión en colitis ulcerosa de actividad leve – moderada.

En enfermedad de Crohn ileocecal con actividad leve el beneficio es limitado (NE1a, GR B).⁽⁵⁾

Dosis recomendada: sulfasalazina 4-6 g/día y la mesalazina 2 a 4.8 gr/día para enfermedad activa que deben ser introducidos de manera gradual para evitar intolerancia, para mantenimiento se puede indicar 2 o más gr/día administrados después de las comidas. La sulfasalazina se debe prescribir en conjunto con ácido fólico porque inhibe su absorción y metabolismo.

Efectos colaterales asociados a sulfapiridina: leves y reversibles (cefalea, rash, anorexia, dispepsia, oligospermia), del 1 – 10% fiebre, hematológicas (hemólisis, plaquetopenia, leucopenia), hepáticas y < 1% aplasia medular, agranulocitosis, alopecia.^(105,106,181)

Los asociados a los 5 ASA (3%): hipersensibilidad, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, Stevens Johnson, pancreatitis, agranulocitosis, alveolitis.^(105,106,107,108)

Recomendaciones de seguimiento: hematología completa, transaminasas y creatinina (basal, al mes, c/ 6 meses), uroanálisis anual.

b) Esteroides

Es el tratamiento de elección en las exacerbaciones moderadas o graves y en los brotes leves que no mejoran con los 5 ASA. Su uso es limitado por los efectos adversos. Son administrados por vía oral, endovenosa, enemas y supositorios.

Esteroides endovenosos: metilprednisolona (20 mg cada 6 horas) o hidrocortisona (100 mg cada 8 horas). Dosis mayores no son más efectivas, pero dosis menores son subterapéuticas.^(109,110) Una vez que la respuesta clínica es observada (3-5 días) la dosis endovenosa debe ser disminuida gradualmente y hacer la conversión a la vía oral.

Esteroides orales: prednisona 40 - 60 mg. Se recomienda mantener el tratamiento hasta la remisión clínica (usualmente 2-4 semanas) y después reducir progresivamente a razón de 5-10 mg / semanal hasta los 20 mg y a partir de dicha dosis se disminuye semanalmente 2,5-5 mg hasta retirarlo en 8 a 12 semanas.⁽¹¹¹⁾ Se recomienda cambiar por tratamiento con inmunomoduladores o anti TNF en los pacientes que lo ameriten.

Budesonida (no disponible en el país): esteroide no sistémico. Dosis recomendada: 9 mg/día durante 8 a 12 semanas. Se prefiere budesonida a esteroides sistémicos en casos de enfermedad de Crohn con actividad leve a moderada de localización ileocecal y de colon derecho, pero éste medicamento no es accesible universalmente. Si no está disponible, se considera apropiada la introducción temprana de inmunomoduladores y/o terapia anti TNF por sus efectos ahorradores de esteroides.⁽¹¹¹⁾

Los esteroides sistémicos y la budesonida son inefectivos como tratamiento de mantenimiento.

Los efectos adversos de los esteroides pueden ser a corto y largo plazo: a corto plazo: cara de luna llena, acné, estrías, equimosis, hirsutismo, sangrado petequial y psicosis. A largo plazo incrementa el riesgo de

infecciones, cataratas, glaucoma, hipertensión arterial, disfunción endocrina (hiperglicemia, hipocalcemia), osteoporosis y necrosis avascular ósea.^(105,106,108,112,116)

Recomendaciones: para prevenir la pérdida de la densidad ósea mineral se debe suministrar simultáneamente suplementos de calcio (1000 a 1200 mg/día) y vitamina D (400 a 800 mg/día) cuando se toma esteroides.⁽¹¹¹⁾

c) Inmunomoduladores

Se recomienda el tratamiento con AZA/MP de pacientes con EII de moderada actividad que no responden a los esteroides. La dosis diaria recomendada de AZA es 2-3 mg/kg/día y de 6 MP es 1-1,5 mg/kg/día. El tratamiento en crisis aguda con la droga sola no es eficaz en inducir remisión debido a que tienen un tiempo de acción lento de 2-3 meses.^(107,113)

Una vez que se evidencia respuesta se recomienda mantener tratamiento durante varios años, ya que existe una tasa elevada de recidiva en pacientes con EC cuando se interrumpe su administración.⁽¹¹¹⁾

Los efectos adversos (20%) son dosis dependientes, se manifiestan con reacciones alérgicas, depresión de la médula ósea (2-10%), complicaciones infecciosas (7.4%), pancreatitis, hepatotoxicidad, malignidad (3%).

Recomendaciones de monitoreo: hematología completa, plaquetas, transaminasas y bilirrubina (basal, y posteriormente semanas 2, 4, 8, 12) luego cada 3 meses por hepatotoxicidad subclínica⁽⁹¹⁾. Interacción con drogas: alopurinol.

d) Metotrexate

Es la droga de 2º línea de los agentes IMM en pacientes resistentes o intolerantes a AZA o MP. Es efectivo en EC no observándose iguales resultados en CU.

Dosis: 25 mg/SC o IM por semana de 8 a 12 semanas y de 15 mg/semana como dosis de mantenimiento. Los síntomas de toxicidad primaria son los gastrointestinales que se limitan con la coadministración de ácido fólico. Otros efectos a largo plazo son hepatotoxicidad, neumonitis e infecciones oportunistas.^(105,108,114)

Recomendaciones de monitoreo: hematología, creatinina, amilasa, transaminasas, albúmina mensual por tres meses y después cada dos meses durante el primer año posteriormente se pueden espaciar.

e) Inhibidores de la calcineurina

La Ciclosporina A (CSA) y el Tacrolimus son agentes inmunomoduladores pocos usados y se reservan para casos especiales.

Ciclosporina

Es más efectiva en dosis de 2-4 mg/kg/día EV en paciente con CU grave que no responden después de 3-5

días de terapia endovenosa con esteroides. Los efectos colaterales incluyen alteración de la función renal e hipertensión arterial.

Recomendaciones de monitoreo: control de tensión arterial, hematología completa y funcionalismo renal. Evitar durante el embarazo. ^(105,106,108,112,113,114)

Tacrolimus

Es considerada una alternativa a la CSA en pacientes con colitis grave o refractaria a los esteroides. Dosis: 0,01 a 0,02 mg/kg/día. Efectos colaterales incluye cefalea, tremor, parestesia, insuficiencia renal, hipertensión arterial, infecciones y diabetes. Debe ser evitado en las embarazadas. ^(105,108,112,113)

f) Biológicos

Están indicados en pacientes no respondedores a terapia convencional, intolerancia, dependencia o resistencia a esteroides y agentes inmunosupresores, y como tratamiento inicial si hay indicadores de enfermedad con curso moderado a grave y factores de mal pronóstico, como enfermedad muy extensa, perianal, fistulizante, diagnóstico en edad juvenil y manifestaciones extraintestinales: como la espondilitis anquilosante, sacroileítis, pioderma gangrenoso, uveítis, entre otras. Hay tres agentes anti TNF aprobados por la FDA para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la enfermedad moderada a grave a saber infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y certolizumab pegol. ^(106,107)

Infliximab (IFX): se indica a dosis de 5mg/kg/dosis EV a las 0, 2 y 6 semanas seguida de 5 mg/kg/dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Previo a la terapia se recomienda iniciar AZA/MP con el objetivo de reducir la formación de anticuerpos anti-IFX y potenciar la eficacia. ⁽¹¹⁵⁾ Adalimumab (ADA): 160/80 mg/dosis SC a las 0 y 2 semanas seguidas de dosis de mantenimiento cada 2 semanas de 40 mg/dosis.

En caso de pérdida de respuesta a un agente anti TNF ^(104,114,116), se debe tener en cuenta la optimización terapéutica antes de iniciar tratamiento con esteroides. Es necesario reevaluar la enfermedad antes de hacer cambios en las dosis, que puede ser incrementada con IFX a 10 mg/kg/dosis o reducir los intervalos de administración (cada 4-6 semanas). Con ADA, se puede acortar el intervalo de administración a 40 mg semanales. ^(107,108,111,114,116)

Los agentes biológicos, IFX o ADA, fueron aprobados por la FDA y la European Medicines Agency para colitis ulcerosa y han demostrado ser eficaces en pacientes refractarios a otros medicamentos. ⁽¹¹⁷⁾

Certolizumab pegol: 400 mg/dosis SC en las semanas 0, 2, y 4 es seguido por el tratamiento de mantenimiento cada 4 semanas (no disponible en el país en la actualidad). ^(104,114,116)

El riesgo de recaída de los anti-TNF está asociado al sexo masculino, cuenta de glóbulos blancos mayor de 6.000 mm³, niveles de PCR igual o mayor de 5 mg/l y calprotectina mayor de 300 µg/g.

Efectos adversos: pocos frecuentes incluye prurito, cefalea, diaforesis y náuseas que pueden ser

manejados con acetaminofén, antihistamínicos y fluidos endovenosos, pero en las reacciones más graves (5%) como fiebre, disnea y/o estridor, palpitaciones o hipotensión, debe ser suspendida la infusión y administrar hidrocortisona endovenosa. ^(106,107,108,113)

Susceptibilidad a infecciones por gérmenes oportunistas.

Contraindicaciones para la terapia anti TNF.

Absolutas

- a) Sepsis /infección activa conocida (intraabdominal y pélvica).
- b) Insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional III-IV de NYHA).
- c) Cáncer actual.
- d) Enfermedad desmielinizantes.

Relativas

- a) Síntomas obstructivos (fibroestenosis).
- b) Cáncer previo.
- c) Hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales.

Con el IFX se añaden: alergia a las proteínas de origen murino y reacciones graves a la infusión de IFX (3-5%). ⁽¹¹³⁾

Las infecciones activas se pueden exacerbar y las quiescentes pueden activarse durante la terapia recomendándose que previo a iniciar la terapia con anti TNF deba descartarse la presencia de infecciones oportunistas incluyendo tuberculosis (TBC), histoplasmosis, criptococosis, entre otras.

Pérdida de respuesta a la terapia biológica

- La disminución de la respuesta a IFX puede manejarse:
 - a) Acortando el intervalo entre dosis.
 - b) Aumentando la dosis a 10 mg/kg/dosis.
- La disminución de la respuesta a ADA se maneja con dosis semanal.
- Si a pesar de ello persiste la respuesta disminuida o la pérdida de respuesta, cambiar a un agente anti TNF diferente.
- Los pacientes que pierden respuesta a un anti TNF tienen menor probabilidad de responder a un 2º agente anti TNF. ⁽¹¹⁸⁾

Posibles causas de pérdida de respuesta secundaria

- a) Factores relacionados con la enfermedad (ausencia de actividad inflamatoria, complicaciones sépticas, infecciones concurrentes).
- b) Factores relacionados con el fármaco.
 - Formación de anticuerpos anti IFX .

-
- Régimen de mantenimiento (sistemática vs “a demanda”).
 - Necesidad de tratamiento concomitante con inmunosupresores.
 - Rápido aclaramiento del fármaco (perfiles farmacodinámicos o farmacocinéticos individuales diferentes).

c) Factores inmunológicos: bypass inmunológico, aumento de otras citoquinas proinflamatorias.

Factores predictivos de pérdida de respuesta secundaria

- a) Duración de la enfermedad: el inicio temprano de los anti TNF se asocia con mayores tasas de respuesta.
- b) Necesidad de tratamiento concomitante con inmunosupresores.
- c) Exposición previa a anti TNF.
- d) Anticuerpos frente al fármaco anti TNF.
- e) Índice de masa corporal más elevado.

Fracaso del tratamiento: Puede ser definido, después de un período terapéutico apropiado, como:

- Ausencia de respuesta sintomática.
- Ausencia de mejoría de marcadores biológicos.
- Ausencia de remisión libre de esteroides.
- Inflamación, signos de ulceración de la mucosa o técnicas de diagnóstico por imágenes.

Monitoreo de la eficacia

La respuesta clínica y/o el fracaso del tratamiento deben ser evaluados de la siguiente manera:

- IMM o metotrexate, entre los 3 y 6 meses.
- Para anti TNF luego de 14 semanas de comenzar la terapia.
- En relación a la mejoría o curación endoscópica ésta debe ser evaluada entre 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con IMM y/o anti TNF.⁽¹¹¹⁾

Optimización del tratamiento en EII

Optimizar terapia con anti TNF para obtener el objetivo de la remisión profunda, va a depender de la individualización de cada caso. Esta implica el tratamiento temprano en el curso de la enfermedad dirigido a cambiar su historia natural, utilizando la terapia adecuada, a dosis óptimas, usando tratamiento combinado cuando sea necesario. Esto conlleva a la prevención de las complicaciones de la enfermedad y aminorar los efectos colaterales de los medicamentos, así como proporcionar una mejor calidad de vida a los pacientes.

g) Antibióticos

El metronidazol (1-1,5 gr/día) y la ciprofloxacina (1gr/día) son los más utilizados en la EII, planteándose que su uso combinado reporta mejores beneficios.

En CU es de poco uso por su limitada eficacia y por el incremento del desarrollo de colitis pseudomembranosa. En EC tiene indicaciones para el absceso perianal, fístulas perianales y masas inflamatorias intraabdominales.

Para el metronidazol se describen como efectos colaterales neuropatía periférica, anorexia, náuseas, sabor metálico e intolerancia al alcohol y para la ciprofloxacina fotosensibilidad, náuseas, rash, incremento de las enzimas hepáticas.^(105,106,108,112,113)

Un incrementado número de observaciones clínicas y de laboratorio apoyan la importancia de antígenos bacterianos lumbinales en dirigir la respuesta inflamatoria en CU y EC. A pesar que su papel no está claro, la terapia antibiótica es comúnmente usada en la práctica clínica para el tratamiento de colitis ulcerosa moderada y grave activa. Datos preliminares muestran la eficacia de la rifaximina en colitis ulcerosa activa moderada y grave, pouchitis y prevención de la recurrencia postoperatoria en EC.

h) Agentes probióticos

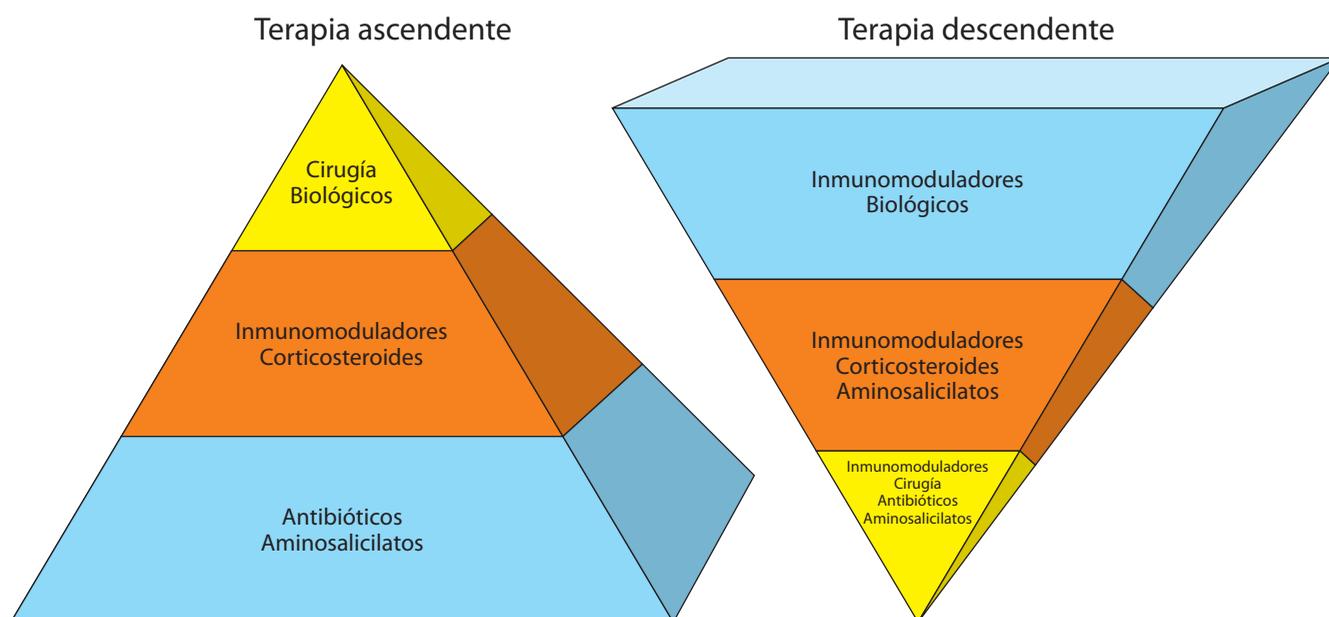
Resultados en el uso de los probióticos de alta potencia como el VSL#3 en CU son prometedores en prevenir la recaída y reducir la actividad en las formas de leve a moderada intensidad. En la EC los resultados son menos prometedores y no han demostrado ser superiores al placebo en mantener la remisión.^(106,112,113,150,151,152,153,154,155)

Objetivos del tratamiento médico

Los objetivos del tratamiento son: disminuir la inflamación, inducción rápida de la remisión, lograr la curación mucosal sostenida, mantenimiento de la remisión profunda que incluye tanto la remisión clínica como la endoscópica, reducir el uso de esteroides, reducir número de hospitalizaciones y cirugías, evitar complicaciones (estenosis, fístulas, abscesos) y tratar eficazmente las manifestaciones extraintestinales. Todos estos objetivos llevar a una mejor calidad de vida para el paciente.

La tendencia va hacia un tratamiento más precoz, con una inversión de la pirámide⁽¹¹⁹⁾ (ver gráfico 2):

Cuadro 17



Ordás I, et al. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. Gut 2011; 60(12): 1754-1763.⁽¹¹⁹⁾

Es importante conocer el nivel de gravedad de la enfermedad (leve, moderada y grave) como lo describen los diferentes índices de actividad, previamente mencionados en el punto 7 (Diagnóstico), ya que la estrategia terapéutica a utilizar varía dependiendo el compromiso.^(120,121,122,123)

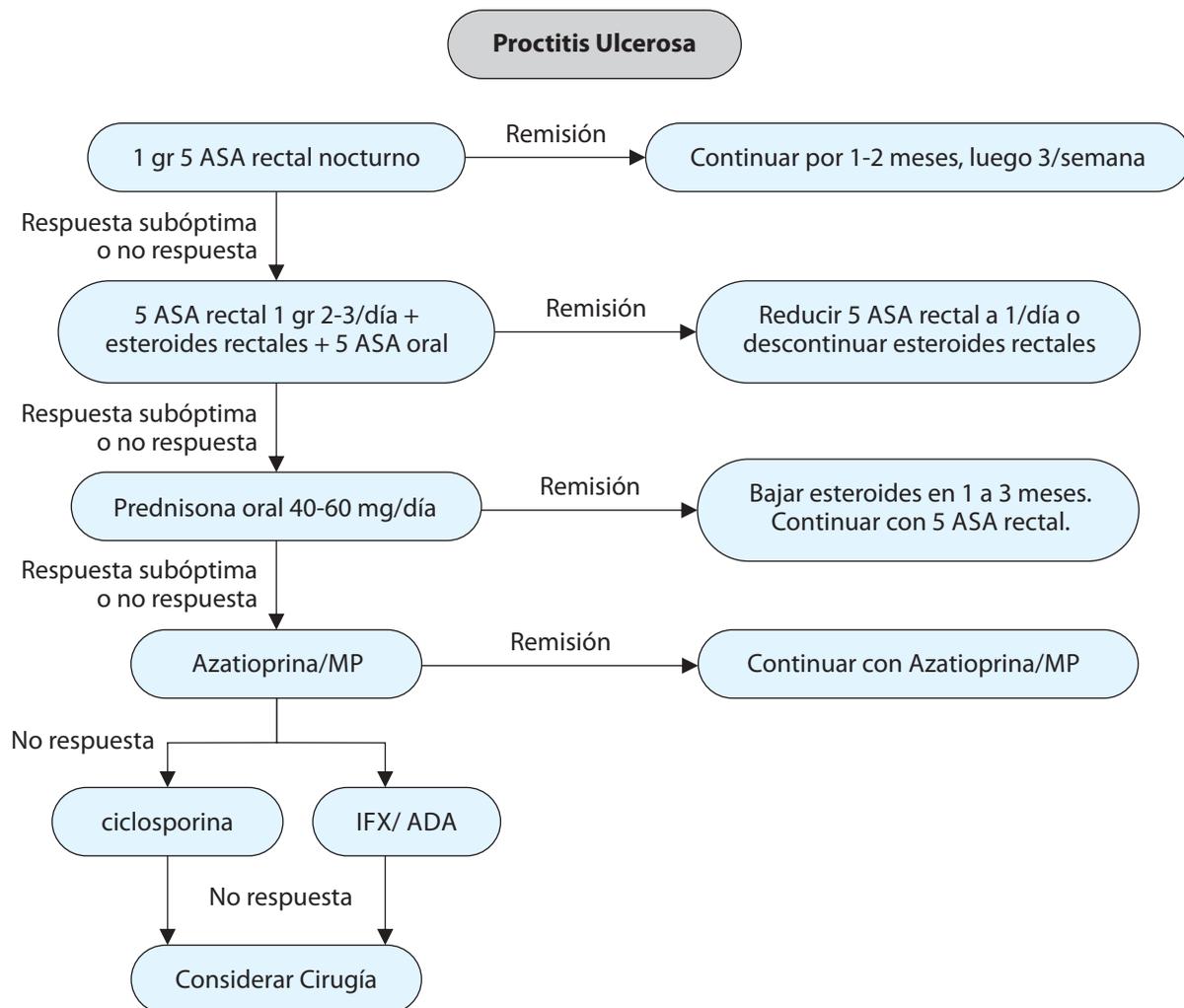
11a) Colitis ulcerosa: tratamiento según la extensión y gravedad

Proctitis ulcerosa (PU)

La medicación tópica con 5 ASA es efectiva y considerada terapia de primera línea siendo más eficaz que 5 ASA oral. La combinación de ambas o la asociación de 5 ASA oral con esteroides tópicos deben ser consideradas en aquellos pacientes con respuesta subóptima. Para el mantenimiento de la remisión se usan supositorios de 5 ASA.

La proctitis resistente es motivo para implementar cambios en el manejo, surgiendo como alternativa terapéutica los inmunomoduladores o biológicos. Otros agentes como ciclosporina o tacrolimus deben ser considerados previos a una proctocolectomía. (algoritmo 5) ⁽¹¹¹⁾

Algoritmo 5. Manejo terapéutico de la proctitis



Fuente: Hart AL, Ng SC. Inflammatory Bowel Diseases. An evidence - based practical guide. First edition 2012. ⁽⁷²⁾

Cirugía en la proctitis ulcerosa

La PU puede ser de difícil manejo y a veces refractaria a toda terapia, es infrecuente que la cirugía sea considerada como una opción de tratamiento de primera línea.

Para aquellos pacientes que sí requerirán cirugía, la proctocolectomía con ileostomía terminal o la confección de un reservorio ileal con anastomosis reservorio-anal constituyen las opciones.

Puntos claves:

- 5 ASA tópica es más efectiva que esteroides tópicos para inducir y mantener la remisión en proctitis.
- Agregar 5 ASA oral o esteroides tópicos es beneficioso si 5 ASA tópico sólo es inefectivo o pobremente tolerado.
- Inadecuada adherencia al tratamiento, infecciones y extensión de la enfermedad proximal deben ser consideradas en pacientes en quienes la terapia 5 ASA tópica no está funcionando.
- El uso de tiopurinas, anti TNF o ciclosporina puede ser beneficioso en la proctitis refractaria.

Colitis izquierda

Enfermedad leve y moderada

Los 5 ASA son la base de la terapia. La combinación de 5 ASA oral y tópica es más efectiva que cada una de ellas solas. El efecto de la 5 ASA tópica es más rápido que la terapia oral. Los supositorios de 5 ASA (500 mg BID o 1 gr una vez al día) son efectivos como inducción y mantenimiento para la proctitis, mientras que los enemas (1 a 4 gr al día) llegan al ángulo esplénico y son efectivos en inducir y mantener la remisión en colitis distal.⁽¹³²⁾

A pesar que la terapia tópica es altamente efectiva en enfermedad limitada al colon izquierdo, muchos pacientes la encuentran inconveniente y difícil de usar.

5 ASA oral es efectiva para inducir y mantener la remisión en enfermedad distal. En la actualidad, debido a los efectos colaterales de la sulfasalazina (3 a 6 gr/día) se usa mesalazina en dosis de 2.4 a 4.8 gr al día. Estudios recientes han mostrado que altas dosis una vez al día son tan efectivas como múltiples dosis diarias.⁽¹³²⁾

La respuesta al tratamiento oral se ve en el 40 al 80 % de los pacientes en 2 a 4 semanas. Se considera generalmente que los diferentes tipos de preparaciones son igualmente efectivas. Si a las 2 semanas no hay respuesta pasar al esquema de tratamiento de enfermedad moderada.

Enfermedad moderada

Comenzar con esteroides orales independientemente de la extensión, asociando terapia tópica en caso de afectación distal grave. Si hay una respuesta favorable disminuir progresivamente los esteroides para después iniciar la terapia de mantenimiento. Si el paciente no mejora debe ser tratado como enfermedad grave. Los esteroides tópicos no son eficaces para mantener la remisión en la colitis distal.

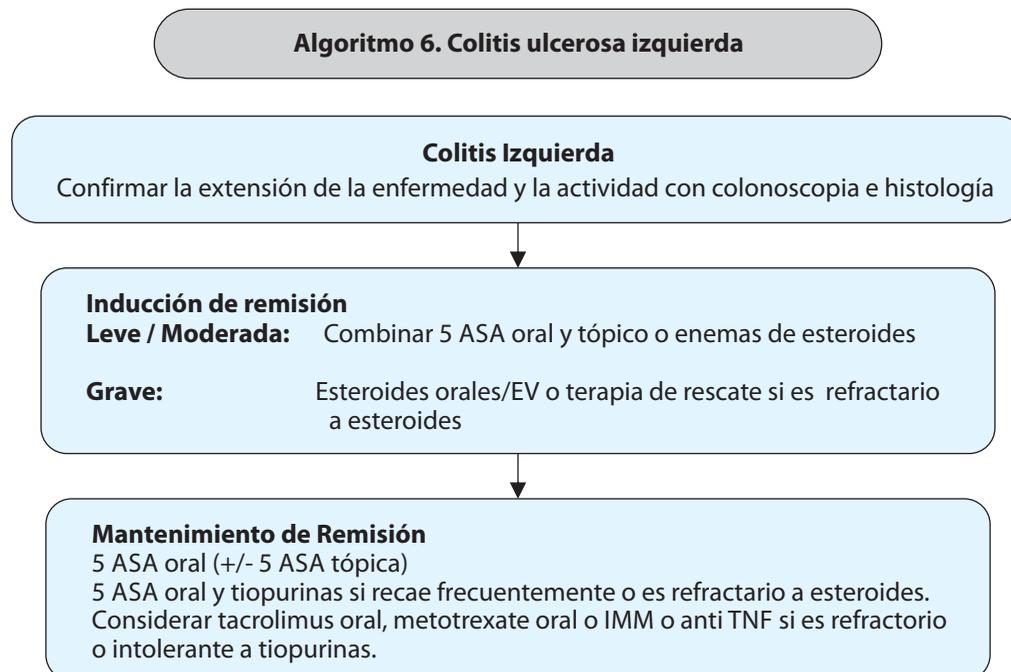
Cuando todas estas medidas no logran mantener la remisión en la enfermedad distal, pueden ser efectivos tiopurinas y anti TNF. Las dosis recomendadas para azatioprina son 2-3 mg/kg/d y para mercaptopurina 1-1.5 mg/kg/d. Debido a su lento inicio de acción (2 a 3 meses), estos compuestos deben ser usados para el mantenimiento de la remisión. Su uso logra reducir dosis de esteroides y disminuir hospitalizaciones y cirugías.

No hay suficientes estudios controlados con metotrexate que demuestren su eficacia en mantener la remisión en CU, aunque los observacionales sugieren una eficacia similar a la que se observa en enfermedad de Crohn.

Los anti TNF se reservan para pacientes que son refractarios o dependientes de esteroides a pesar de recibir dosis adecuadas de tiopurinas o quienes son intolerantes a estos medicamentos.

Colitis distal grave

Pocos pacientes con colitis distal evolucionan a colitis refractaria grave. El tratamiento incluye esteroides endovenosos. Si no mejora en 3 a 5 días, se debe considerar tratamiento con terapia biológica, ciclosporina o cirugía. (Algoritmo 6)



Fuente: Hart AL, Ng SC. Inflammatory Bowel Diseases. An evidence - based practical guide. First edition 2012. ⁽⁷²⁾

Puntos claves en enfermedad distal

- 2/3 de pacientes con CU se presentan con colitis distal.
- CU izquierda con gravedad leve a moderada debe ser tratada con enemas de aminosalicilatos, 1 gr día (NE 1b, GR B) combinado con mesalazina oral mayor de 2 gr/día (NE 1a, GR A).
- La terapia tópica con esteroides o aminosalicilatos solos, (NE 1b, GR B) así como monoterapia con aminosalicilatos orales (NE 1a, GR A) es menos efectivo que terapia oral más 5 ASA tópica.
- Mesalazina tópica es más efectiva que esteroides tópicos (NE1a, GR A).
- Una dosis diaria de 5 ASA es tan efectiva como dosis dividida (NE1b, GR A).
- Los esteroides sistémicos son apropiados si los síntomas de colitis activa no responden a mesalazina (NE1b, GRC).
- La colitis izquierda grave tiene usualmente indicación para hospitalización con tratamiento sistémico (NE 1b, GR B).
- Tiopurinas son usadas para mantenimiento de remisión en corticodependientes y en pacientes refractarios a 5 ASA.
- Infliximab es efectivo en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CU moderada a grave que fallan a tratamiento con esteroides, tiopurinas o 5 ASA. Adalimumab ha sido aprobado recientemente para esta indicación por la FDA.⁽¹³²⁾

Colitis extensa

La base del tratamiento son los aminosalicilatos orales, sulfasalazina (4 gr/día) o mesalazina (2.4 a 4.8 gr/día) asociando terapia tópica si hay clínica rectal. Evaluar la respuesta en 2 a 3 semanas. Si se detecta mejoría, mantener tratamiento hasta la remisión (8 a 16 semanas) e iniciar terapia de mantenimiento.

Colitis extensa con actividad leve o moderada

El manejo clínico es similar al de la colitis izquierda, pero con menor tiempo de espera para la introducción de esteroides.

Se debe comenzar con sulfasalazina o mesalazina mayor de 2 gr/d (NE 1a, GR A), combinados con mesalazina tópica para aumentar las ratas de remisión (NE 1b, GR A).

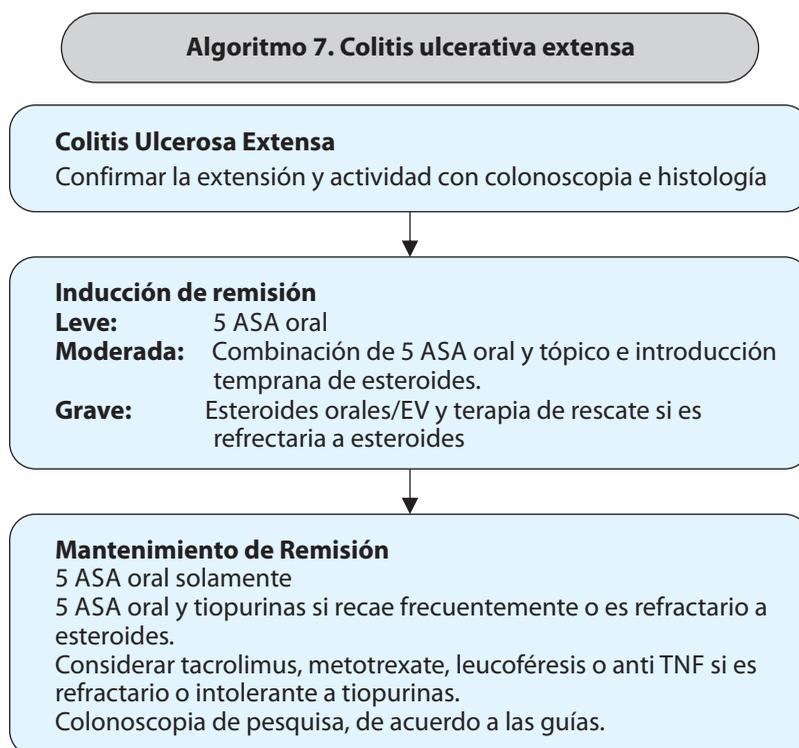
Los esteroides orales se reservan para los refractarios a los 5 ASA (NE 1b, GRC).

La MP y la azatioprina son efectivos para los pacientes que no toleran o no responden a aminosalicilatos, con pobre respuesta o recaídas frecuentes a los esteroides orales. En pacientes quienes no toleran o

recaen con tiopurinas y otros inmunomoduladores (metotrexate) y con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), se debe considerar terapia anti TNF o leucocitoaféresis, sin olvidar la opción quirúrgica.⁽¹³²⁾

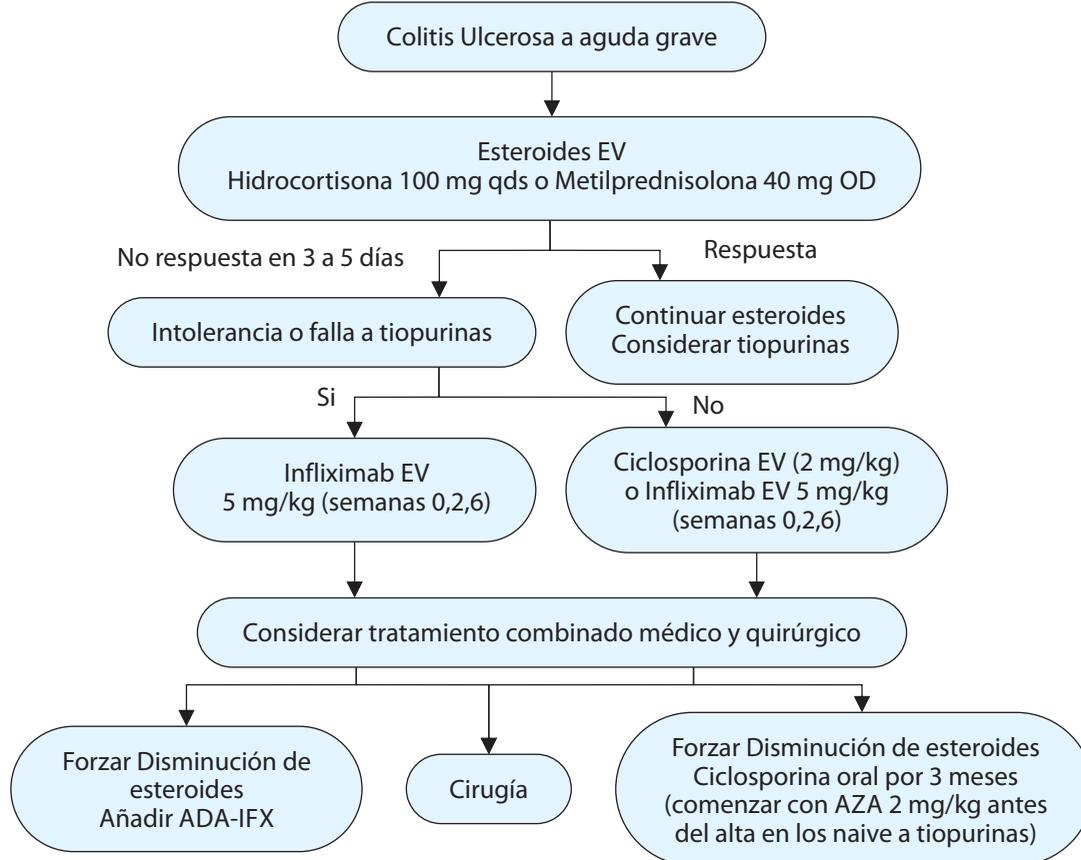
Puntos claves en colitis extensa.

- Los aminosalicilatos son todos efectivos en la reducción de las recaídas.
- Las tiopurinas pueden ser útiles como agentes ahorradores de esteroides en pacientes dependientes y para los que no logran el mantenimiento de la remisión sostenida con 5 ASA.
- Los anti TNF son efectivos en mantener la mejoría y la remisión en los que respondieron al régimen de inducción.



Fuente: Hart AL, Ng SC. Inflammatory Bowel Diseases. An evidence - based practical guide. First edition 2012.⁽⁷²⁾

Algoritmo 8. Tratamiento de la colitis aguda grave



Fuente: Hart AL, Ng SC. Inflammatory Bowel Diseases. An evidence - based practical guide. First edition 2012.⁽⁷²⁾

Puntos claves

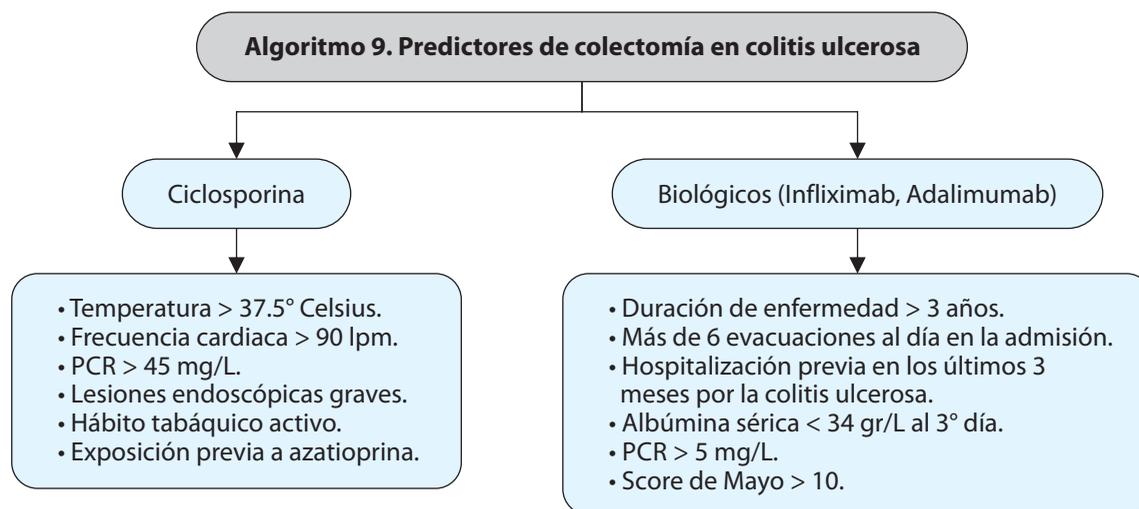
- 15% de pacientes con CU tendrán un ataque grave.
- La colitis extensa grave es una indicación de hospitalización para tratamiento intensivo (NE 1b, GR B).
- [Ciclosporina y biológicos son efectivos como terapia de rescate en CU grave refractaria a esteroides endovenosos luego de 3 a 5 días de tratamiento.
- La ausencia de respuesta a la terapia médica es indicación de cirugía.

Cirugía:

Las indicaciones para cirugía en colitis distal incluyen perforación, hemorragia masiva, displasia o carcinoma, colitis grave con o sin megacolon que no responde a tratamiento médico convencional o

menos graves pero con síntomas intratables o con intolerancia a los medicamentos. Las dos opciones usuales son proctocolectomía total con ileostomía permanente o anastomosis ileo-anal con reservorio.

El algoritmo muestra varios predictores de colectomía en pacientes con CU grave tratados con ciclosporina o biológicos.



11b) Enfermedad de Crohn: manejo de acuerdo al grado de actividad

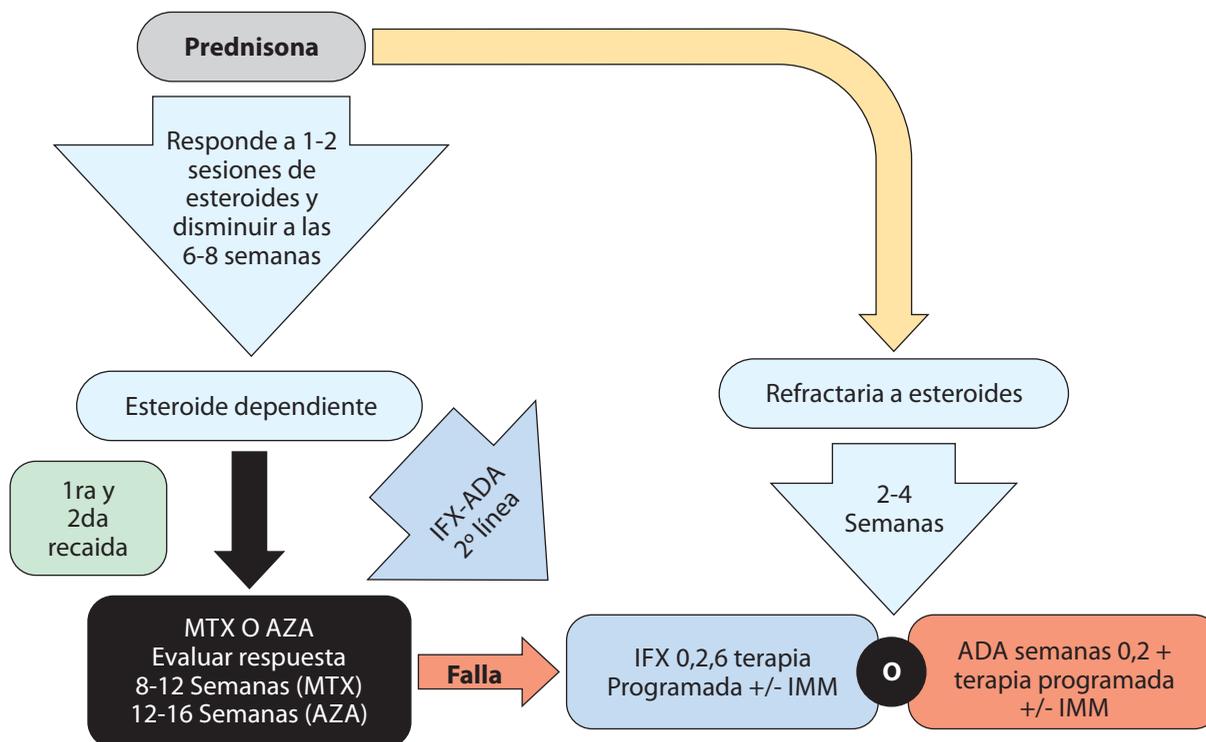
Actividad leve: Aminosalicilatos: pueden utilizarse en enfermedad de Crohn leve limitada a colon (4gr/día). (NE 1b, GRA).

Budesonida: terapia de 1ª línea (9 mg/día) con localización ileal o ileocolónica (NE 2a-GRB). ^(74,75,104,105,133,134,182)

Actividad moderada: Prednisona: 40 - 60 mg/día hasta resolver síntomas (2-4 semanas) con reducción gradual del mismo, hasta omitirlo en la semana 12 (NE 1b-GR A). ^(74,75,182)

Esteroides dependientes: Crisis durante o 3 meses después de reducir los esteroides. Una segunda ronda de esteroides es aceptada, agregando los IMM con reducción gradual del esteroide (NE 1b-GR A). Se evalúa respuesta a las 12-16 semanas (AZA/MP) o 12 semanas (MTX). Si no está en remisión o falla la respuesta, reevaluar e indicar antiTNF.

Esteroides refractarios: Si no responde a altas dosis de esteroides, se indican agentes de inducción tipo antiTNF. (algoritmo 10) ^(74,75,104,105,108,133,135,182)



Algoritmo 10. Tratamiento en corticorefractariedad y corticodependencia. Medscape. Aliment Pharmacol Ther 2008.⁽¹⁰⁴⁾

Actividad grave

Esteroides intravenosos: metilprednisolona (60 mg/d) o hidrocortisona (100mg c/6h) (NE1a, GR A). En ausencia de respuesta en 7-10 días usar anti TNF. (NE1a, GRB)

Terapia anti TNF: IFX: 5 mg/kg/dosis EV a las 0, 2, y 6 semanas. Luego cada 8 semanas. ADA: 160 mg SC semana 0, 80mg semana 2 y luego 40 mg cada 2 semanas.^(74,75,104,105,108,133,182)

Tratamiento de acuerdo a la localización ileocecal

Actividad leve: budesonida es el tratamiento de elección (NE 1a, GR D). Mesalazina a 4gr/día reduce actividad con beneficio limitado. (NE 1b, GRB)^(74,75,105,108,133,135,182)

Actividad moderada: iniciar con budesonida, pero prednisona es superior en eficacia a la dosis de 0.75-1mg/kg/d. El uso temprano de IMM (AZA, MP), metotrexate combinado con esteroides es una opción adecuada (NE 2a, GR B). Los anti TNF son una alternativa en enfermedad activa en pacientes que recibieron previamente esteroides.^(74,75,105,108,133,135,182)

Actividad grave: iniciar tratamiento con esteroides sistémicos endovenosos. (NE1a, GR A). Las recaídas tempranas o quienes ameritan más de 2 cursos de esteroides deben recibir IMM y los que recaigan considerar la terapia anti TNF con o sin IMM (NE 1a, GRB).^(74,75,105,108,135,182)

Enfermedad colónica

Los casos con actividad leve pueden ser tratados con sulfasalazina (4 gr/día) que es superior que el placebo (NE 1b, GR A) o con esteroides sistémicos (NE 1a, GR A). Para los que tienen recaída con enfermedad moderada a grave la terapia con anti TNF con o sin IMM es la indicada. (NE 1a, GR B) Los pacientes con enfermedad de localización distal pueden recibir mesalazina tópica asociada con terapia oral (GR C). Antes de iniciar los IMM o anti TNF la opción quirúrgica debe ser discutida. (NE 5, GR D)
(74,75,105,108,133,135,182)

Puntos claves

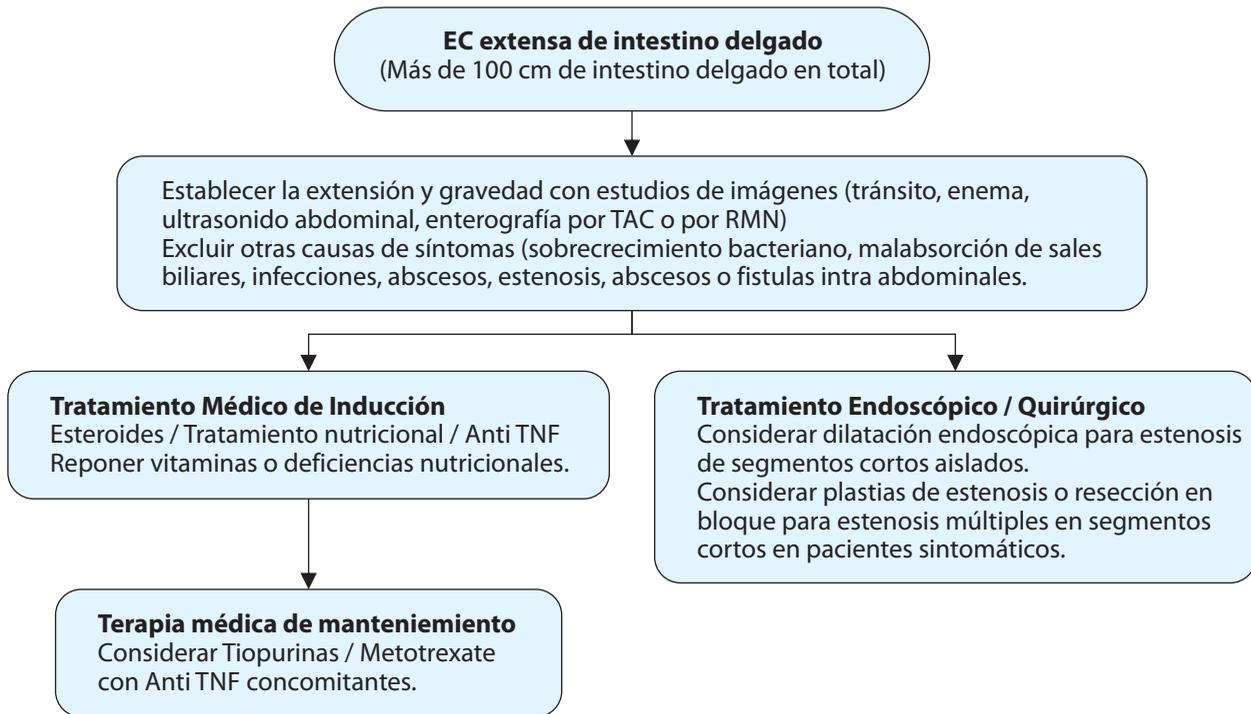
- 30% de los pacientes con EC tienen compromiso colónico aislado.
- La evaluación endoscópica precisa de la actividad y extensión de la enfermedad ayuda a determinar la estrategia terapéutica adecuada que permita establecer la cicatrización mucosa.
- El manejo basado en la evidencia de EC de colon es complicado por la heterogeneidad de los subtipos incluidos en estudios clínicos.
- Una terapia precoz tipo “ascendente” (step-up) debería ser considerada en aquellos pacientes que no responden al tratamiento inicial, para evitar complicaciones. En caso que ellas se presenten, la cirugía es una opción apropiada y también se debe ofrecer a quienes sean refractarios a manejo médico.

En enfermedad extensa del intestino delgado

Deben ser usados esteroides sistémicos con IMM (NE 5, GR D).

La terapia anti TNF con o sin IMM está indicada si hay recaídas con enfermedad de moderada a grave actividad (NE 5, GR D). Es necesaria la terapia nutricional (NE 4, GR C).^(75,135,182)

Algoritmo 11. EC extensa de intestino delgado



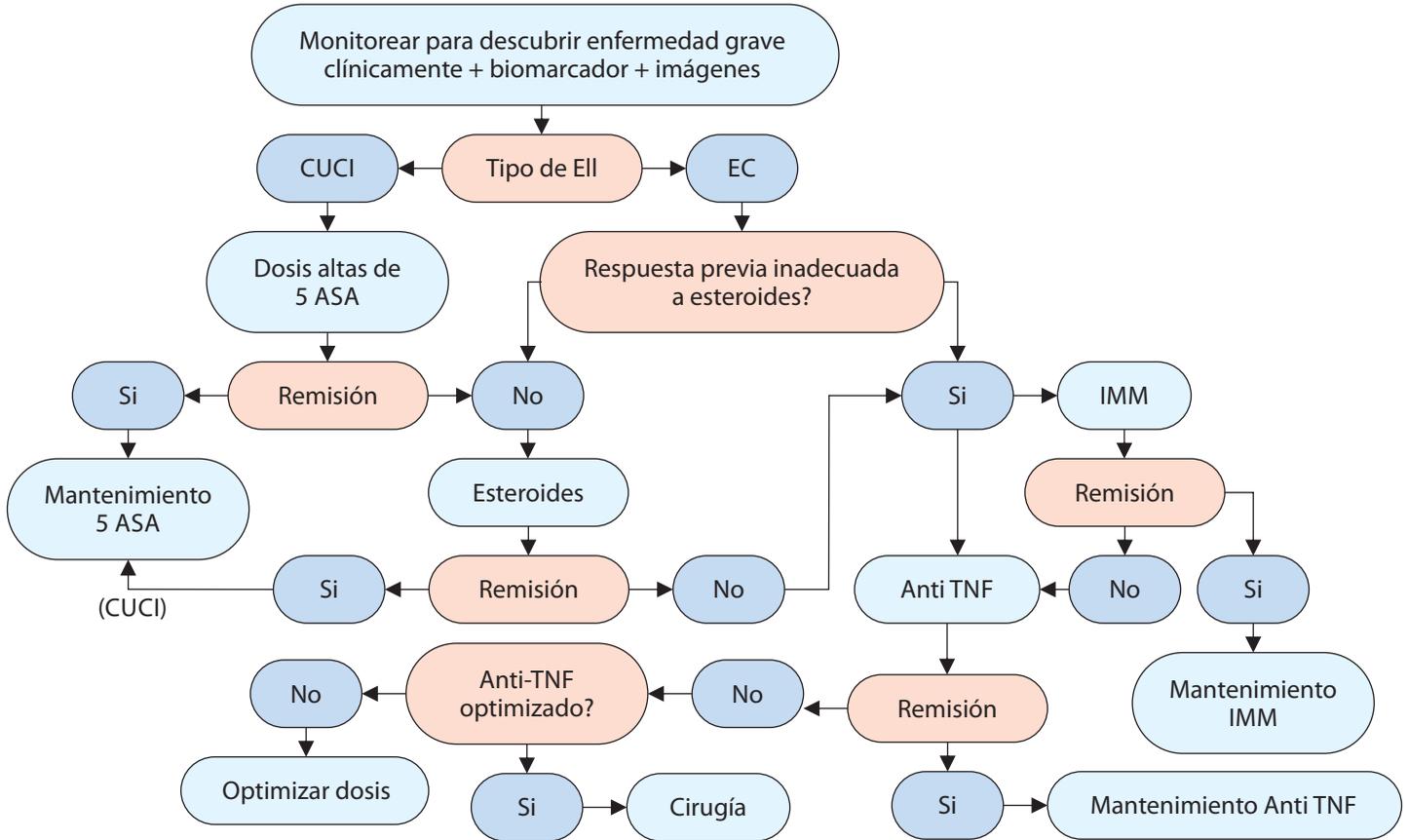
Fuente: Hart AL, Ng SC. Inflammatory Bowel Diseases. An evidence - based practical guide. First edition 2012.⁽⁷²⁾

Puntos claves

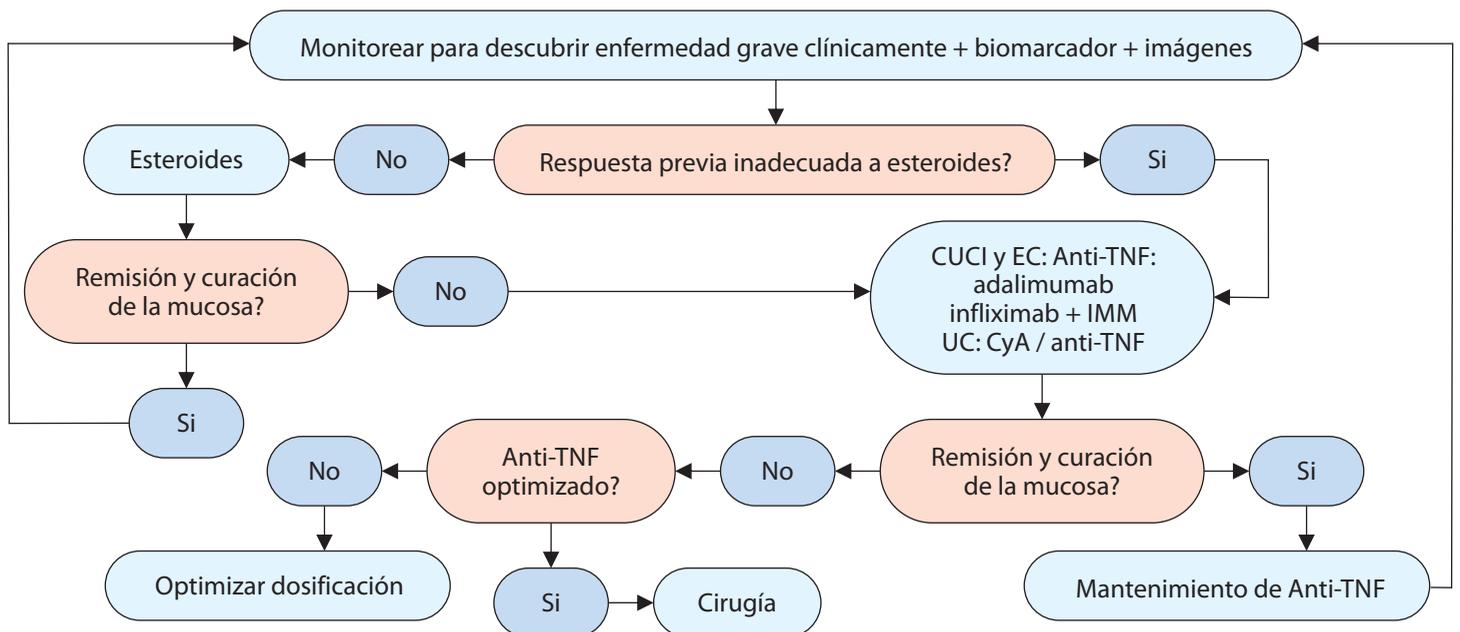
- EC proximal y extensa de intestino delgado están asociadas con un mal pronóstico.
- La extensión y gravedad de la enfermedad necesita ser clarificada con una evaluación adecuada.
- El uso precoz de IMM y/o anti TNF es con frecuencia requerido en este grupo de pacientes.
- El status nutricional es una parte clave en la evolución del paciente y la optimización de la nutrición es importante en su manejo.

Un enfoque práctico en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal se resume en los siguientes algoritmos (cortesía del doctor Julián Panés).

Algoritmo 12. Manejo EII moderada



Algoritmo 13. Manejo EII grave



Tracto gastrointestinal alto: enfermedad localizada en esófago, estómago, duodeno, yeyuno e íleon proximal. Estos pacientes deben ser tratados con inhibidores de bomba de protones (NE 5, GR D), asociado con esteroides sistémicos en la fase aguda (NE 4, GRC).

Las tiopurinas o MTX es el tratamiento a largo plazo (NE 4, GR C). Los anti TNF son una alternativa para enfermedad grave y refractaria a esteroides. (NE 4, GRD).

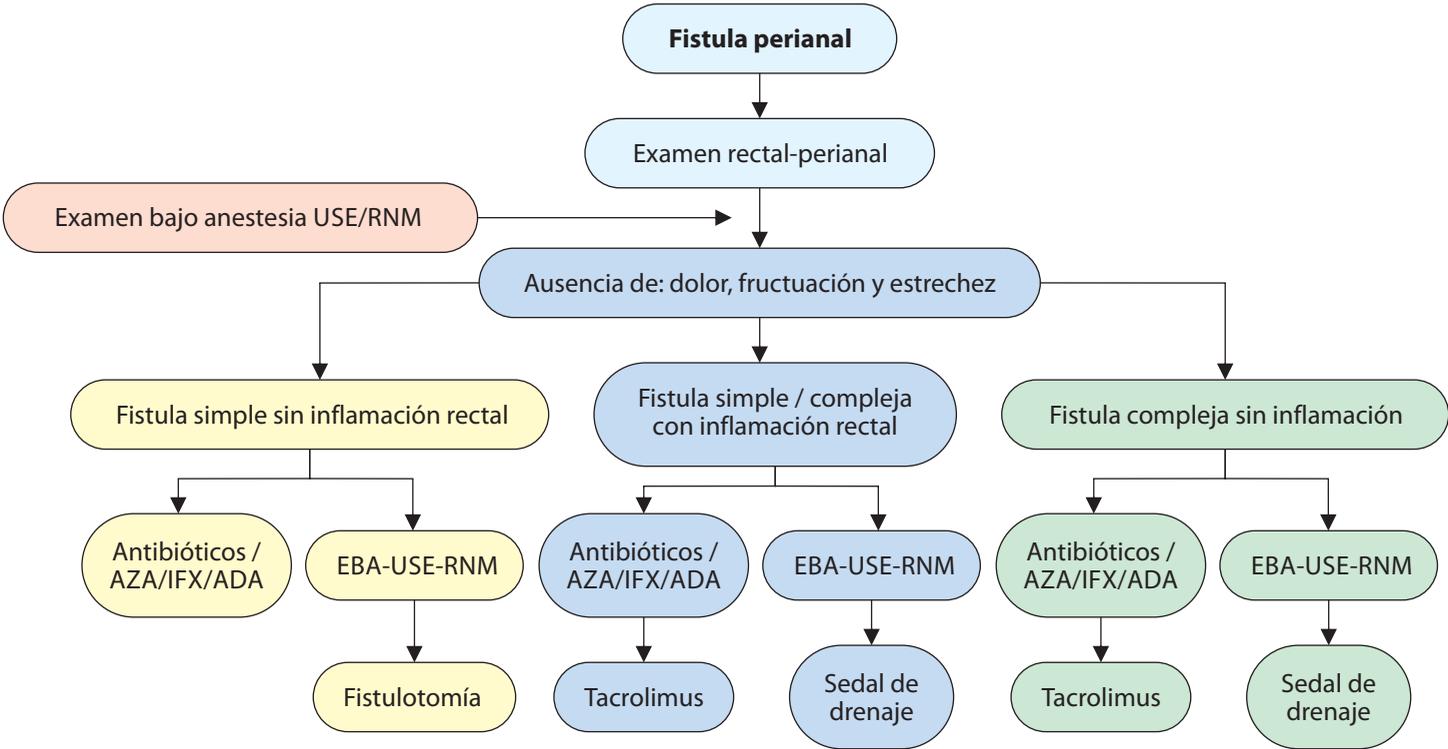
Enfermedad perianal

Las fístulas perianales ocurren en un tercio de los pacientes con EC. Sugieren un curso grave de la enfermedad y generalmente son de difícil tratamiento.

En los casos de fístulas simples asintomáticas no se requiere ningún manejo especial, siendo metronidazol 500 mg TID o ciprofloxacina 500 mg BID, el tratamiento de elección. Ellas generalmente responde a los antibióticos después de 6-8 semanas pero la terapia debe ser prolongada por más de 3-4 meses debido a la alto porcentaje de recidiva. Si no hay buena respuesta, azatioprina a dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día es efectiva para las perianales simples o las enterocutáneas, previa exclusión de obstrucción distal y abscesos.

En los casos con **fístulas simples sintomáticas** se recomienda un abordaje mixto: antibióticos (NE 3, GR D) junto al uso del sedal de drenaje o fistulotomía (NE 3, GR D). Los anti TNF (IFX-ADA) pueden ser usados en pacientes con fístulas perianales graves o entero cutáneas o quienes son refractarios a otros tratamientos. Estos agentes proporcionan una respuesta terapéutica más temprana que la AZA. Son los primeros agentes en inducir el cierre de la fistula perianal y mantener la respuesta por lapso mayor de un año. La terapia de mantenimiento de la EC perianal con tiopurinas (AZA / MP) (NE 2b, GR C), IFX(NE 1b, GR A) y ADA (NE 1b, GR B) o combinación de drenaje y terapia médica (NE 3, GR C) debe durar al menos 1 año (NE1b, GRA).⁽¹³⁷⁾

Algoritmo 14. Tratamiento para el manejo de fístulas perianales en EC



EBA: Examen bajo anestesia. USE: Ultrasonido endoscópico. RNM: Resonancia magnética nuclear.

Fuente: Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. Gastroenterology. 2003;125:1508-30⁽¹³⁷⁾

Puntos claves

- Las fístulas perianales son comunes en la EC y sugieren un curso grave de la enfermedad.
- Una evaluación detallada de la EC perianal es necesaria con técnicas radiológicas tales como RMI o ultrasonido endoanal y examen bajo anestesia.
- Antibióticos como metronidazol y ciprofloxacina, tiopurinas y anti TNF son la base del tratamiento médico.
- El drenaje quirúrgico de la colección y colocación de seton son necesarias antes de la terapia anti TNF.
- El tratamiento médico y quirúrgico combinado con monitoreo de respuesta por radiología proporcionan una óptima evolución. ^(138,139,140)

11c) Tratamiento quirúrgico. Indicaciones

Colitis ulcerosa:

Urgentes: sangrado masivo, colitis tóxica, megacolon tóxico, perforación.⁽¹⁴¹⁾

Electivas: intratabilidad, enfermedad debilitante crónica y riesgo de cáncer.⁽¹⁴²⁾

Enfermedad de Crohn:

Urgentes: perforación libre, abscesos intrabdominales o pélvicos preferiblemente con drenaje percutáneo dirigido, fístulas entéricas sintomáticas, hemorragia masiva, megacolon tóxico.

Electivas: inherentes a las complicaciones (estenosis, abscesos, intratabilidad, obstrucción, displasia o cáncer). La tendencia actual es conservar incluso el intestino comprometido por la enfermedad y solo intervenir la parte responsable de los síntomas.⁽¹⁴²⁾

Terapia y evaluación preoperatorias

Suspensión de terapia inmunosupresora, profilaxis de trombosis venosa profunda, evaluación psiquiátrica y nutricional.

Opciones quirúrgicas para RCU: el procedimiento de primera línea es la colectomía con proctectomía mucosa distal y anastomosis íleoanal con reservorio ileal. Otras técnicas quirúrgicas indicadas son: ileostomía transitoria, proctocolectomía con ileostomía permanente (ileostomía de Brooke) y la proctocolectomía con ileostomía continente (reservorio de Kock) (NE 3, GRC)

Opciones quirúrgicas para enfermedad de Crohn: resecciones segmentarias, enteroplastias de las estenosis, anastomosis ileorectales o ileocolónicas, derivación transitoria mediante ileostomía/colostomía en fístulas perianales graves. (NE 2a, GRC)

Opciones no quirúrgicas: dilatación endoscópica con balón de las estenosis. (NE 2a, GRB)

12. Aspectos nutricionales

Las deficiencias nutricionales o la incapacidad para mantener el peso ideal ocurren en 50-70% de pacientes con EC y en 18-62% de pacientes con CU.⁽¹⁴³⁾ El manejo nutricional de los pacientes con EI incluye la vigilancia del estado nutricional, el mantenimiento o restauración del mismo y el tratamiento primario de la EC activa mediante nutrición enteral cuando este indicada.⁽¹⁴⁴⁾

Metas del manejo nutricional

Ser una alternativa de tratamiento primario para inducir la remisión de la actividad en la EC.

Suministrar soporte nutricional complementario al tratamiento con medicamentos o cirugía para prevenir o corregir la malnutrición que con frecuencia se asocia con la EI.

Aportar las calorías y proteínas adecuadas para mantener un balance nitrogenado positivo y promover así la cicatrización de la mucosa.^(143,145)

La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN)¹⁰ sugiere realizar el cribado nutricional (GR B) e incluir el control del peso corporal, la determinación de los parámetros nutricionales antropométricos y de las proteínas de síntesis visceral, determinación de vitaminas y minerales y una densitometría ósea a los pacientes con EI. En estos pacientes se puede encontrar déficits nutricionales de calorías, proteínas, lipoproteínas, alfa y beta caroteno, licopenos, vitaminas hidrosolubles y liposolubles, cobre, magnesio, calcio, hierro y zinc^(102,143)

Soporte nutricional:

Con respecto a las vías de administración, existen estudios clínicos que demuestran que la nutrición enteral (NE) es igual de efectiva que la nutrición parenteral total (NPT)^(143,144)

La NE ha demostrado que induce remisión clínica, mejora el estado nutricional y la composición corporal, favorece la cicatrización de la mucosa, disminuye los niveles de citoquinas pro inflamatorias y reduce los marcadores séricos inflamatorios en pacientes con EC^(143,146,147)

La NPT está indicada en pacientes con desnutrición grave o que presenten alguna limitante para ser alimentados por vía enteral. Se ha demostrado que en pacientes con EC la NPT induce la remisión en el 63% a 89% de los pacientes refractarios a tratamiento convencional.^(102,146,148,149)

Recomendaciones nutricionales en EII basadas en la evidencia: ^(149,156)

Colitis ulcerosa:

No es posible recomendar la nutrición enteral en la enfermedad activa ni para mantener la remisión al no existir estudios concluyentes. (GRC)

Si existe malnutrición o ingesta deficiente, debe iniciarse el soporte nutricional. (GRC)

Se tratarán las deficiencias de sustratos con suplementos. (GRC)

El valor de fórmulas específicas no está probado y no se recomienda. (GRC)

Enfermedad de Crohn:

En la fase aguda de la enfermedad de Crohn se usará la nutrición enteral como terapia aislada en adultos si el tratamiento con corticoides no es factible (fracaso o contraindicación) o bien en terapia combinada con fármacos en pacientes malnutridos y en aquellos con estenosis inflamatoria del intestino. (GRA)

Se usará nutrición a través de sonda y/o suplementos vía oral añadidos a la dieta habitual para mejorar el estado nutricional y eliminar las consecuencias de la malnutrición. (GRA)

No se recomienda el uso de fórmulas elementales ni modificadas (glutamina, ácidos grasos omega3) al no haberse encontrado beneficios. (GRA)

Después de la remisión, si persiste la inflamación intestinal (p.ej: pacientes corticodependientes) se usaran suplementos nutricionales. (GRB)

En pacientes con remisión clínica duradera (desde hace más de 1 año) no se ha demostrado beneficio de la nutrición enteral o suplementos en ausencia de déficit nutricional, lo cual es poco habitual. (GRB)

Es más beneficiosa la nutrición enteral continua que en bolos al asociarse a una menor incidencia de complicaciones. (GRB)

Se recomienda el uso de nutrición en el perioperatorio cuando existe una pérdida de peso e hipoalbuminemia previa a la cirugía. (GRC)

Corregir los déficit específicos (vitaminas, minerales). (GRC)

13. Condición especial: embarazo

El mayor riesgo para la madre y el feto durante el embarazo es la actividad de la enfermedad y no los medicamentos usados para el tratamiento ya que la mayoría de ellos no se asocian con efectos adversos significativos ni anomalías congénitas. El uso de medicamentos durante el embarazo debe medirse desde el punto de vista de riesgo-beneficio en cada escenario.

En general, los medicamentos para la EII se consideran de muy bajo riesgo durante la concepción y en el embarazo. Están contraindicados el metrotrexate y la talidomida por su directa relación con anomalías congénitas.

Basados en la evidencia disponible, las pacientes con EII que consideren la concepción y el embarazo deben estar en óptimo estado de salud y en remisión de su enfermedad.⁽¹⁸³⁾

El metrotrexate y la talidomida deben ser suspendidos 6 meses antes. Los aminosalicilatos, AZA, MP y el anti TNF pueden ser continuados durante la concepción y embarazo.

Debido al efecto antifolínico de la sulfasalazina, esta debe cambiarse por mesalazina durante el embarazo.

Basado en la experiencia de trasplantados y pacientes con EII, las tiopurinas se continúan durante el embarazo para mantener la remisión, teniendo en consideración el grado de recomendación de la FDA (cuadro 19). Omitirlas incrementa el riesgo de recaída, lo cual puede ser más dañino para el neonato, que cualquier riesgo potencial de la medicación, se necesitan más estudios al respecto.⁽¹⁸³⁾

Evitar el uso de esteroides y antibióticos en el primer trimestre del embarazo para disminuir riesgos de malformaciones congénitas en este periodo de organogénesis. A pesar de esto, si la paciente recae, puede necesitar esteroides.

Si la paciente nunca ha recibido AZA o MP este no debe ser utilizado por primera vez durante el embarazo, ya que la posibilidad de pancreatitis y leucopenia es impredecible.⁽¹⁸³⁾

Existen evidencias crecientes que sugieren que el uso de agentes biológicos son de bajo riesgo en el embarazo. El beneficio de obtener respuesta y mantener la remisión superan el riesgo de las complicaciones por brotes de la enfermedad (abortos espontáneos, prematuridad, bajo peso al nacer o muerte fetal) y el riesgo teórico de la exposición del feto a la droga.⁽¹⁸⁴⁾

El anti TNF puede ser utilizado por primera vez en el embarazo. El uso de IFX y ADA debe ser minimizado en el tercer trimestre, pudiendo utilizarse IFX y ADA hasta la semana 30, dadas sus altas tasas de transferencia placentaria excepto en los casos en que la enfermedad se mantenga activa al final del 2do trimestre.⁽¹⁸⁴⁾

Se requieren más estudios para hacer recomendaciones precisas respecto a los medicamentos frecuentemente usados en EII durante el embarazo. Se sugiere seguir la categorización de cada medicamento según la FDA.

Los medicamentos a usar según la FDA de acuerdo al grado de seguridad se representan en el siguiente cuadro:

Cuadro 19. Medicamentos usados en el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y lactancia

| Medicamento | Categoría FDA | Uso durante embarazo | Lactancia |
|-------------------|---------------|--|--|
| Aceite de pescado | --- | Bajo riesgo. Posible beneficio | No hay datos en humanos. |
| Adalimumab | B | Datos limitados en humanos: Bajo riesgo . Pareciera atravesar la barrera placentaria | No hay datos en humanos. Probablemente compatible |
| Alendronato | C | Datos limitados en humanos, Datos en animales sugieren riesgo | No hay datos en humanos. Probablemente compatible |
| AZA/ 6MP | D | Datos en trasplantados y EII sugieren riesgo, aunque bajo | Transferencia limitada. Parece compatible |
| Budesonida | C | Con droga inhalada, riesgo bajo. Vía oral datos limitados | No hay datos en humanos |
| Ciprofloxacina | C | EVITAR: toxicidad potencial a cartílagos | Datos limitados en humanos. Probablemente compatible |
| Ciclosporina | C | Bajo riesgo | Datos limitados en humanos. Toxicidad potencial |
| Esteroides | C | Bajo riesgo. Riesgo posible de paladar hendido, insuficiencia suprarrenal, ruptura prematura de membranas | Compatible |
| Infliximab | B | Bajo riesgo: datos limitados en humanos: atraviesa barrera placentaria y se detecta en el recién nacido al nacer | No evidencia de transferencia. Parece compatible |
| Mesalazina | B | Bajo riesgo | Datos limitados en humanos. Diarrea probable |
| Metotrexate | X | CONTRAINDICADO. Teratogénico | CONTRAINDICADO |
| Metronidazol | B | Dada su eficacia limitada en EII, evitar en el primer trimestre | Datos limitados en humanos. Toxicidad potencial |
| Rifaximina | C | No hay datos en humanos. Datos en animales reportan algún riesgo | Seguridad desconocida. |
| Sulfasalazina | B | Bajo riesgo. Dar dos mg de folatos al día | Datos limitados en humanos. Diarrea probable |
| Tacrolimus | C | Bajo riesgo | Datos limitados en humanos. Toxicidad potencial |
| Talidomida | X | CONTRAINDICADO. Teratogénico | No hay datos en humanos. Toxicidad potencial |

FDA: Food and Drug Administration; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal,

^a: bajo riesgo: Se define como "Los datos en el embarazo en humanos no sugieren un riesgo significativo para el embrión o el feto"

Fuente: Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. Med Clin North Am 2010;53-73 doi:10.1016/j.mcna.2009.08.018⁽¹⁵⁷⁾

Recomendaciones generales

- Suspender la sulfasalazina, si se sospecha hemólisis neonatal.
- Esteroides pueden ser usados en la enfermedad activa.
- Monitorizar al recién nacido por la insuficiencia adrenal al usar altas dosis esteroides.
- AZA se puede continuar durante el embarazo, no es recomendado iniciar las tiopurinas durante el embarazo o incrementar las dosis durante el mismo dado lo impredecible de la leucopenia y la pancreatitis producida por el medicamento. Si una paciente ha estado estable con AZA o MP antes de la concepción debe continuarse a esa dosis durante el embarazo. ⁽¹⁸³⁾
- Los anti TNF se consideran seguros para continuar durante el embarazo.
- Evitar el uso de ciprofloxacina y metronidazol, sin embargo este último puede ser usado por periodos cortos evitándose en el tercer trimestre.
- El parto vaginal debe ser la primera elección excepto en los pacientes con reservorio ileoanal o enfermedad perianal activa.
- En el momento de decidir sobre la lactancia, tomar en cuenta que la mayoría de los fármacos pasan a la leche materna. Se sugiere lactancia si su medicación es solo con salicilatos o esteroides, prefiriéndose distanciar la toma del esteroides 4 horas del amamantamiento.

14. Recurrencia post quirúrgica

14a) Reservoritis

Es una condición inflamatoria idiopática del reservorio ileal que ocurre en un 50% de los pacientes que son sometidos a proctocolectomía total con anastomosis ileo anal con reservorio ileal (pouch), aunque la prevalencia de reservoritis crónica es del 5 a 10%. ^(158,159)

Se cree que se origina por una disbiosis (alteración cuantitativa y/ o cualitativa de la microbiota del reservorio) que lleva a una alteración de la respuesta inmune de la mucosa en pacientes genéticamente susceptibles, con infección concomitante con patógenos específicos, como Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Campylobacter pps, Estreptococo spp, E. Coli, Salmonella entérica y Citomegalovirus.

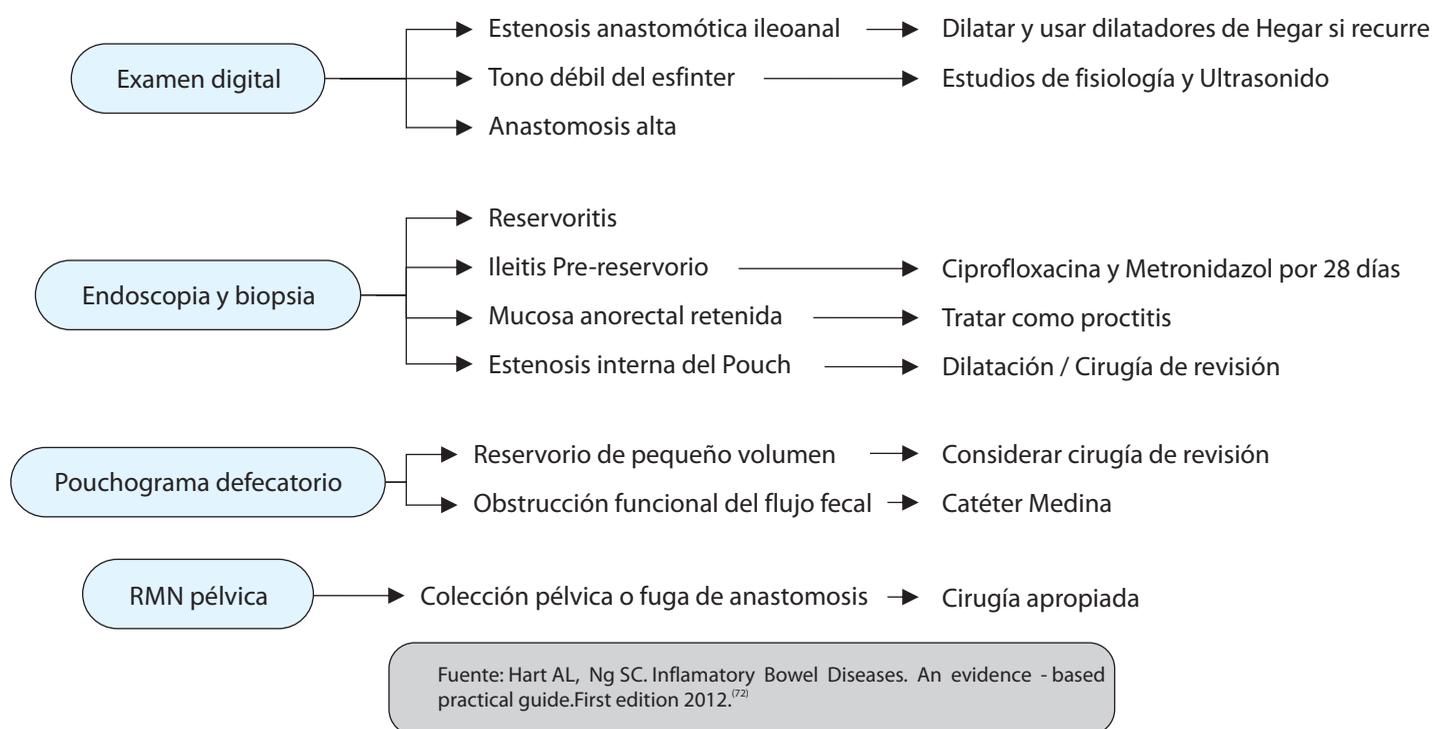
La sintomatología más frecuente es aumento de las deposiciones, incontinencia y/o urgencia fecal, hematoquecia y dolor abdominal. Puede presentarse con síntomas extraintestinales como artralgias, dolor pélvico y fiebre. (gráfico 3) ⁽¹⁶⁰⁾

El diagnóstico de reservoritis requiere la combinación de síntomas clínicos, laboratorio, hallazgos endoscópicos, radiológicos e histológicos.⁽¹⁶¹⁾

La endoscopia permite establecer con mayor certeza: el diagnóstico, diagnóstico diferencial, realizar procedimientos terapéuticos como dilataciones con balón y documentar la cicatrización post tratamiento. Debe realizarse cada 1-2 años en pacientes con alto riesgo de displasia o neoplasia preoperatoria⁽¹⁶²⁾

Gráfico 3

Síntomas de disfunción del Reservorio (Pouch)



El tratamiento de la reservoritis (algoritmo 15)

A. Profilaxis

- Dieta baja en carbohidratos y fibra, probióticos, tinidazol

B. Reservoritis aguda idiopática

- Ciprofloxacina o Metronidazol
- Amoxicilina/Ac Clavulánico
- Budesonida

C. Reservoritis secundaria

- C. difficile: Vancomicina
- Estenosis: Dilatación con balón.
- Inflamación de la mucosa anal o rectal residual después de la anastomosis (cuffitis): agentes antiinflamatorios tópicos, IMM o biológicos.

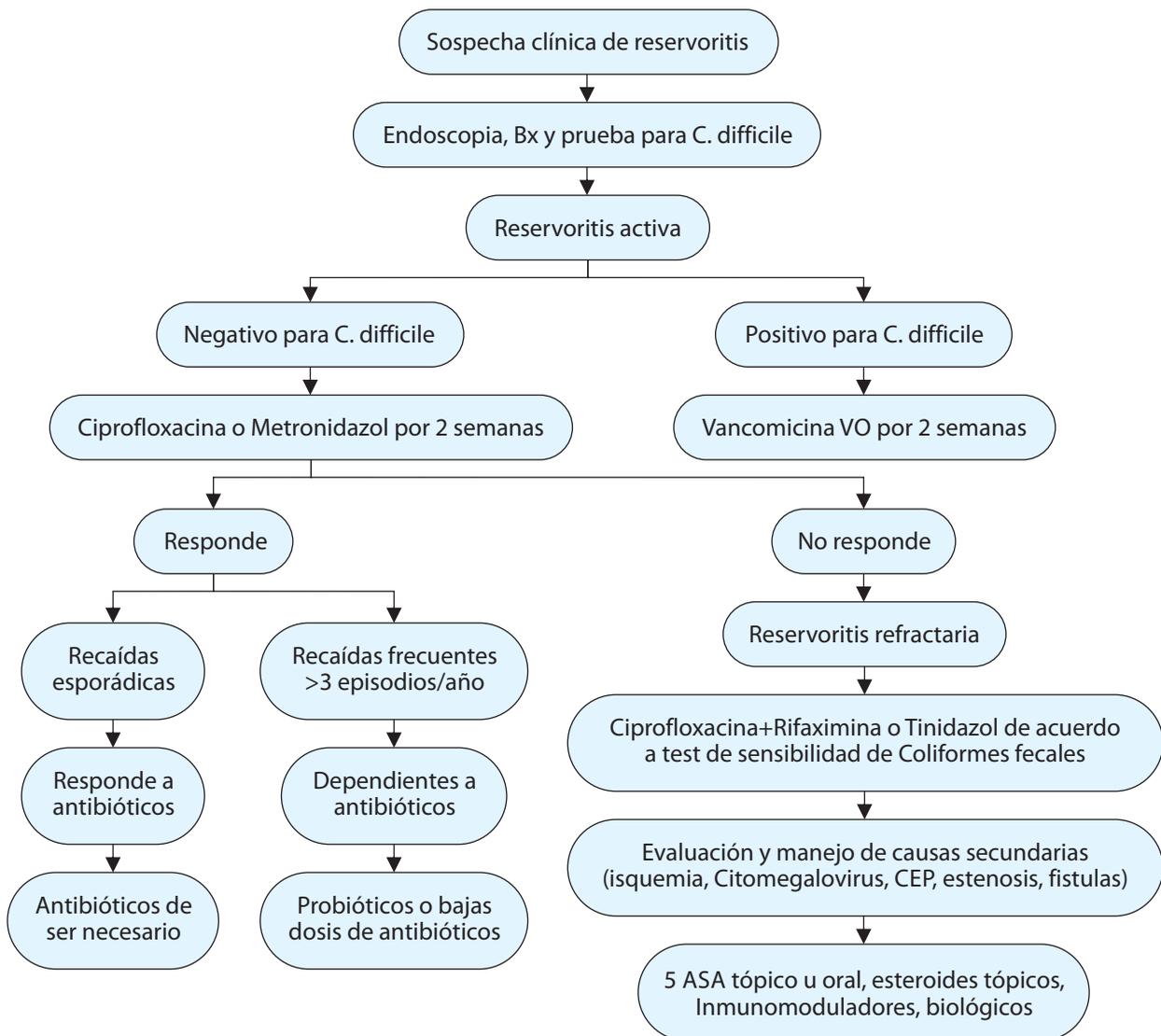
D. Terapia de mantenimiento profiláctica en reservoritis recurrente

- Probióticos ⁽¹⁶³⁾
- Tratamientos prolongados con antibióticos a bajas dosis
- Rifaximina
- Ciprofloxacina
- Metronidazol
- Tetraciclina

E. Reservoritis crónica refractaria a antibióticos

- Tratamiento prolongado con combinación de antibióticos
- Ciprofloxacina+Rifaximina ^(164,165) o Metronidazol o Tinidazol por 4 semanas
- Mesalazina, esteroides, inmunosupresores, biológicos ⁽¹⁶⁶⁾

Algoritmo 15. Manejo recomendado de la reservoritis



Tomado de Shen B, Remzi FH, Lopez AR, Queener E. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. BMC Gastroenterol 2008;8: 26⁽¹⁶⁶⁾

14b) Recurrencia postquirúrgica en EC

Recurrencia es la reaparición de nueva enfermedad en la anastomosis o próxima a ella tras una resección quirúrgica completa del segmento intestinal afectado (incluidos más de 5 cm de segmento libre de enfermedad y los ganglios linfáticos locales). (NE 1, GRA)^(167,168)

Alternativas farmacológicas

La evidencia con el tratamiento farmacológico es limitada. Sin embargo, algunos medicamentos como los inmunomoduladores, y de manera más reciente la terapia biológica, parecen tener algún beneficio en la prevención de la recurrencia postoperatoria (RPO) en la EC. (NE 2 GRA)^(169,170)

Esteroides

Los esteroides clásicos no están recomendados como profilaxis para la RPO debido a sus efectos adversos y a su ineffectividad, según revisión realizada por el grupo Cochrane. (NE 1, GRA)⁽¹⁶⁹⁾

Mesalazina

Un metanálisis concluyó que en pacientes de bajo riesgo éste fármaco podría prevenir la recurrencia clínica y disminuir la recurrencia de hallazgos endoscópicos graves a los 12 meses. (NE 1, GRA)⁽¹⁶⁹⁾

Inmunomoduladores

A pesar que la evidencia es limitada, se considera que los inmunomoduladores como la azatioprina son la terapia de primera línea en la prevención de la recurrencia postoperatoria de EC en pacientes considerados como de alto riesgo (fumadores, fenotipo B3 según Montreal y con más de una cirugía). (NE 1, GRA)

Antibióticos

Si bien los antibióticos nitroimidazólicos mostraron algún beneficio en disminuir el riesgo de recurrencia, sus efectos adversos hacen que no se puedan recomendar para usar a largo plazo como terapia de prevención. (NE 2 GRA)^(169,170,171)

Terapia biológica

Es bien conocido que los agentes anti TNF inducen remisión endoscópica en la EC, y debido a que la recurrencia endoscópica en la EC precede a la recurrencia clínica, es lógico pensar que la terapia biológica con agentes anti TNF puede ser útil en prevenir la recurrencia endoscópica.⁽¹¹⁷⁾

Prevención de la recurrencia temprana post quirúrgica:

La recurrencia endoscópica ocurre más frecuentemente que la clínica o quirúrgica. Es mayor en fumadores que en no fumadores.

La evaluación diagnóstica incluye ileocolonoscopia que constituye el método de elección, cápsula endoscópica, enteroscopia, medición de lactoferrina y calprotectina, ultrasonografía, enterorresonancia o enterotomografía.^(172,173,174)

El curso clínico se puede predecir por la gravedad de las lesiones endoscópicas (ver tabla 3). Se recomienda seguimiento endoscópico anual.⁽¹⁷⁵⁾

Tabla 3. Clasificación de Rutgeerts

| Grado | Interpretación |
|-------|--|
| 0 | Sin lesiones |
| 1 | 5 o menos lesiones aftosas en íleon |
| 2 | Más de 5 lesiones aftosas o úlceras profundas. Lesiones granulares con mucosa normal entre ellas |
| 3 | Ileítis aftosa difusa con inflamación generalizada de la mucosa |
| 4 | Inflamación difusa con úlceras grandes, nodulares y/o estenosis |

Existen una serie de factores de riesgo de recurrencia postquirúrgica en enfermedad de Crohn, que se mencionan a continuación:

Fumar
Enfermedad penetrante-perforante
Enfermedad de intestino delgado
Enfermedad ileo-colónica
Evolución de la enfermedad (2 o más cirugías u hospitalizaciones previas)
Fístula perianal
Edad
Tipo de anastomosis
Longitud de la resección

Puntos claves en Enfermedad Inflamatoria intestinal

- 1) Los datos epidemiológicos de la EII en poblaciones hispanicas son escasos. De acuerdo con trabajos realizados en Latinoamérica, se ha encontrado una mayor prevalencia de CU que de EC.
- 2) La EII es una patología altamente compleja y poligénica, de etiología desconocida. Factores probados y en investigación parecen conjugar la mediación del daño tisular. Estos son: infecciosos,

genéticos e inmunológicos. Se describen además, factores medio-ambientales que aparentemente influyen en la aparición y evolución de esta enfermedad.

- 3) Los síntomas de la CU dependen de la extensión y la gravedad de la enfermedad, e incluyen más comúnmente diarrea con sangre, sangrado rectal y/o urgencia rectal. También se reportan con frecuencia casos con defecación nocturna. Los síntomas sistémicos de malestar general, anorexia o fiebre son característicos de un ataque grave (NE 5, GRD).
- 4) Los síntomas de la EC son heterogéneos, pero comúnmente incluyen diarrea durante más de seis semanas, dolor abdominal y/o pérdida de peso. Estos deberían presentar la sospecha de EC, especialmente en pacientes jóvenes. Es común que los pacientes tengan síntomas sistémicos de malestar general, anorexia o fiebre [NE5, GRD]
- 5) Debido a que existen múltiples índices o clasificaciones para evaluar extensión, actividad clínica, endoscópica, así como fenotipo y comportamiento en EII, de una manera práctica en relación a éste controversial punto, se recomienda:

En CU :índice de la Clínica Mayo para evaluación clínica y endoscópica.

En EC el cálculo del CDAI puede clasificar la actividad según el valor obtenido. Este es más utilizado en investigación clínica, por lo que el índice de actividad de EC de Harvey- Bradshaw (índice simple o CDAI modificado), validado, que puede sustituir al CDAI, es mucho más fácil de usar.

Para evaluar actividad endoscópica en EC el CDEIS es más usado en investigación, pero es más difícil de realizar y poco práctico, mientras que el CD- SES (Índice endoscópico simplificado) que es una "mini" forma del CDEIS tiene mayor uso en la práctica clínica.

Para caracterizar la extensión en ambas entidades, se recomienda la clasificación de Montreal. Esta define además el comportamiento de la EC, es decir, si se trata de enfermedad inflamatoria, penetrante o fistulizante y estenosante.

En recurrencia postoperatoria la clasificación de Rutgeerts, aunque nunca ha sido validada, proporciona muy buena información.

- 6) La eritrosedimentación (VSG) se correlaciona con la inflamación y la actividad de la enfermedad. Su normalización podría indicar mejoría o resolución del comienzo de la inflamación. La proteína C reactiva (PCR) se eleva precozmente tras el comienzo del proceso inflamatorio y disminuye con rapidez con la resolución del brote.

La calprotectina fecal no es un marcador específico y puede incrementarse también en neoplasias, infecciones, pólipos, uso de AINES y con el aumento de la edad. En pacientes en remisión clínica su elevación se ha asociado con recaída en los 12 meses siguientes.

- 7) La endoscopia es una herramienta fundamental en el diagnóstico de la EII. El papel de la CE en los pacientes con EC establecida, debe enfocarse en aquellos con síntomas inexplicados cuando las otras investigaciones no son conclusivas, si esto va a cambiar el manejo del paciente. La enteroscopia tiene indicación en pacientes con sospecha de EC en quienes la ileocolonoscopía y las imágenes convencionales no han sido concluyentes y se requiere diagnóstico histopatológico.
- 8) Las técnicas enterográficas con TC o RMN se han demostrado muy superiores a los estudios baritados convencionales por aportar información fundamental de la patología transmural, extramural y de las complicaciones que condicionan un tratamiento quirúrgico (obstrucciones, fístulas, abscesos, colecciones). Constituyen los procedimientos estándar actuales para evaluar el intestino delgado en la enfermedad de Crohn.
- 9) La biopsia no siempre es diagnóstica en EII, pero existen datos que nos apoyan en su orientación. El diagnóstico microscópico de colitis ulcerosa está basado en distorsión arquitectural de las criptas, infiltrado inflamatorio transmucosal difuso con plasmocitosis basal, criptitis y abscesos crípticos. La depleción de mucina es menos específico pero ayuda al diagnóstico (NE 1). En EC los hallazgos que permiten el diagnóstico son inflamación crónica focal discontinua, irregularidad focal de las criptas y granulomas (no relacionados a lesión de las criptas). (NE 2). 8º Congreso ECCO 2013.
- 10) La anemia es la complicación sistémica más común de la EII, explicada por múltiples causas. Para su manejo se requiere el conocimiento de la actividad inflamatoria intestinal, corregir la deficiencia de nutrientes especialmente hierro y un soporte nutricional adecuado.
- 11) Las manifestaciones extraintestinales (MEI) están presentes en 20% a 40% de los pacientes con EII lo cual tiene un impacto relevante en la morbilidad e incluso en la mortalidad de los pacientes. Las más frecuentes son: espondiloartritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, epiescleritis, escleritis y uveítis.
- 12) Se define como artropatía enteropática al conjunto de manifestaciones articulares en pacientes con EII. Éstas a su vez pertenecen al grupo de enfermedades reumáticas denominadas ESPONDILOARTRITIS, en las cuales se engloban: espondilitis anquilosante, espondiloartritis indiferenciada, artritis psoriásica, artritis reactiva y artritis o artropatía enteropática.
- 13) En pacientes con EII se recomienda solicitar al menos un biomarcador, el cual sería el HLA B27.
- 14) Debemos hacer evaluación integral del paciente antes del inicio de terapias que puedan condicionar inmunosupresión, prestando especial atención a síntomas sugestivos de infección: fiebre, sudoración, pérdida de peso, astenia, disuria y tos.
- 15) La elección de la terapia va a depender de la localización anatómica, gravedad y etapa de la enfermedad para inducir y/o mantener la remisión.
- 16) Los objetivos del tratamiento son: disminuir la inflamación, inducción rápida de la remisión, lograr la curación mucosa sostenida, mantenimiento de la remisión profunda que incluya tanto la

remisión clínica, endoscópica y normalización de biomarcadores, disminuir número de hospitalizaciones el uso de esteroides, reducir número de hospitalizaciones y cirugías, evitar complicaciones (estenosis, fístulas, abscesos) y tratar eficazmente las manifestaciones extraintestinales. Todos estos objetivos llevan a una mejor calidad de vida para el paciente.

- 17) Los aminosalicilatos son usados al inicio de la enfermedad de actividad leve y moderada (su uso en EC es controversial), para mantener remisión en CU y como terapia de inducción de EC colónica leve y moderada.
- 18) Los esteroides son el tratamiento de elección en las exacerbaciones moderadas o graves y en los brotes leves que no mejoran con los 5 ASA. Se recomienda mantener el tratamiento hasta la remisión clínica (usualmente 2-4 semanas) y después reducir progresivamente a razón de 5-10 mg / semanal hasta los 20 mg y a partir de dicha dosis se disminuye semanalmente 2.5-5 mg hasta retirarlo en 8 a 12 semanas.
- 19) Se recomienda el tratamiento con AZA/ MP de pacientes con EII de moderada actividad que no responden a los esteroides y como terapia de mantenimiento sola o como terapia combinada.
- 20) Metotrexate es la droga de 2º línea de los agentes IMM en pacientes resistentes o intolerantes a AZA o MP.
- 21) La Ciclosporina A y el Tacrolimus son agentes inmunomoduladores pocos usados y se reservan para casos especiales.
- 22) Los anti TNF están indicados en pacientes no respondedores a terapia convencional, intolerancia, dependencia o resistencia a esteroides y agentes inmunosupresores, y como tratamiento inicial si hay indicadores de enfermedad con curso moderado a grave, enfermedad de Crohn fistulizante y manifestaciones extraintestinales como: espondilitis anquilosante, sacrolileítis, pioderma gangrenoso, uveítis, entre otras.
- 23) La respuesta clínica y/o el fracaso del tratamiento deben ser evaluados:

Para IMM o metotrexate, entre los 3 y 6 meses y para anti TNF luego de 14 semanas de comenzar la terapia. En relación a la mejoría o curación endoscópica ésta debe ser evaluada entre 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con IMM y/o anti TNF. La disminución de la respuesta a IFX puede manejarse: a) Acortando el intervalo entre dosis. b) Aumentando la dosis a 10 mg/kg/dosis. Si ésta ocurre con ADA se deben administrar dosis semanales.
- 24) Debemos tratar precozmente al paciente con EII para prevenir complicaciones, evitando dos errores comunes en el manejo: subtratar y sobretratar.
- 25) Es importante la educación del paciente en relación a su compleja enfermedad y la necesidad de una buena adherencia al tratamiento.

Referencias:

1. Dignass A, et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>.
2. Gomollón F, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol* 2012; *j.gastrohep*.2012.11.001.
3. Panaccione R, Ghosh S. Optimal use of biologics in the management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; *3*(3): 179-189.
4. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; *2*(1): 1-23.
5. Van Assche G, Dignass A, Panes J. The second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; *4*(1):7-27.
6. Niveles de evidencia y grados de recomendación basados en el Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford. Disponible en: http://www.cebm.net/level_of_evidence.asp#refs.
7. Vargas R. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal: ¿por qué las diferencias entre Norteamérica y Latinoamérica? *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2010; *25*.
8. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; *31*(1): 1-20.
9. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease: up or down?. *World J Gastroenterol* 2006; *12*(38): 6102-8.
10. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Cut* 2007; *56*(11): 1638-9.
11. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006; *82*(967): 332-7.
12. Sincić BM, Vucelić B, Persić M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska Countr y, Croatia, 2000- 2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006; *41*(4): 437-44.
13. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003; *52*(3): 253-8.
14. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; *53* Suppl 5: V1-16.
15. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; *126*(6): 1504-17.
16. Torres EA, De Jesús R, Pérez CM, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in an insured population in Puerto Rico during 1996. *PR Health Sci J* 2003; *22*(3): 253-8.
17. Appleyard CB, Hernández G, Rios CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis* 2004; *10*(2): 106-11.
18. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases in Midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009; *46*(1): 20-5.
19. Yepes I, et al. Prevalencia y características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Cartagena, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2010; *25*(2).
20. Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell* 2010; *140*: 859-70.
21. Rolhion N, Darfeuille A. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; *13*: 1277-83.
22. Darfeuille A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterol* 2004; *127*(2): 412-21.
23. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; *101*(10): 2410-22.
24. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011; *140*(6): 1817-26.

25. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *PNAS* 2005; 102(50):18129-134.
26. Orholm M, Munkholm P, Langholtz E, Nielsen OH, Thorkild IA, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 1991; 324(2):84-8.
27. Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, Van Deventer SJ. HLA-DR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999; 45:395-401.
28. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
29. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4):845-57.
30. Plantinga TS, Crisan TO, Oosting M, Van de Veerdonk FL, de Jong DJ, Philpott DJ, et al. Crohn's disease-associated ATG16L1 polymorphism modulates pro-inflammatory cytokine responses selectively upon activation of NOD2. *Gut* 2011; 60(9):1229-35.
31. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2000; 118(2):274-78.
32. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50(3):307-13.
33. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118(2):229-41.
34. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2005; 129(1): 50-65.
35. Cruickshank SM, McVay LD, Baumgart DC, Felsburg PJ, Carding SR. Colonic epithelial cell mediated suppression of CD4 T cell activation. *Gut* 2004; 53(5):678-84.
36. Ina K, Itoh J, Fukushima K, Kusugami K, Yamaguchi T, Kyokane K et al. Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl 2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol* 1999; 163(2):1081-90.
37. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354(6):610-21.
38. Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, Komanduri S, Mutlu E, Zhang Y, et al. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52(5):720-28.
39. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(3):481-96.
40. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(4):229-38.
41. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4):1008-13.
42. 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.
43. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132:763-86.
44. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041-8.
45. Daperno M, D'haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(4):505-512.
46. Harvey RF, Bradshaw JM: A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: (8167):514.
47. Lakatos P. Prediction of disease course in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16(21):2591-2599.

48. Berstein CN. World Gastroenterology Organization. Practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:112-114.
49. Steinhart H. Blood test in IBD: which are necessary. *The Inflammatory Bowel Disease Yearbook* 2006;3.
50. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, et al. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004;89:69-71.
51. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):162-9.
52. Mendoza JL, Abreu MT. Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33 Suppl 3:S158-73.
53. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55(3):426-31.
54. Nakamura RM, Matsutani M, Barry M. Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2003;335(1-2):9-20.
55. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:409-12.
56. Yamamoto-Furusho J, et al. Niveles de β 2 microglobulina y proteína C reactiva ultrasensible como marcadores de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática. *Gac Méd Méd* 2010;146(1).
57. Yamamoto-Furusho J, et al. Niveles de β 2 microglobulina y proteína C reactiva ultrasensible como marcadores de actividad histológica en pacientes con colitis ulcerativa crónica idiopática. *Gac Méd Méd* 2010;146(1).
58. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, radiographic, and endoscopic activity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126(4 Suppl 2):A477.
59. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-665.
60. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:359-367.
61. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:675-681.
62. Tibble JA, Sigthorsson G, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *J Nucl Med* 2003;44(10):1586-1591.
63. Ricanek P, Brackmann S, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(9):1081-91.
64. Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin - a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13557.
65. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007;56:1394-1403.
66. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, et al. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:827-33.
67. Higgins P, Zimmermann EM. An evidence-based approach to inflammatory bowel disease. *Clinics In Family Practice* 2004;6:1522.
68. Leighton JA, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):558-65.
69. Schroeder KW, et al. Mayo Endoscopic Scoring of Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
70. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene Blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124(4):880-8.
71. Hurlstone DP, McAlindon ME, Sanders DS, et al. Further validation of high-magnification chromoscopic-colonoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126(1):376-8.
72. Hart AL, Ng SC. Inflammatory Bowel Diseases. An evidence-based practical guide. First edition 2012.

73. Ahmadi A, Polyak S. Endoscopy/Surveillance in Inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:743-762.
74. Berstein CN. World Gastroenterology Organization. Practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(1):115-116.
75. Dignass A, et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>.
76. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;236:95-101.
77. Camargo-Camero R, Arbaizar-Rodríguez P, Alcaín-Martínez G. Técnicas de imagen en el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista andaluza de patología digestiva* 2011;34(3):147-154.
78. Minordi LM, et al. Enteroclysis CT and PEG-CT in patients with previous small-bowel surgical resection for Crohn's disease: CCT findings and correlation with endoscopy. *Eur Radiol* 2009;19:2432-40.
79. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1073-1080.
80. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003;16(4):347-358.
81. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1233-44.
82. Michelassi F, Balestracci T, et al. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg* 1991;214:230-239.
83. Larsen S, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97-114.
84. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-4831.
85. Fries W, et al. Enteropathic spondyloarthropathy: a common genetic background with inflammatory bowel disease? *World J gastroenterol* 2009;15(20):2456-62.
86. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:451-471.87. Paredes JM, et al. Patología articular en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(4):240-9.
87. Paredes JM, et al. Patología articular en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(4):240-9.
88. Owczarek D, et al. Biological therapy of inflammatory bowel disease. *Pol Arch Med Wewm* 2009;119(1-2):84-9.
89. Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1729-1737.
90. Adams D, Eksteen B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2006;6:244-251.
91. Bernstein CN, Blanchard J, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116-1122.
92. Agrawal D, Rukkannagari S, et al. Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007;53:233-248.
93. Ahern P, Izcue A, Maloy K, Powrie F. The interleukin 23 axis in intestinal inflammation. *Immunol Rev* 2008;226:147-159.
94. Blitz N, Rudikoff D. Pyoderma gangrenosum. *Mt Sinai J Med* 2001;68:287-297.
95. Binus A, Han J, Qamar A, Mody E, Holt, Qureshi A. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;129:769-772.
96. Mintz R, Feller E, Bahr R. Ocular manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:135-139.
97. Orchard TR, Chua CN, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease. *Clinical features and the role of HLA genes* 2002;123:714-8.
98. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-7.
99. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-8.

100. Grip O, Svensson P, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:619-23.
101. De la Torre. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2008; 23(5):417-427.
102. Ioannidis O, Varnalidis I, Paraskevas G, Botsios D. Nutritional Modulation of the Inflammatory Bowel Response. *Digestion* 2011; 84:89-101.
103. Guilarte R, Ponte H., Valera J. Despiñaje diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en pacientes con indicación de terapias biológicas 2011.
104. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review Article: Treatment Algorithms to Maximize Remission and Minimize Corticosteroid Dependence in Patients With Inflammatory Bowel Disease: *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(6):674-688.
105. Sandborn WJ. Inflammatory Bowel Disease: Therapy. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology. Board Review* 3th ed. p. 199.
106. Rowe WA. Inflammatory Bowel Disease. Katz J, editors. *Medscape Reference*.
107. Blonski W, Buchner AM, Gary R, Lichtenstein. Inflammatory Bowel Disease Therapy *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27(4):346-357.
108. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60(5):571-607.
109. Turner D, Walsh CM, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literatura and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:103-10.
110. Rosemberg W, Ireland A, Jewell DP. High dose metilprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:40-1.
111. Ferrante M, Karmiris K, Newnham E et al. Physician perspectives on unresolved issues in the use of conventional therapy in Crohn's disease: results from an international survey and discussion programme. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; 6:116-131.
112. Friedman S, Blumberg R. Inflammatory Bowel Disease. *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*. 17th ed. p. 188-193.
113. Baumgart DC, Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach. *Springer*. p. 343-440.
114. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1960-1970.
115. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-1395.
116. Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. 2002. p. 1992-2002.
117. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25:665-72.
118. D'Haens G, Panaccione R, Higgins R, et al. The London position statement of the world Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response?. *Am J Gastroenterol advance* 2010; doi:10.1038/ajg.2010.392.
119. Ordás I, et al. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011; 60(12): 1754-1763.
120. Solberg IC, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(4):431-40.
121. Langholz E, et al. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107:3-11.
122. Loftus EV Jr, et al. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patients cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:51-60.
123. Munkolm P, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:699-706.
124. Best WR, et al. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979; 77:843-846.
125. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporine in the treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990; 336:16-19.

126. Henriksen M, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008;57:1518-1523.
127. Allez M, 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.
128. Loly C, et al. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948-954
129. Bernell O, et al. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231:38-45.
130. Etchevers MJ, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis* 2009;15:1320-1325.
131. Faubion WA, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121(2):255-60.
132. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523.
133. Farrell RJ, Peppercorn MA, et al. Overview of the medical management of mild to moderate Crohn's disease in adult. *UpToDate*. April 2011.
134. Rogler G, Bernstein CN, et al. Role of Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease in Developing Countries. *Gut* 2012;61(5):706-712.
135. Abreu da Pontte A, et al. Brazilian Group of Inflammatory Bowel Diseases Consensus Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Arq Gastroenterol* 2010;47(3).
136. Esquema de tratamiento en Corticorefractariedad y Corticodependencia. *Medscape. Aliment Phamacol Ther* 2008.
137. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508-30.
138. Nielsen OH, et al. Diagnosis and Management of Fistulizing Crohn's Disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 2009;6(2).
139. Rutgeerts P. Management of perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14 Suppl C:7C-12C.
140. Lana R, Mendoza JL, et al. Enfermedad de Crohn fistulosa perianal. *Emergency* 2006;18:36.
141. Berg DF, et al. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002; 184: 45-51.
142. Dhillon S, et al. The natural history of surgery for ulcerative colitis in a population-based cohort from Olmsted County, Minnesota. *Am J Gastroenterol* 2005;100:A819.
143. Cabré E. Nutrición y enfermedad inflamatoria Intestinal. *Nutr Hosp* 2007;22 (supl 2):65-73.
144. Ballesteros MD, Vidal A, Calleja A, López Gómez JJ, Urioste A: Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2010;25:181-192.
145. Suarez L, Agraímbau JD, Fuentes D. Enfermedad inflamatoria intestinal: Situación actual de las alternativas terapéuticas. *Colomb Med* 2007; 38 (1) supl 1:34-40.
146. Pérez C, Puebla A, et al. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2007; 22(supl2):65-73.
147. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Matsumoto K. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1-8.
148. Lucendo AJ, De Rezende LC. Nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15(17):2081-2088.
149. Salomon R. Enfermedad inflamatoria del intestino: colitis ulcerativa. *Gac Méd Caracas* 2007; 115(3):183-202.
150. Haller D, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2010;140(3):690S-75S.
151. Mach T. Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2006;57, Suppl 9, 23-33.
152. Hedin C, et al. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007;66(3):307-15.
153. Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. *Rev Chil Nutr* 2012;39(1):98-110.
154. Cabré E, Mañosa M, Gassull MA. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases - a systematic review. *Br J Nutr* 2012;107:(Suppl 2):S240-S252.

155. Castro Luz Ángela, de Rovetto Consuelo. Probióticos: utilidad clínica. *Colomb Med* 2006; 37(4): 308-314.
156. García A, Álvarez J, Planas M, Burgos R, Araujo K. The multidisciplinary consensus work-team on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011; 26: 701-710.
157. Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2010; 53-73 doi:10.1016/j.mcna.2009.08.018.
158. Melton GB, et al. Long-term outcomes with ileal pouch-anal anastomosis and Crohn's disease: pouch retention and implications of delayed diagnosis. *Ann Surg* 2008; 248: 608-616.
159. Stocchi L., Pemberton JH. Pouch and pouchitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 223-24.
160. McLaughlin SD, Clark SK, Bell AJ, et al. An open study of antibiotics for the treatment for pre pouch ileitis following restorative proctocolectomy with ileal-pouch anal anastomosis: efficacy, complications and outcomes. *Colorectal Dis* 2011; 13: 438-44.
161. Hoda KM, Collins JF, Knigge KL, Deveney KE. Predictors of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a retrospective review. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 554-560.
162. McLaughlin SD, et al. Guide to endoscopy of the ileo-anal pouch following restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; indications, technique, and management of common findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1256-1263.
163. Gionchetti P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209.
164. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, Leveson SH. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis* 2005; 7: 182-186.
165. Mimura T, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 909-917.
166. Shen B, Remzi FH, Lopez AR, Queener E. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 26.
167. 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.
168. Dos P, Domenek E. Postoperative Crohn's Disease recurrence: A practical approach. *World J Gastroenterology* 2008; 14(36): 5540.
169. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 4
170. Swoger JM, Regueiro M. Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(4): 337-43.
171. Blum E, Katz JA. Therapy for Crohn's Disease. *Inflam Bowel Disease* 2009; 15: 463.
172. Bernstein CN, Greenberg H, Boulton I, et al. A prospective comparison study of MRI versus small bowel follow-through in recurrent Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2493-502.
173. Pons 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: 533-4.
174. Dietrich CF. Significance abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27(4): 482.
175. MR Sailer J, Peloczek P, Reinisch W, et al. Anastomotic recurrence of Crohn's Disease after ileocolic resection: comparison of 2521-enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol* 2008; 18: 2512.
176. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535.
177. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979; 77: 290-4.
178. Sugita A, Sachar DB, Bodian C, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut* 1991; 32: 167-9.
179. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030-8.
180. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 1246-51.
181. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(2): 179-89.
182. Dignass A, Van Assche G, et al. Special Article: The Second EUROPEAN evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4, 28-62.
183. Saha S. Safety and efficacy of immunomodulators and biologics during pregnancy and lactation for the

Abreviaturas Guía:

| | | | |
|---------|---|---------------|---|
| ATI | Anticuerpos anti Infiximab | IFX | Infiximab |
| 5 ASA | 5 aminosalicilatos | IMM | Inmunomoduladores |
| 6 MP | 6 Mercaptopurina | LNH | Linfoma no Hodgkin |
| ADA | Adalimumab | MEI | Manifestaciones extraintestinales |
| ANA | Anticuerpos antinucleares | MTX | Metotrexate |
| ANCA | Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos | NE | Nivel de evidencia |
| AntiTNF | Anti Factor de necrosis tumoral | PCR | Proteína C reactiva |
| ASCA | anti-saccaromyces cerevisiae | PDV | Piodermitis vegetante |
| ASCA | Anticuerpo antisaccharomyces cerevisiae | PG | Pioderma gangrenoso |
| AZA | Azatioprina | PSV | Pioestomatitis vegetante |
| CCR | Carcinoma colorrectal | PU | Proctitis ulcerosa |
| CE | Cápsula endoscópica | RM | Resonancia magnética |
| CMV | Citomegalovirus | SC | Sub cutáneo |
| CEP | Colangitis esclerosante primaria | SS | Síndrome de Sweet |
| CPA | Células presentadoras de antígenos | TAC | Tomografía axial computarizada |
| CSA | Ciclosporina A | TBC | Tuberculosis |
| CU | Colitis ulcerosa | TNF- α | Factor de Necrosis Tumoral- α |
| DALM | Displasia asociada a lesión a masa | USA | Ultrasonido abdominal |
| EAB | Enteroscopia asistida por balón | VCE | Videocápsula endoscópica |
| EBA | Examen bajo anestesia | VHB | Virus hepatitis B |
| EC | Enfermedad de Crohn | VHC | Virus hepatitis C |
| ECCO | European Crohn's and Colitis Organisation | VIH | Virus de inmunodeficiencia humana |
| EII | Enfermedad inflamatoria intestinal | VSG | Velocidad de sedimentación globular |
| ENAS | Anticuerpos antinucleares extractables | VVZ | Virus varicela zóster |
| EV | Endovenoso | ETC | Enterotomografía |
| FDA | Food an drug administration | ERMN | Enterocolonografía por resonancia magnética |
| GPC | Guía práctica Clínica | ETE | Enfermedad tromboembólica |
| GR | Grado de recomendación | RPO | Recurrencia post operatoria |
| ICC | Insuficiencia cardíaca congestiva | | |