

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ENFERMEDAD DE CROHN

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la Facultad de
Ciencias Médicas de la Universidad de San
Carlos de Guatemala

POR

JUAN CARLOS GALINDO SILVA

En el acto de su Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE

Pag.

1.	INTRODUCCION.....	1
2.	OBJETIVOS.....	3
3.	GENERALIDADES	
	a) Concepto.....	4
	b) Etiología.....	4
	c) Epidemiología.....	7
	d) Patogenia.....	7
	e) Manifestaciones clínicas.....	8
	f) Complicaciones.....	14
	g) Evaluación Radiológica.....	21
	h) Endoscopia y biopsia.....	24
	i) Diagnóstico Diferencial.....	27
	j) Tratamiento.....	30
4.	MATERIAL Y METODOS.....	38
5.	PRESENTACION DE CASOS.....	39
6.	COMENTARIO.....	42
7.	FOTOGRAFIAS DE CASOS 1 y 2.....	45
8.	CONCLUSIONES.....	47
9.	FOTOGRAFIAS No. 3 y 4 (COBBLESTONE).....	49
10.	FOTOGRAFIA No. 5 (SIGNO DE KANTOR).....	51
11.	PROTOCOLO DE MANEJO.....	53
12.	BIBLIOGRAFIA.....	55

INTRODUCCION:

En las últimas dos décadas los conocimientos, y por ende, los tratamientos de muchos procesos patológicos han evolucionado. El estudio que se ha hecho de otros grupos de procesos van dando sus frutos en los últimos años. Sin embargo existen ciertas entidades de las cuales es muy poca lo que se sabe, y los tratamientos que se dan son paleativos. Mucho se ha dicho y se ha escrito sobre la Enfermedad de Crohn, y muy pocos son los resultados buenos que de todo esto se ha obtenido. Esta es una de las entidades de las cuales su etiología se mantiene aún cubierta, y su tratamiento no tiene ninguna especificidad, tratando únicamente de aliviar los síntomas de la enfermedad.

En nuestro medio la enfermedad de Crohn es muy rara, y no se conocía hasta hace algunos años. Esto posiblemente se deba a que el proceso en muy raras ocasiones fue sospechado, aunque el mismo estuviera presente; sin embargo no se puede descartar la posibilidad de que el proceso en realidad no existiera, y que en los últimos años se hubiera incrementado su incidencia.

El relativo desconocimiento de la enfermedad, y, la incuestionable poca experiencia en el manejo de los pacientes que la presenten, es uno de los principales motivos de este estudio. En el mismo se pretende elaborar una revisión bibliográfica completa y actualizada del problema y que probablemente se hace más frecuente en nuestro medio.

Se revisan 2 casos que recibieron tratamiento en el Hospital General San Juan de Dios, y que fueron diagnosticados como enfermedad de Crohn, ambos en procedimientos quirúrgicos de urgencia.

En base a la revisión bibliográfica y al manejo que se le dió a los dos pacientes, se pretende elaborar un protocolo de tratamiento médico quirúrgico, para casos que se encuentren o no, plenamente identificados y ofrecer de esa forma, mejores perspectivas para el paciente.

El tiempo en el cual se enmarca el estudio es de 5 años a esta parte, tanto en la revisión bibliográfica como de los casos encontrados.

En síntesis, se trata de dar a este trabajo una característica de documento de consulta para enfermedad de Crohn, ya que se revisa desde el concepto de la enfermedad, etiopatogenia, epidemiología, manifestaciones clínicas, complicaciones, evaluaciones por métodos diagnósticos de radiología, endoscopía y biopsia, diagnóstico diferencial y su tratamiento, tanto médico como quirúrgico, y posteriormente se presentan los casos mencionados, proponiendo un protocolo de manejo de la Enfermedad de Crohn en general.

OBJETIVOS:

1. Desarrollar un trabajo que nos de conocimientos básicos sobre enfermedad de Crohn.
2. Elaborar un protocolo de manejo para pacientes que se sospeche, diagnostique y confirme la enfermedad, tanto preoperatoriamente, como en el acto operatorio o bien en el post-operatorio.
3. Insistir en la importancia de tener la enfermedad de Crohn entre los diagnósticos diferenciales de Enfermedades Agudas que consultan a nuestras emergencias.
4. Demostrar el aumento de la incidencia y el diagnóstico más frecuentemente hecho en la actualidad.

GENERALIDADES:

Concepto:

Se conoce como enfermedad de Crohn a un proceso inespecífico, de etiología aun desconocida, que se manifiesta principalmente en íleon terminal y que característicamente se presenta en individuos jóvenes. Se le ha definido también como ileítis regional, ileítis terminal, enteritis regional o enfermedad de Crohn Ginsburg-Opppenheimer, definiéndose últimamente como colitis granulomatosa (4).

La descripción clinicopatológica original y más adecuada, hecha por Crohn y cols., en el Monte Sinaí, en New York en 1932, ha sido complementada en detalle por Blackburn y cols., en 1939. Esta fué descrita como una enfermedad limitada al íleon terminal, como ileítis terminal. Sin embargo, posteriormente, se han descrito 3 casos por J.L. Madden de esofagitis regional, como enfermedad idiopática del tipo de la enfermedad de Crohn (4, 5). Actualmente se sabe que puede presentarse en todas las regiones del tracto gastrointestinal.

ETIOLOGIA:

Poco se sabe de la etiología de esta enfermedad, a pesar de los múltiples estudios realizados a la fecha, tratando de dar luz a la obscuridad de su etiología. Así mismo se llega al consenso de efectuar más y mejores estudios de todo tipo para obtener mejores resultados.

Se ha postulado varias teorías antigénicas. Así mismo, el intestino está expuesto a una gran infinidad de antígenos y agentes microbianos que deben recibir una atención especial en este

tipo de desórdenes. El concepto de estos agentes infecciosos y su posible relación con procesos inflamatorios fué descrito inicialmente por Crohn y cols. Las similitudes clínicas de la colitis granulomatosa o enfermedad de Crohn con la tuberculosis fué sugerida inicialmente. Posteriormente, los hallazgos histológicos de destrucción de células epiteliales, microulceración, infiltrados de células granulocíticas y mononucleares y abscesos encapsulados, fueron vistos en enfermedad de Crohn, pudiendo ocurrir en enteritis bacteriana (5,6). Así mismo, el infiltrado linfocítico y la presencia de mononucleares y granulomas en la enfermedad de Crohn, fueron los primeros cambios que se encontraron entre esta última y la tuberculosis. En adición a todo lo anterior, se comenzó a estudiar en modelos, habiendo aislado *Pseudomona maltophilia* en pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y Ca. de Colon. En un estudio efectuado por Graham y cols. (17), demostraron la presencia de *Pseudomona maltophilia* en 3 de 10 casos, sin embargo la inoculación de este germen en conejos posteriormente, no produjo ningún síntoma de Enfermedad de Crohn.

Existen reportes de Belheim (16), de pacientes en los que ha aislado formas L. de *E. Coli*, *Streptococcus fecalis*, *Aerococcus viridans*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomona aeruginosa*. En otros estudios de cultivos de nódulos linfáticos de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (18, 19), se aisló *Micobacterium Kansasii*, encontrando que los pacientes con enfermedad de Crohn presentaban una alta respuesta reactiva a la prueba cutánea de *M. kansasii*.

Peach y cols. (20), cultivaron organismos gram positivos facultativos de yeyuno, íleon y tejidos colónicos de pacientes con enfermedad inflamatoria de intestino delgado y otros trastornos gastrointestinales. Fueron detectados también por técnicas inmunológicas, anticuerpos de varios organismos anaerobios.

Felson (21,22), ha sugerido que la disentería bacilar juega un papel primario en la etiología de la colitis ulcerativa y En enfermedad de Crohn, basado en estudios en los cuales ha demostrado la susceptibilidad elevada a la salmonella.

Simonowitz y cols. han efectuado estudios en conejos, inoculando homogenados de pacientes con enfermedad de Crohn, concluyendo en que no se obtuvieron resultados satisfactorios, ya que en algunos conejos se produjo la enfermedad, no así en el grupo control (3).

No se ha podido definir el papel inmunológico en la enfermedad de Crohn. La incapacidad para demostrar anticuerpos circulantes no descarta la posibilidad de alteración inmunológica, puesto que los granulomas digestivos pueden reflejar hipersensibilidad celular relacionada con anticuerpos fijos en las células (5).

Por otra parte, el concepto de que está deprimida la respuesta inmune mediada por las células en éstos pacientes parece ser falsa (24, 25). Magil y Falk (5), encontraron una respuesta normal para la transformación de linfocitos ante el estímulo de fitohemaglutinina, globulina antilinfocítica, concanavallina A y tuberculina. Los linfocitos de sus pacientes actuaron normalmente en un sistema de migración capilar. Se encontraron con que estos resultados eran totalmente independientes de la evolución clínica del proceso patológico individual.

De todo lo anteriormente expuesto se concluye que se requieren más y mejores estudios especializados para lograr determinar la etiología de la enfermedad, que aún permanece oscura. Los conceptos y teorías expuestos nos dan el camino que debemos seguir en estudios posteriores.

EPIDEMIOLOGIA:

Es una enfermedad poco común, que se presenta en 0.8 a 3.5% por 100,000 habitantes. Tiene una prevalencia de 30 a 40 pacientes por 100,000 habitantes y presenta una mortalidad aproximada del 10% (29, 30, 31).

Afecta principalmente a gente joven, es crónica y recurrente; la terapia es difícil y responde sub-óptimamente, se presenta más frecuentemente en el sexo femenino (4, 5, 26, 29, 30).

En estudios efectuados en la Cleveland Clinic (26), encontraron un aumento considerable de enfermedad de Crohn: 33 pacientes en 1960 y en 1978 la exorbitante cifra de 1,034 pacientes.

La distribución geográfica de presentación más frecuente se encuentra en los EE.UU., la unión Kingdom y Escandinavia, siendo los lugares epidemiológicos mayores los 2 últimos. Existe menos incidencia en el sur de Europa y menos frecuentemente al este europeo. La enfermedad es poco común en Centro y Sud América (29). Algunos autores insisten en la alta incidencia de la enfermedad en judíos, hecho que parece tener alguna importancia.

PATOGENIA:

Por la característica de presentación de la enfermedad y por tratarse de una enfermedad crónica y manifestarse tardíamente, el paciente suele consultar cuando el proceso está plenamente establecido.

Se describe como una enfermedad con lesiones saltonas, pa

red intestinal "como tubo de manguera" (edema duro), se encuentra algunas veces la superficie serosa con invasión de grasa mesentérica, hay inflamación transmural e invasión de neutrófilos, linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas.

En la mucosa y submucosa intestinal se originan vasos linfáticos de pared delgada, los cuales drenan a los ganglios mesentéricos. Se cree que la enfermedad puede iniciarse como un proceso inflamatorio de la mucosa y submucosa. Conforme aumentan de tamaño los granulomas submucosos, aparece linfedema como resultado de obstrucción de la circulación linfática. En pacientes con enfermedad de Hodgkin, se pueden producir lesiones similares a la Enfermedad de Crohn en el intestino, ya que puede haber compresión extrínseca del drenaje linfático, por el tumor.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

La enfermedad de Crohn tiene varias manifestaciones tanto locales como sistémicas. Es muy frecuente la tríada: diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso; en la mayoría de los casos el sangrado rectal no es un signo frecuente de presentación (31).

En varios estudios recientes, se ha demostrado que la duración de los síntomas hasta que se hizo el diagnóstico fué de 5 años, a pesar que un 30% de los síntomas habían durado menos de 1 año.

Se ha dividido convenientemente la evolución clínica en 2 períodos, a saber: 1) Evolución Aguda y 2) Evolución Sub-aguda o crónica; éstas las subdividen en varias etapas (4):

1.- Evolución Aguda:

a) Etapa de Abdomen Agudo: En esta se incluyen los síntomas que suelen semejar un síndrome apendicular, con dolor tipo cólico en el cuadrante inferior derecho. No existe una fiebre marcada, pudiendo presentarse diferencia entre la temperatura rectal y la oral en una mínima parte de los pacientes. La generalidad de los pacientes presentan leucocitosis.

En esta etapa se les suele intervenir como un abdomen agudo sin una precisión diagnóstica.

Esta etapa puede hacerse presente secundariamente a una obstrucción intestinal, aunque en casos muy raros. Este cuadro, cuando se presenta, suele ceder rápidamente y ser reemplazado por dolor difuso en el abdomen.

La diarrea generalmente se presenta acuosa, sin sangre macroscópica, sin pus o moco. La diarrea espumosa y fétida, característicamente suele presentarse en una etapa más avanzada de la enfermedad, conociéndose como esteatorrea (5, 26).

La diarrea suele agravarse por la incapacidad del íleon terminal enfermo para absorber las sales biliares, las cuales pueden llegar a perderse en su síntesis, produciendo mala absorción de grasa, lo que aunado al aumento de la absorción de calcio, produce la diarrea esteatorréica.

2.- Evolución sub-aguda o Crónica: (consta de 3 etapas)

a) Etapa de Enteritis Ulcerosa:

Posterior al proceso agudo, por una remisión espontánea o por tratamiento médico, el proceso puede degenerar y manifestar

se como una colitis ulcerosa, con deposiciones diarréicas, con pus, moco y sangre visible o microscópica. El colon puede con tener la manifestación solitaria de la enfermedad o su afección puede acompañarse de enfermedad de intestino delgado, como extensión directa o separada por una porción de colon normal; esto es lo que se ha descrito como lesiones "saltonas".

En éste período, el síntoma más frecuente es la diarrea en diferente intensidad. Puede palparse una masa alargada y dolorosa, poco móvil, más bien en los flancos o fosas ilíacas. La enfermedad puede permanecer latente de esta forma, por muchos años, con períodos de diarrea y constipación. Generalmente disminuye el dolor y el tamaño de la masa.

En esta etapa se encuentra el segmento intestinal afectado muy aumentado de volumen, con la serosa infiltrada por grasa mesentérica, con exudados fibrinosos y edematosa. En algunos casos, la sensación de acartonamiento ofrece un aspecto granular fino, y en otros se percibe una sensación flemonosa de la pared, que se ha descrito como enteritis flemonosa de Clark y Wright o flemón de la pared intestinal de Postel (4). Los ganglios mesentéricos se encuentran muy aumentados de volumen y asientan preferentemente cerca del borde intestinal.

Una vez establecida la esteatorrea, aparece deficiencia de vitaminal liposolubles: A, D, E, K, y los cambios en la flora bacteriana pueden inhibir la síntesis bacteriana normal de biotina, ácido fólico y vitamina B₁, B₂, y K.

Se puede producir, también, Anemia Megaloblástica, por consumo de la vitamina B₁₂ por las bacterias estancadas en el lumen intestinal.

La anemia es común, siendo generalmente microcítica, o

bien macrocítica. Se ha descrito depresión de la médula ósea, campo del cual se sabe muy poco, permaneciendo como una incógnita. La anemia microcítica suele ser por la pérdida crónica de sangre por las heces, mientras que la macrocítica suele ser secundaria a la deficiencia de vitamina B₁₂, ácido fólico o ambos.

La hipoproteïnemia se manifiesta muy raramente en pacientes con Enfermedad de Crohn, en vista que hay varios mecanismos compensadores, entre ellos, los más importantes son la absorción de proteínas en una región intestinal alta y la síntesis compensatoria más acelerada por el hígado, del aminoácido albúmina. El factor limitante al regreso de las proteínas expulsadas hacia el organismo no es el ritmo de absorción, sino el ritmo mediante el cual las proteínas se degradan hacia ácido grasos, en preparación para su absorción.

Es lógico suponer que, a pesar que los pacientes con enfermedad de Crohn presentan una enteropatía perdedora de proteínas, ésta no se detecta por análisis de contenido fecal, a menos que exista una pérdida de áreas demasiado distales del intestino, para que haya tiempo de resorción, o a menos que la hipermotilidad inducida por la obstrucción parcial elimine las proteínas antes que puedan digerirse lo suficiente para que ocurra la resorción intestinal.

Es claro, además que se pueden perder importantes cantidades de Potasio por el excremento acuoso. La concentración fecal de potasio puede ser entre 6 a 15 gramos en 24 horas. En algunas ocasiones se puede perder, en 3 ó 4 deposiciones, alrededor de 6 a 7 gramos de potasio. Aunado a esto se puede perder calcio en jabones insolubles de la esteatorrea, pero la concentración sérica está protegida por la movilización rápida de este mineral a partir del hueso. Las pérdidas de estos minerales contribuyen a las quejas de malestar y letargo, manifestadas por estos pacientes.

b) Etapa de Enteritis Hipertrófica:

Dentro del curso evolutivo de la enfermedad, el intestino afectado continúa aumentando de tamaño, y a la par, va tornándose más rígido y disminuyendo su lumen. La mucosa toma la apariencia de "empedrado" o "guijarros" (Cobble-stone), y la producción de masas polipoideas obstruyen aún más la luz intestinal. Aparecen entonces los síntomas generales de obstrucción crónica incompleta (Síndrome de König), que se manifiesta por dolor abdominal tipo cólico, distensión abdominal progresiva, ruidos intestinales de lucha o hidroaéreos y alternando con la constipación primaria, se pueden presentar crisis diarreicas severas, que comprometen el estado hidroelectrolítico del paciente. Las condiciones generales del mismo se encuentran bastante afectadas en esta etapa. Así mismo, es en éste período, cuando se palpa fácilmente el segmento intestinal enfermo.

La linfa extravasada a causa de la obstrucción del drenaje linfático, produce edema rico en proteínas y lípidos, el cual a su vez produce una inflamación granulomatosa, que agrava el proceso inicial, estableciéndose así un círculo vicioso, diseminando el proceso a todas las capas del intestino. Paulatinamente las lesiones hacen confluencia, generalizándose el edema de la pared intestinal, produciéndose un estrechamiento de la luz. Se produce una obstrucción del drenaje venoso, lo que se traduce macroscópicamente en una reacción inflamatoria aguda; microscópicamente no se encuentran polimorfonucleares, predominando los linfocitos y las células plasmáticas, estando compuestos los granulomas de células epitelioides y multinucleadas gigantes.

En el 75% de los Pacientes con enfermedad de Crohn, se encuentra la característica diagnóstica más útil: la reacción de tipo sarcoide, granuloma no caseoso, que se puede observar en cualquier capa de la pared intestinal y en los ganglios linfáticos

regionales (5).

Se producen adherencias de asas intestinales adyacentes por organización del exudado, el cual al principio es seroso, pero con el tiempo se hace fibrinoso. En el 10 al 21% de los pacientes aparecen fístulas como complicación tardía en los sitios en los que el proceso inflamatorio produce adherencias de las asas (4, 5, 6, 27).

Paulatinamente la mucosa se va aplanando y van desapareciendo las criptas; se produce posteriormente el aspecto de "empedrado" (Cobblestone), por el abombamiento producido por la acumulación focal de linfedema en la submucosa. Todo este aspecto se ve incrementado por las úlceras, que pueden ser superficiales pero frecuentemente se extienden en la profundidad de la pared intestinal hasta llegar a la producción de fisuras, cuyo aspecto radiológico es de "espícula" cuando el bario llena la luz intestinal (28).

El linfedema y la inflamación granulomatosa producen fibrosis. La combinación de inflamación crónica y fibrosis que abarca y afecta todas las capas de la pared intestinal producen la alteración patológica tardía más importante: Estenosis de la luz intestinal.

La curación nunca es completa ni verdadera, en vista que la inflamación residual es constante. La resolución del proceso inflamatorio ocurre frecuentemente cuando se crea una derivación para la corriente fecal. Sin embargo, al restablecer la continuidad intestinal, el proceso inflamatorio se reactiva en la pared intestinal.

c) Etapa Fistulosa:

La enfermedad ha entrado en su período crónico definitivo, en el cual existe gran tendencia a la formación de trayectos fistulosos, como consecuencia de lentas y graduales perforaciones de la mucosa ulcerada. La perforación libre a peritoneo es muy rara. La perforación en el borde mesentérico puede dar lugar a la formación de fístulas ciegas entre las dos hojas del mesenterio, formación de abscesos intramesentéricos y adherencias a las asas intestinales vecinas y posteriormente, fístulas ileocolónicas (ciego, ascendente, transversa y sigmoide), ileoileales y más raramente ileovesicales, ileoinguinales e ileorectales.

Dentro del esquema general de la enteritis regional, cabe toda una variedad de formas evolutivas de la afección. En algunos enfermos, el episodio agudo es fugaz y pasa inadvertido. Otros, por el contrario, llevan su enfermedad por largos años, con diagnósticos variados (tuberculosis, neoplasias, brucelosis, etc.).

COMPLICACIONES:

Complicaciones Locales:

Las lesiones anales pueden anunciar la iniciación de la enfermedad por mucho años. La lesión más común es la fisura anal, la cual se presenta como una úlcera amplia y superficial. Estas úlceras no producen dolor y se extienden en el borde anal, tanto hacia afuera, como hacia arriba. En caso que la enfermedad sea avanzada, la ulceración puede llegar a abarcar piel perianal, genitales externos e ingle. Todo este proceso puede asociarse a fistulización y formación de absceso (5, 31).

Las complicaciones anorectales se presentan en el 50 al

80% de los casos, siendo la más común, como se dijo en un principio, la fisura anal, la cual se acompaña en un 20 a 25% de abscesos isquiorectales o perianales. Se presenta comunmente la fístula anal y rectovaginal. En un 30 a 50% puede haber formación de estrechez. Manifestaciones como hemorroides o pseudopoliposis son poco comunes, y raramente o casi nunca se presenta la perforación, dilatación tóxica, hemorragia masiva. El cáncer puede presentarse en uno por 100 de los pacientes con enfermedad circunscrita a colon y más raramente cuando se presenta en intestino delgado (23, 31).

Otra complicación, la fístula enteroenterica u otro tipo de fístula interna se presenta en el 16 al 34% (23, 31), la cual suele ser exclusiva de la enfermedad de Crohn. Además de las fístulas ya mencionadas, pueden presentarse fístulas enterocutáneas, o bien enterovesicales; estas son raras.

La estrechez intestinal ha sido considerada por algunos como curso natural de la enfermedad, la cual resulta de la naturaleza transmural de la inflamación dando como resultado fibrosis y la consecuente estenosis.

La perforación libre puede ocurrir indistintamente en intestino delgado o en colon, probablemente debido a la naturaleza inflamatoria de estas enfermedad, que resulta del engrosamiento y fibrosis que afecta el segmento intestinal. El diagnóstico de este problema se hace en definitiva por una placa simple de abdomen. El diagnóstico rápido mejora el resultado postoperatorio de la técnica quirúrgica efectuada y la sobrevida del paciente.

La dilatación tóxica del colon se presenta, afortunadamente, en un pequeño número de pacientes o casi nunca. Cuando esto ocurre se impone una terapia quirúrgica de urgencia (33). Las

manifestaciones del paciente con megacolon tóxico son, invariablemente: fiebre, taquicardia, leucocitosis y anemia (33, 45). La toxicidad puede ser manifestada por deshidratación, cambios mentales, problemas electrolíticos, hipotensión e hipoalbuminemia. Los ruidos intestinales se encuentran generalmente disminuidos o ausentes. La rigidez abdominal, especialmente localizada, implica una perforación inminente; esta produce una peritonitis generalizada, con signos de irritación peritoneal. El estudio radiográfico simple de abdomen, demuestra una dilatación de un segmento del colon, más frecuentemente del colon transverso. El uso de opiáceos, drogas anticoligérgicas y el enema de bario pueden precipitar una dilatación colónica, exacerbando la gravedad del paciente (46).

La hemorragia masiva suele ocurrir muy raramente en la enfermedad de Crohn. Cuando se presenta ocurre generalmente, como resultado de la erosión en los vasos de la pared intestinal. Puede, también presentarse hemorragia del meso intestinal, que se manifiesta como un abdomen agudo. Todos los casos de hemorragia masiva, de donde provengan, son indicación para tratamiento quirúrgico de urgencia.

El cáncer es una complicación rara, que sin embargo su so presentación en casos reportados hace merecerle una mención especial. En estudios recientes se ha demostrado que la duración entre los síntomas iniciales con el descubrimiento del adenocarcinoma, suele ocurrir entre el primero y los 45 años, con un pro medio de 18.7 años (47).

El adenocarcinoma en la enfermedad de Crohn, tiende a te ner una semejanza con la endometriosis, con un patrón infiltra tivo y una reacción tisular mínima; la displasia en el intestino - delgado fué reportada en alrededor de un tercio de los casos.

Todos los datos sugieren una asociación entre la enfermedad de Crohn y la evolución del adenocarcinoma en el segmento a-fectado (48), cuando este último se presenta.

El número relativamente pequeño de casos reportados en los últimos años, sugiere que la asociación es poco común, alre-edor del 1% de los casos (23, 31). El diagnóstico debe ser sospecha do cuando hay recurrencia de la enfermedad de Crohn, después de que el paciente ha sido visto durante varios años. Así mismo la naturaleza atípica y microscópica de estos tumores, hace el diagnóstico radiológico y/o endoscópico mucho más difícil.

Complicaciones Sistémicas:

Es un gran número de manifestaciones sistémicas las que pue den presentarse en la enfermedad de Crohn, de las cuales su etiología aún no está bien definida:

Piel:

La lesión más común en la piel es el Eritema Nodoso (23, 5). Las lesiones son rojo encendido, nodulares, ovals algunas veces; típicamente se correlacionan con la enfermedad, pero pue den preceder a un estado activo en intestino delgado o colon. Las lesiones eritematosas no se correlacionan con la severidad de la inflamación intestinal. Se han demostrado casos con lesiones parahiliares en radiografías de tórax coincidentemente con Erite ma Nodoso y enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa.

El eritema Multiforme se ha reportado menos frecuentemente; puede coexistir con un eritema nodoso.

Ulceras aftosas y estomatitis se han reportado en algunos ca sos de enfermedad de Crohn. La lesión es más común cuanto más severo es el ataque en el intestino. El tratamiento va dirigido al proceso primario.

La lesión más severa en la piel que se ha encontrado en asociación a la enfermedad de Crohn es la Piodermia Gangrenosa, la cual, afortunadamente, es muy poco común. La lesión es semejante al acné severo, de donde drena un material de apariencia purulenta, pero estéril. Esta enfermedad se correlaciona, como la anterior, con el proceso primario intestinal. Requiere un tratamiento intenso, médico o quirúrgico.

Dedos en Palillo de Tambor:

Esta complicación puede presentarse en el 27% de los pacientes, en las series más altas.

Lesiones Oculares:

Han habido reportes de los cuales se ha encontrado iritis (uveítis anterior no granulomatosa), en el 2.7% principalmente cuando la enfermedad se extendió al recto incluyendo el ileon. Los síntomas se presentan con visión borrosa, dolor ocular, fotofobia y cefaleas; el examen físico revela congestión, extrema turbidez del humor acuoso y muchas adherencias a iris, que pueden causar fácilmente una ruptura del mismo. Los ataques de uveítis en asociación con enfermedad de Crohn, ocurren más frecuentemente durante una exacerbación del proceso inflamatorio intestinal. Se ha presentado poco frecuentemente la epiescleritis, la cual es usualmente bilateral y envuelve solamente una pequeña parte de el área epiescleral en cada ojo. (49).

Artritis:

Por definición la artritis cólica es: "Una manifestación articular que se presenta en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino y que las reacciones de aglutinación para la Artritis Reumatoidea son negativas". Si estas pruebas son positivas, se

debe considerar como primera posibilidad la Artritis Reumatoidea. Esta complicación ocurre en el 15 al 20% de los pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino.

La forma usual de Artritis Periférica es una artritis migratoria de las articulaciones largas, siendo común el padecimiento en las pequeñas articulaciones. La sinovitis es común, tornándose las articulaciones de un color rojizo, edematosas y dolorosas. La aspiración del líquido articular suele demostrar un líquido estéril. Los pacientes que presentan artritis pueden presentar también, úlceras aftosas en la boca, eritema nodoso o iritis. A diferencia de la Artritis Reumatoide, es poco común que produzca deformidad residual.

La sacroileítis y la espondilitis anquilosante pueden producirse secundariamente al proceso inflamatorio intestinal. El curso de la Espondilitis Anquilosante suele ser progresivo. Los esteroides no dan ningún beneficio, más que para el proceso inflamatorio intestinal. El tratamiento se circunscribe a tratar el padecimiento articular (Espondilitis Anquilosante), independientemente de la Enfermedad de Crohn.

Enfermedad Hepática:

El hígado graso ha sido uno de los hallazgos de autopsia y de los pacientes a los que se les somete a Colectomía. Se encuentra asociada a enfermedad de Crohn avanzada y severa, generalmente cuando la enfermedad toma el colon; es el resultado de la malnutrición, anemia y toxemia (50).

Se han reportado casos de Pericolangitis (término que se está dejando de emplear, en vista que el sitio activo de la enfermedad es alrededor de la vena porta y no se relaciona con los conductos biliares. Se ha propuesto el término Triaditis, como más

adecuado). El resultado final de este problema es la fibrosis portal, que puede ser causa de cirrosis.

La colangitis esclerosante primaria, es una rara complicación de la enfermedad de Crohn. El paciente se presenta con síntomas similares a los de una colecistitis: Aguda, con fiebre, ictericia, y leucocitosis.

Entre otras complicaciones extraintestinales podemos mencionar la obstrucción ureteral y las fístulas enterovesicales, problemas que son más frecuentes en la Enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerativa (31). El uréter puede sufrir compresión focal real como resultado de asas adheridas, "apelmazadas" de intestino enfermo o de un absceso tabicado después de perforación. Suele ocurrir más frecuentemente del lado derecho. Puede ocurrir, aunque infrecuentemente, hiperoxaliuria; se explica si se ha efectuado una resección intestinal de más de 40 cms., lo cual produce un aumento en la absorción del oxalato dietético, produciendo la hiperoxaliuria y la formación de cálculos renales. Las defecaciones frecuentes pueden acompañarse del mismo número de micciones, fenómeno al que se presta importancia sólo cuando sea notable la hidronefrosis o la distensión vesical con sus correspondientes secuelas (51).

Uno de los principales problemas con los que se enfrenta el cirujano, son las recurrencias post-operatorias, especialmente por que se presentan con una alta incidencia. Se ha definido la "recurrencia" como: "el apareamiento de signos objetivos definidos radiológicamente, endoscópicamente y patológicamente, de pacientes en quienes previamente se había resecado todo el tejido microscópicamente enfermo". El uso del colonoscopio es de gran ayuda en la detección de las recurrencias, las cuales ocurren más frecuentemente en la región proximal de la anastomosis. Se ha descrito que la recurrencia ocurre en un 30 a 60% de los

casos y que la indicación original para cirugía ha sido una fístula ileocolónica.

La amiloidosis puede presentarse, aunque muy raramente, al igual que la enfermedad Tromboembólica, cuya asociación con la Enfermedad de Crohn se encuentra actualmente muy discutida. El tratamiento con Sulfasalazine (azulfidine) puede ser causa de anemia Hemolítica, que agrava la anemia ferropénica producida en el curso natural de la enfermedad.

EVALUACION RADIOLOGICA:

El estudio radiológico deberá incluir una radiografía simple de abdomen, la cual en algunas ocasiones brinda cierta ayuda, aunque la mayoría de las veces de poca significancia, lográndose ver un "íleo sintomático regional".

El estudio de intestino con bario es vital para hacer el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

El intestino enfermo como regla, está muy bien delimitado y, para propósitos descriptivos, se considera como no estenótico o estenótico. Los cambios radiológicos más tempranos son alisamiento, aplanamiento, engrosamiento y deformación de la mucosa, a lo que siguen irregularidades del contorno que a menudo son asimétricas.

Kantor (4, 5) describió el "signo de la cuerda o del cordón" ("strein-sign") dado por la luz intestinal reducida a una delgada sombra de bario, casi lineal e irregular, cuyo aspecto sugiere una cuerda, que en virtud de la localización más común de la enfermedad, se extiende desde la última zona del íleon que aparece con relleno normal hasta la válvula ileocecal. El signo

de Kantor no es patognomónico, pero debe considerarse un dato más, complementario en la observación clínica, para pensar en enfermedad de Crohn.

Weber (4) describió el "signo de la cuerda retorcida" ("twisted cord sign"), que aparecería en casos de trayectos fistulosos con la forma de una doble porción intestinal estenosada, correspondiendo una al íleon y la otra a la fístula ileocolónica.

Como consecuencia de la vecindad del proceso ileal con el colon, pueden observarse espasmos en el ciego y cecoascendente: la imagen más característica es la provocada por el espasmo del esfínter de Busi (cecocolónico), que ofrece el aspecto de una tetilla, botón o capullo.

La diferenciación radiográfica de la enfermedad de Crohn con la colitis ulcerativa, es problemática cuando el sitio de la enfermedad es el colon. Esta diferenciación es posible en el 75 a 80% de los casos (52). Este hecho se ha dado con el advenimiento del estudio con doble medio de contraste (aire-barío). Las características radiográficas de la Enfermedad de Crohn son:

- a) El patrón y sitio que toma la enfermedad: toma asimétrica y excéntrica, envuelve el recto en el 50% de los casos, el íleon terminal es anormal en la mayoría de los casos, la colitis derecha sola se presenta en el 35%.
- b) La mucosa en estado agudo: presenta úlceras aftosas rodeadas por mucosa normal adyacente.
- c) La mucosa en esto crónico: se presenta el signo de Cobblestone, pueden observarse pseudosaculaciones, y áreas saltonas.
- d) Complicaciones abdominales: fístulas y abscesos, forma-

ción de estrechez con o sin obstrucción.

El pneumocolon debe incluirse como un examen radiológico Standard en la evaluación de un paciente en el que se sospeche enfermedad de Crohn, ya que es un estudio con un alto índice de detección de lesiones en la mucosa. No existe una evidencia substancial en la literatura que soporte el hecho que el enema de bario o los estudios pneumocolónicos desencadenen un cuadro de megacolon (46). En pacientes en los que se sospecha obstrucción colónica debe preferirse técnicas simples de contraste y mediciones de presión. En pacientes con posibles perforaciones colónicas deben utilizarse medios de contraste hidrosolubles.

La técnica comunmente usada es el enema de bario, empleando volúmenes de bario entre 400-800 ml (53). El método que seguidamente puede emplearse es el enema de intestino delgado (enterocclisis), el cual puede mejorarse con una serie gastrointestinal superior. La técnica se efectúa por medio de intubación duodenal, introduciendo una combinación de aire y bario o bien bario y metilcelulosa acuosa. Recientemente se ha dicho que este tipo de estudio es diagnóstico radiológico en la enfermedad de Crohn (53).

La enfermedad puede tomar la región gastroduodenal entre el uno al 40% de los pacientes. En el estudio de la NCCDS el 22% de los pacientes estudiados presentaron anomalías del duodeno, de los cuales el 8% tuvieron hallazgos típicos radiológicos de Enfermedad de Crohn. En el estómago las lesiones producidas fueron lesiones aftosas, que se pudieron observar en otras partes del tracto gastrointestinal. Estas lesiones no es posible de tectarlas con estudios de medio de contraste simple.

Con el incremento en las técnicas y sofisticación radiológica se ha incrementado la detección temprana de este tipo

de problema. Sin embargo, todo tipo de estudio de esta naturaleza debe ser usado juiciosamente, en vista que particularmente en la Enfermedad de Crohn, el diagnóstico y seguimiento de la misma está sujeto a estudios radiográficos repetidos, con el consecuente incremento en la radiación que se le da al paciente, en algunas ocasiones innecesario.

ENDOSCOPIA Y BIOPSIA

Posiblemente el hallazgo más específico de Enfermedad de Crohn sea el granuloma. Estos pueden ser bien formados, recordando aquellos que se ven en la sarcoidosis, o mucho menos definidos, comunmente mencionados como microgranulomas. Los granulomas pueden presentarse cerca de linfáticos y estructuras vasculares y algunas veces protruir al lumen de los linfáticos. Las linfangiectasias son frecuentemente vistas. Un gran número de especímenes quirúrgicos resecados de pacientes con enfermedad de Crohn no contienen granulomas; el patrón típico es reportado alrededor del 40% o más (54). Obviamente, la incidencia de granulomas en la biopsia de mucosa es menor que en los especímenes quirúrgicos (54). Así mismo la incidencia de granulomas es más frecuente en la región distal de intestino.

La inflamación focal no específica es un hallazgo importante en la enfermedad de Crohn. Las fisuras usualmente no se reconocen en las biopsias endoscópicas.

Existe controversia sobre el uso de biopsia de recto cuando la enfermedad no envuelve este. La mayoría de reportes sugieren que aproximadamente el 30% de los casos de Crohn, solamente el intestino delgado está tomado; sin embargo existen otros reportes en los cuales se ha encontrado un 55% de

enfermedad tanto en intestino delgado como en colon (usualmente el lado derecho), y en otros el 15% de los casos toman únicamente colon. Un número significativo de pacientes presentan anomalías histológicas en la biopsia rectal y no presentan signos gruesos de enfermedad.

La mayoría de pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino no requieren un examen colonoscópico. La historia clínica, el examen proctosigmoidoscópico, el enema de bario, suelen ser suficientes para diagnosticar la enfermedad. El examen colonoscópico en los pacientes en los que se sabe que tienen un proceso inflamatorio intestinal, puede estar indicado en las siguientes circunstancias: detectar o diferenciar la enfermedad inflamatoria intestinal; establecer la extensión y/o severidad de la inflamación; definir la naturaleza de la estrechez; valorar lesiones polipoides post-inflamatorias; localizar sitios de hematoquesia; evaluar la disfunción estomacal; examinar la mucosa por cambios premalignos.

Existen ciertas características endoscópicas que se han descrito para reconocer la enfermedad de Crohn y distinguirla de la colitis ulcerativa. En la enfermedad de Crohn se hace referencia especial, como hallazgos diagnósticos: a) Cobblestone (empedrado); b) Ulceración localizada en íleon; c) lesiones aftosas en la mucosa, de 1 a 3 mm. Se ha hecho mención a otras de menor importancia en el diagnóstico endoscópico de la enfermedad, tales como lesiones discretas en la mucosa, el tamaño de las lesiones (mayor de 1 cm) y lesiones lineales en la mucosa.

Se establece el diagnóstico con uno o más de los siguientes criterios:

1. Ulceras aftosas típicas detectadas por examen colonoscó-

pico.

2. Especimen operatorio compatible con Enfermedad de Crohn.
3. Enfermedad inflamatoria presente radiográficamente en intestino delgado.
4. Microgranulomas presentes en la biopsia rectal.
5. Areas saltonas, formación de estrechez y/o ulceraciones profundas presentes en estudios radiológicos.

Todas las biopsias colónicas de la mucosa, algunas veces, no dan ningún dato beneficioso en el diagnóstico clínico; éstas se han clasificado patológicamente en una forma simple:

- a. Colitis específica: Con diagnóstico histológico preciso.
- b. Colitis no específica: La presencia de inflamación sin signos específicos característicos.
- c. Normal: diagnóstico no patológico.

En síntesis, podemos decir que la colonoscopia no es un procedimiento diagnóstico de rutina en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino; la colonoscopia no puede ser substituida por el examen de Rayos X con doble medio de contraste, ya que el primero es el método de elección para diagnosticar la enfermedad. Así pues, debe usarse este recurso juiciosamente, ya que en algunos pacientes puede darnos valiosa información concerniente a la naturaleza, extensión y complicaciones del proceso colónico inflamatorio.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Crohn es bastante amplio y variado.

Enfermedades intestinales causadas por protozoos, bacilos y bacterias entran en el diagnóstico diferencial, tales como: amebiasis, esquistosomiasis, salmonellosis, shigellosis, enfermedad intestinal causada por *Campilobacter fetus jejuni*, *Balantidium coli*. Problemas micóticos, como la Histoplasmosis, raramente causan enfermedad intestinal, sin embargo entran dentro del diagnóstico diferencial.

La tuberculosis, por ser un proceso granulomatoso, además de atacar el tracto intestinal, puede simular una enfermedad de Crohn. Enfermedades venéreas como la sífilis y linfogranuloma venéreo pueden presentar sintomatología intestinal similar a la Enfermedad de Crohn. Enfermedades virales como la enfermedad de inclusión citomegálica también debe ser incluida.

Las colitis por radiación, isquémicas, vasculitis, las causadas por antibióticos, deben tenerse presentes en el momento de la evaluación de pacientes sugestivos de Enfermedad de Crohn.

Otro grupo de enfermedades que pueden simular una enfermedad de Crohn, son las enfermedades de la colágena. En estas podemos incluir la Scleroderma, Amiloidosis, Lupus Eritematoso sistémico.

Problemas hematológicos, como el síndrome urémico hemolítico se presentan algunas veces con síntomas propios de Enfermedad de Crohn.

Deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial los problemas de Proctitis químicas, enterocolitis inducida por oro, el síndrome de Behcet, que se caracteriza por ulceraciones en la boca y mucosa genital, lesiones ulcerosas de la piel e inflamación ocular.

La Yersinia enterocolítica se ha asociado últimamente a la enfermedad de Crohn, sin embargo no se ha encontrado un dato positivo ni se ha descubierto con exactitud el papel que juega en la etiología de la enfermedad.

La leucemia linfocítica crónica, el linfoma y/o linfomas como pueden presentarse con sintomatología intestinal y semejar un proceso de colitis granulomatosa.

Todos estos procesos suelen presentarse con síntomas intestinales de diarrea, sangrado rectal, dolor abdominal, en algunos se encuentra pérdida de peso, algunas veces fiebre.

La apendicitis aguda simula tanto la exacerbación aguda de la enfermedad de Crohn que, como regla, debe efectuarse cirugía para establecer el diagnóstico adecuado. En el momento de la laparotomía exploradora se puede confirmar el diagnóstico de enfermedad de Crohn mediante biopsia de ganglio linfático mesentérico. La mayoría de cirujanos favorecen la apendicectomía profiláctica, a menos que el apéndice esté afectado en forma directa. Sin embargo, reportes recientes (37), indican que la recurrencia de enfermedad oscila entre el 14 al 34 por ciento, Si no hay formación de fístula cecocutánea, es altamente indicativo que la enfermedad se presenta en forma moderada.

Los signos generales de enfermedad de Whipple son semejantes, al principio, a los de la enfermedad de Crohn. Posterior

mente la primera enfermedad se convierte en una entidad clínica reconocible con características patológicas distintivas.

La diverticulosis y el carcinoma pueden coexistir con la enfermedad de Crohn. En algunas ocasiones se descubre cuando se extirpa el colon enfermo.

El diagnóstico que más dificultad presenta para diferenciar de la enfermedad de Crohn es la colitis úlcera. Esta última se confina al colon; el recto está afectado de manera uniforme y casi invariable, pero son relativamente raras las lesiones anales. Pueden diferenciarse radiológicamente con medio de contraste, endoscópicamente. Cuando hay enfermedad general de colon y recto, ambas entidades, colitis úlcera y enfermedad de Crohn, son indistinguibles por los métodos radiológicos aislados en el 20 por ciento de los pacientes.

Los estudios con bario en la colitis úlcera pueden descubrir la enfermedad en continuidad que se extiende en sentido proximal desde recto, y que abarca intestino en sentido circunferencial. Espasmos y edema de la mucosa preceden a las ulceraciones superficiales mínimas. Las espículas características de la ulceración profunda de la enfermedad de Crohn faltan en estos casos.

Durante la laparotomía el colon puede tener un aspecto normal a simple vista, puesto que el cambio patológico básico de la colitis úlcera es la ulceración amplia de mucosa y submucosa superficial, más que la inflamación transmural de todas las capas intestinales. No están engrosadas las paredes intestinales y no ocurre la obstrucción parcial de la luz como característica de la Enfermedad de Crohn.

TRATAMIENTO:

Las molestias de la enfermedad de Crohn provienen de una gran variedad de mecanismos, de los cuales solamente algunos pueden ser tratados por medio de la farmacoterapia.

De los pacientes con enfermedad leve que son ambulatorios, se les puede dar una prueba de sulfasalazine de 4 a 6 gramos diarios en dosis divididas. Algunos reportes (55) sugieren que aproximadamente el 60% de los pacientes responden favorablemente en 6 semanas. En pacientes en quienes la enfermedad de Crohn ataca el colon, tienen, especialmente, una buena respuesta al tratamiento con éste fármaco y, más específicamente, cuando se trata del primer ataque de la enfermedad.

El tratamiento con drogas esteroideas tipo Prednisona, requiere de altas dosis. Generalmente de 30 a 60 mgs diarios en dosis divididas suelen mejorar los síntomas. No es aconsejable continuar una dosis de más de 3/4 mgs/kg por más de 3 a 4 semanas. En algunos estudios la respuesta a la prednisona fue hasta las 6 a 7 semanas (55). No existe evidencia que la terapéutica combinada con prednisona más sulfasalazine mejore los síntomas (57).

La dieta no modifica el curso de la enfermedad. En algunas ocasiones, alimentos con abundante residuo pueden exacerbar la diarrea y producir episodios de obstrucción intestinal.

Los pacientes que presentan enfermedad sintomática severa, requieren hospitalización con reposo gástrico, succión nasogástrica y soluciones intravenosas. Si se demuestra plenamente la existencia de un absceso intraabdominal, los esteroi-

des y la azathioprina pueden no estar indicados, hasta no drenar el absceso y dar tratamiento antibacteriano específico contra el germen que lo cause, incluyendo cobertura para gérmenes anaerobios. Cuando no se tiene la certeza de la existencia del absceso, puede darse tratamiento con prednisona 40 a 60 mgs/día o su equivalente por vía intravenosa. Si se trata adecuadamente, los síntomas severos pueden desaparecer paulatinamente. Si no existe evidencia de remisión, estos pacientes pueden no requerir tratamiento quirúrgico. El tratamiento con ACTH no tiene ninguna ventaja con respecto a la prednisona o prednisolona.

La azathioprina no debe ser usada como un agente base en la terapéutica de la enfermedad de Crohn, ya sea en suprimir un ataque o en una recurrencia, pues no tiene un efecto significativo más que de placebo (55). Lo que queda por cuestionarse es la utilidad de la azathioprina como coadyuvante en el tratamiento con prednisona.

La nutrición parenteral debe considerarse en pacientes con síntomas incontrolables y/o que van a ser sometidos a cirugía (59). Suele dar mejores resultados si se combinan con altas dosis de esteroides. La duración de la hiperalimentación suele oscilar entre 3 y 5 semanas.

Una remisión temporal puede presentarse después de instituir la ingesta por vía oral, en el 65% al 80% de los pacientes, obteniéndose una mejoría en sus condiciones generales entre los 7 y 10 días (58).

En algunas ocasiones, el 20% de los pacientes continúan con la remisión alrededor de 6 meses.

Las complicaciones de la hiperalimentación parenteral, in

dependientemente del motivo de la misma, existe en el 10 al 20 por ciento de los casos (58, 59).

En los pacientes en quienes la enfermedad se encuentra en remisión, se recomienda retirar paulatinamente la terapia esteroidea. El uso de Sulfasalazine profiláctica se encuentra en boga, aunque existe mucha tendencia a no usarla. Así mismo, no existe una evidencia clara sobre si la sulfasalazine previene la recurrencia de la enfermedad después de extirpación quirúrgica; en este sentido se ha demostrado en algunos reportes que las recurrencias son menores, si se administra sulfasalazine (60) a las dosis anteriores.

La prednisona puede también, ser usada en el tratamiento profiláctico en pacientes en quienes se ha efectuado cirugía, ya que se ha comprobado cierta actividad contra las recurrencias (55).

En contraste con la sulfasalazine, la azathioprina puede ser usada en el tratamiento profiláctico, brindando mejores resultados cuando se combina con prednisona (61).

La toxicidad de la azathioprina a la médula ósea es reversible si se discontinúa el tratamiento; sin embargo puede ocurrir anemia aplásica fatal, si la administración del medicamento se ha efectuado por largo tiempo (55, 62).

La mayoría de pacientes a quienes se les diagnostica enfermedad de Crohn, presentan sintomatología leve, de varios años de evolución; el 10 a 15% se presentan con síntomas severos. Se requiere, la mayoría de las veces, continuar con tratamiento esteroideo para suprimir los síntomas crónicos. Claro está que, asociado a éstos, es necesario otro medicamento tal como azathioprina y/o 6-mercaptopurine (63). Entre la azathioprina y 6-mercaptopurine se prefiere la primera, ya que se tiene más experien-

cia con esta, farmacológicamente son idénticas (la 6-mercaptopurine es el metabolito directo de la azathioprina).

El tratamiento con antibacterianos a largo plazo en enfermedad crónica activa, tiene un papel muy importante, especialmente cuando se presentan cambios de obstrucción intestinal parcial. Se ha usado metronidazole en dosis de 1 gramo/día obteniendo resultados variables. No se ha definido el tipo de antibiótico ideal a utilizarse.

El control de la diarrea por medio de Loperamide o diphenoxilato, se hace necesario, pudiendo ser más efectivo el tratamiento si se da una combinación de las dos drogas, a dosis de 6.9 mg y 17.7 mgs respectivamente.

El tratamiento de la enfermedad perianal incluye baños de asientos, aplicación local de cremas con esteroides y supositorios, evitando la cirugía lo más posible, por la posibilidad de extensión de la enfermedad y no curación de la herida. Si existiera absceso debe ser drenado. Está indicado hacer cirugía en esta región cuando existe absceso o bien si existiera una fístula, particularmente si la mucosa rectal no está excesivamente comprometida.

El síndrome de intestino corto, producido ya sea por resección ileal o por disfunción del segmento intestinal debe tratarse con una dieta hipercalórica, restricción de grasa a menos de 40 grm/día, carbohidratos en forma de almidón, para que sea mejor absorbido y posea un efecto diarreigénico menor. Son necesarias dosis suplementarias de potasio, calcio y magnesio, así como vitaminas hidrosolubles.

Cuando la diarrea es muy profusa, suele responder al tratamiento con sales biliares, en dosis de 4 a 16 gramos/día, en dosis divididas con las comidas.

TRATAMIENTO QUIRURGICO:

La mayoría de las complicaciones debilitantes de la enfermedad de Crohn son accesibles a la corrección quirúrgica. La indicación más frecuente para cirugía es la enfermedad sintomática que se acompaña de obstrucción intestinal parcial. Fístulas intestinales internas o externas, "síndrome del asa estancada", lesiones anales que no responden al tratamiento médico y masas o abscesos abdominales, perforación de intestino y hemorragia rectal masiva son menos frecuentes, pero constituyen razones suficientes para hacer cirugía.

En pacientes en quienes la cirugía está indicada, la operación de elección esta determinada por la actividad del proceso y por la localización anatómica del mismo. Cuando la colitis se presenta como un proceso extenso, la colectomía o la proctocolectomía son los procedimientos de elección. La ileostomía en asa debe efectuarse en pacientes a quienes se les hizo una proctocolectomía definitiva y quienes se encuentran en malas condiciones nutricionales y que tienen un riesgo quirúrgico elevado.

Otras opciones quirúrgicas son determinadas por la localización de la enfermedad.

Cuando la enfermedad se presenta como una proctocolitis con compromiso del íleon, la proctocolectomía debe acompañarse de una resección ileal hasta márgenes macroscópicamente sanos. El proceso puede comprometer yeyuno. Cuando esto sucede, es necesaria la resección hasta bordes sanos o bien hasta donde la enfermedad sea mínima. Estos pacientes necesitarán un programa de hiperalimentación en su casa.

Los pacientes que presentan una colitis que no envuelve

todo el colon (subtotal) y que toman escasamente o no el recto, se encuentra indicada una resección del segmento afecto, con anastomosis ileorectal o ileosigmoidea. En general, los resultados de esta operación no son muy alagadores, ya que la recurrencia de la enfermedad puede ocurrir en ambos lados de la anastomosis. En $\frac{2}{3}$ de las anastomosis ileorectales se hace necesaria una proctocolectomía en un plazo aproximado de 6 años.

La colitis "segmentaria" es poco común, aunque se localiza más frecuentemente en colon sigmoide. Aunque el porcentaje de complicación inmediata después de resección segmentaria con anastomosis colorectal es elevado en términos de sepsis, el porcentaje de recurrencia no es más elevado que el esperado para la colitis de Crohn en general. Si se reconoce quirúrgicamente como enfermedad de Crohn se recomienda una ileostomía en asa temporal, como derivación.

Cuando la enfermedad se presenta como una colitis en colon derecho, el procedimiento recomendado es una resección del segmento afecto hasta bordes microscópicamente sanos y una anastomosis ileocólica (hemicolectomía derecho con anastomosis término terminal).

En la enfermedad de Crohn limitada al ano y recto, la ileostomía va a brindar un alivio de los síntomas en la mayoría de los pacientes, y va a producir una regresión temporal de la fístula. Sin embargo la enfermedad puede recurrir de nuevo y de una forma variada, hablando en términos de meses o años después, requiriendo una cirugía excisional. Cuando esto sucede, se recomienda hacer una proctocolectomía e ileostomía, aunque algunos autores recomiendan una proctosigmoidectomía con colostomía, con un sorprendente bajo porcentaje de recurrencia. Cuando se han efectuado colostomías pa

ra enfermedad de Crohn distal, sorprende la frecuencia en la recurrencia del proceso y subsecuente desarrollo de fístula pa^{ra} racolostomía y formación de abscesos.

El drenaje continuo puede utilizarse a través del trayec^{to} fistuloso por largos períodos, lo cual va a liberar al pa^{ci}ente del dolor y de los abscesos recurrentes, con el inconveniente que el drenaje es continuo. Los pacientes que finalmente requieren una resección rectal, especialmente mujeres con sepsis perineal preoperatoria, tienen un bajo porcenta^{je} de curación o el proceso de curación de la herida perineal puede prolongarse.

Existen algunos principios quirúrgicos que pueden ser aplicables una vez se ha decidido efectuar una operación: (64)

1. No existe ventaja alguna con la extirpación de los gan^{glios} mesentéricos afectados.
2. Es preferible resecar el intestino enfermo. Sin embargo, tomando en cuenta que el índice de recurrencia es alto y similar si no se reseca el intestino enfermo, se prefiere, en pa^{ci}entes graves, efectuar operaciones derivativas, para salvar la emergencia y la vida del paciente.
3. Se debe establecer una desviación adecuada de la co^{rr}iente fecal.
4. En situaciones graves (sepsis o peritonitis p.e.), es aconsejable la anastomosis laterolateral, con sección del intestino si no se ha efectuado resección. Esto con el objetivo de hacer una operación más sencilla y segura, en comparación con la anastomosis terminoterminal o terminolateral.

5. Si trans-operatoriamente se plantea una situación difícil para efectuar una anastomosis segura y eficaz y existe bastante yeyuno e intestino delgado proximal para sostener la vida cuando menos temporalmente, quizá, muy raras veces sea lo mejor practicar una ileostomía.

6. Si el colon se halla afectado por colitis, será necesaria ileostomía, ya que en la anastomosis entre ileon y colon enfermo se producen con frecuencia fugas.

7. No se debe tratar de liberar una compresión de un absceso que esté produciendo secundariamente dilatación ureteral, si el primero es producto de ileítis, ya que el tratamiento satisfactorio de la enfermedad del intestino delgado por re^{sección} o desviación suprime finalmente la obstrucción ureteral.

8. No es conveniente resecar intestino, en términos generales, cuando la indicación de cirugía ha sido otra enfermedad, real o supuesta y se encuentra una ileítis terminal. En estos casos el cirujano debe ensayar en primer término tratamiento médico. Si la base del apéndice es fácilmente accesible puede practicarse apendicectomía. Debe efectuarse resección in^{testinal} únicamente si existe perforación u obstrucción.

MATERIAL Y METODOS:

El presente estudio tiene como base la bibliografía encontrada en revistas y libros de texto de publicación mundial y reciente. Los parámetros que fueron evaluados bibliográficamente, con respecto a la enfermedad de Crohn son: la historia, el concepto, los hallazgos anatomopatológicos de la enfermedad, su etiología, manifestaciones clínicas, los métodos y procedimientos diagnósticos, el tratamiento y el pronóstico. La misma aplicación se trata de darle a los casos que se presentan. Estos se discuten en forma correlativa, con los datos generales del paciente, su historia, su diagnóstico de ingreso, procedimiento quirúrgico efectuado, y la evolución post-operatoria. Todos los datos fueron obtenidos del expediente de cada uno de ellos.

Todo el procedimiento efectuado de: Revisión bibliográfica, presentación de casos y manejo del paciente en nuestro medio, finaliza en la protocolización del manejo del paciente desde que ingresa a la emergencia o a un servicio, los estudios que se les deberá efectuar, los procedimientos diagnósticos en orden de frecuencia el tratamiento en general y quirúrgico dependiendo la causa y localización anatómica del proceso.

Los casos que se presentan son dos que recibieron tratamiento en el hospital General San Juan de Dios, y que fueron intervenidos quirúrgicamente por cuadro de abdomen agudo. El diagnóstico de la enfermedad hecho macroscópicamente durante estas operaciones.

PRESENTACION DE CASOS:

CASO No. 1:

Datos Generales: Paciente de sexo femenino, de 53 años de edad, originaria y residente de esta capital, ocupación: oficios domésticos.

Motivo de Consulta: Dolor abdominal de 4 días de evolución.

Historia: La paciente consultó por dolor difuso que había iniciado 4 días antes de su consulta, y que se había intensificado en las últimas 24 horas, localizándose en hipocondrio derecho y flanco del mismo lado. Refería historia de náuseas, vómitos y anorexia de 24 horas de evolución.

No refirió ninguna antecedente de importancia.

Al examen físico se presentaba paciente en regulares condiciones generales, consciente, con S/V: F. R. 24 x¹, F. C. 98 x¹ P/A 100/6- T. O. 37°C. Presentaba signos francos de dolor abdominal difuso, más acentuado en flanco e hipocondrio derecho.

Sus estudios radiológicos revelaron únicamente un íleon paralítico segmentario y pulmones con problema de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Por su evidente cuadro de abdomen agudo se decidió ingresarla a sala de operaciones con impresiones clínicas de:

a) Abdomen Agudo:

1. Apendicitis Aguda

2. Colecistitis Aguda

Se le abordó con incisión mediana supra infraumbilical, encontrando:

- a) Hematoma Gigante del meso de íleon terminal
- b) Engrosamiento de la pared de íleon terminal
- c) Infiltración grasa de íleon terminal y colon ascendente.
- d) Cambios en vesícula biliar compatibles con Ca (?).

Procedimientos efectuados:

- a) Drenaje de hematoma del meso de íleon terminal y ciego, con ligadura de vasos sangrantes.
- b) Biopsia de ganglio mesentérico y biopsia intestinal.
- c) Sutura de epiplón mayor.
- d) Lavado peritoneal.

Cierre:

Por planos con puntos de contención.

Se pasó a servicio de intensivo con Impresión clínica post-operatoria:

- a) Enfermedad de Crohn (?)
- b) Ca de Vesícula biliar.

En su post-operatorio inmediato la paciente persistió con dolor abdominal, y sus condiciones generales desmejoraron levemente. Se decidió llevarla a sala de operaciones para reintervención resectiva en su 12avo día post-operatorio: Se le efectúa una resección intestinal con anastomosis término terminal, del segmento afectado únicamente y se le hizo lavado peritoneal.

Paciente fallece en su 3er. día post-operatorio

Hallazgos de Necropsia:

- a) Sutura intestinal intacta.
- b) Cambios intestinales compatibles con Enfermedad de Crohn.
- c) Hallazgos de sepsis.

Los informes de Anatomía Patológica corroboran diagnóstico de enfermedad de Crohn.

CASO No. 2: (VER FOTOGRAFIA No. 2)

Datos generales: Paciente femenino de 20 años de edad, soltera, O/r de esta capital.

Motivo de Consulta: Dolor abdominal de 5 días de evolución.

Historia: Paciente consultó por cuadro de dolor abdominal de inicio paulatino, localizado principalmente en hipocondrio derecho, tipo cólico, acompañado de náusea y vómitos. Refería historia de pérdida de peso de 2 años de evolución.

Al examen físico se encontró una masa en hipocondrio derecho, dolorosa, no móvil, de bordes indefinidos. Presentaba signos de peritonitis generalizada.

Ante su historia clínica y los hallazgos al examen físico se decide efectuarle Laparotomía exploradora con impresión clínica pre operatoria de: Colecistitis Aguda.

Hallazgos:

- a) Adherencias múltiples de vesícula a colon e íleon terminal.

- b) Inflamación e infiltración grasa de pared intestinal de íleon terminal.
- c) Engrosamiento de la pared de íleon terminal.
- d) Ganglios mesentéricos aumentados de tamaño.

Procedimiento efectuado:

- a) Liberación de adherencias.
- b) Biopsia de ganglio mesentérico.
- c) Lavado peritoneal.

Evolución: La paciente respondió satisfactoriamente al tratamiento médico con esteroides, evolucionando satisfactoriamente. El cuadro de abdomen agudo desapareció completamente, y toleró satisfactoriamente su dieta oral.

Ha tenido un reingreso a este hospital con síntomas de dolor abdominal, diarrea, que han cedido con tratamiento médico.

Anatomía patológica reporta biopsia de ganglio mesentérico como:

Inflamación Crónica.

Todos sus estudios radiológicos no han sido concluyentes, aunque sugieren una enfermedad de Crohn.

COMENTARIO:

En ambos casos los signos sugestivos de Enfermedad de Crohn fueron descubiertos trans-operatoriamente, y en ningún momento se sospechó el diagnóstico pre-operatoriamente.

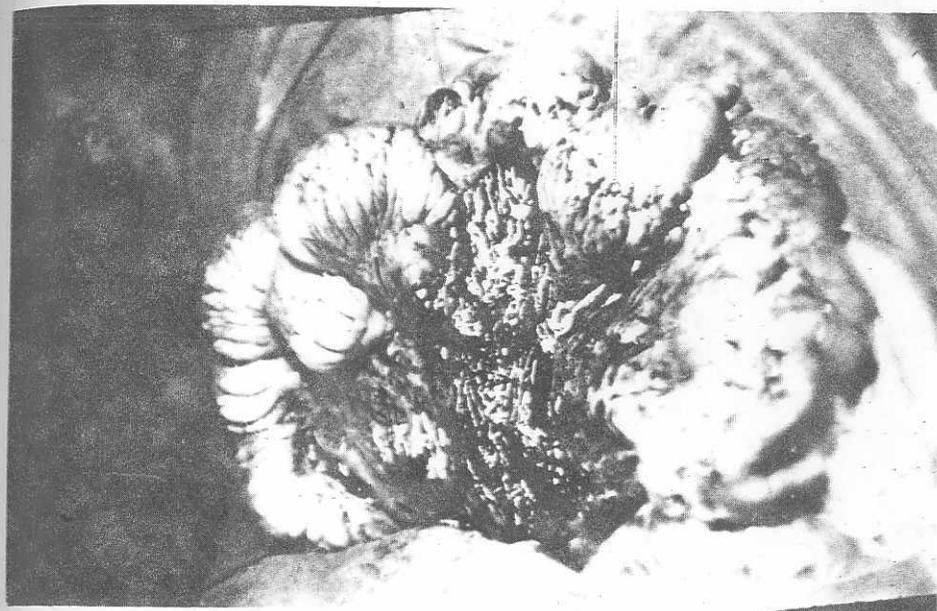
La indicación quirúrgica en ambos fue un abdomen agudo, siendo un hallazgo común e interesante el hematoma del meso, que se encuentra descrito como poco frecuente.

En el primer caso únicamente se efectuaron biopsias y drenaje del hematoma, con ligadura de los vasos sangrantes del meso. La evolución de la paciente fue mala en vista que sus condiciones generales desmejoraron paulatinamente. Se decidió intervenirla y efectuarle una resección del segmento afectado únicamente. Desafortunadamente por las condiciones sépticas en las cuales se encontraba la paciente, falleció a su tercer día post-operatorio. Debe insistirse que encontrando una paciente de la edad que se presenta con su estado general bastante deteriorado, después de una primera intervención quirúrgica, son factores que contribuyeron a que los cirujanos se decidieran por este tipo de cirugía, aunque siempre con malos resultados. A todo esto se aunaba el hecho patente de un hematoma bastante grande del meso (Ver Fotografía No. 1), lo cual imposibilitó una cirugía resectiva y de mejor pronóstico en la primera intervención. El tiempo en el cual se efectuó la segunda operación fué bastante aceptable si se toma en cuenta que se estaba tratando de mejorar las condiciones generales de la paciente en la unidad de Cuidados Intensivos. Sin embargo, ante una evidente desmejoría, se decidió efectuarle dicha cirugía.

El segundo caso se presenta menos severo, aunque con similar pronóstico a largo plazo. Esta paciente respondió bien al tratamiento médico, por lo que la cirugía no estuvo indicada después de su episodio agudo, y por lo cual se le intervino. El procedimiento efectuado fue únicamente liberación de bridas y biopsia de ganglio mesentérico. Esto facilitó, en opinión de los médicos tratantes, el éxito inicial que tuvo el tratamiento médico. La paciente ha tenido un reingreso al hos-

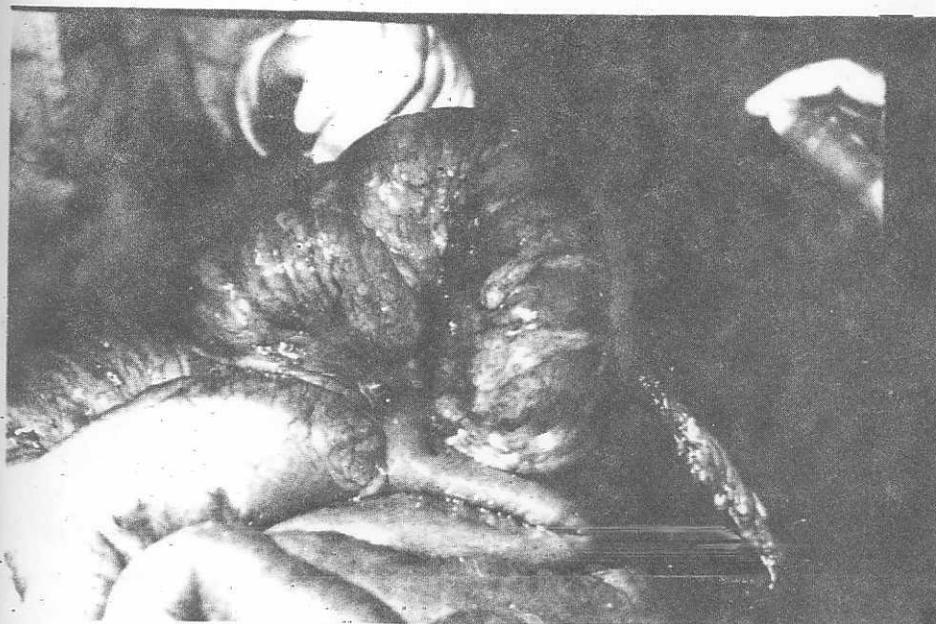
pital, con sintomatología de diarrea y dolor abdominal, a lo cual se administró tratamiento médico respondiendo adecuadamente.

Se refiere un tercer caso tratado en el Hospital General, del cual desafortunadamente no se logró conseguir mayor información, en vista que el expediente del mismo no se encontró. Sin embargo lo refieren como un caso también del sexo femenino y con las mismas características clínicas que el segundo caso presentado en este trabajo.



Caso No. 1

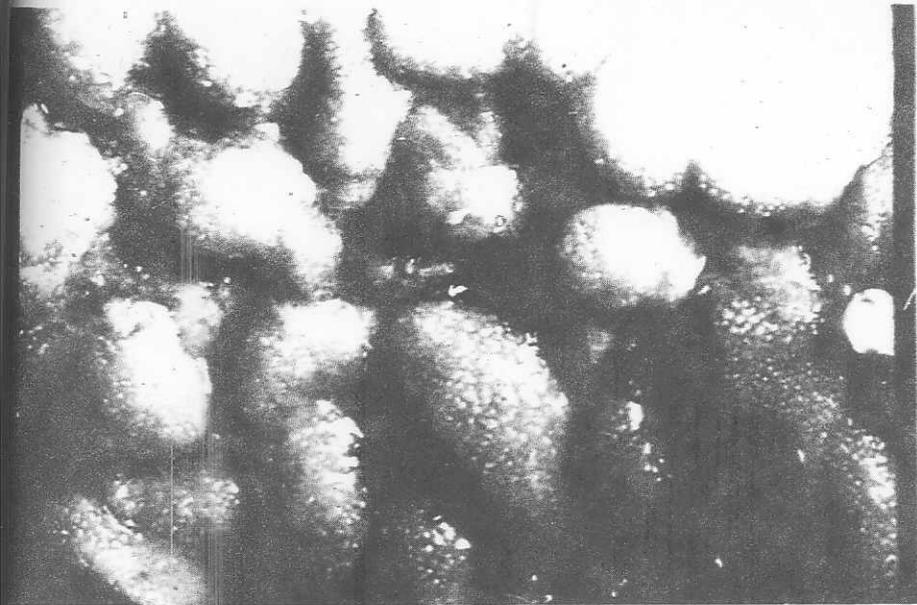
COLON E INTESTINO DELGADO TOMADO



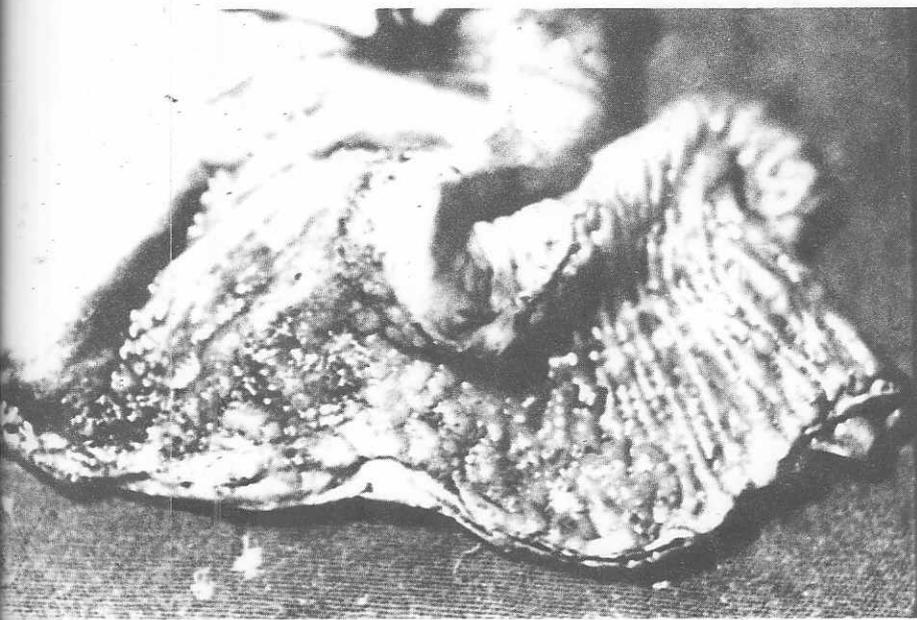
Caso No. 2

CONCLUSIONES:

1. La enfermedad de Crohn es rara en Guatemala.
2. La Enfermedad de Crohn debe sospecharse en todo paciente con abdomen agudo.
3. El tratamiento de la enfermedad es eminentemente médico.
4. Solamente el 40% de los pacientes que la presentan necesitan cirugía para tratar las complicaciones que se presenten.
5. El tratamiento quirúrgico aumenta la morbimortalidad.
6. El diagnóstico trans-operatorio debe hacer tomar actitudes bastante cautelosas ante los procedimientos quirúrgicos que se efectúen.
7. Después de hacer el diagnóstico, debe iniciarse tratamiento con esteroides e idealmente con Sulfasalazine.

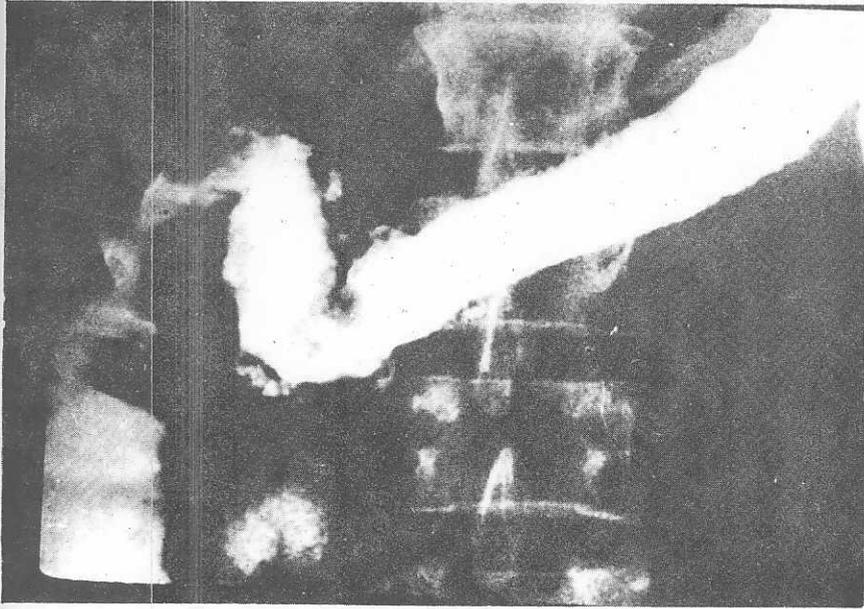


Fotografía No. 3
COBBLESTONE

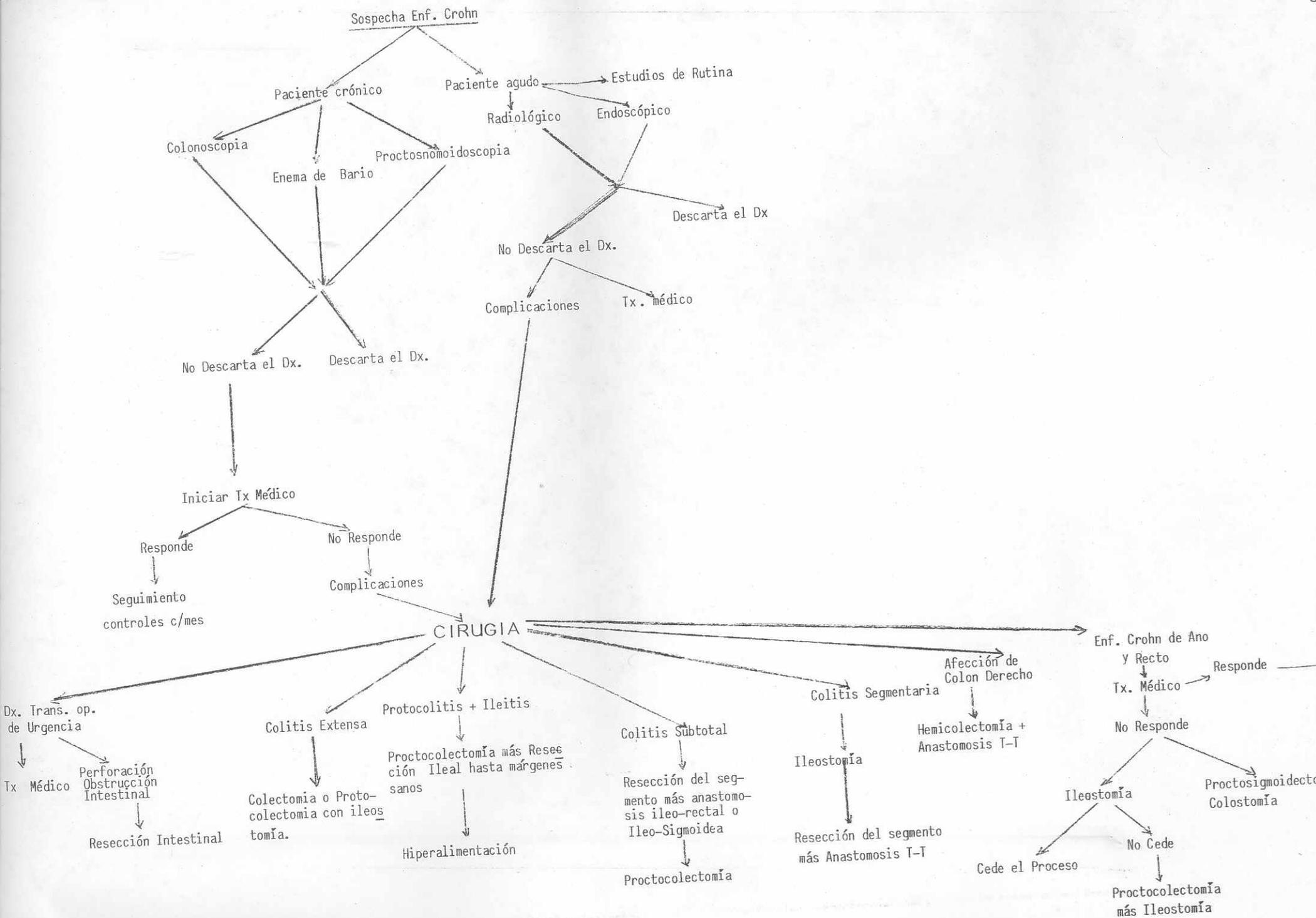


Fotografía No. 4
COBBLESTONE

Fotografía No. 5



SIGNO KANTOR



BIBLIOGRAFIA:

1. Beeken, W. L.: Evidence of virus infection as a cause of Crohn's disease. *Z. Gastroenterology*, 17: 101-104, 1979.
2. Cohen, Z., Jirsch, D., Archibald, S., et. al.: The production of granulomas in rabbit bowel. *Gastroenterology*, 7: 1152, 1980.
3. Simonowitz, D., Block, B. E., et. al.: Inflammatory tissue reaction in rabbit bowel injected with Crohn's homogenates. *The Amer. J. Surg.*, 138: 415-417, 1979.
4. Giuliano, A.: *Clínica y Terapéutica Quirúrgica*; 3a. ed. Buenos Aires, Argentina; El Ateneo, 1976. p. 1335 (p. 85-95).
5. Sabinston, D.C.: *Textbook of Surgery: The biological basis of Modern surgical practice*. 11th ed. Philadelphia, - USA; Saunders, 1977. 2465 p. (p. 1011-1023).
6. Schwartz, S., Shires, G.T., Spencer, F. C., et. al.: - *Principles of Surgery*. Third ed. MxGraw-Hill, 1979. p.
7. Phillips, R.J., Weston-Underwood, J., Brooke, B. N., et.al.: Immune electron microscopy of stool specimens from patients with Crohn's disease. *Letter. Lancet*, 1: 1213, 1977.
8. Whorwell, P. J., Beeden, W. L., and Phillips, C. A.: - Absence of reoviruslike agent in Crohn's tissue. *Letter. Lancet*, 2: 257, 1977.

9. Whorwell, P. J., Baldwin, R. C., and Wright, R.: Ferritin in Crohn's disease tissue; detection by electron microscopic. *Gut*, 17: 696-699, 1976.
10. Beeken, W. L., and Kanich, R. E.: Microbial flora of the upper small bowel in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 65: 390-397, 1973.
11. Drosar, B.S., and Shiner, M.: Studies on intestinal flora. II. Bacterial flora on the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. *Gut*, 10: 812-819, 1969.
12. Prizont, R., Hersh, T., and Flock, M. H.: Jejunal bacterial flora in chronic small bowel disease: I. Celiac Disease. II. Regional enteritis. *Amer. J. Surg.*, 23: 1602-1607, 1970.
13. Vince, A., Dyer, N. H., O'Grady, F. W., et. al.: Bacteriological studies in Crohn's disease. *J. Med. Microbiol.*, 5: 219-229, 1972.
14. Keighley, M.R.B., Arabi, Y., Dimack, F., et. al.: Influence of inflammatory bowel disease on intestinal microflora. *Gut*, 19: 1099-1104, 1978.
15. Parent, D., and Mitchell, P. D.: Bacterial variants: etiologic agent in Crohn's disease?. *Gastroenterology*, 71: 365-368, 1976.
16. Belsheim, M. R., Darwish, R., Watson, W. C., et. al.: Bacterial L-forms in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 78: 1139, 1980.
17. Graham, D. Y., Yoshimura, H.H., and Estes, M. K.: The role of cell wall defective bacteria in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 78: 1176, 1980.
18. Burnham, W. R., Stanford, J. C., and Lennard-Jones, J. E.: Evidence for mycobacterial etiology of Crohn's disease. *Gut*, 18: A 965, 1977.
19. Burnham, W. R., Lennard-Jones, J. E., Stanford, J. C., et. al.: Mycobacterial as a possible cause of inflammatory bowel disease. *Lancet*, 2: 693-696, 1978.
20. Peach, S., Lock, M. R., Katz, D., et. al.: Mucosal-associated bacterial flora of the intestine in patients with Crohn's disease and in a control group. *Gut*, 19: 1034-1042, 1978.
21. Felson, J., and Wolarsky, W.: Bacillary dysentery and chronic ulcerative colitis in world war II. *Science*, 105: 213, 1947.
22. Felson, J.: New clinical concepts of bacillary dysentery, its relationship to nonspecific ulcerative colitis, distal ileitis and nonspecific granuloma. *Amer. J. Dig.*, 3: 86-90, 1966.
23. Buchman, P., and Alexander-Williams, J.: Classification of perianal Crohn's disease. *Clinics in Gastroenterology*, 9: 323-330, 1980.
24. Cave, D. R., Mitchell, D. M., Kane, S. P., et. al.: Further evidence of a transmissible agent in Crohn's disease. *Lancet*, 2: 1120-1122, 1973.
25. Greenberg, H. B., Gebhard, R. G., McClain, C. J.,

et. al.: Antibodies to gastroenteritis viruses in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 76: 349-350, 1979.

26. Farmer, R. G.: Clinical features and natural history of inflammatory bowel disease. *The Med. Clin. N. Amer.*, 64: 1103-1115, 1980.
27. Smith, J. N., and Winship, D. H.: Complications and extraintestinal problems in inflammatory bowel disease. *The Med. Clin. N. Amer.* 64: 1161-1171, 1980.
28. Goldberg, H.I., Caruthers, S.B. Jr., Nelson, J.A., Et. al.: Radiographic findings of the National Cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology*, 77: 925, 1979.
29. Hellers, G.: Crohn's disease in Stockholm County, 1955 to 1974: A study of epidemiology. Results of surgical treatment and long term prognosis. *Scand. J. Gastroenterology*, 490: 1-84, 1979.
30. Mekhjian, H. S., Switz, D. M., Melynk, C. S., et. al.: Clinical features and Natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 77: 898-906, 1979.
31. Rankin, G. B., Watts, H. D., Melynk, C. S., et. al.: National Cooperative Crohn's Disease Study: Extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*, 77: 914-920, 1979.
32. Farmer, R. G., Hawk, W. A., and Turnbull, R. B.: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*, 68: 627-635, 1975.
33. Fazio, V. W.: Toxic megacolon in ulcerative colitis and

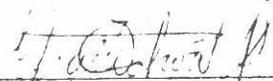
Crohn's colitis. *Clinics in Gastroenterology*, 9: 398-408, 1980.

34. Lennard-Jones, J. E., Ritchie, J. K., and Zohrab, W. L.: Proctocolitis and Crohn's disease of the colon. A comparison of the clinical course. *Gut*, 17: 477-482, 1976.
35. Farmer, R. G., Hawk, W. A., Turnbull, R. B.: Indications for Surgery in Crohn's disease: an analysis of 500 cases. *Gastroenterology*, 71: 245-250, 1976.
36. Pennington, L., Hamilton, S. R., Bayless, T. M., et. al.: Surgical management of Crohn's disease: Influence of disease of margin of resection. *Ann. Surg.*, 192: 311-318, 1979.
37. Yang, S. S., Gibson, P., McCanghey, R. S., et. al.: Primary Crohn's disease of the appendix: Report of 14 cases and review of literature. *Ann. Surg.*, 189: 334-339, 1979.
38. Zelas, P., and Jagelman, D. G.: Loop ileostomy in the management of Crohn's colitis in the debilitated patient. *Ann. Surg.*, 191: 164-168, 1980.
39. Fonkalsrud, E. W., Ament, M. E., Fleisher, E., et. al.: Surgical management of Crohn's disease in Children. *Amer. J. Surg.*, 138: 15-21, 1979.
40. Poticha, S. M.: The midline incision in patients with Crohn's disease. *Surg. Gynec. Obst.*, 146: 435-436, 1978.
41. O' Donoghe, D. P., and Dawson, A. M.: Crohn's disease

- in Childhood. *Arch. Dis. Child.*, 52: 627, 1977.
42. Gryboski, J. D., and Spiro, H. M.: Long-term prognosis in Crohn's disease in children. *Gastroenterology*, 74: 807, 1978.
 43. de Domball, F. T., Watts, M. B., Watkinson, G., et al.: Incidence and management of anorectal abscess, fistula, and fissure in ulcerative colitis. *Dis. colon and Rect.*, 9: 201-206, 1966.
 44. Tugwell, P., Southeutt, D., and Walmesley, P.: Free perforation of the colon in Crohn's disease. *British J. Clin. Proct.*, 26: 44-47, 1972.
 45. Jalan, K. N., Sircus, W., Card, W. I., et al.: An experience of ulcerative colitis on Crohn's disease: I. Toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology*, 57: 68-82, 1969.
 46. Goldberg, H.: The barium enema and toxic megacolon: - cause-effect relationship?. *Gastroenterology*, 68: 617, 1975.
 47. Hoffman, J. P., Taft, D. A., Wheelis, R. F., et al.: Adenocarcinoma in regional enteritis of the small intestine. *Arch. Surg.*, 112: 606-611, 1977.
 48. Butt, J. H., Lennard-Jones, J. E., and Ritchie, J. K.: A practical approach to the risk of cancer in inflammatory bowel disease: Reassurance, watch, or act?. *Med. Clin. N. Amer.*, 64: 1203-1220, 1980.
 49. Korelitz, B. I., and Coles, R. S.: Uveitis (iritis) associated with ulcerative colitis and granulomatous colitis. *Gastroenterology*, 52: 78-82, 1967.
 50. Perret, A., Higgins, G., Johnson, H., et al.: The liver in Crohn's disease. *Quent. J. Med.*, 40: 187-209, 1971.
 51. Kyle, J., and Murray, C. M.: Ileovesical fistula in Crohn's disease. *Surgery*, 66: 497-501, 1969.
 52. Kirsner, J. B.: Problems in the differentiation of ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon: The need for repeated diagnostic evaluations. *Gastroenterology*, 68: 187, 1975.
 53. Dodds, W. J., and Goldberg, H. I.: Roentgen examination of the small bowel using intraluminal contrast media. *Amer. J. Dig. Dis.*, 23: 550, 1978.
 54. Chambers, T. J., and Morson, B. C.: The granuloma in Crohn's disease. *Gut*, 20: 269, 1979.
 55. Summers, R. W., Switz, D. M., Cessios, J. T., et al.: National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of Drugs treatment. *Gastroenterology*, 77: 847-869, 1979.
 56. Swarbrick, E. T., and O' Donoghue, D. P.: Levamisole in Crohn's disease (letter). *Lancet*, 1: 392, 1980.
 57. Singleton, J. W., Summers, R. W., Kern, F. Jr., et al.: A trial Sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 77: 887-897, 1979.
 58. Driscoll, R. H., Rosenberg, I. H.: Total Parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Med. Clin. N. Amer.*, 62: 185-201, 1978.

59. Reilly, J., Ryan, J. A., Strole, W., et. al.: Hiperalimentación in inflamatory bowel disease. Amer. J. Surg., 131: 192-200, 1976.
60. Wenkert, A., Kristensen, M., Eklund, A. E., et al.: The long-term prophylactic effect of Salazosulphapyridine (Salasopirin) in primarily resected patients with Crohn's disease. Scand. J. Gastroenterology, 13: 161-167, 1978.
61. O' Donoghue, D. P., Dawson, A.M., Powell-Tuck, J., et. al.: Double blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment of Crohn's disease. Lancet, 2: 955-957, 1978.
62. Singleton, J. W., Law, D. H., Kelley, M. L., et. al.: National Cooperative Crohn's Disease Study: Adverse reactions to study drugs. Gastroenterology, 77: 870-882, 1979.
63. Present, D. H., Korelitz, B. I. Wisch, N., et. al.: Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: A long-term randomized double-blind study, New Engl. J. Med., 302: 981-987, 1980.

Dr. 
 Juan Carlos Galindo.

Dr. 
 Asesor.
 Dr. Efraín Ochoa Cifuentes.

Dr. 
 Revisor.
 Dr. Eimer Grijalva B.

Dr. 
 Director de Fase III
 Dr. Carlos Waldheim.

Dr. 
 Secretario
 Dr. Jaime Gómez

Vo. Bo.

Dr. 
 Decano.
 Dr. Carlos Waldheim.