

Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn

Fernando Gomollón, Miquel Sans*

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Departamento de Medicina y Psiquiatría – Universidad de Zaragoza. CIBERehd
*Servicio de Gastroenterología. Centro Médico Teknon. Barcelona

Concepto

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a un grupo de entidades clínicas que se caracterizan por ser procesos inflamatorios crónicos¹ de etiología desconocida, y afectar primordialmente, aunque no de forma exclusiva, al intestino. En estos momentos se reconocen varias entidades que se engloban en este concepto: colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC)^{2,3}, colitis inclasificada (CI), colitis microscópica (CM), y reservorititis. Hemos adoptado en este capítulo las últimas recomendaciones de la Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE), dadas a conocer en el Congreso de Montreal de septiembre de 2005⁴. La heterogeneidad de estas entidades justifica que en los tratados más modernos se hable de las “enfermedades inflamatorias intestinales” en plural¹.

- 1) La **colitis ulcerosa** afecta sólo al colon, es una enfermedad predominantemente mucosa, su síntoma fundamental es la rectorragia, y puede clasificarse en dependencia de su extensión (proctitis, colitis izquierda, y colitis extensa) y de su gravedad: silente, leve, moderada, o grave. Profundizamos en detalle en el capítulo 32.
- 2) La **enfermedad de Crohn** puede afectar a cualquier tramo del intestino, aunque su localización más frecuente es el íleon. En este caso se trata de una enfermedad transmural y sus síntomas fundamentales son la diarrea y/o el dolor abdominal. Su clasificación debe realizarse en orden a su localización (ileocólica, ileal, cólica, perianal, o de otras localizaciones), de su patrón clínico (inflamatorio, estenosante o fistulizante), y de su gravedad (leve, moderada, grave). La clasificación de Montreal⁴ se ha generalizado y aceptado en los consensos internacionales² (tabla 1).
- 3) La **colitis inclasificada** es una entidad inflamatoria del colon que no puede llegar a clasificarse

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- 1) Describir el concepto de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), su clasificación y su importancia epidemiológica.
- 2) Describir el concepto de enfermedad de Crohn (EC), con especial atención a su diagnóstico.
- 3) Proporcionar la información fundamental acerca de los recursos terapéuticos disponibles en la enfermedad de Crohn teniendo en cuenta la diversidad de escenarios posibles, incluyendo las complicaciones más frecuentes.

REFERENCIAS CLAVE

1. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, eds. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*, 2.ª edición. Ergon. Madrid, 2002.
2. Van Assche G, Dignass A, Panés J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M *et al*. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:7-27.
3. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémman M, Söderholm J, Colombel JF *et al*. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.

claramente como CU o EC. Representa alrededor del 10% de los casos de afección inflamatoria crónica idiopática. El concepto colitis indeterminada (utilizado más a menudo en la literatura) debe reservarse para aquellas colitis

TABLA 1. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn (*)

) Edad al diagnóstico (A)	
A1 16 años o menos	
A2 17-40 años	
A3 > 40	
) Localización (L)	
L1 Íleon terminal	L1+L4 (íleon terminal+tracto digestivo alto)
L2 Colon	L2+L4 (colon+tracto digestivo alto)
L3 Ileocólica	L3+L4 (ileocólica+tracto digestivo alto)
L4 Tracto digestivo alto	
) Patrón clínico (B)	
B1 No estenosante, no fistulizante(**), o inflamatorio	B1p (inflamatorio con afección perianal asociada)
B2 Estenosante	B2p (estenosante con afección perianal asociada)
B3 Fistulizante	B3p (fistulizante con afección perianal asociada)

(*) Esta clasificación es una versión modificada de la CLASIFICACIÓN DE VIENA que se ha utilizado durante los últimos años (ver referencias). Las diferencias substanciales son añadir el grupo A1, separando los pacientes con inicio antes de los 16 años, añadir el modificador de tracto digestivo superior (L4) a las demás localizaciones, y no incluir la forma perianal en las penetrantes sino considerarlo un modificador de cualquiera de los subtipos. Sólo el tiempo permitirá conocer si esta clasificación se impone, aunque la hemos reflejado por ser la recomendada por la Organización Mundial de Gastroenterología.

(**) Utilizamos el término fistulizante, aunque el original es penetrante. Este patrón de comportamiento clínico se considera transitorio, porque la historia natural lleva casi siempre a los patrones B2 o B3, o mixtos.

intervenidas quirúrgicamente en las que sea imposible establecer definitivamente si se trata de EC o CU³.

-) La **colitis microscópica** engloba un grupo de trastornos histopatológicamente diferentes, y probablemente muy comunes (colitis linfocítica, colitis colágena), pero que afectan a la mucosa, causando diarrea crónica. Este tipo de enfermedades a menudo sólo son evidentes tras un estudio cuidadoso de la biopsia.
-) La **reservoiritis** (*pouchitis*) es una entidad mucosa, inflamatoria, que afecta aproximadamente al 30-50% de los reservorios ileales que se crean artificialmente para mantener la función esfinteriana después de una colectomía total con anastomosis ileoanal para el tratamiento de la EII, especialmente de la CU y con menor frecuencia de la EC y la CI.

Epidemiología

Hasta no hace mucho tiempo las EII se consideraban entidades "raras" en muchos textos, espe-

cialmente cuando se hacía mención de los países mediterráneos o los del sur de Europa. Los datos poblacionales más actuales indican, sin embargo, que al menos 300 de cada 100.000 personas padecen una de estas entidades en España¹. Ello significa que el médico de familia medio debe atender a 4 o 5 pacientes con EII. Aunque algunos datos recientes, escandinavos, sugieren que la CM puede ser muy común, en nuestro medio la CU es la entidad más frecuente, si bien la incidencia de la EC ha ascendido de forma particularmente importante en muchas áreas de España en los últimos años, como se había descrito anteriormente en otros países desarrollados. Estas enfermedades suelen debutar en la juventud, sobre todo entre los 15 y los 30 años, pero se observan casos nuevos a cualquier edad, y llama la atención la incidencia en la infancia, sobre todo en el caso de la EC1. Parece que cuando se alcanzan altas cifras de incidencia, los casos infantiles son incluso más frecuentes¹. Hay en España en este momento (octubre de 2011) más de 20 unidades de enfermedad inflamatoria intestinal que atienden a más de 1.000 pacientes, y el Grupo Español de Trabajo de Crohn y Colitis Ulce-

rosa tiene 487 miembros: estamos hablando de un problema numéricamente muy importante en los países desarrollados y en un claro aumento en los subdesarrollados.

Etiología

Las EI son entidades de origen complejo, en las que la interacción de factores genéticos y ambientales es particularmente interesante, desde el punto de vista científico⁵. Sobre todo en la EC existe evidencia de que diversas alteraciones genéticas puntuales (al menos 71 hasta la fecha) influyen no sólo en su aparición, sino además en su fenotipo clínico, y en otras variables como la respuesta a determinados tratamientos⁶. El modelo de transmisión es poligénico, y por tanto complejo. Entre los genes identificados hasta la fecha queremos destacar en primer lugar el *NOD2/CARD15*⁷. Se han identificado tres mutaciones presentes en este gen, que codifica una proteína que está implicada en la respuesta inmunológica innata a las bacterias, que son mucho más frecuentes en los pacientes con EC que en la población general, particularmente en las poblaciones de origen caucásico. Aunque la mayoría de los pacientes no las presentan, y en algunas poblaciones (origen asiático) ni siquiera se observan; su asociación con la EC es muy clara, e incluso cuantitativa: el riesgo es mayor para los homocigotos para una alteración y los heterocigotos compuestos, que en los heterocigotos simples. Las mutaciones del gen *NOD2/CARD15* son específicas de la EC, y no se observan en la CU. Experimentalmente se pueden reproducir fenotipos muy similares a la EC humana mediante la interacción de variantes genéticas como las descritas e infecciones víricas en presencia de la microbiota intestinal habitual, en un complejo proceso de interacción que, seguramente, será muy similar al que ocurre en los humanos⁸.

En la mayoría de las ocasiones, las mutaciones y alteraciones identificadas sólo parecen ser factores contribuyentes, pero en algún caso particular, la mutación puede ser determinante como se ha descrito en un caso infantil. Un cambio en la funcionalidad de la IL10 por una alteración genética puntual, determinaba una enfermedad que apareció en el primer año de vida, muy agresiva, sin respuesta a los tratamientos convencionales. En este caso clínico concreto, el hallazgo por un gran equipo internacional de investigación llevó a la decisión de indicar un trasplante de médula ósea⁹, lo que (al menos durante el primer año de seguimiento) resolvió la

situación del paciente¹⁰. Por el momento sólo es un caso aislado, pero puede marcar una línea interesante de investigación genética con aplicación clínica en el futuro.

Entre los factores ambientales, es indudable la contribución de la microbiota intestinal^{11,12}. Un gran número de evidencias experimentales confirman que la presencia de bacterias es una condición *sine qua non* para la aparición y mantenimiento de las lesiones, pero estamos en los albores del estudio de una población ingente (superior a la de células eucariotas del organismo), con una enorme diversidad (al menos 500 especies, con mucha más variabilidad genética que el propio anfitrión). Los datos procedentes de varios modelos experimentales confirman que el papel de la flora es importante, y que se observan respuestas diferentes con las diversas especies, pero no ha sido posible aislar un único germen como responsable potencial, ni tampoco un determinante antigénico único⁵. Curiosamente, muchas de las variantes genéticas asociadas con el riesgo de EC descritas en los últimos años, se relacionan con los mecanismos de defensa frente a las bacterias, y muy particularmente en torno a la autofagia⁵, un mecanismo clave en la relación entre virus, bacterias, y células eucariotas, y cuyos fallos pueden resultar en fenotipos muy similares a la EC como ya hemos citado⁸.

Relevante es también el papel del tabaquismo, que constituye un factor de riesgo doble (aumenta su incidencia y empeora su curso clínico) para la EC; y sin embargo, disminuye la incidencia y mejora la evolución de la CU. Especialmente llamativos son algunos hallazgos que se observan al estudiar hermanos con la enfermedad: en las parejas discordantes el fumador tiene EC y el no fumador CU¹³. El modelo etiopatogénico de las enfermedades inflamatorias intestinales es de gran relevancia conceptual para toda la medicina porque ejemplifica las complejas relaciones entre genética y ambiente, demostrando además que el factor ambiental responsable de más mortalidad evitable en el mundo desarrollado (el tabaco), podría ser puntualmente beneficioso para una persona concreta, una prueba evidente de que la variabilidad y complejidad de la biología no son compatibles con un modelo simplista o reduccionista (una causa-una enfermedad)⁵.

Clínica

En la EC, la clínica es muy proteiforme, puesto que aunque la diarrea y el dolor abdominal son muy fre-

Sección 4. Intestino delgado y colon

cuentes, ambos pueden ser variables y atípicos¹. El dolor, en concreto, puede ser de localizaciones y características muy diversas, y de patrón inflamatorio u obstructivo. La localización más frecuente (fosa ilíaca derecha) facilita la sospecha, pero en los cuadros agudos iniciales complica especialmente el diagnóstico diferencial con cuadros tan comunes como la apendicitis aguda y la enfermedad inflamatoria pélvica. La aparición de un dolor abdominal de carácter cólico, entre 60-90 minutos después de la ingesta y que alivia tras una fase de borborrigos y expulsión de gases puede sugerir la presencia de una estenosis en el íleon, una de las complicaciones más comunes en la EC (figura 1). Ésta puede ser debida al edema de la mucosa, a la fibrosis consecutiva a la reparación cicatricial o a la compresión extrínseca de un asa intestinal por una masa inflamatoria o un absceso. Con mucha frecuencia la estenosis es la consecuencia de una combinación de varios factores. Es importante diferenciar este tipo de situaciones dado que el tratamiento puede ser distinto para cada una de las causas (véase más adelante). La diarrea también puede ser de muchos tipos, no sólo por las localizaciones variables del

proceso, sino también porque puede deberse a malabsorción, sobrecrecimiento bacteriano, la propia inflamación, trastornos motores y/o malabsorción de sales biliares. No es rara la fiebre, y casi un tercio de los pacientes presenta manifestaciones “periales”, amplio concepto que engloba fisuras, fístulas, abscesos, estenosis anales y otras complicaciones. La rectorragia no es tan frecuente como en la CU, pero no es en modo alguno excepcional. En niños, las manifestaciones suelen ser especialmente atípicas, y no hay que olvidar estas entidades en el diagnóstico diferencial de los procesos inflamatorios articulares, los procesos febriles de origen no claro, y el retardo no explicado del crecimiento. La EC puede cursar con complicaciones extraintestinales, alguna de las cuales pueden abocar a un grave deterioro de la condición clínica del paciente (tabla 2). Algunos pacientes desarrollan complicaciones debidas a la afectación del intestino delgado, entre ellas la ureterohidronefrosis no calculosa, la litiasis biliar y la nefrolitiasis. La amiloidosis es una complicación hoy infrecuente de difícil tratamiento. La osteopenia y la osteoporosis son particularmente interesantes, puesto que pueden aparecer

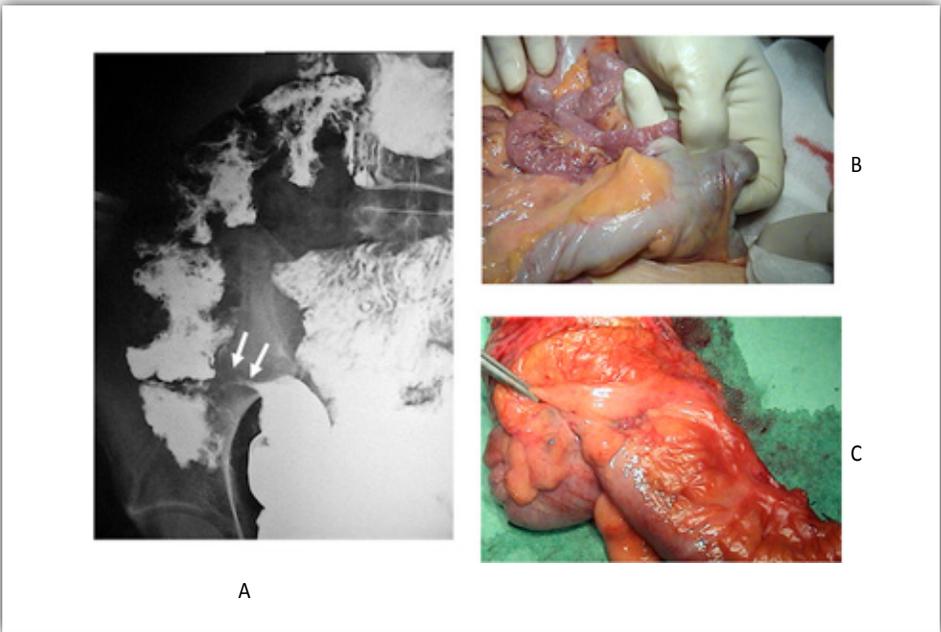


Figura 1. Imágenes de un paciente con enfermedad de Crohn con un patrón fibroestenósante que hubo de ser intervenido por una obstrucción del íleon terminal. A) Radiología baritada que muestra una estenosis filiforme del íleon terminal. B) Imagen de campo operatorio, previa a la resección. C) Pieza de resección. Cortesía del Dr. Jiménez Bernadó. Servicio de Cirugía B. Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

TABLA 2. Complicaciones extraintestinales asociadas a la EII que pueden presentarse como una emergencia

- ▶ Tromboembólicos.
 - Trombosis venosa profunda.
 - Tromboflebitis.
 - Embolia pulmonar.
 - Trombosis venosa portal o hepática.
 - Trombosis venosa cerebral.
 - Trombosis venosa retiniana.
 - Trombosis venosa gonadal.
- ▶ Oculares.
 - Epiescleritis.
 - Uveítis (puede conducir a ceguera).
 - Cataratas subcapsulares (complicación del tratamiento con corticosteroides).
- ▶ Hepatobiliares.
 - Colangitis esclerosante primaria.
 - Colelitiasis.
 - Hepatitis.

incluso en fases con inflamación muy silente¹⁴, pero además pueden agravarse como consecuencia del uso de corticosteroides, algo muy común en la EC. En este punto conviene recordar que los tratamientos utilizados no son inocuos y pueden ser, igualmente, responsables de complicaciones como las infecciones ligadas a los inmunosupresores o la obstrucción por adherencias secundarias a la cirugía. Otra complicación de extraordinaria importancia es la predisposición a los fenómenos tromboembólicos que si bien es mucho mayor en las fases de actividad inflamatoria, puede observarse también en las fases relativamente silentes¹⁵. La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una complicación extraintestinal más frecuente en la CU, pero también puede apreciarse en la EC. La figura 2 corresponde a un paciente con EC que fue diagnosticado de una CEP tras el descubrimiento de una colestasis disociada.

Diagnóstico

El clínico dispone de diversas herramientas para el diagnóstico, y debe decidir la estrategia de su uso en dependencia de las circunstancias del paciente concreto y también del medio (muchas exploraciones son observador-dependientes). Los objetivos

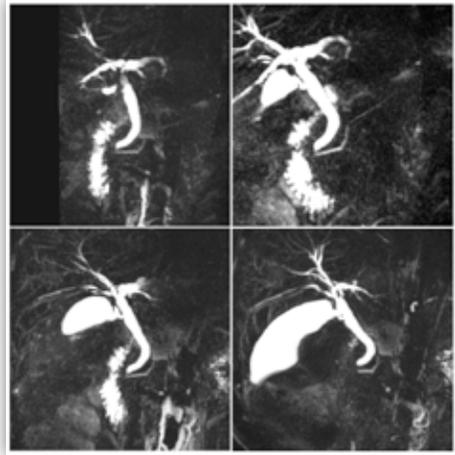


Figura 2. La colangitis esclerosante primaria puede ser una complicación extraintestinal en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Imágenes de una colangiografía por RMN en un paciente joven con enfermedad de Crohn y colestasis disociada en la que se observan múltiples estenosis del árbol biliar intrahepático alternando con dilataciones saculares preestenóticas, compatible con colangitis esclerosante. Cortesía del Dr. Víctor Villacampa. Centro de Diagnóstico por Imagen (CDI). Huesca

que debe cumplir el proceso diagnóstico son (por este orden)²:

- ▶ Excluir las enfermedades infecciosas.
- ▶ Obtener datos que tengan un valor predictivo (positivo o negativo) para respectivamente confirmar o excluir una EII.
- ▶ Valorar la extensión y la gravedad de la EII, caso de estar presente, además de excluir complicaciones. En el caso de un brote de EC, por ejemplo, a menudo es primordial excluir el absceso. Sin todos estos datos, la aproximación terapéutica será siempre difícil e incluso arriesgada.
- ▶ Evaluar factores de riesgo individuales que pueden predisponer a una mayor toxicidad del tratamiento, con especial énfasis en la prevención de algunas complicaciones infecciosas.

La analítica es esencial en el diagnóstico diferencial con el síndrome de intestino irritable (SII) (por definición la analítica ha de ser normal en el SII), pero su utilidad mayor reside en valorar la gravedad y las complicaciones de las EII, y en ocasiones la seguridad de los tratamientos. Son indispensables estudios microbiológicos que excluyan una causa infecciosa del cuadro, dado que las consecuencias de

Sección 4. Intestino delgado y colon

un tratamiento erróneo podrían ser catastróficas. En este punto, debe insistirse en que muchos laboratorios no hacen una búsqueda intencionada del serotipo O157:H7 del *E. coli* enterohemorrágico, si no se especifica en la petición. Ello es importante en las ileítis o ileocolitis derechas de instauración aguda que cursan con dolor en la FID, fiebre y diarrea con sangre, especialmente si existen datos epidemiológicos favorables para el desarrollo de esta infección (ver capítulo 33: "Infecciones agudas del tracto gastrointestinal"). En este mismo contexto, es importante no olvidar la determinación de la toxina de *Clostridium difficile*, infección cuya frecuencia y gravedad está aumentando espectacularmente en los países occidentales. En los casos iniciales de ileítis, es también importante llevar a cabo una serología de *Yersinia*. No se puede establecer un diagnóstico de EC sin asegurar la negatividad de esos datos, especialmente cuando se trata de un primer brote inflamatorio.

Se pueden utilizar además: *colonoscopia*, *gastros-copia*, *ecografía transabdominal (sin o con contraste)*, *tc abdominal*, *tránsito intestinal*, *resonancia nuclear magnética*, *ecografía transanal (endoscópica)*, *exploración anal y perineal bajo anestesia*, *gammagrafía con leucocitos marcados*, *cápsula endoscópica*, *enteroscopia*, *enema opaco* y otras técnicas puntualmente útiles. La ileocolonoscopia es esencial en todos los casos que se sospeche EC. En el resto de las pruebas, en los últimos años han ganado en aplicabilidad las relacionadas con la ecografía, TC, y resonancia^{16,17}, además de las endoscopías avanzadas como la cápsula o la enteroscopia. Sin embargo, han perdido relevancia los estudios radiológicos tradicionales como el tránsito intestinal o el enema opaco que sólo se realizarán en indicaciones muy puntuales o en centros que todavía no dispongan de las técnicas más avanzadas. Es muy importante tratar de progresar en la elaboración de índices semicuantitativos al menos, objetivos, que permitan comparar entre dos pacientes y, sobre todo, entre dos momentos diferentes de la evolución del mismo paciente, como se está haciendo con la enterorresonancia por un grupo de nuestro país¹⁷.

Las indicaciones dependen de la enfermedad que se sospeche, y del momento clínico. Así, por ejemplo, la presencia de rectorragia obliga a realizar una ileocolonoscopia con el propósito de: a) valorar directamente la mucosa y la extensión de la lesión obteniendo datos positivos en caso de existir lesión;

b) obtener muestras para estudio histológico; y c) excluir la presencia de un cáncer de colon que, particularmente en el paciente mayor de 50 años, constituye una preocupación frecuente. Sin ánimo de reproducir todas las posibles situaciones clínicas, sí nos gustaría resumir lo más habitual en las dos grandes entidades:

Ante la sospecha de una EC, en la gran mayoría de los casos el estudio se inicia con una colonoscopia que incluye a ser posible el estudio del íleon, y la toma correspondiente de biopsias (figura 3). Es obligatorio, además, estudiar el intestino delgado, inicialmente mediante un estudio radiológico, tanto para establecer el diagnóstico en los casos de afección exclusiva del delgado, como para valorar la extensión en los casos con afección baja (figura 4). La cápsula endoscópica es claramente superior al tránsito intestinal en la evaluación del intestino delgado. Sin embargo, su coste y disponibilidad limitan hoy por hoy su uso. Además, para evaluar morfológicamente el intestino delgado, la enterorresonancia está encontrando un papel cada día más relevante puesto que: a) permite valorar las lesiones luminales y la actividad inflamatoria, b) permite valorar a la vez las lesiones extraluminales, y c) no radia al pacien-

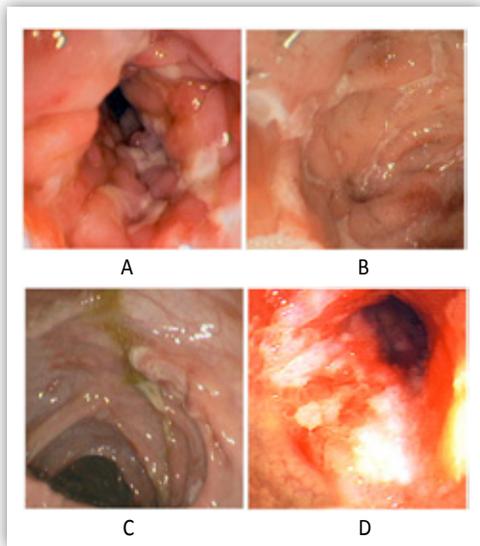


Figura 3. La ileocolonoscopia suele ser la prueba diagnóstica inicial en los casos que se sospeche una enfermedad de Crohn. A) EC úlceras en empedrado; B) úlceras en "rastrillo"; C) úlceras aftoides en colon; D) estenosis ileal.

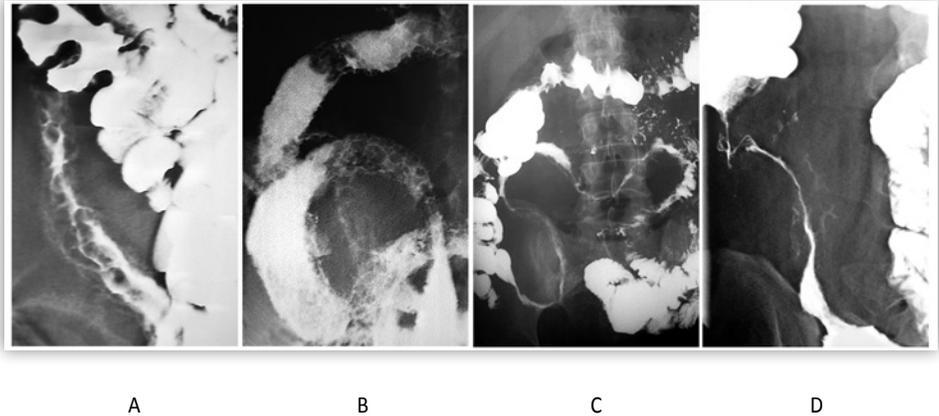


Figura 4. El tránsito intestinal tiene utilidad en el diagnóstico de aquellos casos en los que existe afectación del intestino delgado. A) Ileítis ("empedrado"); B) afectación extensa de íleon; C) estenosis en íleon terminal ("signo de la cuerda"); D) estenosis de la anastomosis ileocólica en paciente con resección ileocecal previa. Hoy en día ha perdido relevancia a favor de la entero-RMN y técnicas endoscópicas avanzadas como la cápsula o la enteroscopia. Cortesía del Dr. J.I. Domínguez. Hospital Sagrado Corazón de Jesús. Huesca.

te. Si hay síntomas altos, se debe realizar una gastroscopia, en la que se tomarán biopsias de estómago y duodeno incluso cuando macroscópicamente no se detecten alteraciones. En muchas ocasiones, y de forma casi obligatoria en los brotes graves, está indicado hacer una TC. Esta permite detectar lesiones extraintestinales, y, sobre todo identificar abscesos. En el caso de la enfermedad perianal, además de la exploración física, la ecografía endoanal y la RMN son las exploraciones esenciales. El uso juicioso de las exploraciones complementarias, tiene como objetivos: establecer el diagnóstico, valorar la actividad, valorar la extensión y valorar las complicaciones².

- 1) Pero el proceso no se detiene aquí. Es también fundamental llevar a cabo una evaluación de los riesgos de complicaciones del tratamiento, que debe incluir: determinación de la actividad de la TPMT (tio-purin-metil-transferasa), encuesta epidemiológica del riesgo de tuberculosis, prueba de Mantoux (y en caso de estar inmunosuprimido *Booster*), radiografía de tórax, y serología de hepatitis B; como mínimo. En realidad, es recomendable un estudio algo más exhaustivo, si seguimos los consensos europeos¹⁸ pero hemos seleccionado los puntos clave que no pueden olvidarse. Es recomendable hacer un mínimo *checklist* de estos puntos en la historia clínica de todo paciente con EC, si es posible en el momento del diagnóstico.

Desde el punto de vista práctico, cabe señalar que si bien el valor predictivo positivo de la presencia de alteraciones típicas en la colonoscopia es muy grande, el valor predictivo negativo es bajo cuando la enfermedad de Crohn afecta al intestino delgado. No se puede descartar una EC sin un estudio adecuado del intestino delgado, que en algunos casos puede hacerse con enterorresonancia, y en otros requiere del uso de la cápsula endoscópica.

La variabilidad de la enfermedad a lo largo del tiempo nos obliga a desarrollar el concepto de actividad. No siempre es factible disponer de datos complementarios, y sería demasiado costoso y arriesgado tener que llevar a cabo nuevas exploraciones en cada valoración del paciente. Tanto en los ensayos clínicos, como en la consulta del día a día, son precisos índices clínicos de actividad para un mejor seguimiento de los pacientes. Hay, literalmente, decenas de índices. Sin embargo, el más sencillo y práctico (y que puede valorarse en gran parte incluso telefónicamente) es el índice de Harvey-Bradshaw (tabla 3).

Tratamiento

Para el tratamiento de las EII el clínico dispone de muchas herramientas que incluyen: manipulaciones dietéticas, fármacos y tratamiento quirúrgico. Cada paciente requiere en cada momento una aproximación diferente. Antes de esbozar los conceptos esenciales cabe recordar algunos principios básicos. Además de en la literatura que citaremos específica-

TABLA 3. Índice de Harvey-Bradshaw

Estado general	
• Muy bueno	0
• Regular	1
• Malo	2
• Muy malo	3
• Terrible	4
Dolor abdominal	
• Ausente	0
• Leve	1
• Moderado	2
• Intenso	3
Número de deposiciones al día	=
Masa abdominal	
• No	0
• Dudosa	1
• Definida	2
• Dolorosa	3
Complicaciones	
• Artralgia	1
• Uveítis	1
• Eritema nodoso	1
• Aftas	1
• Pioderma	1
• Fístula anal	1
• Absceso	1
• Otras fístulas	1

Se suman todos los puntos, y en general < 5 es inactivo, 6 o más es activo, > 10 es grave.

mente, recomendamos al lector revisar los capítulos de enfermedad inflamatoria de la tercera edición del *Manual de Tratamiento de la Asociación Española de Gastroenterología*^{19,20}, accesible de forma libre en Internet (www.manualgastro.es). Conviene recordar algunos principios generales que pueden aplicarse a toda EII, y después detallaremos algunos aspectos clave de la EC.

Se trata de enfermedades crónicas, incurables, por lo que a menudo el paciente requiere tratamiento en periodos asintomáticos. En estos periodos es especialmente difícil una buena adherencia al tratamiento y una buena relación médico-paciente, con una información detalla-

da, es uno de los puntos clave para conseguirla. El paciente debe “interiorizar” la necesidad de un tratamiento continuo de mantenimiento. Debemos enfrentar la enfermedad con el paciente y no hacia el paciente. El médico es un cooperador necesario para el éxito del tratamiento, pero la clave está en el propio paciente.

- En ocasiones el mejor tratamiento es, por el contrario, ningún tratamiento. Algunos pacientes no requieren ninguna medicación. En muchas ocasiones, en enfermedades crónicas, el médico se siente inquieto si no prescribe ningún tratamiento como consecuencia del proceso educativo al que ha sido sometido en la Facultad (cada clase acaba con una prescripción). Sólo deben utilizarse tratamientos avalados científicamente o bien en el contexto de ensayos clínicos. Los tratamientos sin evidencia son los más caros: se paga mucho por nada.
- No se trata de enfermedades psicósomáticas, y ningún tipo de terapia psíquica o ansiolítica cura estas entidades. Sólo son precisos los psicofármacos en aquellos pacientes diagnosticados de trastornos bien identificados, exactamente igual que en el resto de la población.
- Las soluciones mágicas (a menudo conocidas como “alternativas”) no funcionan, y su anti-güedad o inocuidad no son pruebas de eficacia, sino de que la ignorancia y la superstición abundan incluso en el tecnificado siglo XXI. Además, no son inocuas, no sólo por sus posibles efectos adversos, sino además porque, a menudo, dificultan o impiden que el paciente reciba el tratamiento adecuado. Sólo hay dos medicinas: la buena y la mala. No existen “alternativas” como no existen “alternativas” a la física. La realidad es suficientemente maravillosa sin buscarle explicaciones misteriosas²¹.
- La historia clínica previa de cada paciente es nuestra mejor aproximación actual a lo que será la farmacogenómica en el futuro: la historia clínica sigue siendo la herramienta esencial del clínico, y no puede ser sustituida por ningún instrumento diagnóstico por sofisticado que parezca.
- El tratamiento debe ser individualizado, y es muy conveniente establecer en cada caso no sólo un plan a corto, sino también a medio y largo plazo para el tratamiento integral del pa-

ciente. Este plan debe ser consensuado con el paciente, y a menudo con sus allegados.

- ▮ La cirugía no es el tratamiento para los casos desesperados: tiene sus indicaciones precisas, y en esos casos retrasar su uso puede representar un considerable daño (y riesgo) para el paciente. Especialmente importante resulta recordar este punto no sólo en el tratamiento de los brotes graves de colitis ulcerosa, sino especialmente en la enfermedad de Crohn con clínica obstructiva.

Tratamiento de la enfermedad de Crohn

En la EC el tratamiento depende de la extensión, el fenotipo clínico y la gravedad; siendo esencial el abandono del tabaquismo^{3,19,20}. En este punto, la intervención del médico no debe limitarse al simple consejo. Además de una información exacta y detallada sobre la influencia del tabaquismo en la evolución de la EC, sería conveniente facilitar al paciente

el contacto con programas activos de deshabitación. En la EC los fármacos que han demostrado eficacia en ensayos clínicos son los corticoides (tanto los llamados sistémicos como la budesonida), azatioprina (o mercaptopurina), metotrexato, infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab y en determinadas circunstancias los antibióticos (en concreto metronidazol y ciprofloxacina)^{13,14} (tabla 4). Además se ha demostrado, particularmente en niños, un efecto terapéutico primario de la nutrición enteral (del que, por cierto, carece la nutrición parenteral). A pesar de su uso tan habitual, no hay datos convincentes que demuestren la eficacia de los aminosalicilatos en la EC y, por tanto, su utilización no tiene una justificación clínica en la mayoría de las circunstancias. Las circunstancias clínicas potenciales en la EC son mucho mayores que en la CU, pero vamos a tratar de sintetizar las más comunes.

BROTE LEVE

En el brote leve ileal o ileocecal el fármaco más útil es la budesonida (9 mg al día, en una única dosis

TABLA 4. “Check list” previo al tratamiento con agentes biológicos

Comprobaciones obligatorias:		
1) Se ha descartado infección activa	SÍ	NO
2) Se ha descartado absceso abdominal y/o perineal	SÍ	NO
3) Se ha descartado tuberculosis latente	SÍ	NO
3bis) Se ha confirmado tuberculosis latente pero está siendo correctamente tratada	SÍ	NO
4) Se ha descartado infección activa por virus de la Hepatitis B	SÍ	NO
4bis) Hay infección por virus B pero está siendo tratada con antivirales	SÍ	NO
5) Se ha descartado una enfermedad desmielinizante	SÍ	NO
6) Se ha descartado una insuficiencia cardíaca avanzada	SÍ	NO
Comprobaciones recomendadas		
7) Se han valorado los antecedentes de cáncer y/o linfoma del paciente	SÍ	NO
8) Se ha reevaluado todo el calendario vacunal del paciente	SÍ	NO
8bis) Se ha completado el proceso de vacunación para inmunosuprimidos	SÍ	NO
9) Se ha descartado un embarazo	SÍ	NO
10) Se ha descartado una infección por VIH del paciente	SÍ	NO
11) Se ha descartado un antecedente de Lupus eritematoso	SÍ	NO

Interpretación: cualquier NO en las comprobaciones obligatorias contraindica de forma ABSOLUTA el uso del agente biológico hasta no ser solucionado el problema. Cualquier NO en las comprobaciones recomendadas implica reevaluar los pros y los contras del uso del agente biológico, y valorar de nuevo la indicación con un conocimiento exacto de los riesgos por el paciente.

preferiblemente matinal), que también puede ser de utilidad en los brotes moderados de estas localizaciones. Con pocos efectos secundarios, es claramente superior al placebo. En algunos casos, lo más razonable es mantener una actitud expectante, y algunos datos sugieren que en la afección leve del colon el metronidazol (1 gramo al día en dos dosis de 500 mg) y/o la ciprofloxacina (1 gramo al día en dos dosis de 500 mg) pueden ser eficaces, con escasos riesgos. A menudo sólo es preciso, no obstante, el tratamiento sintomático. Es prudente reevaluar al paciente, tanto clínica como analíticamente, y si en dos a cuatro semanas no hay mejoría, se debe tratar como un brote moderado.

BROTE MODERADO

En el brote moderado, sea cual sea la localización, los esteroides son, probablemente, la mejor alternativa. En los brotes ileales o ileocecales se puede empezar con budesonida, y si en dos semanas no se observa ninguna mejoría o la enfermedad se localiza en el colon, se debe utilizar prednisona (o equivalente) a una dosis de 1 mg/kg/día, para reevaluar al paciente en unas dos semanas. Si se objetiva una clara respuesta se comenzará el descenso de la dosis, tras mantener la dosis alta dos a tres semanas, y lo más sencillo es quitar 10 mg de la dosis diaria cada 7 días hasta llegar a una dosis de 30 mg/día, para luego continuar descendiendo la dosis a razón de 5 mg/día cada semana. Una alternativa, especialmente útil en niños, es administrar una nutrición enteral completa, lo que ha demostrado ser superior al placebo. La nutrición parenteral no tiene este efecto, y sólo está indicada cuando es necesaria por la situación nutricional del paciente.

Si en ocasiones anteriores el paciente no ha respondido a los esteroides y/o se ha producido toxicidad significativa, el infliximab o el adalimumab pueden ser una buena opción para inducir la remisión. El infliximab se utiliza habitualmente a una dosis de 5 mg/kg de peso por vía intravenosa, y cuando se inicia el tratamiento se recomienda una pauta de "inducción" con dosis los días 1, 14 y 42; para a partir de ese momento establecer una pauta de mantenimiento cada 8 semanas^{22,23}. El adalimumab se inicia a una dosis de 160 mg subcutáneo el primer día, 80 mg el día 14 y 40 mg cada dos semanas a partir de la tercera dosis^{22,23}. Utilizar el tratamiento con estos agentes "biológicos" implica conocer la respuesta a diversos interrogantes, muy cambiantes en cada paciente, con una evidencia que se acumula muy rápidamente y que obliga a estar al

tanto de las últimas recomendaciones^{3,22,23}. Es importante saber de antemano qué se puede esperar con el tratamiento, cuáles son las tasas de respuesta, remisión, y el tiempo medio hasta alcanzarlas²⁴. Algunos datos recientes sugieren fuertemente que estos cambios en el tratamiento sí que están teniendo efectos positivos en la historia natural de la EC²⁵. Otros estudios, sin embargo, demuestran que salirse de las normas establecidas fuera del contexto de los ensayos clínicos podría tener consecuencias muy negativas a largo plazo para el paciente²⁶.

BROTE GRAVE

En ocasiones, no siempre fáciles de definir, el paciente presenta una situación de gravedad que requiere ingreso hospitalario. En la EC es obligatorio descartar, en esa circunstancia, una complicación infecciosa, porque los síntomas del absceso (dolor abdominal y fiebre) son indistinguibles de los de la enfermedad primaria. Es más, muy a menudo los síntomas dependen de la acción conjunta de la enfermedad y una complicación infecciosa simultáneamente. El tratamiento del brote grave se basa en los esteroides (probablemente sea mejor utilizar la vía intravenosa en estos casos para asegurar la ausencia de problemas de biodisponibilidad), prevenir las complicaciones, y en el uso de agentes biológicos y/o la cirugía en casos concretos. Las circunstancias de cada caso indican qué alternativa es la más correcta: es absolutamente precisa una completa evaluación diagnóstica antes de recomendar las decisiones. Se pueden dar tantos escenarios, que es imposible revisarlos todos, por ello las recomendaciones contenidas en los consensos de la ECCO (*European Crohn and Colitis Organization*) son muy numerosos³. La publicación que los resume es de acceso libre en internet (www.ecco-ibd.eu). Debemos mencionar como particularmente importante, por su influencia en la mortalidad intrahospitalaria, que es absolutamente clave la prevención de la trombosis venosa profunda¹⁵.

Complicaciones intraabdominales

Casi un 25% de los pacientes con EC presentarán un absceso intraabdominal como complicación evolutiva a lo largo de su vida. La historia natural de esta complicación suele iniciarse con una fisura profunda que al penetrar a lo largo de la pared, llega a alcanzar la serosa provocando finalmente una perforación cubierta. El paso de contenido intestinal y de gérmenes entéricos por este trayecto y su

posterior colonización condicionan la aparición de la complicación supurativa. En algunos pacientes la colección acaba fistulizando en otra asa intestinal, en una víscera hueca o en la piel (figura 5). Ya se ha mencionado la dificultad que comporta el diagnóstico de esta complicación ya que la fiebre y el dolor abdominal son síntomas que también aparecen en el curso de un brote de exacerbación de la enfermedad. Por otro lado, en los pacientes que están recibiendo corticosteroides la fiebre puede ser inexistente o de bajo grado. La realización de una TC del abdomen puede ayudar a discernir ambas situaciones (figura 6). Si se confirma la presencia de un absceso deben indicarse antibióticos útiles en las infecciones intraabdominales y proceder a su drenaje percutáneo. Ello resulta factible en muchos casos con la guía proporcionada por ultrasonidos o TC. No obstante, casi el 50% de los pacientes sometidos a drenaje percutáneo acabarán requiriendo cirugía para extirpar el segmento afectado. En España, podemos recomendar una combinación de cefotaxima y metronidazol, ciprofloxacina y metronidazol, o el uso de imipenem como alternativas más razonables en cuanto a la antibioterapia en estos pacientes.

La obstrucción intestinal es un problema igualmente frecuente en los pacientes con EC. Aunque se han descrito en múltiples localizaciones, la más habitual es la que afecta al íleon. La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas recurrentes que reflejan la presencia de una obstrucción parcial del intestino (suboclusión) más que de una obstrucción completa. En estos casos es frecuente la aparición de episodios de dolor abdominal cólico de intensidad relevante que se acompañan de distensión abdominal, náuseas, vómitos y dificultad para la emisión de gases (véase más arriba). A menudo, el episodio se resuelve después de una diarrea "explosiva" que traduce el paso rápido del contenido intestinal. El manejo de la obstrucción intestinal incluye medidas de reposo intestinal, hidratación *iv* y la descompresión del abdomen mediante sonda nasogástrica. La obstrucción debida a una EC prácticamente siempre se resuelve con medidas conservadoras en la fase aguda. La administración de corticosteroides por vía *iv* puede ayudar a resolver la obstrucción al revertir el componente inflamatorio (edema) que contribuye a la oclusión, aunque a menudo es innecesaria. En tal caso, la mejoría es ostensible en 24-48 horas. Cuando la estenosis es el resultado de la colagenización reparativa de una lesión inflamatoria recurrente (fibrosis), el cuadro clínico



Figura 5. Complicaciones supurativas de la enfermedad de Crohn. Las imágenes corresponden a un paciente con una fistula compleja tras resección del colon por una perforación. En las imágenes radiológicas del enema opaco se observa el trayecto fistuloso complejo (F) que comunica con un asa de yeyuno, cavidad abscesificada en región subfrénica izda. (A) y piel. En la TC abdominal se observa la colección abscesificada localizada en la región subfrénica izda. (flechas). H: hígado; B: bazo; A: aorta. Cortesía del Dr. Uribe. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital San Jorge. Huesca.

recidiva rápidamente en las siguientes semanas o meses, y en estos casos el tratamiento quirúrgico es la medida más eficaz. Nuevamente, la enterografía por enterorresonancia ayuda a establecer cuál es el componente predominante en una estenosis que complica la evolución de una enfermedad de Crohn: inflamatorio o fibrótico (figura 7). Algunos casos de estenosis cortas situadas en la región piloroduodenal o en el colon pueden beneficiarse de una dilatación endoscópica con balón¹⁸.

Prevención de recaídas y/o recurrencias

Al entrar el paciente en remisión, su evolución a largo plazo es imprevisible.

- Si se ha producido resistencia a esteroides, o el paciente presenta esteroidependencia, o hay una enfermedad fistulizante está indicado el tratamiento de mantenimiento con azatioprina a una dosis media de 2,5 mg/kg de peso¹⁹,

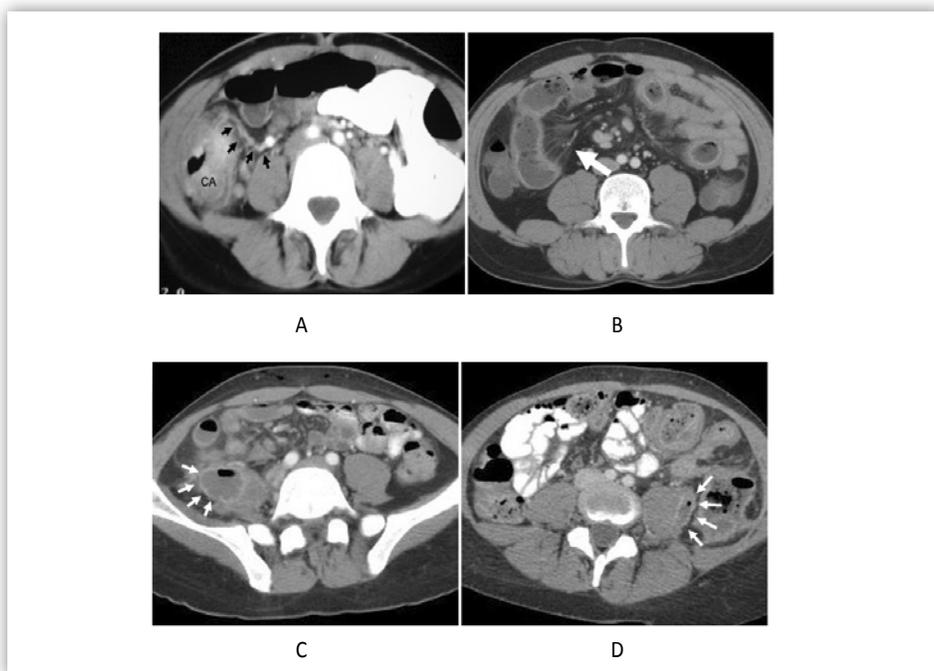


Figura 6. La TC abdominal es una prueba diagnóstica necesaria en los brotes graves. Permite detectar lesiones extraintestinales, y, sobre todo identificar abscesos: A) estenosis en ileon terminal (flechas) (CA: colon ascendente); B) imágenes en “peine” en un paciente con una enfermedad de Crohn extensa. Se visualizan los vasos mesentéricos muy claros (flecha) por la intensa vascularización que corresponde a la inflamación aguda; C) absceso de psoas derecho (flechas). El paciente acudia por impotencia funcional en la extremidad inferior derecha y dolor abdominal. D) Absceso de psoas izdo. (flecha) en contigüidad con un absceso pericólico. Cortesía de los Drs. Freire y Benito. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

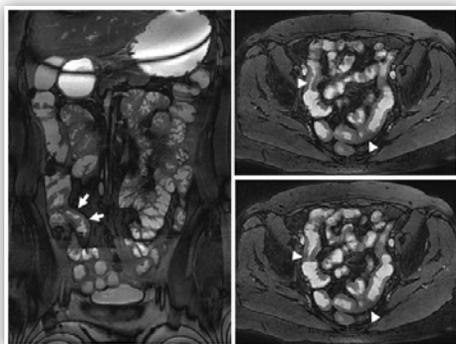


Figura 7. La enterorresonancia permite valorar las lesiones lumenales y extraluminales, así como valorar la actividad inflamatoria. En esta paciente con una enfermedad de Crohn de localización ileal se observa un engrosamiento mucoso concéntrico, con hipercaptación de Gadolinio, en ileon terminal (flechas), así como afectación de dos segmentos cortos de ileon, con engrosamiento mucoso que condiciona ligera estenosis de la luz. Cortesía del Dr. Jordi Aldomá. Centro de Diagnóstico por Imagen (CDI). Huesca.

aunque puede variar mucho en algunos pacientes (la mercaptopurina a una dosis de 1 a 1,5 mg/kg es una alternativa igualmente razonable a la azatioprina).

- 】 Una alternativa en casos de toxicidad o intolerancia es el metotrexato, que para la inducción se utiliza a una dosis de 25 mg subcutáneos semanales, y para el mantenimiento (habitualmente tras cuatro meses) se pauta a 15 mg subcutáneos semanales.
- 】 Si estos fármacos fracasan, los agentes biológicos como infliximab y adalimumab constituyen la alternativa más razonable, aunque en algunas circunstancias clínicas la cirugía es más válida. La respuesta a los agentes biológicos no siempre se mantiene en el largo plazo, y a menudo es preciso intensificar el tratamiento; lo que en el caso del infliximab significa utilizar una dosis de 10 mg/kg de peso y/o acortar los intervalos entre infusiones, y en el caso del adalimumab implica pasar a 40 mg semanales o incluso hasta

80 mg semanales en algunos casos más infrecuentes.

- La cirugía no representa una curación y lo habitual es que la enfermedad “recurra”, por lo que en muchos pacientes operados también es prudente el tratamiento de mantenimiento, siendo, probablemente, la mejor opción la azatioprina indefinida, combinada con metronidazol los tres primeros meses. Aunque limitados por su coste, y en menor grado por sus riesgos, los agentes biológicos están adquiriendo un papel cada vez más preeminente en el tratamiento de la EC. De hecho, se tiende a utilizarlos cada vez más precozmente, y en el caso del infliximab sus indicaciones se han extendido a la enfermedad pediátrica y la prevención de la recurrencia (y probablemente se extenderán al adalimumab en un futuro próximo).
- Algunos datos sugieren, como se ha demostrado en la artritis reumatoide, que el uso más precoz de estos agentes puede modificar la historia natural de la enfermedad disminuyendo las complicaciones a largo plazo^{22,24}. No obstante, a pesar de los 11 años que hemos utilizado estos agentes todavía hay muchas cosas por definir que hacen bastante difíciles algunas decisiones^{3,23}.

Enfermedad perianal

La enfermedad perianal exige de una aproximación específica y un tratamiento personalizado para cada paciente²⁰. Deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Los abscesos perianales pueden drenarse mediante una pequeña incisión en la piel con anestesia local.
- Una inspección completa del trayecto fistuloso exige un examen minucioso con anestesia general.
- Una vez que el absceso ha sido drenado debe instaurarse un tratamiento médico que favorezca el cierre de la fístula. El paso inicial suele ser la administración de metronidazol y ciprofloxacina.
- En este punto es esencial conocer además si existe actividad o no de la enfermedad intestinal. Si el recto presenta inflamación activa, se precisa tratamiento simultáneo con esteroides

y/o infliximab para aumentar las garantías de éxito terapéutico.

- Si la fístula no ha cerrado tras el tratamiento agudo la administración de azatioprina o mercaptopurina a largo plazo ha demostrado una eficacia contrastada, aunque escasa puesto que sólo en el 40% de los pacientes se produce un cierre definitivo de las fístulas.
- Los casos refractarios o intolerantes a la azatioprina (hepatitis tóxica, supresión de la médula ósea, anemia o pancreatitis) pueden responder al infliximab. De hecho, en ocasiones es prudente instaurar desde el principio el tratamiento con infliximab, para dejar tiempo a que la azatioprina sea efectiva.
- El tacrolimus puede ser eficaz en algunos pacientes, y existen datos que sugieren que el adalimumab también puede ser una alternativa.
- Los casos refractarios a todas estas medidas, incluyendo el desbridamiento quirúrgico pueden ser subsidiarios de una resección del recto y colon afectados por la enfermedad con una colostomía o ileostomía terminal (figura 8). Una revisión más exhaustiva de la enfermedad perianal puede ser consultada en el capítulo 33. El capítulo 5 expone de forma detallada los riesgos y complicaciones inherentes al tratamiento con inmunomoduladores y terapias biológicas y el capítulo 21 el papel de la nutrición en estas enfermedades.

Probablemente los puntos esenciales en los que puede contribuir el médico de familia son:

- Alto índice de sospecha diagnóstica (particularmente si hay antecedentes familiares).
- Insistencia en la adherencia al tratamiento en las fases crónicas de la enfermedad.
- Detección precoz de los brotes e inicio del tratamiento lo antes posible.
- Educación permanente del paciente.
- Control de los pacientes en tratamiento médico continuo con inmunosupresores y biológicos.
- Contribuir al abandono del hábito tabáquico.
- Actuar como contacto con el equipo de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria.

A menudo los médicos de familia se muestran reticentes a instaurar cualquier tratamiento médico

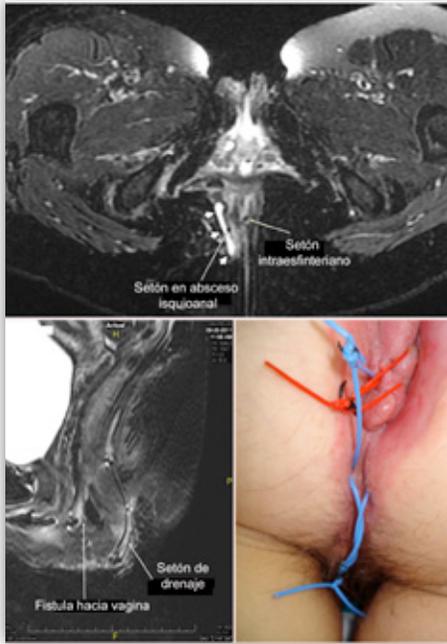


Figura 8. La RMN pélvica es una prueba de gran utilidad diagnóstica en la evaluación de la enfermedad perianal. En esta paciente con varias fistulas complejas tratadas quirúrgicamente mediante la colocación de setones o sedales en los trayectos fistulosos, se observa la presencia de un absceso isquioanal (puntas de flecha), una fistula transesfinteriana y una fistula rectovaginal. Cortesía de los Drs. Víctor Villacampa (CDI-Huesca) y Luis Escribano. Servicio de Cirugía A. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

a estos pacientes por el temor a causar un daño al enfermo. Sin embargo, los problemas de salud de un paciente con EII pueden ser abordados como en cualquier otra persona. Aproximadamente un 20% de los pacientes sufren de brotes cuando son tratados con AINE, y se han descrito exacerbaciones tras el uso de algunos antibióticos de amplio espectro (amoxicilina y clavulánico, por ejemplo) aunque no se dispone de datos controlados: de hecho los estudios poblacionales de mejor calidad no reflejan un aumento de riesgo de brotes con el uso de antibióticos y/o AINE²⁷. Es más que lógico pensar que los pacientes con EII se beneficiarán de una mejor comunicación entre el médico de familia y el gastroenterólogo. Existen algunas de las herramientas (teléfono, correo electrónico), y esperamos que exista la historia clínica única informatizada en un próximo futuro, pero no las utilizamos suficientemente, aunque ya existen ex-

periencias que demuestran que el manejo del paciente puede mejorarse de forma substancial con estas herramientas²⁸. Es labor de la administración y de las sociedades científicas mejorar en esta área. Por el momento, se puede obtener información adicional muchas veces útil en www.geteccu.org (página web oficial del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) y en www.aegastro.es. Se dispone de recursos útiles para el médico (información, revisiones, revisiones Cochrane) y para el paciente (folletos informativos sobre muy diversos aspectos de las EII). No está de más que un clínico que ve pacientes con EII visite alguna vez www.accuesp.com y valore un poco más la perspectiva del paciente, que también obtendrá informaciones muy valiosas si visita www.cffa.org. El punto de vista del paciente no siempre es el del médico, y la EC causa un daño considerable en la capacidad de trabajo, y en otros aspectos de la vida personal, familiar y social de los pacientes que no conviene olvidar²⁹. Aunque sea muy brevemente, debemos mencionar que dada la edad de comienzo de esta enfermedad, se plantean a menudo dudas sobre el embarazo y la fertilidad, que pueden resolverse en gran parte consultando las guías europeas específicas³⁰. Finalmente, tenemos que recordar que nuestra formación continuada es absolutamente imprescindible para tratar bien a estos pacientes, y que aunque aparentemente los médicos que responden encuestas demuestran un buen conocimiento teórico de las guías³¹, si vamos a la realidad del trabajo diario muchos indicadores son todavía subóptimos³²: nuestro trabajo debe incluir formación y educación constantes.

Bibliografía

1. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, eds. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*, 2.ª edición. Ergon. Madrid, 2002.
2. Van Assche G, Dignass A, Panés J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M *et al*. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:7-27.
3. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémman M, Söderholm J, Colombel JF *et al*. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4:28-62.
4. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein Ch, Brandt SR *et al*. Toward and integrated clinical, molecular, and serological clas-

- sification of inflammatory bowel disease: report or a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5A-36A.
5. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:307-317.
 6. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Randolph-Smith GL, Ahmad T *et al*. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genetics* 2010;42:1118-1126.
 7. Aldhous MC, Nimmo ER, Satsangi J. NOD2/CARD15 and the Paneth cell: another piece in the genetic jigsaw of inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:1533-1535.
 8. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, Liu TCh, Ng ACY, Storer ChE *et al*. Virus-Plus-Susceptibility Gene Interaction Determines Crohn's Disease Gene Atg16L1 Phenotypes in Intestine. *Cell* 2010;141:1135-1145.
 9. Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdzik P, Bucha J. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 2010;116:6123-6132.
 10. Glocker E-O, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F *et al*. Inflammatory Bowel Disease and Mutations Affecting the Interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033-2045.
 11. Guarner F. Bacterias intestinales: papel fisiológico y potencial terapéutico. En Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal: update 2004*. Adalia. Madrid, 2004:49-60.
 12. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:147-154.
 13. Bridger S, Lee JCW, Bjarnason I, Lennard Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:21-25.
 14. Oostlander AE, Bravenboer N, Sohl E, Holzmann PJ, Van der Woude CJ, Dijkstra G *et al*. Histomorphometric analysis reveals reduced bone mass and bone formation in patients with quiescent Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011;140:116-123.
 15. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657-663.
 16. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereño B *et al*. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125-145.
 17. Rimola J, Ordás J, Rodríguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J *et al*. Magnetic Resonance Imaging for Evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflammatory Bowel Dis* 2011;17:1759-1768.
 18. Rahier J, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G *et al*. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47-91.
 19. Nos P, Clofent J. *Enfermedad de Crohn*. En Ponce J (editor) *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas*. AEG. Elsevier. Barcelona, 2010:293-304.
 20. Hinojosa J, Roig JJ. *Afectación perianal en la enfermedad de Crohn*. En: Ponce J, ed. *Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas*. AEG. Elsevier. Barcelona, 2010:306-318.
 21. Dawkins R. *The magic of reality. How we know what's really true*. Bantam Press. London, 2011.
 22. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009;136:1182-1197.
 23. D'Haens G, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y *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 use, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
 24. Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:870-879.
 25. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumor necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011;60:930-936.
 26. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G *et al*. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised Switch trial. *Gut* 2011; in press (10.1136/gutjnl-2011-300755).

Sección 4. Intestino delgado y colon

27. Singh S, Graff LA, Bernstein ChN. Do NSAIDs, Antibiotics, Infections or Stress Trigger Flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1298-1313.
28. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burishc J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B *et al.* E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided Constant-Care approach. *Gut* 2010;59:1652-1661.
29. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen ; Lygren I, Aadland E, Sauar J *et al.* Relationship between sick leave, unemployment, disability, and Health-Related quality of life in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:402-412.
30. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P *et al.* European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4:493-510.
31. Gisbert JP, Gomollón F, Hinojosa J, López San Román A. Adherence of gastroenterologist to European Crohn's and Colitis Organisation consensus on ulcerative colitis: a real-life survey in Spain. *J Crohns Colitis* 2010;4:567-574.
32. Wasan SK, Coukos JA, Farray FA. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient: deficiencies in Gastroenterologist Knowledge. *Inflamm Bowel Dis* 2011; in press, doi: 10.1002/ibd21667.