

IV ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

DR. GARY M. GRAY

Se distinguen dos tipos de enfermedad inflamatoria no específica del intestino, con base en hallazgos clínicos y patológicos: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Es importante considerar a estos dos padecimientos de manera detallada, debido a que cada uno tiene un pronóstico y tratamiento diferentes y a que ambos pueden confundirse con otras enfermedades del colon o del intestino delgado, incluyendo a aquellas que son causadas por infección o isquemia.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa es principalmente una enfermedad inflamatoria que afecta a la capa epitelial superficial del recto y el colon distal, aunque puede extenderse de manera proximal para afectar la totalidad de la mucosa del colon. La causa de este padecimiento es desconocida y son comunes las remisiones y exacerbaciones. En el pasado, se creía que la enfermedad podría tener un origen psicógeno, particularmente debido a que en muchos pacientes se describía una personalidad pasiva con tendencia a reprimir sus conflictos personales; sin embargo, en la actualidad hay muy pocas personas que apoyen la teoría psicosomática. La colitis ulcerosa puede, de hecho, consistir en un grupo de enfermedades en que se manifiesta cada una como un síndrome colítico.

La afección se presenta con mayor frecuencia en ciertos grupos étnicos: es de dos a cuatro veces más común entre judíos que entre no judíos, y cuatro veces más común entre personas de la raza blanca que entre las que no lo son. El diez por ciento de los pacientes tienen familiares de las dos generaciones precedentes o posteriores que también presentan la enfermedad y más de la tercera parte saben de algún familiar que padece la enfermedad.¹ Con base en sigmoidoscopías de rutina realizadas en un grupo de población sana, la colitis ulcerosa asintomática ocurre en cuatro de cada 100,000 personas.² La colitis ulcerosa asintomática suele desarrollarse entre los 25 y los 45 años de edad. La afección en las mujeres es más frecuente que en los hombres. Aunque la enfermedad es menos común en los ancianos, los ataques en pacientes mayores de 60 años pueden ser severos y la morbilidad y la mortalidad son muy altas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas tempranos más comunes de la colitis ulcerosa son la constipación y la presencia de sangre o moco con las heces. Los sujetos pueden también reportar urgencia para defecar, seguida por el paso de cantidades pequeñas de sangre y moco. Estos síntomas pueden continuar por varios meses o aún años,

antes del inicio de diarrea o manifestaciones sistémicas. Las molestias confinadas al abdomen y al área perianal, a menudo indican la presencia de una enfermedad leve o moderada. Los síntomas generalizados prominentes, como la fatiga y pérdida de peso, sugieren la presencia de una forma grave.

En general, cuando el paciente consulta por primera vez al médico la enfermedad suele ser leve. Los pacientes con colitis moderada o severa a menudo son enviados a centros médicos especializados. Una vez que el patrón de la enfermedad se ha establecido, es importante tomar en cuenta la gravedad relativa de la enfermedad (*ver Tabla 1*) en vista de que este factor tiene una correlación muy notable con el pronóstico a largo plazo.

Tabla 1 Clasificación de la colitis ulcerosa

	Leve	Moderada	Severa
Proporción de casos totales	60%	25%	15%
Sitio	Colon distal y recto; progresión al resto del colon en 15% de los pacientes	Normalmente afecta de una tercera parte a la mitad del colon, la afección total se ve en un 30% de los enfermos.	Frecuentemente afecta a todo el colon
Diarrea	Intermitente, de 3 a 5 evacuaciones por día, con frecuencia sin dolor tipo cólico	Más de 5 evacuaciones por día con sangre franca y dolor cólico	Profusa y constante, evacuaciones líquidas con sangre.
Fiebre	Ausente	Intermitente (38°C)	38 a 40° C
Anorexia y pérdida de peso	Usualmente ausente	Intermitentes durante las exacerbaciones	Severos y con frecuencia persistentes
Síntomas sistémicos	Ausente	Fatiga intermitente, aumento en los requerimientos de sueño	Fatiga extrema, debilidad y postración
Exploración física	Normal	Hipersensibilidad sobre el colon	Abdomen distendido, timpanismo, peristalsis frecuentemente ausente
Pruebas de laboratorio	Comúnmente normales	Anemia leve intermitente, albúmina sérica normal, fosfatasa alcalina sérica elevada (25% de los enfermos)	Leucocitosis mayor de 20,000/mm ³ , anemia de moderada a severa, hipoalbuminemia, fosfatasa alcalina sérica elevada (40% de los enfermos)
Complicaciones extracolónicas	Infrecuentes	Relativamente comunes	Comunes y con frecuencia severas

Riesgos de cancer de colon	probablemente no aumentado	Las lesiones precancerosas (displasia severa) se desarrollan en el 4% de los pacientes a los 15 años de duración de la enfermedad, en el 7% a los 20 años y en el 13% a los 25 años; el riesgo de cáncer es de 3% a los 15 años, de 5% a los 20 años y de 7% a los 25 años	Las lesiones precancerosas (displasia severa) se desarrollan en el 4% de los pacientes a los 15 años de duración de la enfermedad, en el 7% a los 20 años y en el 13% a los 25 años; el riesgo de cáncer es de 3% a los 15 años, de 5% a los 20 años y de 7% a los 25 años
Mortalidad de los ataques agudos	0.4%	2%	10 a 25 %
Tratamiento recomendado	1. Difenoxilato 1-2 tabletas cuatro veces al día o tintura desodorizada de opio, 10 a 20 gotas en agua cuatro veces al día 2. Sulfasalazina 4-6 g/día 3. Enemas con corticosteroides	1. Uso de agentes antidiarreicos, sulfasalazina y enemas con corticosteroides tal y como se describió para la colitis leve. 2. Uso intermitente de prednisona 40-80 mg/día si no hay respuesta en 2 semanas iníciase ACTH 40-80 unidades I.M./día 3. Si persisten los síntomas sistématicos despues de 3 o 4 semanas de tratamiento con esteroides o ACTH, agregue azatioprina o 6-mercapto-purina (50 mg/kg/día).	1. El tratamiento puede ser similar al de la colitis moderada, si se desarrola una colitis fulminante, iníciase succión nasogástrica y líquidos y electrolitos I.V. 2. No agentes antidiarreicos 3. Prednisolona 100mg I.V/día (solución continua lenta) o ACTH 40 unidades I.V. cada 12 horas 4. Si hay megacolon tóxico, agregar ampicilina 4-8/ día 5. Si falla el tratamiento con medicamentos realiza una proctocolectomía

Cuando el sigmoidoscopio se introduce a 10 ó 15 cm puede tomarse una biopsia por sacabocado; cuando el aparato se encuentra a una mayor profundidad, y existe el riesgo de perforación si se hace la biopsia por sacabocado, puede obtenerse la muestra por succión. Así mismo, pueden obtenerse con seguridad muestras más pequeñas por biopsia a mayor profundidad cuando se utiliza el sigmoidoscopio flexible y se introduce de 10 a 15 cm. Con el microscopio de luz se observa una cantidad elevada de linfocitos, células plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares. Los signos más característicos de colitis ulcerosa son la atrofia de las glándulas de la mucosa y la presencia de leucocitos polimorfonucleares en las criptas de Lieberkühn, a menudo denominados abscesos de las criptas. Aunque estas anormalidades histológicas son características, no son definitivamente diagnósticas. Los pacientes con enfermedad de Crohn también pueden desarrollar abscesos de las criptas, aunque la presencia de fisuras y úlceras penetrantes que afecten a todas las capas de la mucosa y la evidencia de inflamación crónica con presencia de granulomas, es más típica de este padecimiento. Aunque la muestra de la biopsia no confirma el diagnóstico de colitis ulcerosa, es importante obtener una muestra de tejido durante la evaluación inicial para determinar si existe colitis idiopática. Además, debe tomarse una muestra del contenido del colon con un hisopo y enseguida investigar la presencia de amibas y realizar cultivos para bacterias. La amibiasis y las infecciones bacterianas pueden producir colitis que resulte indistinguible de la colitis ulcerosa aguda.

Tabla 2 Comparación de los hallazgos por sigmoidoscopia y biopsia en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn

		<i>Colitis ulcerosa</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
Hallazgos en la sigmoidoscopia	Mucosa granular	Típica	Común pero puede estar ausente
	Mucosa friable	Hallazgo más temprano, siempre presente en la enfermedad activa	Variable
	Ulceraciones	Pequeños puntos de 1 mm de diámetro con sangrado a partir de la base después del frote con un aplicador de algodón; afección generalizada	Grandes (diámetro de 0.5 a 1.0 cm o más) con una base amarilla o gris; pueden tener forma estelar; con frecuencia no están asociadas con friabilidad; afección en manchas con áreas adyacentes de mucosa normal
Hallazgos en la biopsia	Ulceraciones	Microulceraciones superficiales con un exudado inflamatorio agudo	Úlceras lineales que se extienden hasta la submucosa
	Granulomas	Normalmente ausentes	Comúnmente presentes
	Inflamación	Aguda, leucocitos segmentados en las criptas (abscesos de las criptas)	Crónica, con infiltración extensa por células mononucleares

Radiografías contrastadas con bario

Cuando la enfermedad de Crohn se encuentra confinada al colon, puede simular a la colitis ulcerosa. Los estudios radiológicos contrastados con bario son el medio más útil para distinguir entre estos dos tipos de enfermedad inflamatoria del intestino (*ver Tabla 3*). Otras características distintivas se consideran con más detalle más adelante (*ver Enfermedad de Crohn, [Ileítis granulomatosa, Colitis, e Ileocolitis, adelante]*).

Tabla 3 Comparación de los hallazgos comunes en los radiografías contrastadas con bario en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn

<i>Hallazgos en las radiografías</i>	<i>Colitis ulcerosa</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
Pérdida de las haustras	Típica en la enfermedad distal temprana	Presente sólo si la enfermedad es extensa
Acortamiento	Típico en la enfermedad crónica	Ausente
Úlceras grandes en el borde de la mucosa	Múltiples, de aproximadamente 1 mm de diámetro, ocasionalmente del tipo de "botón de camisa"	En forma de clavo o de "espinas de rosa" con tractos lineales profundos paralelos a la superficie de la mucosa
Sitio común de afección	Recto y el colon distal, con extensión directa proximal "como calcetín"; íleon dilatado sin rasgos distintivos (ileítis retrógrada)	Ileon distal y colon derecho nodulares o estenóticos; otros segmentos afectados con porciones normales de mucosa intercaladas (áreas respetadas)
Afección excéntrica	Raro	Típica-afección transmural y defecto mural como "impresión digital" solamente en un lado
Fístulas y fisuras	Poco común	Son comunes las rectocutáneas y las entero-entéricas

Es importante el obtener un estudio radiológico con bario en los pacientes con historia sugestiva de colitis ulcerosa, debido a que la distribución típica de la inflamación y la pérdida de los detalles de la mucosa que se presentan en el colon distal se ven raramente, excepto en la enfermedad inflamatoria del intestino. Aunque la exploración de todo el colon por medio de la colonoscopia es útil para evaluar la extensión real del padecimiento y para determinar si existe displasia epitelial microscópica, en la mayoría de los casos el estudio radiológico con bario junto con la biopsia rectal de rutina y la sigmoidoscopia resultarán suficientes para establecer el diagnóstico. Sin embargo, debido a que la biopsia rectal deja un defecto residual que puede ser malinterpretado como una úlcera de la mucosa cuando se ve en el estudio radiológico contrastado, es preferible esperar de siete a 10 días después de la biopsia antes de practicar el examen radiológico. Aunque en la diarrea crónica de cualquier origen pueden perderse las haustras en el colon distal, la presencia de un colon acortado, con disminución en el calibre de la luz y la pérdida de redundancia en la región rectosigmoidea, junto con la apariencia jaspeada del bario y la aspereza en la interfase bario-mucosa, son altamente características de las microúlceraciones de la colitis ulcerosa. Los pacientes con colitis ulcerosa, no muestran ni áreas de mucosa normal intercaladas ni distorsión del contorno de la pared intestinal que se producen por la infiltración submucosa extensa en la enfermedad de Crohn. Aún más, las fístulas enteroentéricas y las

úlceras profundas penetrantes, aunque características de la enfermedad de Crohn, son poco comunes en la colitis ulcerosa.

Colitis leve

La mayoría de los enfermos con colitis ulcerosa tienen una enfermedad leve confinada al colon distal y al recto. La extensión subsecuente al resto del colon se presenta en un 15 por ciento de los casos. Los sujetos con colitis leve tienen diarrea intermitente que consiste en tres a cinco evacuaciones al día, con dolor cólico de mediana intensidad y sin manifestaciones extracolónicas o sistémicas significativas. La exploración física suele ser negativa, aunque puede haber hipersensibilidad sobre el colon distal.

Colitis moderada

La enfermedad moderada constituye un 25 por ciento de los casos de colitis ulcerosa. Los pacientes comúnmente tienen más de cinco evacuaciones al día; las heces consisten en un material acuoso o pastoso, con moco y grandes cantidades de sangre. En la mayoría de los casos existe dolor abdominal cólico y urgencia rectal. Son comunes la fatiga intermitente y un incremento en los requerimientos de sueño. También pueden presentarse durante las exacerbaciones, fiebre de bajo grado y pérdida de peso leve.

Colitis severa

El pequeño porcentaje de individuos que tienen colitis severa experimentan exacerbaciones recurrentes de la enfermedad que requieren de hospitalización.

Típicamente, los sujetos tienen temperatura de 38_C (100_F) o más, así como evacuaciones sanguinolentas profusas, constantes y disminuidas de consistencia. Los pacientes están apáticos y pueden estar postrados. La anorexia es severa y, si los síntomas continúan, puede ocurrir una gran pérdida de peso. La exploración física puede ser normal; sin embargo, la distensión abdominal con timpanismo, la ausencia del peristaltismo y el dolor de rebote a la percusión reflejarán la exacerbación fulminante de la enfermedad.

DIAGNOSTICO

Sigmoidoscopia

Cuando los pacientes manifiestan síntomas sugestivos de cualquier forma de enfermedad inflamatoria intestinal, resulta crucial para el diagnóstico la sigmoidoscopia (ver *Tabla 2*). Esta exploración puede realizarse con el aparato rígido de 25 cm o con el sigmoidoscopio flexible de fibra óptica. En vista de que puede observarse friabilidad mínima solamente después del frotamiento enérgico con la sonda cubierta de algodón a través del sigmoidoscopio rígido, el autor prefiere realizar la exploración con el aparato

rígido. Se coloca al enfermo en posición genupectoral, de preferencia en una mesa móvil que permita que las rodillas se apoyen por debajo del nivel del abdomen. No es necesario administrar enemas previos, debido a que en presencia de enfermedad inflamatoria del intestino, a menudo se encuentra una cantidad pequeña de heces sólidas y el líquido del enema podría producir cambios en la mucosa que interfieren con la interpretación de los resultados. El sigmoidoscopio se introduce cuidadosamente y se aspira el líquido que se encuentre en el colon. Para remover el moco adherente y los restos que se encuentren, así como para determinar la integridad del epitelio, se introduce un aplicador de algodón el cual se presiona firmemente contra la mucosa y se rota 360 grados. Son particularmente importantes tres anormalidades de la mucosa: grandes ulceraciones, las cuales normalmente no se ven en la colitis ulcerosa, pero son comunes en la enfermedad de Crohn; una superficie mucosa granular simple, la cual indica la presencia de microulceraciones y cicatrización, y friabilidad, es decir, la aparición de sangre como un puntilleo con un diámetro menor de un milímetro, algunos segundos después de pasar el aplicador. Es de utilidad clasificar la friabilidad del 1 al 4, indicando con el 1 la presencia de friabilidad solamente después de pasar el aplicador, con el 2 la presencia de friabilidad espontánea que se agrava de manera marcada después de pasar el aplicador, con el 3 representando un sangrado espontáneo moderado a partir de la superficie de la mucosa y con el 4 significando un sangrado espontáneo que se presenta antes de pasar el aplicador. Tanto la friabilidad como la granularidad son características típicas de la colitis ulcerosa, aunque la friabilidad es un hallazgo mucho más confiable y reproducible. La presencia de eritema no es de particular importancia en el diagnóstico de la colitis ulcerosa, debido a que los pacientes con diarrea de cualquier origen mostrarán un eritema mareado, ya sea de manera espontánea o después de pasar el aplicador de algodón por la superficie de la mucosa. Los enfermos con colitis ulcerosa crónica pueden tener pseudopólipos (nódulos de mucosa regenerativa) más que pólipos verdaderos.

Colonoscopia

El desarrollo de instrumentos de fibra óptica ha permitido que se pueda examinar la mucosa del colon desde el ano hasta la válvula ileocecal. La realización de la colonoscopia requiere de experiencia, aunque en la actualidad este estudio se encuentra disponible en la mayoría de los centros médicos. Puede ser de particular utilidad en sujetos cuya enfermedad se encuentra más allá del alcance del sigmoidoscopio, especialmente si las irregularidades identificadas en la mucosa por los estudios radiológicos contrastados, sugieren la posibilidad de un cambio maligno.

Debido a que los estudios radiológicos contrastados con frecuencia no definen la extensión completa de la enfermedad en la mucosa, algunos expertos creen que debe realizarse colonoscopia con biopsias múltiples de la mucosa, cuando se demuestra radiológicamente por primera vez que el enfermo tiene una afección que se extiende de manera proximal al recto y al colon sigmoideos; sin embargo, en la mayoría de los casos el estudio radiológica contrastado en combinación con una biopsia rectal de rutina y sigmoidoscopia permiten una valoración adecuada. La realización de una colonoscopia con toma de biopsias múltiples de la mucosa, está indicada en quienes tienen nódulos en la mucosa o distorsión de la superficie y en aquellos que han tenido la enfermedad por 8 años o más, cuando el riesgo de cáncer se

vuelve una consideración importante (*ver Cáncer, adelante.*)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La colitis ulcerativa debe distinguirse de otras enfermedades que producen diarrea sanguinolenta. Ocasionalmente, el traumatismo local relacionado con la inserción de objetos extraños en el recto puede producir un síndrome que simula a la colitis; sin embargo, normalmente el traumatismo puede distinguirse de la colitis por el patrón localizado del daño cuando se ve en la sigmoidoscopia. Si los síntomas de colitis ulcerativa han continuado por dos semanas o más deben considerarse otras alteraciones en el diagnóstico diferencial. Entre éstas se incluye a la gastroenteritis bacteriana, la colitis isquémica, la diverticulitis, la enfermedad de Crohn y el síndrome de intestino irritable.

Los pacientes con gastroenteritis bacteriana suelen tener diarrea acuosa, ocasionalmente acompañada de sangre; estos sujetos típicamente eliminan poco o nada de moco sanguinolento y tienen menos tenesmo que los individuos con colitis ulcerosa. Sin embargo, la sigmoidoscopia puede no revelar ninguna característica distintiva entre los dos padecimientos. Por lo tanto, es importante obtener un cultivo bacteriológico antes de tratar a los enfermos como portadores de colitis ulcerosa idiopática. La bacteria invasora que más comúnmente causa colitis aguda es la *Shigella*.

La colitis isquémica tiende a ocurrir en personas ancianas. Con frecuencia es muy grave y puede evolucionar con gran rapidez. Puede llegar a evacuarse una gran cantidad de sangre, comúnmente sin mucho moco. La colitis isquémica tiende a tener una evolución corta llevando, ya sea a una rápida mejoría clínica o a un deterioro progresivo. A menudo se requieren pruebas especiales como la arteriografía para establecer el diagnóstico. Los estudios contrastados con bario tienden a mostrar edema y estenosis; estos hallazgos son diferentes a los que se encuentran en la colitis ulcerosa aguda, pero suelen ser similares a los que se observan en la enfermedad de Crohn.

Los pacientes con diverticulitis pueden ocasionalmente evacuar grandes cantidades de sangre; sin embargo es más común que tengan una diarrea líquida no sanguinolenta. Puede existir hipersensibilidad localizada sobre el colon sigmoidees. La sigmoidoscopia normalmente no revela ninguna anormalidad excepto por la presencia de sangre.

La amibiasis con frecuencia produce una colitis aguda con diarrea sanguinolenta, pero la sigmoidoscopia usualmente muestra la presencia de úlceras visibles que varían en diámetro de varios milímetros hasta más de un centímetro y pueden recuperarse amibas móviles de las muestras de heces frescas. La superficie de la mucosa que se encuentra entre estas úlceras suele ser eritematosa, pero no es ni granular ni friable.

La diarrea acuosa es con frecuencia un componente del síndrome de colon irritable; sin embargo, las heces no contienen sangre y en este padecimiento la sigmoidoscopia muestra solamente eritema no específico.

Azatioprina y 6-Mercaptopurina

Aunque los primeros estudios controlados de agentes inmunosupresores en pacientes con colitis ulcerosa produjeron resultados contrastantes el tiempo del tratamiento fue relativamente corto, durando solo algunas semanas. Más recientemente, los estudios enfocados a la administración de 6-mercaptopurina (6-MP)^{15, 16}, análogo de una purina, y azatioprina,^{17, 18} metabolito activo de 6-MP, indican que estos fármacos pueden formar parte del tratamiento de los pacientes que responden con lentitud (o no responden) a los glucocorticoides. En vista de que son potencialmente mutagénicos y carcinogénicos, deben administrarse a pacientes con colitis ulcerosa solo en circunstancias especiales. Los candidatos adecuados incluyen ancianos, pacientes debilitados con colitis moderada o severa o los individuos con otras enfermedades importantes que aumentarían el riesgo de mortalidad de la colectomía total curativa; el objetivo es producir la remisión, o por lo menos remisión parcial, que reducirá el riesgo de la colectomía. En estos pacientes, la 6-MP (en dosis de 50 mg/día) o la azatioprina (en dosis de 50 mg/día; en algunas ocasiones hasta 100 a 150 mg/día) deberán administrarse durante un periodo de por lo menos varios meses; en este caso el objetivo principal es disminuir y por último eliminar el tratamiento con esteroides. Cuando estos fármacos se administran de esta forma parecen favorecer la remisión en cerca del 50 por ciento de los casos.

Los efectos colaterales incluyen depresión de la médula ósea reversible, lesiones cutáneas (con mayor frecuencia úlceras aftosas o verrugas causadas por infecciones virales), hepatitis producida por medicamentos (cerca del uno por ciento de los pacientes) y pancreatitis (alrededor del tres por ciento). A pesar del riesgo de mutagénesis, no se ha demostrado ningún aumento en la incidencia de cáncer después del uso generalizado de estos fármacos en las enfermedades inflamatorias del intestino y sobre todo en la artritis reumatoide crónica.

Ciclosporina

La ciclosporina es un agente inmunosupresor potente, a menudo utilizado para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos, que ha sido administrado en algunos pacientes con colitis ulcerosa severa aguda que no respondieron al tratamiento intravenoso con glucocorticoides de 10 días o más.¹⁹ Casi tres cuartas partes de estos pacientes mejoraron con la administración de ciclosporina (en dosis de 4 mg/kg/día I.V.) en término de algunos días (tiempo de respuesta promedio de 5.8 días) y por consiguiente no fueron sometidos a colectomía total. Cuando el tratamiento se continuó por vía oral (en dosis de 6 a 8 mg/kg/día) durante seis meses, en más de la mitad los enfermos que respondieron inicialmente se pudo suspender la administración de esteroides. Por sus complicaciones neurosensitivas, neuromotoras, nefrotóxicas y vasculares potencialmente graves, aún no puede recomendarse el uso generalizado de la ciclosporina en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave, aunque puede indicarse en algunos pacientes especiales con enfermedad severa en quienes la colectomía tendría un riesgo excesivo (ver *Tópicos Actuales en Medicina*).

Glucocorticoides tópicos y 5-ASA

Si los síntomas continúan a pesar del empleo de medicamentos antidiarreicos y sulfasalazina u olsalazina, deberán emplearse corticosteroides por enema. Los individuos usualmente encuentran más conveniente e} administrar el enema por las noches antes de dormirse, la capacidad para retener el líquido en enema aumenta si el enfermo está en decúbito lateral izquierdo. Es preferible el uso de un esteroide soluble en agua como el 21-fosfato de prednisolona (20 mg en 100 ml de solución salina). Una dosis de 100 ml de la solución, conteniendo al esteroide, puede administrarse empleando un depósito de volumen (v. gr., VoluTrole) conectado a un equipo para administración intravenosa de líquidos. El succinato sódico de hidrocortisona (100 mg en 100 ml de solución salina) también puede administrarse por enema, aunque es inestable en la solución acuosa y por lo tanto, debe agregarse a la solución salina cada vez que se vaya a administrar. Las preparaciones comerciales disponibles de enemas con esteroides insolubles en agua, que contienen acetato de cortisona en un vehículo de metilcelulosa o en aceite vegetal, también pueden ser de utilidad en el tratamiento de la colitis ulcerosa aunque no se han llevado a cabo estudios clínicos controlados al respecto.

Se ha publicado que el tratamiento a largo plazo (de 12 a 34 semanas o más) con enemas diarios que contienen 5-ASA son eficaces en un porcentaje alto de pacientes con colitis ulcerosa distal con respuesta deficiente al tratamiento con glucocorticoides.²¹ Son necesarios estudios adicionales que comparen los enemas de glucocorticoides con los enemas de 5-ASA para determinar su utilidad relativa.

Corticosteroides sistémicos y hormona adrenocorticotrópica

El tratamiento con corticosteroides sistémicas o con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) está reservado para pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave (*ver Tabla 1*). Los corticosteroides producen una remisión en 75 a 90 por ciento de estos casos. En la enfermedad leve localizada al colon distal, los enemas con corticosteroides son normalmente suficientes para inducir una mejoría clínica marcada. A los enfermos con colitis ulcerosa activa, que tengan manifestaciones sistémicas o complicaciones extracolónicas, deberá administrarse esteroides por vía sistémicas. La prednisona o un esteroide de mayor potencia, como la dexametasona o la prednisolona, son los medicamentos de elección para el tratamiento inicial de los sujetos con enfermedad moderada o severa. En la mayoría de los casos, el empleo de prednisona en dosis de 40 a 80 mg/día es satisfactorio; los individuos deben ser mantenidos con esta dosis por aproximadamente cuatro semanas. Cuando se logra la remisión, el esteroide puede ser disminuido a una velocidad de 2.5 a 5 mg cada tres días. Debido a que no se ha demostrado que los corticosteroides curen la enfermedad o mantengan una remisión, éstos deberán retirarse de manera gradual vigilando cuidadosamente la aparición de exacerbaciones. Si el tratamiento con esteroides no disminuye los síntomas, puede valer la pena un intento terapéutico con ACTH por vía intramuscular a una dosis de 40 a 80 unidades/día. Aunque los méritos relativos del tratamiento con corticosteroides sistémicas y con ACTH han sido debatidos por largo tiempo, cada una de estas formas de tratamiento tiene la misma eficacia cuando se administra en cantidades que produzcan elevaciones comparables de cortisol plasmático.²² En la práctica, es muy raro que se necesite usar ACTH.

Los pacientes con enfermedad grave requieren de hospitalización. Deberá colocarse una sonda nasogástrica y administrarse por vía intravenosa líquidos y electrolitos para restaurar el volumen extracelular y mantener el balance electrolítico. La administración sistémica de corticosteroides, como la prednisolona (100 mg por vía intravenosa, lentamente en 24 horas) o ACTH (40 unidades por vía intravenosa cada 12 horas) es indispensable. No puede esperarse la remisión completa antes de 7 a 14 días. Si el enfermo se encuentra grave (v. gr., con megacolon tóxico) deberá ocurrir una respuesta significativa con reducción en la frecuencia cardíaca, disminución en la fiebre y sensación de bienestar, en término de 96 horas; si no hay respuesta al tratamiento después de ese tiempo, está indicada la realización de una proctocolectomía (*ver Cirugía, adelante*).

Dieta

En la colitis ulcerosa de leve a moderada no hay necesidad de imponer restricciones dietéticas generales. Sin embargo, en algunos individuos la eliminación de los productos lácteos reduce de manera marcada la diarrea; tales personas pueden tener deficiencia de lactasa y la falla para digerir la lactosa incrementa la carga osmótica del colon, agravando por lo tanto la diarrea secretoria.

Psicoterapia

En algunos pacientes puede ser útil la psicoterapia, sobre todo en aquellos que tienen serias dificultades psiquiátricas, aunque los estudios realizados no han demostrado que sea de gran beneficio para la mayoría de los enfermos con colitis ulcerosa.

PRONOSTICO A LARGO PLAZO

Aunque el uso de medicamentos antidiarreicos, sulfasalazina y corticosteroides es efectivo en la gran mayoría de los casos con colitis ulcerosa, la recurrencia es muy común [*ver Figura 2*].^{23, 24} El pronóstico parece estar relacionado, al menos en parte, con la severidad del síndrome clínico durante algunos meses o incluso años. Por lo tanto, los sujetos con una enfermedad leve, suelen continuar sin modificaciones en su padecimiento y es poco común que se desarrollen manifestaciones sistémicas o afección total del colon. Por otro lado, aquellos con enfermedad moderada pueden desarrollar síntomas extensos; para estos individuos, la mortalidad a cinco años es de 10 a 20 por ciento. En los pacientes cuya enfermedad se inicia con un ataque severo, existe un riesgo de muerte de 10 a 40 por ciento en un periodo de cinco años y un 10 por ciento de aquellos que mueren lo hacen durante su primer ataque. De todos los enfermos con colitis ulcerosa de cualquier grado de severidad, el 25 por ciento serán sometidos a una proctocolectomía total en un plazo de cinco años después del primer ataque. Por lo tanto, aunque la colitis leve es la forma más común de la enfermedad y comúnmente responde bien al tratamiento, las formas más graves están asociadas con una morbilidad y mortalidad considerables, aún cuando el tratamiento sea óptimo.

Figura 2
Evolución de la enfermedad

COMPLICACIONES QUE AFECTAN AL COLON

Las complicaciones de la colitis ulcerosa que afectan al colon incluyen megacolon tóxico, perforación, cáncer, estenosis y hemorragia (*ver Tabla 4*).

Tabla 4 Complicaciones de la colitis ulcerosa		
	Complicación	Incidencia (%)
Colónicas	Megacolon tóxico	1-3
	Perforación	3
	Estenosis	10
	Hemorragia severa	4
	Carcinoma	2.5-30
Extracolónicas*	Lesiones en la piel	
	Eritema nodoso	3
	Pioderma gangrenoso	0.5
	Úlceras aftosas en la boca	10
	Iritis, epiescleritis	5-10
	Artritis	5-10
	Lesiones hepáticas	40
	Infiltración grasa	5-10+
	Pericolangitis (triaditis portal)	3
	Cirrosis (postnecrótica)	1
	Colangitis esclerosante	0.5
	Carcinoma de conductos biliares	

*Las complicaciones extracolónicas en la enfermedad de Crohn son similares en prevalencia a las de la colitis ulcerosa.

+Basadas en alteraciones clínicas y de laboratorio; en la biopsia hepática se encuentra una incidencia mayor (30 a 50 porciento).

Megacolon tóxico

El megacolon tóxico es una forma de colitis fulminante que se presenta en uno a tres por ciento de todos

los pacientes con colitis ulcerosa.²⁵ Una proporción considerable de casos (25 a 40 por ciento) que desarrollan megacolon tóxico lo hacen durante su primer ataque de colitis. El megacolon tóxico de la colitis ulcerosa debe distinguirse del megacolon observado en infecciones intestinales causadas por *Salmonella*,²⁶ *Shigella*,²⁷ citomegalovirus²⁸ o *Cryptosporidium*,²⁹ del megacolon producido como efecto adverso de fenotiazinas y del que se observa en algunos pacientes con pseudoobstrucción. El padecimiento se manifiesta por el inicio súbito de fiebre, la cual puede ser de hasta 40°C (104°F) astenia, taquicardia, deshidratación y dilatación notable del colon. Cuando se inician los síntomas sistémicas, la diarrea puede ser mínima, particularmente si el megacolon tóxico se desarrolla durante el primer ataque de colitis ulcerosa; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico cuando el paciente sin antecedentes de colitis manifiesta lo que aparentemente es una infección bacteriana grave o una gastroenteritis.

El examen físico puede revelar distensión notable y timpanismo. Si ya ha habido perforación puede haber dolor con rebote marcado. Las radiografías de abdomen muestran dilatación marcada de las asas de colon hasta un diámetro de cuando menos 7 cm, especialmente en las porciones transversa y descendente. En la mayoría de los enfermos, la sigmoidoscopia muestra granularidad importante y friabilidad grado 3 a 4 que es ocasionada por la afección severa en el colon distal.

El tratamiento de apoyo apropiado es esencialmente el mismo que para la colitis ulcerosa aguda: sonda nasogástrica, líquidos intravenosos y reposición de electrolitos, así como restauración del volumen sanguíneo. Debido a que los agentes antidiarreicos (opiáceos y anticolinérgicos) pueden precipitar un megacolon tóxico, deberán suspenderse inmediatamente si el individuo los está tomando. Deberán darse corticosteroides intravenosos como se describió anteriormente para la colitis ulcerosa aguda severa. Debido a la fiebre elevada, la postración y la posibilidad de que pueda ocurrir una perforación con sepsis, probablemente es recomendable administrar un antibiótico de amplio espectro como la ampicilina (4 a 8 g I.V. cada 24 h). En un estudio, la colocación de los pacientes en decúbito ventral al parecer fue útil en la descompresión del colon y en la disminución de la mortalidad.³⁰ También ha sido utilizada la descompresión por medio de la colonoscopia.³¹ Es dudoso si la descompresión del colon en realidad suprime el episodio de colitis fulminante; sin embargo, estas maniobras son relativamente simples y seguras. El tratamiento debe concentrarse en la estabilización del paciente en término de 48 a 96 horas. Aún cuando se proporciona el máximo apoyo médico, más de la mitad de los pacientes con megacolon tóxico serán sometidos a proctocolectomía total.³² Con el tratamiento farmacológico y de sostén, la mortalidad por megacolon tóxico es de 15 a 50 por ciento. La mortalidad quirúrgica es relativamente mayor; sin embargo, el aumento notable en la mortalidad que ocurre después de 48 a 96 horas cuando el tratamiento no resultó eficaz, convierte a la proctocolectomía en el tratamiento de elección en ese momento.

Perforación

La perforación del colon se presenta en tres por ciento de los enfermos con colitis ulcerosa. El riesgo de perforación parece ser más elevado durante el primer ataque. En una tercera parte de todos los sujetos

que mueren de colitis ulcerosa se encuentra perforación del colon. La tasa de mortalidad total asociada con perforación es de aproximadamente 50 por ciento. Los signos peritoneales suelen estar presentes, pero pueden estar enmascarados en individuos que reciben esteroides a altas dosis.

Cáncer

Aparentemente debido a la inflamación crónica producida por la colitis ulcerosa, los sujetos con esta enfermedad tienen un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de colon. Una tercera parte de todas las muertes relacionadas con la colitis ulcerosa son debidas a cáncer de colon. Los factores que favorecen el desarrollo de la neoplasia en la colitis ulcerosa son duración de la enfermedad de ocho años o más, afección de todo el colon, actividad clínica continua y, posiblemente, ataque inicial severo.^{32 33} El riesgo acumulado de cáncer de colon es considerable, llegando al nueve por ciento después de 25 años de sufrir la enfermedad.³⁴

Se han desarrollado criterios de vigilancia de cáncer en enfermos con colitis ulcerosa debido a la disponibilidad general de la colonoscopia y biopsia y la aparición de criterios morfológicos para displasia epitelial. En el individuo con un riesgo significativo para desarrollar neoplasia (enfermedad de 8 años o más de duración, con afección generalizada del colon o de 15 años de duración con enfermedad localizada al colon distal y al recto³²) deberá llevarse a cabo una colonoscopia electiva cada año, con biopsias tomadas a intervalos de 10 cm a lo largo de todo el colon.

Se ha puesto énfasis en la vigilancia minuciosa de cambios malignos en pacientes con colitis ulcerosa en vista de que no es raro que los tumores se originen en regiones más proximales del colon.^{35 36} Muchos patólogos creen que puede identificarse una afección precancerosa por medio del análisis cuidadoso de la arquitectura citológica del colon, particularmente en las regiones de las criptas. En la displasia de alto grado, los núcleos de las criptas pierden su posición basal ordenada y se apelotonan juntos en varios ángulos, las criptas se ramifican, y se desarrolla una configuración parecida a vellosidades en la superficie del epitelio.³⁶ Casi todos los pacientes con colitis que tienen cáncer de colon, tienen también displasia epitelial en regiones distales a donde se encuentra el tejido maligno. La displasia puede demostrarse por biopsia rectal o de colon en aproximadamente un 25 por ciento de los casos con colitis ulcerosa crónica que afecta a la totalidad de la mucosa del colon. La displasia severa, que es un padecimiento precanceroso, se desarrolla en el 13 por ciento de los pacientes después de 25 años de padecer la enfermedad.³⁴ El cáncer de colon se desarrollará por lo menos en la cuarta parte de los enfermos con riesgo alto de cáncer que tienen displasia epitelial severa.

Cuando se encuentra una displasia de alto grado en un sujeto con colitis de ocho o más años de duración, deberá considerarse la posibilidad de una colectomía electiva, particularmente si la totalidad de la mucosa del colon está incluida en el proceso inflamatorio.³⁶ El Grupo de Estudio de la Morfología de la Displasia en la Enfermedad Inflamatoria del Intestino ha propuesto una clasificación estándar para la displasia; sin embargo, debido a que los criterios de displasia están aún surgiendo y a que muchos patólogos no tienen experiencia con la evaluación de la displasia de colon, la presencia de una displasia

de alto grado deberá ser verificada por un segundo patólogo familiarizado con los criterios actuales.³⁶ Además, para una mayor verificación, es preferible que sea tomada una segunda biopsia de la misma área del colon en la que se encontró la displasia de alto grado. Los individuos con colitis extensa de ocho o más años de duración en quienes se encuentre una displasia de bajo grado, deberán ser sometidos a colonoscopia completa con toma de biopsias cada 10 cm a lo largo de todo el colon así como toma de biopsias de las regiones de la mucosa que se vean muy alteradas. El hallazgo de una displasia de alto grado en una mucosa macroscópicamente normal o de una displasia de bajo grado en asociación con una mucosa muy distorsionada, constituye una indicación para la realización de colectomía total electiva.

Estenosis

Aproximadamente un 10 por ciento de los pacientes con colitis ulcerosa desarrollan estenosis, comúnmente en el área del recto sigmoides. Aunque en los sujetos con enfermedad aguda puede desarrollarse una estenosis, ésta se asocia con mayor frecuencia con la colitis crónica intermitente. Existe fibrosis marcada en la pared del colon, la cual deberá diferenciarse del carcinoma escirroso. Está indicada la realización de una colectomía electiva en cualquier individuo con colitis ulcerosa crónica de ocho años o más de duración, en quien se encuentre un epitelio displásico en el área de la estenosis.

Hemorragia

El cuatro por ciento de los enfermos con colitis ulcerosa desarrollan hemorragia profusa, aunque usualmente puede ser manejada sin necesidad de recurrir a la cirugía.

COMPLICACIONES EXTRACOLONICAS

Lesiones en la piel

El eritema nodoso se presenta en tres por ciento de los pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino y el pioderma gangrenoso se presenta en aproximadamente un 0.5 por ciento de los casos. La lesión del pioderma se inicia como un furúnculo púrpura que es sumamente doloroso; contiene un líquido estéril con muy pocos leucocitos y puede haber necrosis extensa que puede dejar cicatriz. La lesión se localiza más frecuentemente en las extremidades, pero puede originarse en cualquier parte. En la mayoría de los casos la lesión está asociada con colitis severa. Si se presenta un pioderma gangrenoso recurrente y extenso, éste puede ser debilitante. Aunque la colectomía se ha realizado con el objetivo de proporcionar alivio, algunos pacientes continuarán presentando estas lesiones cutáneas incluso después de la colectomía total.

Úlceras aftosas

Las úlceras aftosas, una complicación molesta aunque no seria de la colitis ulcerosa, se presenta en aproximadamente 10 por ciento de los casos. No existe un tratamiento específico aparte de una buena

higiene de la cavidad oral. Un pequeño porcentaje de individuos con úlceras aftosas también desarrollan moniliasis oral, éstos generalmente responden al tratamiento con enjuagues bucales con nistatina.

Iritis

La inflamación del iris y la conjuntiva se presenta en un cinco a 10 por ciento de los pacientes con colitis ulcerosa. Algunos también desarrollan una epiescleritis bilateral severa. En la tercera parte de los enfermos con iritis, los síntomas de esta complicación preceden a los de la colitis; en otra tercera parte, los síntomas se presentan cuando el sujeto se encuentra en una remisión de su enfermedad del colon; el resto desarrollan la iritis mientras la colitis se encuentra activa. La mayoría de los casos con esta complicación tienen otras manifestaciones de enfermedad extracolónica, como artritis o lesiones de la piel. Debido a que la iritis puede producir un daño permanente, es con frecuencia necesario tratarla con prednisona en dosis intermedias (20 mg/día).

Artritis

Los individuos con colitis ulcerativa se quejan frecuentemente de dolor en las articulaciones y aumento de volumen monoarticular con la presencia de hipertermia en las articulaciones afectadas. El eritema es común. La artritis tiende a limitarse a las articulaciones grandes, frecuentemente es migratoria y a menudo ocurre cuando la colitis está clínicamente activa. Se presenta en aproximadamente cinco a 10 por ciento de los pacientes. A pesar de lo severa que pueda ser la artritis, no se desarrolla deformidad crónica residual. La aspirina (en dosis de 600 mg cada seis horas) u otro antiinflamatorio no esteroide, suele ayudar a disminuir los síntomas de la artritis, aunque el principal objetivo del tratamiento deberá ser el lograr la remisión de la colitis.

Los enfermos con colitis ulcerosa también parecen desarrollar espondilitis anquilosante 10 a 20 veces más frecuentemente que aquellos con otras enfermedades crónicas. Esta asociación puede deberse al incremento en la incidencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 en los sujetos con colitis ulcerosa.

Enfermedad hepática

De uno a tres por ciento de los casos con colitis ulcerosa desarrollan ictericia. El tipo más común de enfermedad hepática asociada con colitis es la pericolangitis crónica o la llamada triaditis portal. Parece estar relacionada con la extensión de la afección del colon y se presenta en cinco a 10 por ciento de los individuos con colitis. Aunque normalmente no hay manifestaciones clínicas, el hígado puede estar moderadamente crecido y el nivel de fosfatasa alcalina sérica puede ser de dos a cuatro veces más alto que lo normal, sugiriendo la presencia de una enfermedad de vías biliares. Otro padecimiento común asociado con la colitis es la infiltración grasa del hígado, la cual se presenta en un 40 por ciento de los pacientes. La incidencia de cirrosis, colangitis esclerosante y carcinoma de los conductos biliares, parece ser mayor que la que se encuentra en la población en general. La colangitis esclerosante, aunque es rara,

ocurre con bastante frecuencia en la colitis ulcerosa, lo que indica la existencia de una asociación definitiva.

CIRUGIA

Aunque en el pasado se han realizado procedimientos como la colectomía parcial y la resección parcial con derivación de colon, el extirpar solamente una porción del colon es arriesgado, debido a que una enfermedad recurrente que afecte incluso algunos centímetros de colon o recto que no se haya extirpado, puede producir inflamación recidivante grave e incluso la muerte; por lo tanto, si se va a realizar un tratamiento quirúrgico, el procedimiento recomendado es una proctocolectomía con ileostomía. La mortalidad asociada con la colectomía electiva es de aproximadamente tres por ciento; en presencia de colitis severa aguda o fulminante, de 10 a 15 por ciento. Si hay perforación del colon con la colitis aguda, la mortalidad por la colectomía de urgencia puede alcanzar el 50 por ciento.

Existen cuatro indicadores mayores para la realización de proctocolectomía: (1) la falla del tratamiento de apoyo y del manejo intensivo con medicamentos para mejorar la colitis grave en un periodo de dos a cuatro semanas (la presencia de displasia de alto grado en el colon de estos pacientes hace que la cirugía sea obligatoria); (2) la falta de respuesta al tratamiento del megacolon tóxico durante un periodo de 96 horas; (3) un riesgo incrementado de cáncer o la presencia de una estenosis que no pueda distinguirse de una neoplasia y (4) manifestaciones extracolónicas severas, debilitantes. Basados en estas indicaciones, es necesario recomendar la colectomía total en aproximadamente un 25 por ciento de los casos durante los primeros cinco años de su enfermedad. Aunque algunas complicaciones posoperatorias crónicas están asociadas con la proctocolectomía, la remoción total del colon es el único tratamiento curativo de la colitis ulcerosa.

Aunque en el pasado la mayoría de los pacientes sometidos a colectomía total por colitis ulcerosa requerían ileostomía y colocación de una bolsa de recolección en la pared abdominal, cada vez se usan más los procedimientos alternos. Estos procedimientos incluyen la ileostomía de continencia, que no requiere equipo externo y sobre todo la bolsa ileal, en la que se efectúa una anastomosis íleo-anal para permitir la expulsión voluntaria y directa de la materia fecal. Los estudios efectuados en varios cientos de pacientes tratados con estos procedimientos muestran resultados excelentes.³⁷⁻⁴² La mayoría de los pacientes tienen un promedio de cuatro a ocho evacuaciones al día de heces parcialmente formadas y en cerca del 50 por ciento ocurre salida escasa por el año.⁴² Alrededor del 15 por ciento de los enfermos desarrollan obstrucción transitoria del intestino delgado después de la realización de la bolsa ileal y en la mitad de estos pacientes será necesaria la revisión quirúrgica. El principal trastorno relacionado con el reservorio ileal es la inflamación de la mucosa de la bolsa, a menudo denominada ileitis de la bolsa o "bolsitis." Este trastorno ocurre en el 20 al 30 por ciento de los pacientes con reservorio ileal, a menudo como complicación tardía (uno a dos años después de la cirugía). La ileitis de la bolsa se manifiesta por fiebre, náuseas, dolor en la parte inferior del abdomen, aumento del volumen de heces líquidas (incluyendo a menudo sangre) y signos de inflamación de la mucosa (edema, friabilidad y úlceras visibles) en la exploración endoscópica. La causa de esta complicación se desconoce, pero la estasis y la

acción de la flora bacteriana pueden contribuir al desarrollo. El tratamiento con metronidazol (en dosis de 250 mg tres veces al día) suele ser eficaz,^{43, 44} aunque en algunos pacientes puede ser necesaria la prednisona en dosis intermedias (20 mg/día). A pesar de las desventajas del reservorio ileal con anastomosis íleo-anal, los pacientes tienden a considerarla muy satisfactoria y a preferirla en lugar de la ileostomía convencional o de la ileostomía de continencia. En pacientes en los que se sospecha o está confirmado el diagnóstico de enfermedad de Crohn no se recomienda la ileostomía de continencia ni la bolsa ileal, en vista de que hay un riesgo alto de que se desarrolle inflamación granulomatosa en el reservorio.

Enfermedad de Crohn: ileítis, colitis e Ileocolitis granulomatosa

La afección granulomatosa del íleon terminal (enfermedad de Crohn clásica) ha sido reconocida durante medio siglo, pero la colitis asociada con ésta no se aceptó de manera general como una entidad separada de la colitis ulcerosa hasta el comienzo de la década de los 60s. Ahora se acepta que la ileítis regional clásica y la colitis granulomatosa constituyen variaciones del mismo síndrome: la Ileocolitis granulomatosa, conocida ahora como enfermedad de Crohn. Cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen afección tanto ileal como colónica, mientras que el resto se divide de manera equitativa entre aquellos cuya enfermedad está restringida al intestino delgado y aquellos con enfermedad confinada al colon.⁵⁴

La causa de la enfermedad de Crohn se desconoce, Aunque se ha demostrado su tendencia familiar. En los Estados Unidos, la incidencia anual de este padecimiento es cerca de dos casos por cada 100,000 individuos, con ligero predominio entre las mujeres. La incidencia parece estar aumentando en los países occidentales.⁴⁵ La enfermedad de Crohn es más frecuente entre los judíos de origen centroeuropeo que en las personas no judías^{46, 47} y se desarrolla con mucha mayor frecuencia de lo previsto en hermanos, incluyendo gemelos.⁴⁸ El gen permisivo puede ser transmitido de manera recesiva con penetrancia incompleta.⁴⁹

La enfermedad de Crohn suele afectar el íleon terminal o el colon, aunque puede manifestarse como una enfermedad generalizada que afecta cualquier porción del conducto digestivo desde la boca hasta el ano. Se han publicado cada vez más informes de inflamación granulomatosa en el esófago, la cual produce disfagia ⁵⁰ y en la vulva ⁵¹⁻⁵³ puede realizarse el diagnóstico inicial de síndrome de Behçet antes de la aparición de los síntomas intestinales que indican el diagnóstico correcto de enfermedad de Crohn.⁵⁴

La enfermedad de Crohn se manifiesta como una inflamación crónica de todas las capas del intestino. Usualmente el proceso de la enfermedad puede distinguirse de la colitis ulcerosa tanto clínica como patológicamente. Existe un pico en la incidencia alrededor de los 30 años de edad, con la mayoría de los casos de la enfermedad presentándose en sujetos entre los 20 y los 40 años de edad. Probablemente debido a la inflamación transmural, existe una tendencia a la formación de fístulas entre las asas intestinales afectadas y las estructuras adyacentes, como la vejiga, otros segmentos del intestino y la piel.

MANIFESTACIONES CLINICAS

A diferencia de la colitis ulcerativa, que con frecuencia se presenta de manera inicial como una enfermedad aguda, severa y aún fulminante, la enfermedad de Crohn con frecuencia se vuelve crónica antes de que el enfermo acuda con un médico. El individuo promedio ha tenido síntomas por cinco años antes de que se haga el diagnóstico. Más que ser aguda y fulminante, la enfermedad de Crohn es insidiosa o "latente". Las manifestaciones más comunes son dolor, diarrea leve no sanguinolenta, anorexia y anemia leve. El dolor está casi siempre confinado a la parte baja del abdomen y puede ser de tipo cólico; los pacientes pueden referirse al dolor como similar al dental en cuanto a su calidad. Un dolor de mediana intensidad es malinterpretado con frecuencia como ocasionado por un síndrome de intestino irritable; sin embargo, en ocasiones es tan severo que se requiere el empleo de narcóticos para controlarlo. No es poco común que el dolor se desarrolle antes de que se inicien los cambios en los hábitos intestinales; por ejemplo, los niños pueden quejarse de dolor, desarrollar anorexia y no tener un crecimiento normal antes de que se vuelvan evidentes las alteraciones en los hábitos intestinales. No es poco común que los sujetos se quejen amargamente de una fatiga generalizada severa que les evite el desarrollo de sus actividades diarias.

Las complicaciones de esta enfermedad pueden generar otros síntomas, como una sensación quemante en los ojos o visión borrosa ocasionada por iritis, el dolor lancinante asociado con las fístulas rectocutáneas o el ardor y la urgencia que se presentan en las infecciones del tracto urinario relacionadas con una fístula entero vesical. La hemorragia es poco frecuente en el inicio de la enfermedad, pero no es tan rara después de varios años de evolución.

El paciente con enfermedad de Crohn tiene facies de enfermo crónico y puede mostrar palidez y pérdida de peso. Puede palparse una masa abdominal, ocasionada por el engrosamiento de una asa intestinal o por la inflamación transmural, en hasta un 25 por ciento de los casos. Debido a la tendencia que tiene la enfermedad de penetrar profundamente la pared intestinal, con frecuencia se encuentra evidencia de inflamación en el área perianal. Si el intestino delgado se encuentra afectado de manera extensa, puede haber evidencia de desnutrición: los síntomas pueden incluir enrojecimiento de la lengua y una apariencia lisa de la misma, sobre todo en los bordes laterales y anterior, queilitis, y tetania relacionada con hipocalcemia.

COMPLICACIONES

Las fisuras rectales, fístulas rectocutáneas o abscesos perirrectales, se presentan hasta en un 50 por ciento de los pacientes en algún momento del curso de su enfermedad. La evidencia de complicaciones extracolónicas de la enfermedad de Crohn se encuentra del uno al 10 por ciento de los casos: entre ellas se incluyen artritis, iritis, eritema nodoso, pioderma gangrenosa y úlceras aftosas (*ver Tabla 4 y Complicaciones extracolónicas, antes*). La epidermolisis bulosa adquirida, una enfermedad intracutánea rara, que se manifiesta por la formación subepitelial de ampollas en puntos sujetos a trauma mecánico, se ha descrito en varios sujetos con enfermedad inflamatoria del intestino, particularmente en aquellos

con enfermedad de Crohn. ^{55,56} Un pequeño porcentaje de individuos desarrollan una colitis fulminante (*ver* Megacolon tóxico, *antes*) pero esta complicación es menos común que en la colitis ulcerosa.

Aunque el desarrollo de cáncer es mucho menos común en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa, los pacientes con enfermedad de Crohn de 15 años de duración tienen mayor riesgo de padecer enfermedad maligna. Posiblemente este aumento en el riesgo es causado por la inflamación crónica persistente característica del padecimiento. Los cambios displásicos descritos en la colitis ulcerosa (*ver* Cáncer, *antes*) pueden indicar cambios malignos; sin embargo, la vigilancia con colonoscopia es menos útil en los sujetos con enfermedad de Crohn debido a que el intestino delgado, que se ve afectado en cuando menos la mitad de los casos, en raras ocasiones puede ser examinado de manera directa y obtenerse biopsias.

Con frecuencia se encuentran cálculos renales de oxalato de calcio en pacientes con enfermedad de Crohn, especialmente si está afectado el íleon. ^{57,58} Los ácidos biliares y ácidos grasos que no son absorbidos en el íleon y pasan al colon facilitan un incremento en la absorción de oxalato, lo cual lleva a una hiperoxaluria y a la formación de cálculos en el sistema caliceal del riñón. La eliminación de comidas que contengan oxalato, como las espinacas, tomates y ruibarbo, junto con la alcalinización de la orina, pueden prevenir la formación de litiasis.

La prevalencia de cálculos biliares parece ser mayor (35 por ciento) en pacientes con lesiones en íleon de más de 100 cm de extensión o con resección ileal, que en aquéllos que tienen afección ileal menos extensa o resección ileal menor (12 por ciento). ⁵⁹ Esta prevalencia elevada puede estar relacionada a la mala absorción de sales biliares.

EVALUACION DE LABORATORIO

Los pacientes con enfermedad de Crohn suelen tener anemia moderada, que a menudo es causada por varios factores, como deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12 relacionada con la afección extensa del íleon terminal o deficiencia de folato producida por anorexia con ingestión inadecuada de ácido fólico o por inhibición de la absorción de folato por la sulfasalazina. Es frecuente encontrar leucocitosis leve (cerca de 10,000/mm³) y disminución de la albúmina sérica ocasionada por la pérdida de la misma a través de la mucosa afectada.

DIAGNOSTICO

Sigmoidoscopia

Debido a que la enfermedad de Crohn afecta con mayor frecuencia solamente al íleon terminal, ciego y colon ascendente, el examen sigmoidoscópico es normal en 30 a 50 por ciento de los enfermos. Aún así, la sigmoidoscopia revela comúnmente la presencia de granularidad, friabilidad, ulceración linear y formación de nódulos en la parte inferior del colon, en casos en los cuales la radiografía contrastada con

bario muestra la presencia de enfermedad solamente en el íleon o en el colon ascendente. Se dice con frecuencia que la granularidad y friabilidad típicas de la colitis ulcerosa son también comunes en la enfermedad de Crohn; aunque esto podría ser cierto en una minoría de casos, los hallazgos sigmoidoscópicos en la enfermedad de Crohn a menudo son diferentes a los que se ven en la colitis ulcerosa. Típicamente, en la enfermedad de Crohn hay grandes ulceraciones y la ausencia de mucosa puede ser tan extensa que el área denudada sea mucho mayor que el área de visión del instrumento; por lo tanto, el observador puede no darse cuenta de la existencia de una úlcera hasta que en un extremo del campo visual, aparezca una porción de tejido que represente a la mucosa normal. Las úlceras varían en su diámetro desde algunos milímetros hasta 1 cm o más y pueden ser elípticas, estrelladas o lineales. Con frecuencia tienen bordes no eritematosos perfectamente definidos, rodeados por áreas intermitentes de mucosa normal. La granularidad puede ser evidente, pero la friabilidad es con frecuencia mínima si se compara con la observada en la colitis ulcerosa (ver *Tabla 2*).

Biopsia

Los tejidos obtenidos durante cirugías y autopsias con frecuencia muestran una afección inflamatoria crónica de la capa submucosa de la pared intestinal, manifestada principalmente por una infiltración linfocítica, con hiperplasia linfoide asociada y formación de granulomas no caseosos (ver *Tabla 2*); sin embargo, las biopsias de la mucosa tomadas durante la sigmoidoscopia normalmente proveerán tejido sólo hasta el nivel de la muscularis mucosae. La atrofia de la mucosa con hiperplasia linfoide y granulomas, puede observarse solamente en una tercera parte o en la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn. Aun cuando las muestras de tejido tomadas durante una cirugía muestren la presencia de inflamación submucosa, estos hallazgos histopatológicos no son específicos del padecimiento debido a que la inflamación crónica y la ocasional formación de granulomas también podría verse en la colitis ulcerosa. Con frecuencia la biopsia aporta evidencias que apoyan a la enfermedad de Crohn, pero la diferenciación final de este padecimiento con la colitis ulcerosa se apoya más en los antecedentes, la evolución clínica, y, en particular, en el patrón observado en los estudios radiológicos contrastados con bario.

Radiografías con bario

El estudio radiológica con bario es el procedimiento diagnóstico más importante en vista de que suele mostrar los cambios característicos de la enfermedad de Crohn. Resulta importante conocer las características que distinguen a la enfermedad de Crohn de la colitis ulcerosa (ver *Tabla 3*). Es muy característico de la enfermedad de Crohn la afección segmentaria de dos o más regiones, con mayor frecuencia en el colon ascendente, entre los segmentos de mucosa normal. Por la afección transmural, a menudo se observa un defecto convexo excéntrico que protruye hacia la luz, denominado impresión digital. Las úlceras suelen ser penetrantes, puntiagudas en la base y parecidas en configuración a un clavo, a diferencia de las úlceras denominadas en botón de camisa, que se encuentran en la colitis ulcerosa crónica. Puede haber excavamiento en la base de la úlcera, con paso del bario hacia la submucosa en un patrón paralelo al eje longitudinal del colon.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Solamente unos cuantos padecimientos se parecen a la enfermedad de Crohn en base a los resultados de los exámenes clínico, radiológica o sigmoidoscópico.

La enfermedad más importante con la que debe hacerse diagnóstico diferencial es la colitis ulcerosa (*ver Tabla 5*). En general, éste es un padecimiento más agudo, manifestado por diarrea sanguinolenta relacionada con afección ulcerosa severa superficial. Por otro lado, la enfermedad de Crohn es descrita como una enfermedad "latente" crónica, caracterizada por inflamación transmural y tendencia a la formación de fístulas. En ocasiones no es posible separar estas dos entidades completamente, pero es importante hacerlo, ya que la colitis ulcerativa predispone al cáncer en una proporción mucho más alta de pacientes y porque puede curarse por medio de una proctocolectomía. La colitis granulomatosa está asociada con cáncer en solamente un pequeño porcentaje de casos y es común que presente recurrencia después de realizada la cirugía.

Tabla 5 Características comparativas en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn

	<i>Colitis ulcerosa</i>	<i>Enfermedad de Crohn</i>
Aguda, síntomas tóxicos	Comunes en la enfermedad severa	Poco común; una enfermedad "latente"
Heces	Sanguinolentas, acuosas con moco	Semilíquidas o acuosas; es poco común que haya sangre franca
Afección perirrectal	Ocurre en 10-20% pero es autolimitada normalmente	Fisuras profundas, abscesos o fístulas rectocutaneas en 50%
Sigmoidoscopia	Ver Tabla 2	
Radiografías con bario	Ver Tabla 3	
Complicaciones extracolónicas	Comunes y similares en ambas enfermedades (<i>ver tabla 4</i>)	
Cáncer de colon	5% después de 10 años; relacionado con lo continuo de la enfermedad, su actividad y severidad	1%; no relacionado con la extensión o duración de la enfermedad
Tratamiento quirúrgico	La colectomía total es curativa	La recurrencia en las anastomosis es muy elevada en la ileocolitis y la colitis (<i>ver Tabla 6</i>)

La colitis amibiana puede estar asociada con inanición, fatiga, fiebre y una diarrea acuosa. La afección primaria es más común en el área cecal, con úlceras en sacabocado con un diámetro variable entre los 2 y los 15 mm. Tales úlceras pueden verse en el curso de una colonoscopia o un enema baritado o, cuando está afectada la porción inferior del colon, durante la sigmoidoscopia. El diagnóstico puede hacerse por medio de un análisis cuidadoso de las heces en busca de *Entamoeba histolytica*. La presencia de infección puede verificarse por medio de una prueba positiva de hemaglutinación en suero.

En ocasiones, la diverticulitis puede ser difícil de distinguir de la enfermedad de Crohn. La diverticulitis tiende a ser una enfermedad más aguda y los síntomas y signos se encuentran localizados al área del divertículo inflamado. La sigmoidoscopia normalmente no demuestra anormalidades excepto por la presencia ocasional de sangre franca. Los exámenes radiológicos con material de contraste baritado o la TC abdominal suelen revelar la presencia de un defecto extramural uniforme que no sugiere alteraciones en la mucosa. Por supuesto que, la sola presencia de divertículos (diverticulosis) no significa la presencia de diverticulitis, debido a que la enfermedad asintomática es muy común, particularmente en los ancianos.

La colitis isquémica es una enfermedad aguda que se desarrolla de manera abrupta, produciendo una hemorragia profusa. Los hallazgos sigmoidoscópicos usualmente son negativos. Las radiografías contrastadas con bario muestran un edema marcado de los pliegues de la mucosa, así como impresiones digitales que en ocasiones son difíciles de distinguir de las que se ven en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, los sitios que se ven afectados con mayor frecuencia, son las áreas irrigadas por las ramas terminales del sistema de perfusión arterial, es decir, el ángulo esplénico y la unión del rectosigmoide. Frecuentemente, la colitis isquémica cede en un día o dos o progresa y requiere de tratamiento quirúrgico. Cuando se presenta una mejoría rápida, las anormalidades marcadas que se ven en las radiografías contrastadas con bario pueden desaparecer en unos cuantos días o en alrededor de una semana; sin embargo, es muy común que se desarrolle una estenosis en el sitio donde se presentó la isquemia; cuando esto sucede, la cirugía puede eventualmente volverse necesaria.

La tuberculosis intestinal, que con mayor frecuencia afecta al íleon distal y al colon ascendente, puede ser muy difícil de distinguir de la enfermedad de Crohn. Sin embargo, la tuberculosis intestinal ya no es común en el mundo occidental y una prueba negativa de tuberculina es de ayuda para eliminarla del diagnóstico diferencial. Desafortunadamente, el hecho de tener una prueba positiva puede únicamente reflejar la presencia de un caso antiguo de tuberculosis pulmonar ya cicatrizado. En raras ocasiones, puede ser necesaria la realización de una laparotomía exploradora para estar seguros de que no hay tuberculosis intestinal.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Crohn es similar al de la colitis ulcerosa.

Tratamiento con medicamentos

Los pacientes con síntomas sistémicas deberán ser tratados con medicamentos antidiarreicos y corticosteroides sistémicas de la manera descrita para la colitis ulcerosa moderada o severa (*ver Tabla 1*). Los estudios clínicos controlados en los Estados Unidos⁶⁰ y en Europa⁶¹ han demostrado la eficacia del tratamiento con prednisona (de 40 a 60 mg/día V.O.) o metilprednisolona (32 a 48 mg/día V. O.) en sujetos con enfermedad de Crohn. Con cualquiera de los dos regímenes mencionados, se obtienen una remisión en cuando menos un 60 por ciento de los casos en un periodo de seis a ocho semanas. La sulfasalazina (4 a 6 g por día, divididos en cuatro dosis) también es efectiva, pero se debe administrar durante tres a cuatro meses para producir una remisión y ésta se logra en solamente un 40 por ciento de los individuos. Por consiguiente, este medicamento deberá emplearse principalmente en enfermos que tengan solamente síntomas locales como diarrea y dolor. La combinación de prednisona y sulfasalazina no es mejor que el empleo de la prednisona sola. Los pacientes que se presenten con pérdida de peso o síntomas severos de fatiga, fiebre, anorexia y diarrea, deberán recibir prednisona en dosis elevadas (40 a 80 mg/día V.O.) por cuatro a 12 semanas y después disminuir la dosis de manera gradual, 2.5 mg dos veces a la semana. Desafortunadamente, con frecuencia es necesario mantener a los enfermos en tratamiento con prednisona por tiempo prolongado, a una dosis de 10 a 20 mg por día o más para mantener la remisión.

La 6-mercaptopurina (6-MP) y su derivado, la azatioprina, han sido empleados desde hace varios años en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Aunque estos agentes no son tan efectivos como los corticosteroides, pueden ser de utilidad en algunos casos con enfermedad persistente, debido a que permiten una reducción en la dosis de los corticosteroides y ayudan a la cicatrización de las fístulas enterocutáneas.^{15,62} Sin embargo, estos medicamentos actúan lentamente y muchos sujetos requieren tratamiento por tres meses o más antes de que se obtenga una respuesta. La dosis inicial usual de la azatioprina es de 2-3 mg/kg/día por vía oral en dosis dividida; para la 6-MP la dosis oral inicial es de 1.5 mg/kg/día. La dosis deberá ajustarse para mantener la cuenta leucocitaria del individuo por arriba de 4,500/mm³ y la cuenta plaquetaria por arriba de 100,000/mm³.

En un estudio preliminar, la administración de methotrexate, en dosis de 25 mg/semana durante 12 meses, fue eficaz en 11 de 14 pacientes con enfermedad de Crohn.⁶³ Aunque no todos los enfermos recibían dosis altas de esteroides antes de la administración del methotrexate, los hallazgos son alentadores y sugieren que son necesarios estudios clínicos adicionales con este metabolito.

Otros medicamentos y tratamientos, incluyendo ampicilina, cromoglicato, levamisol e inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), han demostrado ser eficaces en estudios pequeños no controlados. Sin embargo, ninguno de estos agentes ha sido estudiado de manera sistémica ni ha demostrado ser eficaz en la enfermedad de Crohn; por lo tanto, no puede recomendarse su uso. Los estudios extensos controlados no han demostrado que la profilaxia con medicamentos sea útil en pacientes con enfermedad de Crohn,⁶⁰⁻⁶¹ aunque en un estudio pequeño controlado se observó que la prednisolona en una dosis intermedia (0.25 mg/kg/día) previno las recaídas clínicas durante un periodo de 18 meses.⁶⁴

Sin embargo, resulta notable que esta dosis, equivalente a 22 mg/día para una persona de 70 kg, está en el rango terapéutico para la enfermedad de Crohn activa; por consiguiente, es cuestionable si este esquema en realidad constituye una profilaxia. Aún quedan por descubrirse medidas preventivas que no se asocien con efectos colaterales graves, como los producidos por los glucocorticoides.

Nutrición enteral y parenteral

Debido a que la anorexia es común en la enfermedad de Crohn, con frecuencia se presentan desnutrición secundaria y pérdida de peso. Por lo tanto es necesaria la restitución de calorías, proteínas y vitaminas. Los nutrientes suplementarios se encuentran disponibles comercialmente ya sea como una mezcla elemental que no requiere digestión (v. gr., Vivonex, Norwich-Eaton Pharmaceuticals) o como una preparación líquida polimérica (v. gr., Isocal, Mead Johnson & Company; Ensure, de Ross Laboratories). Generalmente, las mezclas poliméricas son menos caras que los preparados de tipo monomérico y parecen ser igualmente efectivas en cuanto a la restitución nutricional en los pacientes con enfermedad de Crohn. Los nutrientes suplementarios pueden administrarse ya sea por vía oral o empleando una pequeña sonda nasogástrica o nasoesofágica.⁶⁵

La nutrición parenteral total a través de un catéter en la vena cava superior ha sido sugerida como tratamiento primario de la enfermedad de Crohn;^{66,67} sin embargo, esta recomendación no está basada en estudios clínicos controlados y la mayoría de los enfermos que han respondido a la nutrición parenteral también fueron tratados con corticosteroides. En ciertas circunstancias, como en la enfermedad de Crohn refractaria de la niñez, cuando el tratamiento sólo con corticosteroides no ha tenido éxito, la nutrición parenteral puede permitir que los sujetos recuperen su tasa de crecimiento normal. La tasa de complicaciones de la nutrición parenteral a largo plazo es de cuando menos el 15 por ciento en un periodo de varias semanas a meses. Entre los efectos adversos se incluyen hiperglucemia, neumotórax, sepsis y deficiencias de cobre, zinc y ácidos grasos. Por lo tanto, la nutrición parenteral deberá reservarse para individuos gravemente enfermos que no responden al tratamiento convencional con medicamentos.

Aunque la reposición de nutrientes con mezclas elementales (v. gr, Vivonex) es útil en los ataques agudos de la enfermedad de Crohn, esta forma de tratamiento es costosa, tiene que administrarse durante periodos prolongados y es mal tolerada por los pacientes. En general, la nutrición parenteral y enteral deben utilizarse como medidas de sostén complementarias más que como tratamiento primario de la enfermedad de Crohn.⁶⁸⁻⁶⁹

Cirugía

Como se mencionó anteriormente, el índice de fracasos del tratamiento farmacológico es elevado y tal manejo puede ser aún menos exitoso para los ataques subsecuentes; sin embargo, no existe duda de que la cirugía juega un papel importante en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Cuando menos un 60 por ciento de los casos requerirán una operación en un plazo de cinco años, ya sea por fallas en el

tratamiento o debido a complicaciones como las fistulas intraabdominales o la formación de estenosis.⁴⁵ A diferencia de la colitis ulcerosa, que no vuelve a desarrollarse después de la colectomía total, la enfermedad de Crohn tiene una tasa muy alta de recurrencia posoperatoria: 85 por ciento en los siguientes tres años después de la operación, demostrado por medio de exploración endoscópica.⁷⁰ Esta tasa varía dependiendo del procedimiento quirúrgico inicial que se haya utilizado, del sitio que afecte la enfermedad y de la edad del paciente (*ver* Tabla 6). Cuando se toman en cuenta a todos los pacientes con riesgo en un año determinado, incluyendo aquéllos que ya han sido operados una o mas veces por enfermedad de Crohn, la tasa acumulada de recurrencia es de 10 por ciento al año ⁶⁹ y el 15 por ciento de los pacientes son operados cada año durante un periodo de 15 años.⁷¹ La tasa de éxito que tiene la cirugía en esta enfermedad es controversial. El riesgo acumulado de la enfermedad recurrente que requiere una resección quirúrgica adicional, es mayor del 40 por ciento 15 años después de la operación inicial; este riesgo es máximo en los sujetos cuya enfermedad afecta tanto al íleon como al colon.⁷² La incidencia elevada de recurrencias y sus complicaciones producen una morbilidad considerable con el transcurso de los años; por lo tanto, se requiere tener cautela cuando se considera una operación en individuos con enfermedad de Crohn. En general, la cirugía deberá considerarse solamente cuando ocurran complicaciones persistentes, debilitantes o síntomas sistémicos intratables, a pesar de tener un tratamiento óptimo con medicamentos. Después de varios años de enfermedad crónica, la posibilidad de un incremento en el riesgo de cáncer,⁷³ incluyendo el linfoma,⁷⁴ también deberá tenerse en cuenta (*ver* Complicaciones, *antes*).

Reconocimientos

Figura 2. Algoritmo preparado por Albert Miller Tabla 6. Datos obtenidos de "Reoperation and Recurrence in Crohn's Colitis and Ileocolitis: **Crude and Cumulative Rates,**" de A. J, Greenstein, D. B. Sachar, B. S. Pasternack, et al, Reimpreso con autorización de *New England Journal of Medicine* 293:685, 1975.

Bibliografía

1. Farmer RG: study of family history among patients with inflammatory bowel disease. *scand J Gastroenterol suppl* 170:64, 1989
2. Almy TP, sherlock P: Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis. *Gastroenterology* 51:757, 1966
3. Van Hees PAM, Bakker JH, Van Tongeren JHM: Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Gut* 21:632, 1980
4. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, et al: Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 5:437, 1964
5. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, et al: sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut* 22:445, 1981

6. Halsted CH, Gandhi G, Tamura T: sulfasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis. *N Engl J Med* 305:1513, 1981
7. Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg IH: Inhibition of folate enzymes by sulfasalazine. *J Clin Invest* 61:221, 1978
8. Schwartz AG, Targan SR, Saxon A, et al: sulfasalazine induced exacerbation of ulcerative colitis. *N Engl J Med* 306:409, 1982
9. Feurle GE, Theuer D, Velasco S, et al: Olsalazine versus placebo in the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a randomised double blind trial. *Gut* 30:1354, 1989
10. Rao SS, Dundas SA, Holdsworth CD, et al: Olsalazine or sulphasalazine in first attacks of ulcerative colitis? A double blind study. *Gut* 30:675, 1989
11. Ireland A, Mason CH, Jewell DP: Controlled trial comparing olsalazine and sulphasalazine for the maintenance treatment of ulcerative colitis. *Gut* 29:835, 1988
12. Meyers S, Sachar DB, Present DH, et al: Olsalazine sodium in the treatment of ulcerative colitis among patients intolerant of sulfasalazine. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging clinical trial. *Gastroenterology* 93:1255, 1987
13. Pamukcu R, Hanauer SB, Chang EB: Effect of disodium azodisalicylate on electrolyte transport in rabbit ileum and colon in vitro: comparison with sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 95:975, 1988
14. Mohsen AQ, Mulvey D, Priddle JD, et al: Effects of olsalazine in the jejunum of the rat. *Gut* 28:346, 1987
15. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al: Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. *N Engl J Med* 302:981, 1980
16. Adler DJ, Korelitz BI: The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 85:717, 1990

17. Steinhart AH, Baker JP, Brzezinski A, et al: Azathioprine therapy in chronic ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 12:271, 1990
18. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, et al: The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 33:374, 1990
19. Lichtiger S, Present DH: Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. Lancet 336:16, 1990
20. Stange EF, Fleig WE, Rehklau E, et al: Cyclosporin A treatment in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 34:1387, 1989
21. Biddle WL, Miner PB Jr: Long-term use of mesalamine enemas to induce remission of ulcerative colitis. Gastroenterology 99:113, 1990
22. Kaplan HP, Portnoy B, Binder HJ, et al: A controlled evaluation of intravenous adrenocorticotrophic hormone and hydrocortisone in the treatment of acute colitis. Gastroenterology 69:91, 1975
23. Edwards FC, Truelove SC: The course and prognosis of ulcerative colitis (pt 2): long-term prognosis. Gut 4:309, 1964
24. Jalan KN, Prescott RJ, circus W, et al: An experience with ulcerative colitis: III. Long term outcome. Gastroenterology 59:598, 1970
25. Norland CC, Kirsner JB: Toxic dilatation of colon (toxic megacolon): etiology, treatment and prognosis in 42 patients. Medicine (Baltimore) 48:229, 1969
26. Gill KP, Feeley TM, Keane FB: Toxic megacolon and perforation caused by *Salmonella*. Br J surg 76:796, 1989

27. Christianson KA: Toxic megacolon complicating shigellosis. *J R Coll surg Edinb* 32:109, 1987
28. Orloff JJ, Saito R, Lasky S, et al: Toxic megacolon in cytomegalovirus colitis. *Am J Gastroenterol* 84:794, 1989
29. Connolly GM, Gazzard BG: Toxic megacolon in cryptosporidiosis. *Postgrad Med J* 63:1103, 1987
30. Present DH, Wolfson D, Gelernt IM, et al: Medical decompression of toxic megacolon by "rolling": a new technique of decompression with favorable long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 10:485, 1988
31. Banez AV, Yamanishi F, Crans CA: Endoscopic colonic decompression of toxic megacolon, placement of colonic tube, and steroid colonoclysis. *Am J Gastroenterol* 82:692, 1987
32. Sachar DB, Greenstein AJ: Cancer in ulcerative colitis: good news and bad news (editorial). *Ann Intern Med* 95:642, 1981
33. DeDombal FT, Watts JM, Watkinson G, et al: Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyps, and carcinoma of the colon and rectum. *Br Med J* 1:1442, 1966
34. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, et al: Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 31:800, 1990
35. Nugent FW, Haggitt RC, Colcher H, et al: Malignant potential of chronic ulcerative colitis; preliminary report. *Gastroenterology* 76:1, 1979
36. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease. standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 14:931, 1983
37. Kock NG, Myrvold HE, Nilsson LO: Progress report on the continent ileostomy. *World J surg* 4:143, 1980

38. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, et al: Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann surg* 211:622,1990
39. Nicholls RJ: Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: indications and results. *schweiz Med Wochenschr* 120:485, 1990
40. Dozois RR: surgical treatment of chronic ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 36:227, 1989
41. Zuccaro G Jr, Fazio VW, Church JM, et al: Pouch ileitis. *Dig Dis Sci* 34:1505, 1989
42. Dozois RR, Kelly KA, Welling DR, et al: Ileal pouch-anal anastomosis: comparison of results in familial adenomatous polyposis and chronic ulcerative colitis. *Ann surg* 210:268, 1989
43. Trabucchi E, Doldi sB, Foschi D, et al: Pouch ileitis in excluded reservoir: an unusual complication of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Int surg* 73:187, 1988
44. Klein K, stenzel P, Katon RM: Pouch ileitis: report of a case with severe systemic manifestations. *J Clin Gastroenterol* 5:149, 1983
45. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 68:627, 1975
46. Roth MP, Peterson GM, McElree C, et al: Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 97:900, 1989
47. Roth MP, Peterson GM, McElree C, et al: Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews *Gastroenterology* 96:1016, 1989
48. Purrmann J, Bertrams J, Borchard F, et al: Crohn's disease in four members of a family, two of whom are dizygotic twins. *Hepatogastroenterology* 37:81, 1990

49. Kuster W, Pascoe L, Purrmann J, et al: The genetics of Crohn disease: complex segregation analysis of a family study with 265 patients with Crohn disease and 5,387 relatives. *Am J Med Genet* 32:105, 1989
50. Treem WR, Ragsdale BD: Crohn's disease of the esophagus: a case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 7:451, 1988
51. Duhra P, Paul CJ: Metastatic Crohn's disease responding to metronidazole. *Br J Dermatol* 119:87, 1988
52. Lally P, Orenstein SR, Cohen BA: Crohn's disease of the vulva in an 8-year-old girl. *Pediatr Dermatol* 5:103, 1988
53. Schulman D, Beck LS, Roberts IM, et al: Crohn's disease of the vulva. *Am J Gastroenterol* 82:1328, 1987
54. Tolia V, Abdullah A, Thirumoorthi MC, et al: A case of Behcet's disease with intestinal involvement due to Crohn's disease. *Am Gastroenterol* 84:322, 1989
55. Raab B, Fretzin DF, Bronson DM, et al: Epidermolysis bullosa acquisita and inflammatory bowel disease. *JAMA* 250:1746, 1983
56. Labeille B, Gineston JL, Denoeux JP, et al: Epidermolysis bullosa acquisita and Crohn's disease: a case report with immunological and electron microscopic studies. *Arch Intern Med* 148:1457, 1988
57. Stauffer JQ, Humphreys MH, Weir GJ: Acquired hyperoxaluria with regional enteritis after ileal resection: role of dietary oxalate. *Am Intern Med* 79:383, 1973
58. Bohles H, Beifuss OJ, Brandl U, et al: Urinary factors of kidney stone formation in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr* 66:87 1988
59. Andersson H, Bosaeus I, Fasth S, et al: Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 22:253, 1987

60. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al: National cooperative Crohn's disease study. results of drug treatment. *Gastroenterology* 77:847, 1979
61. Malchow H, Ewe K. Brandes JW, et al: European cooperative Crohn' disease study (ECCDs): results of drug treatment. *Gastroenterology* 86:249, 1984
62. Goldstein F: Immunosuppressant therapy of inflammatory bowe disease: pharmacologic and clinical aspects. *J Clin Gastroenterol* 9:654, 1987
63. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al: Methotrexate induce: clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease *Ann Intern Med* 110:353,1989
64. Brignola C, Campieri M, Farruggia P, et al: The possible utility of steroids in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission a preliminary study. *J Clin Gastroenterol* 10:631, 1988
65. Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD: Enteral hyperalimentation: an alternative to central venous alimentation. *Ann Intern Med* 90:63, 1979
66. Goode A, Hawkins T, Feggetter JGW, et al: Use of an elemental diet for long-term nutritional support in Crohn's disease. *Lancet* 1:122, 1976
67. Driscoll RH, Rosenberg IH: Total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2:185, 1978
68. Silk DB, Payne-James J: Inflammatory bowel disease: nutritional implications and treatment. *Proc Nutr Soc* 48:355, 1989
69. Gassull MA, Abad A, Cabre E, et al: Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Gut* 27(suppl 1):76, 1986

70. Sachar DB: The problem of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Med Clin North Am* 74:183, 1990

71. Greenstein AJ, Sachar DB, Pastemack BS, et al: Reoperation and recurrence in Crohn's colitis and ileocolitis: crude and cumulative rates. *N Engl J Med* 293:685, 1975

72. Lock MR, Farmer RG, Fazio VW, et al: Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. *N Engl J Med* 304:1586, 1981

Figuras

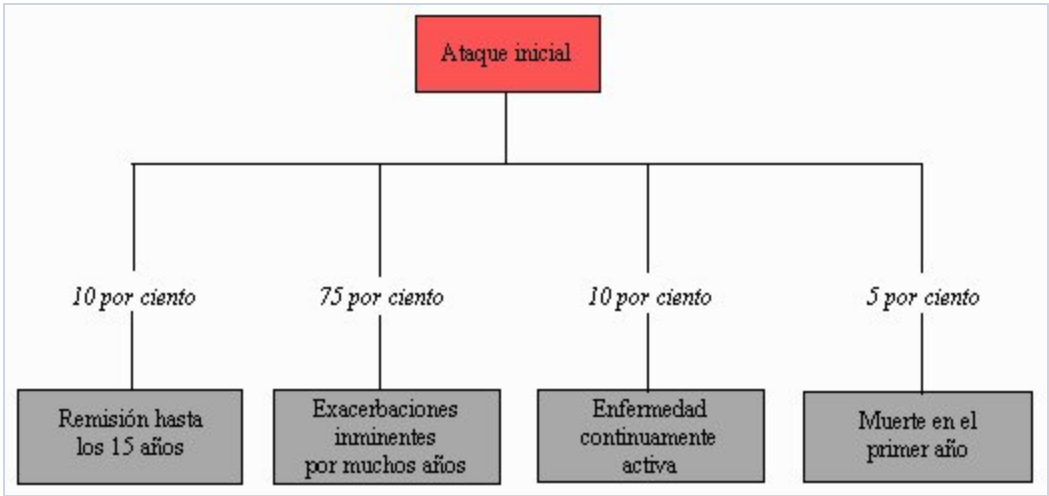


Figura 2 Evolución de la enfermedad Después del primer ataque de colitis ulcerosa, la evolución del paciente varía ampliamente desde la muerte hasta una remisión de más de 15 años.