

Enfermedad de Crohn

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO

FISIOPATOLOGÍA pág. 319

TRATAMIENTO pág. 331

ENFERMEDAD PERIANAL pág. 338

FERNANDO GOMOLLÓN^a
Y JAVIER P. GISBERT^b

^aServicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^bServicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España.

Avances en el diagnóstico

Puntos clave

El diagnóstico inicial de la enfermedad de Crohn se basa, todavía, en la ileocolonoscopia y el estudio radiológico del intestino delgado.

Las enfermedades infecciosas deben incluirse en el diagnóstico diferencial inicial y de cada uno de los brotes.

El diagnóstico está incompleto sin una evaluación de la actividad y la extensión de la enfermedad.

Los tests genéticos y serológicos son, hoy por hoy, de poca utilidad práctica; aunque sin duda se desarrollarán en el futuro próximo.

La enfermedad de Crohn (EC) no tiene ninguna característica patognomónica y su diagnóstico puede resultar complejo, por lo cual se exige en todo caso reunir información diversa que confirme su existencia y excluya otras entidades¹. Se trata, además, de una enfermedad crónica, imprevisible y muy proteiforme, y al planificar el tratamiento es esencial definir su *extensión* y *actividad*, además de valorar sus repercusiones locales (*¿existe un absceso abdominal?*), y sistémicas (*¿cuál es la situación nutricional?*). Disponemos de un amplio abanico de opciones, entre las cuales el clínico debe escoger en cada momento aquellas que sean realmente *relevantes* para el tratamiento del paciente¹.

Tabla 1. Indicaciones de la (ileo)colonoscopia en la enfermedad de Crohn

Diagnóstico inicial
– Evaluación de las lesiones y toma de muestras en la enfermedad ileocólica
Evaluación del paciente quirúrgico
– Estimación preoperatoria de la extensión de la enfermedad
– Seguimiento postoperatorio
Estimación del riesgo de recurrencia
Valoración de la actividad
– Monitorización de la eficacia terapéutica
– Confirmación de la refractariedad al tratamiento
Vigilancia para la detección precoz del carcinoma
Endoscopia terapéutica
– Dilatación de estenosis
– Polipectomía
– Esclerosis de lesiones hemorrágicas

Diagnóstico inicial

El proceso de diagnóstico inicial debe incluir una historia clínica completa, una exploración física, una analítica general y una demostración morfológica de la presencia de lesiones compatibles, además de la exclusión de enfermedades infecciosas¹. La *ileocolonoscopia* (fig. 1 y tabla 1) es la exploración clave no sólo en el diagnóstico inicial, sino también en el seguimiento de la enfermedad. No obstante, en la mayoría de los casos es recomendable llevar a cabo una combinación de una *colonoscopia* con *ileoscopia* y un *tránsito intestinal*¹⁻³. Aunque el orden dependerá de las manifestaciones clínicas, ambas técnicas en

Tabla 2. Clasificación de Viena

Edad en el momento del diagnóstico
A1. ≥ 40 años
A2. < 40 años
Localización (anterior a la primera cirugía) (L)
L1. Íleon terminal ^a
L2. Colon
L3. Ileocólica ^b
L4. Gastrointestinal alta ^c
Conducta o fenotipo clínico
B1. No estenosante, no penetrante
B2. Estenosante
B3. Penetrante
^a Afección del tercio distal del íleon, se admite inflamación del ciego en la zona próxima al íleon.
^b Afección del íleon distal y el colon, éste en cualquier extensión.
^c Se incluyen aquí todos los casos con o sin afección de otras zonas. (Véanse referencias bibliográficas 5, 6 y 7.)



Figura 1. Colon transverso con afectación grave y extensa de enfermedad de Crohn, en una paciente tratada con esteroides y azatioprina (enfermedad refractaria), con datos analíticos normales: la endoscopia puede ser la única exploración que muestre actividad.



Figura 2. TC abdominal que demuestra afectación de asas de íleon, y colección inflamatoria adyacente con gas en su interior (absceso) por contigüidad directa con la pared intestinal. La TC es clave en la evaluación de complicaciones locales.

su conjunto permiten: a) obtener evidencia positiva (presencia de lesiones típicas) visual e histológica⁴ (la endoscopia se acompañará siempre de la toma de muestras de varias áreas); b) obtener evidencia negativa (ausencia de lesiones típicas de otras entidades), y c) clasificar la enfermedad de acuerdo con la *clasificación de Viena* (tabla 2)⁵ al valorar la *extensión y características* de la enfermedad. La utilidad clínica, y sobre todo pronóstica, real de la clasificación está en entredicho porque si bien la localización inicial de la enfermedad sí parece una característica fenotípica relativamente estable, los patrones inflamatorio, penetrante o estenosante pueden cambiar en un mismo paciente con la evolución de la enfermedad^{6,7}. Siempre que sea posible, la obtención de información histológica ayuda a la solidez del diagnóstico, siendo la presencia de granulomas, la distorsión y la inflamación discontinuas las características que más sugieren una EC; aunque la evaluación detallada requiere de atención a múltiples características^{4,8-10}. Una *ecografía*¹¹ debe formar parte del estudio inicial, aunque si se sospecha la presencia de un absceso, una *tomografía computarizada (TC)* será de mayor ayuda³ (fig. 2). La TC es necesaria en la evaluación de masas abdominales, de una sepsis inexplicada o de complicaciones urológicas. Si existen manifestaciones clínicas altas (disfagia, dolor epigástrico), una *gastroscopia* con toma de biopsias –incluso cuando no haya lesiones macroscópicas– en ocasiones ayudará a obtener el diagnóstico^{1,2}. Aunque hoy día los hallazgos de estas exploraciones pueden sugerir el diagnóstico, la *colonoscopia* y el *tránsito intestinal* siguen siendo las técnicas de referencia. En el caso concreto de la enfermedad perianal, la

exploración bajo anestesia, una *ecografía endoanal*, o una *resonancia magnética (RM) pélvica* son las técnicas más útiles, y la combinación de dos de ellas resulta necesaria en muchas ocasiones^{12,13}.

Diagnóstico diferencial

La ausencia de datos patognomónicos obliga a realizar el diagnóstico diferencial con muy diversos procesos (tabla 3)^{1,14}. La *historia clínica* y los *estudios microbiológicos* son esenciales para excluir las enfermedades infecciosas, especialmente en nuestro medio la salmonelosis y la colitis por *Clostridium difficile*. La *colitis isquémica* puede representar un difícil problema para el clínico, especialmente en pacientes ancianos: la distribución de las lesiones, la presencia de factores de riesgo y la histología pueden ayudar a la diferenciación. En la práctica, la entidad que causa mayores problemas es la *colitis ulcerosa (CU)*. Son conocidos los criterios que separan ambas entidades (tabla 4), pero a pesar de ellos es común que una colitis tenga que calificarse finalmente como *indeterminada*¹⁵. En los últimos años se ha sugerido que el patrón de anticuerpos ASCA (habitualmente *positivos* en la EC) y ANCA (habitualmente *positivos* en la CU) podría separar ambas entidades. Particularmente el grupo de Dubinsky ha defendido su posible utilidad clínica^{16,17}, conclusión que apoyó un grupo cooperativo a pesar de demostrar una amplísima variabilidad entre los diversos laboratorios¹⁸. Otros autores han demostrado un escaso valor añadido con respecto a las pruebas establecidas, incluso en niños¹⁹, y otros grupos niegan cualquier utilidad clínica real²⁰.

Lectura rápida



El diagnóstico de la enfermedad de Crohn es un proceso complejo, que debe incluir un diagnóstico diferencial junto con una evaluación de la extensión y la actividad. La historia clínica sigue siendo el test esencial.

La ileocolonoscopia es la exploración fundamental en el diagnóstico inicial, aunque es frecuente la necesidad de un tránsito intestinal como método complementario o único en algunas ocasiones.

En el caso concreto de la enfermedad perianal, la exploración bajo anestesia, una ecografía endoanal, o una resonancia magnética (RM) pélvica son las técnicas más útiles.



Lectura rápida



La evaluación histológica puede ser clave en el diagnóstico diferencial, siendo precisa una evaluación sistemática y experta de las muestras.

Excluir las enfermedades infecciosas resulta básico, incluso en las recaídas de la enfermedad.

Los nuevos tests serológicos (P-ANCA, ASCA) carecen de utilidad práctica real en la mayoría de los casos.

Los marcadores genéticos no permiten, por el momento, mejorar el proceso diagnóstico ni pronóstico de la enfermedad, pero probablemente permitirán la identificación de subgrupos en el futuro próximo.



Un examen basado en la evidencia de la literatura médica sugiere que la utilidad en la práctica clínica es muy limitada^{21,22}.

Varios estudios recientes confirman la asociación de diversos polimorfismos del gen *NOD2* (*CARD15*) con la EC. En la mayoría de estas series hay, además, una asociación de los polimorfismos con el fenotipo ileal y subsidiariamente con el (fibro)estenotante²³⁻²⁵; aunque no faltan grupos que obtienen resultados discrepantes, tal vez como consecuencia del tamaño de la serie y de la metodología estadística²⁶. Sin embargo, el valor clínico actual de estos hallazgos es relativo porque los polimorfismos son diversos y afectan en la mayoría de los estudios a un 25% de los pacientes, por lo que su presencia tendría un alto valor predictivo positivo, pero su ausencia carecería de valor predictivo negativo. Muy interesantes resultan otros análisis recientes que combinan el estudio de

los polimorfismos del gen *NOD2* con el análisis de las diversas variantes de haplotipos HLA, asociados a su vez con variantes fenotípicas de la enfermedad^{27,28}, como la presencia de uveítis o de manifestaciones extraintestinales. Si bien también es de limitada utilidad práctica actual, esta línea de análisis genético y epidemiológico nos permitirá una mejor subclasificación de la EC en el futuro próximo.

Diagnóstico de la actividad

Tanto para el clínico como para el investigador es esencial definir la *actividad* de la enfermedad^{29,30}. El mismo concepto de *actividad* es esquivo porque no existe un marcador único, cuantificable y fiable, por lo cual el consenso en torno a este punto es particularmente difícil³¹. Además, durante años se ha considerado como un objetivo adecuado del tratamiento conseguir la *inactividad* clínica, aunque en algunos estudios el objetivo ha sido únicamente un determinado descenso de los índices de actividad. Parece claro que el objetivo del clínico, y también del investigador, debe ser obtener la remisión y no una simple mejoría³¹. Es más, existe bastante evidencia de que la remisión clínica no es sinónimo de remisión bioquímica, endoscópica o histológica³². Aunque el paralelismo no es perfecto, los fármacos capaces de mantener la remisión (azatioprina o infliximab) han demostrado una mayor capacidad de obtener remisión endoscópica e histológica que los fármacos útiles sólo para controlar la enfermedad activa³²⁻³⁴. Es probable que nuestro objetivo en el futuro sea, por tanto, la remisión completa (¿inmunológica?) de la enfermedad³⁵; por lo que sería deseable disponer de marcadores de actividad muy precisos.

Sin embargo, hoy por hoy no es posible obtener muestras histológicas en cada revisión, tanto por la presencia de lesiones inaccesibles a la endoscopia, como por la imposibilidad de repetir la endoscopia en cada revisión y no disponemos de un marcador biológico suficientemente fiable²⁹; por ello debemos utilizar los instrumentos a nuestro alcance. Entre los índices clínico-biológicos, el más sencillo es el de *Harvey-Bradshaw*, de fácil obtención (tabla 5). El *CDAI* (Crohn's Disease Activity Index) es más complejo aunque indispensable cuando se trata de una investigación clínica, al menos como índice de referencia. En el caso específico de la enfermedad perianal es preciso utilizar índices específicos como el *PDAI* (Perianal Disease Activity Index), y también se han diseñado índices para su utilización en niños^{29,31}. El índice de *Van Hess*, preferido por algunos autores por su ma-

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Crohn*

Enfermedades infecciosas
Amebiasis
Yersiniosis
Gastroenteritis por gérmenes enteroinvasivos
Salmonelosis
Shigelosis
Colitis pseudomembranosa
Tuberculosis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Colitis ulcerosa
Colitis microscópica
Enteropatía por fármacos
Enteropatía por AINE
Enfermedades tumorales
Cáncer de colon
Linfoma intestinal
Diverticulitis
Colitis isquémica
Colitis por radiación
Sobrecrecimiento bacteriano
Malabsorción de sales biliares
<small>*Se han seleccionado sólo los procesos más comunes o que causan problemas clínicos más relevantes. La inespecificidad de las manifestaciones hace que prácticamente todas las enfermedades intestinales deban incluirse en la lista. (Véanse referencias bibliográficas 1, 2 y 14 para un mayor detalle.)</small>

por uso de parámetros objetivos²⁹, se ha generalizado mucho menos que el CDAI³¹. La *gammagrafía con leucocitos marcados con ⁹⁹TcHMPAO*³ muestra una buena correlación con otros índices y permite una valoración objetiva simultáneamente de la actividad y la extensión (fig. 3), aunque sólo está disponible en algunos centros. La *ecografía* no sólo tiene valor diagnóstico

inicial¹¹, sino que también ha demostrado su utilidad para el diagnóstico de la recurrencia posquirúrgica e incluso para la determinación de la actividad (al menos al evaluar el colon lleno de agua)³⁶ con fiabilidad igual o superior a la gammagrafía con leucocitos marcados. Algunos estudios preliminares sugieren que la *TC*³⁷, el *PET* (tomografía por emisión de positrones),

Tabla 4. Criterios diferenciales entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa*

	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Clínica		
Rectorragias	Comunes	Siempre
Masa abdominal	Frecuente	Poco frecuente
Dolor abdominal	Frecuente	Poco frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Poco frecuente
Fiebre	Frecuente	Común
Fístulas	Comunes	Raras
Abscesos	Comunes	Raros
Enfermedad perianal	Común	Rara
Estenosis intestinal	Frecuente	Poco frecuente
Endoscopia		
Superficie mucosa	Normal, nodular o polipoidea	Granular
Úlceras	Proteiformes, casi siempre	Sólo en graves
Úlceras aftosas	Frecuentes	Raras
Afección rectal	25-50%	95%
Distribución de lesiones	Discontinua (> 90%)	Continua (90%)
Estenosis	Frecuente	Poco frecuente
Seudopólipos	Poco frecuentes	Frecuentes
Íleon afectado	Frecuente	< 10%
Histología		
Granulomas	Frecuente	Raro
Inflamación discontinua	Frecuente	Raro
Depleción de mucina	Poco frecuente	Frecuente
Distorsión discontinua de las criptas	Raro	Frecuente
Cambios neuronales	Frecuente	Raro
Analítica		
PANCA positivos	17%	55%
ASCA positivos	56%	14%

* Los porcentajes varían tanto según las series, que se han utilizado términos descriptivos. Raro equivale a < 5%; Común o Poco frecuente a < 25%; Frecuente en torno al 50%, y Muy frecuente > 75%. (Véanse las referencias bibliográficas 1, 2, 4 y 21.)

Lectura rápida



El objetivo del clínico, y también del investigador, debe ser obtener la remisión y no una simple mejoría. Es más, existe bastante evidencia de que la remisión clínica no es sinónimo de remisión bioquímica, endoscópica o histológica.

Entre los índices clinicobiológicos, el más sencillo es el de *Harvey-Bradsaw*, de fácil obtención. En el caso específico de la enfermedad perianal es preciso utilizar índices específicos como el *PDAI* (Perianal Disease Activity Index).

Entre los diversos marcadores de actividad, cada clínico tiene que escoger de acuerdo con cada paciente y las disponibilidades locales.

Las nuevas técnicas de imagen sólo son auxiliares en el diagnóstico esencial, pero esenciales en la evaluación de complicaciones.

La *gammagrafía con leucocitos marcados con ⁹⁹TcHMPAO*³ muestra una buena correlación con otros índices y permite una valoración objetiva simultáneamente de la actividad y la extensión.



Lectura rápida



Las técnicas de imagen como la ecografía, la TC o la RM son indispensables en muchas situaciones clínicas para la evaluación de las complicaciones de la EC.

La enfermedad perianal exige el uso combinado de índices de actividad específicos, junto con técnicas de exploración física, ecografía y RM.

La *calprotectina*, una proteína de origen leucocitario, ha mostrado excelentes resultados en algún estudio, demostrando incluso capacidad predictiva en cuanto a las posibles recaídas.

La determinación de la TPMT debe preceder al tratamiento con azatioprina (o 6-mercaptopurina), pero no sustituye a los controles analíticos periódicos necesarios.



Figura 3. Gammagrafía con leucocitos marcados con HMPAO Tc que muestra actividad muy intensa de la enfermedad en íleon terminal.

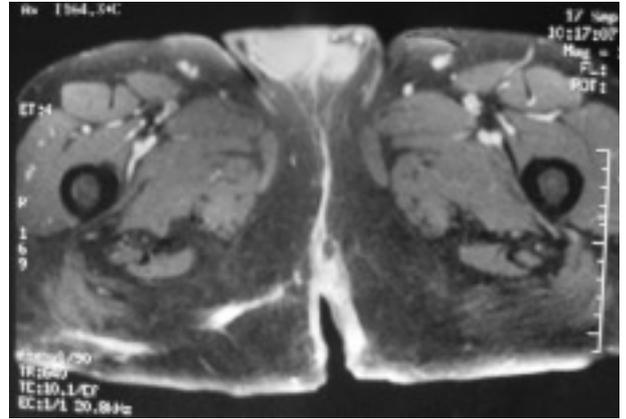


Figura 4. Resonancia magnética que demuestra un trayecto fistuloso, con hipercaptación T2, indicativo de actividad inflamatoria.

Tabla 5. Índice de Harvey-Bradshaw

Parámetro	
1. Estado general	
a. Muy bueno	0
b. Regular	1
c. Malo	2
d. Muy malo	3
e. "Terrible"	4
2. Dolor abdominal	
a. No	0
b. Ligero	1
c. Moderado	2
d. Intenso	3
3. Número de deposiciones líquidas diarias	
4. Masa abdominal	
a. No	0
b. Dudosa	1
c. Definida	2
d. Definida y dolorosa	3
5. Otros síntomas asociados (un punto por cada complicación)	
a. Artritis	
b. Uveítis	
c. Eritema nodoso/ pioderma/ aftas bucales	
d. Fistula/ fisura/ absceso perianal	
e. Otras fistulas	

El índice se obtiene sumando las puntuaciones individuales. Entre 1 y 6 puntos se interpreta como actividad leve; entre 6 y 12 como moderada, y mayor de 12 como grave (Lancet 1980;1:514). Las tres primeras características se pueden obtener por teléfono, lo cual se utiliza en algunos estudios para el seguimiento de los pacientes.

la ecografía endoscópica y variantes de la RM —en este caso la hiperintensidad en T2 parece ser el parámetro más indicativo (fig. 4)³⁸— podrían valorar la actividad, pero las series son muy limitadas en número y desde luego no resisten un análisis metodológico serio³⁹. No obstante, las técnicas de imagen como la ecografía, la TC o la RM son indispensables en muchas situaciones clínicas para la evaluación de las complicaciones de la EC, especialmente la presencia de abscesos y, sobre todo, cuando existe enfermedad perianal.

La excreción fecal de ¹¹¹In y el aclaramiento de alfa-1-antitripsina habían demostrado ser excelentes índices de actividad, pero su utilidad clínica estaba fuertemente limitada por los métodos de recogida y análisis de las heces²⁹. La *calprotectina*, una proteína de origen leucocitario, ha mostrado excelentes resultados en algún estudio⁴⁰, demostrando incluso capacidad predictiva en cuanto a las posibles recaídas⁴¹ con la misma fiabilidad que otros métodos moleculares de muy difícil traslado a la clínica⁴², y es una analítica de cómoda y fácil realización, no obstante son necesarios estudios secuenciales en grupos más grandes de pacientes antes de confirmar su utilidad³⁹.

Los índices de calidad de vida^{43,44}, y entre ellos sobre todo el llamado *IBDQ*, han demostrado su utilidad en diversos ensayos clínicos, especialmente cuando se comparan grupos relativamente heterogéneos de pacientes; además de permitir evaluar el conjunto de repercusiones que tiene la enfermedad sobre la vida del paciente e incluso de su familia o amigos. Sin embargo, su aplicabilidad clínica diaria requiere de la validación de instrumentos simplificados que puedan implementarse de forma rápida y sencilla⁴³.

Un punto esencial es no olvidar descartar la presencia de enfermedades infecciosas no sólo en el momento inicial, sino también cuando

aparentemente hay una recaída de la enfermedad. No es infrecuente, por ejemplo, una salmonelosis intercurrente, cuyos síntomas pueden ser indistinguibles de los de una recaída¹⁴. En conclusión, en las condiciones clínicas reales no hay un buen sustituto para la evaluación del clínico, que debe considerar las circunstancias personales de cada caso, junto con la disponibilidad y experiencia local en las exploraciones, para la valoración de la actividad, que es el paso previo indispensable a la recomendación de una pauta terapéutica¹⁴.

Control del tratamiento

Antes de establecer la existencia de una corticorresistencia, particularmente durante el tratamiento de un brote grave, es preciso excluir la presencia de una infección por citomegalovirus; lo cual precisa de una evaluación histológica del tejido afectado⁴⁵.

La actividad de la tiopurinmetiltransferasa (TPMT) determina, en parte, el metabolismo de la azatioprina (y de la 6-mercaptopurina). Al menos un 0,3% de la población tiene una actividad muy baja de esta enzima, lo que significa un riesgo muy elevado de mielotoxicidad⁴⁶. Por ello es recomendable su estudio, bien fenotípico, bien genotípico, antes de iniciar el tratamiento, aunque esto no evita la necesidad de controles hematológicos posteriores porque hasta los 2/3 de los casos de mielotoxicidad se observan en pacientes con actividad normal de la TPMT⁴⁷. Más polémica es la utilización del nivel de TPMT para el ajuste de la dosis o la determinación de los metabolitos de la azatioprina (6-tioguanina, 6-metilmercaptopurina), para monitorizar el tratamiento. A pesar de algunos estudios, parece que en absoluto sustituyen al control basado tanto en la respuesta clínica como en los controles analíticos periódicos^{20,46,47}.

Numerosos esfuerzos para analizar factores que permitan prever la respuesta al infliximab no se han seguido de resultados aplicables en la práctica, sobre todo en cuanto se refiere a trasladarlos al paciente individual, aunque un estudio reciente sugiere, curiosamente, que el fumador responderá mucho peor al tratamiento con infliximab⁴⁸.

Técnicas futuras

Entre los índices de actividad, parece especialmente interesante en el futuro inmediato la evaluación de la utilidad de la *calprotectina* puesto que, de confirmarse en estudios más amplios los resultados disponibles⁴¹, reuniría tres caracterís-

ticas muy interesantes: sencillez de uso, sensibilidad y capacidad de predicción de la recidiva⁴⁰. La *ápsula endoscópica* ya ha evidenciado en series y en casos concretos su utilidad para demostrar la presencia de lesiones en el intestino delgado, en pacientes con estudios radiológicos aparentemente normales; sin embargo, hay que utilizarla con precaución en presencia de estenosis (ya se ha informado de algún caso de obstrucción intestinal). Las nuevas técnicas de amplificación y análisis de las imágenes aumentarán el rendimiento de la endoscopia en el futuro próximo, directamente y al mejorar la elección de las localizaciones para la biopsia⁴⁹. En todas las técnicas de imagen, como la ecografía, la TC, la RM o la medicina nuclear, se están experimentando cambios muy rápidos, tanto en la misma técnica como en la aplicación de nuevos marcadores o contrastes y, sobre todo, en la capacidad informática para el análisis de imágenes, lo que permitirá una mejor evaluación de la enfermedad y en especial de sus complicaciones. Por otra parte, nuevos sistemas de análisis de la información, como los basados en "redes neuronales", pueden revolucionar todo el sistema de razonamiento diagnóstico médico en el próximo futuro con el objetivo de superar la limitada capacidad de análisis del cerebro humano, integrando con sistemas de inteligencia artificial los datos provenientes tanto de la tradicional historia clínica como de los sofisticados métodos bioquímicos más actuales con sistemas de inteligencia artificial⁵⁰.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Nos P, Hinojosa J. Criterios diagnósticos y clínicos en la enfermedad de Crohn. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; p. 209-18.
2. Boix J, Gassull MA. Endoscopia y enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; p. 287-301.
3. Domènech E, Sans M, Panés J, Cabré E. Diagnóstico por la imagen de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; p. 303-13.
4. ● Geboes K, van Eyken P. Histopatología de la enfermedad de Crohn. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002, p. 193-208.
5. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party of the world congress of gastroenterology. Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis 2000;6:8-15.
6. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:244-50.

Bibliografía recomendada

Domènech E, Sans M, Panés J, Cabré E. Diagnóstico por la imagen de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; p. 303-13.

Las técnicas de imagen, tanto las tradicionales como las modernas, proporcionan información esencial en el diagnóstico de la enfermedad de Crohn, especialmente al valorar la actividad y las complicaciones. En este capítulo del reciente libro sobre enfermedad inflamatoria intestinal de GETECCU se resume la situación actual de las diversas técnicas.

Schwartz DA, Pemberton JJ, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. Ann Intern Med 2001;135:906-18.

La enfermedad perianal presenta dificultades especiales, tanto en el proceso diagnóstico inicial como en su seguimiento. Un diagnóstico preciso es indispensable para planificar un tratamiento que a menudo requiere colaboración medicocuquirúrgica. En esta magnífica revisión se analizan conjuntamente los procesos diagnóstico y terapéutico.



Bibliografía recomendada

Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.

Medir la actividad es simultáneamente difícil y esencial a la hora de tratar la EC, tanto en la clínica diaria como en los estudios de investigación. En esta revisión se resumen las conclusiones de un grupo de expertos internacionales que tratan de redefinir los objetivos a evaluar en los estudios clínicos de la EC. Además de seleccionar qué índices clínicos, endoscópicos, histológicos, o de calidad de vida son los más adecuados de acuerdo con la evidencia actual, en el artículo se resumen los pros y los contras de los índices más utilizados de forma muy detallada. Se trata de una referencia recomendable para cualquiera interesado en el tratamiento diario de pacientes con EC, e indispensable si se realizan estudios clínicos.

Arnott IDR, Ghosh S. Is clinical remission the optimum therapeutic goal in the treatment of Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:857-67.

Sin duda, en los próximos años se va a plantear el debate del objetivo del tratamiento de la EC: ¿será simplemente conseguir la remisión clínica o se tratará de conseguir la remisión histológica? Esta discusión no es académica, ya que muy probablemente una remisión histológica (o bioquímica) resultará en una menor probabilidad de recidiva. Si bien parece que estamos lejos de poder definirlo con exactitud en la clínica, la actualidad del debate es innegable y en esta revisión se analiza el estado actual del problema.

- Louis E, Collard A, Orger AF, Degroote E, El Yafi FANE, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
- Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3184-8.
- Theodossi A, Spiegnerhalter DJ, Jass J, Firth J, Dixon M, Leader M, et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:961-8.
- Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000;47:404-9.
- Gasche C. Transabdominal bowel sonography in clinical decision-making. En: Bayless T, Hanauer S, editors. *Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease*. Hamilton: BC Decker, 2001; p. 55-62.
- Schwartz DA, Pemberton JJ, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med* 2001;135:906-18.
- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine W, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72.
- Cabré E, Gassull MA. Situaciones clínicas equívocas en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; p. 327-34.
- Dalle I, Geboes K, Rutgeerts P. Colitis indeterminada. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; p. 385-92.
- Dubinsky M, Seidman EG. Diagnostic markers of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterology* 2000;16:337-42.
- Abreu MT. Serologic tests are helpful in managing inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:224-6.
- Sandborn WJ, Loftus EV, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:192-201.
- Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:325-9.
- Present D. Serologic tests are not helpful in managing inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:227-9.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Papel de los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-Saccaromyces cerevisiae (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal [en prensa].
- Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnosics, immunotherapeutics, and cotherapeutics. *Gastroenterology* 2001;120:622-35.
- Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJP, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1661-5.
- Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57.
- Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, et al. The contribution of NOD2 Gene Mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74.
- Abreu MT, Taylor KD, Lind YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:679-88.
- Ahmad T, Armuzzi A, Brunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-66.
- Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-8.
- Gomollón F, García S. Evaluación de la actividad de la enfermedad de Crohn. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; p. 219-32.
- Biancone L, DeNigris F, Blanco CDV, Monteleone I, Vassori P, Geremia A, et al. Monitoring the activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:29-33.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.
- Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortoto A, Soule JG, Gendre JP, et al. Correlation between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic and ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires digestives. *Gut* 1994;35:231-5.
- D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Pennicks F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-81.
- D'Haens G, Van Deventer S, Van Hozegand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.
- Arnott IDR, Ghosh S. Is clinical remission the optimum therapeutic goal in the treatment of Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:857-67.
- Bru C, Sans M, Defelitto MM, Gilibert R, Fuster D, Llach J, et al. Hydrocolonic sonography for evaluating inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:99-105.
- Mazzeo S, Caramella D, Battolla L, Melai L, Masolino P, Bertoni M, et al. Crohn disease of the small bowel: spiral CT evaluation after oral hyperhydration with isotonic solution. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2001;25:612-6.
- Neurath MF, Schunk VD, Brockmann HM, Helish A, Orth T, Schreckenberger M, et al. Noninvasive assessment of Crohn's disease activity: a comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hydromagnetic resonance imaging, and granulocyte scintigraphy with labeled antibodies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1978-85.
- Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002;324:539-41.
- Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:675-81.
- Tibble J, Sighorsson G, Bridger S, Fagerroel MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.
- Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, Hamling J, Koop I, Grossesner B, et al. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 1999;353:459-61.
- Casellas F, López Vivancos J. Calidad de vida en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 2.ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2002; p. 373-84.
- Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1603-9.
- Vega R, Bertran X, Menacho M, Domènech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1053-6.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:401-15.
- Cabré E. Indicación de la azatioprina (o 6-mercaptopurina) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:319-26.
- Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707-13.
- Pasricha PJ, Motamed M. Optical Biopsies, "Bioendoscopy", and why the sky is blue: the coming revolution in gastrointestinal imaging. *Gastroenterology* 2002;122:571-5.
- Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002;359:572-7.