

**nº 9**

Enero 2016



**EIGA**

# **INFLAMATORIA**

“REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA”

[www.eiga.es](http://www.eiga.es)



## COMITÉ EDITORIAL

Manuel Barreiro de Acosta  
Daniel Carpio López  
Javier Castro Alvariño  
Ana Echarri Piudo  
Alberto Fernández Villaverde

## JUNTA DIRECTIVA

**Presidente:** Javier Castro Alvariño  
**Vicepresidente:** Aurelio Lorenzo González  
**Secretario:** Santos Pereira Bueno  
**Tesorero:** Daniel Carpio López  
**1ª Vocal:** Ana Echarri Piudo  
**2ª Vocal:** Manuel Barreiro de Acosta  
**3er Vocal:** Alberto Fernández Villaverde

## ÍNDICE

- LA EDITORIAL ..... 1
- REVISIÓN  
Calprotectina fecal..... 2
- TEMA DE DEBATE: ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN  
Estenosis en la enfermedad de crohn: tratamiento médico ..... 8  
Estenosis en la enfermedad de crohn: tratamiento endoscópico ..... 13  
Estenosis en la enfermedad de crohn: tratamiento quirúrgico..... 18  
Discusión: la clave es la elección del paciente ..... 24
- AGENDA ..... 33

**SECRETARÍA TÉCNICA:**  
Océano Azul Comunicación  
Menéndez Pelayo, 4-6 - 2º B, 15005 La Coruña  
Teléfono: 981 90 90 12  
congresos@oceano-azul.es - www.oceano-azul.es

En la gestión de recursos humanos es clásica la diferencia entre un grupo y un equipo. Un grupo no es sino la suma de los individuos que lo conforman; un equipo es algo más, es la incorporación de fenómenos de sinergia, de un espíritu de trabajo y del planteamiento de objetivos y metas colectivas que infunde un entusiasmo arrollador al colectivo para impulsarlo en una dirección común. Pasar de un grupo a un equipo requiere una construcción laboriosa basada en elementos individuales a veces irrepetibles, con liderazgo y capacidad de trabajo que permitan a todos remar juntos en la dirección del objetivo común. Y también un componente de suerte no desdeñable, aunque “la suerte solo favorece a las mentes preparadas”, como dijo Louis Pasteur. Y en la preparación profesional, EIGA es un equipo digno de ejemplo.

Eso es EIGA, un ejemplo colectivo de excelencia en los tres aspectos del ejercicio de la Medicina: lo asistencial, lo docente y lo investigador. La suma de la alta cualificación profesional de sus integrantes crea evidentes sinergias en estos tres ámbitos. Es conocida la alta eficiencia en el empleo de recursos asistenciales para la atención de la enfermedad inflamatoria intestinal, con unidades de atención monográfica del Servicio Galego de Saúde ejemplares en sus logros. También provoca sana envidia el entusiasmo docente en la exposición de resultados y en la formación continuada de los integrantes de EIGA, en el ámbito discente y, por supuesto y sobre todo, en el ámbito docente. Y es un ejemplo a seguir la proyección de la investigación, que despliega su actividad en forma de comunicaciones y ponencias a nivel nacional e internacional de forma persistente y continuada en el tiempo, y en diferentes y muy diversas líneas de trabajo epidemiológicas, clínicas y básicas. Además, EIGA ha sabido adaptarse a las nuevas realidades de gestión del siglo XXI, demostrando un claro sentido de pertenencia, compartiendo liderazgo y responsabilidad, convirtiendo en un gran activo recursos humanos diversos y complementarios para la consecución de una meta: el funcionamiento óptimo de una plataforma de expresión de los médicos gallegos con especial dedicación a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Unido a todo lo anterior, las cualidades humanas de EIGA destilan un entusiasmo por el trabajo y un compañerismo, dedicación y altruismo en los logros conseguidos a todos los niveles del que acaba beneficiándose cualquier compañero del Sistema Nacional de Salud, y finalmente, el núcleo de toda nuestra actividad, el usuario/paciente. No debemos olvidar que es el paciente el beneficiario final de todos los logros en el campo de la Medicina, y especialmente en este campo complejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. EIGA también ha demostrado su capacidad generosa de exportar a otros grupos su “saber hacer” y son fuente de benchmarking para todos los que conocemos su trabajo.

Teniendo en cuenta que EIGA se constituye como asociación en junio de 2006, haber conseguido tanto en tan poco tiempo, constituirse en sociedad científica de referencia en unos pocos años, es un logro añadido fiel reflejo de todo el trabajo de comunicaciones, artículos y libros desarrollado desde la base y proyectado a asociaciones de mayor calado como GETECCU y ECCO.

Hace muchos años que conozco a mis compañeros gallegos de la enfermedad inflamatoria intestinal, y a medida que ha pasado el tiempo no hago sino ratificar la satisfacción de conocerles y compartir con ellos tiempo y entusiasmo por lo que hacemos. Después de todo lo dicho, puedo decir humildemente, pero con sano orgullo, que EIGA inspira mi forma de ejercer la Medicina; que yo también soy EIGA.

## **Dr. Daniel Ceballos**

Jefe del Servicio de Aparato Digestivo / Vocal de la Junta Técnico Asistencial.  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.  
Representante de Canarias en el Comité Institucional del Plan Nacional del VHC.

## CALPROTECTINA FECAL

### Rocio Ferreiro Iglesias

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

### Alberto Fernández Villaverde

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital POVISA Vigo

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso de naturaleza crónica, en el que existe una expresión mantenida y autoperpetuada de una síntesis anormal de mediadores de la inflamación.

Para mejorar el pronóstico de los pacientes se intenta realizar una monitorización frecuente, con el objeto de valorar la gravedad de la enfermedad, la eficacia de los tratamientos y el riesgo de potenciales complicaciones. Actualmente, el método de referencia para valorar la curación mucosa es la colonoscopia. Sin embargo, es inviable realizar endoscopias muy frecuentes a todos los pacientes con EII porque es un procedimiento invasivo, costoso y sujeto a complicaciones. Por otro lado, especialmente en el caso de la enfermedad de Crohn (EC) no existe una buena correlación entre los síntomas del paciente y los hallazgos endoscópicos. La realización de pruebas radiológicas repetitivas también es inviable por el riesgo de radiación acumulada o el elevado coste. En los pacientes con colitis ulcerosa (CU) esta correlación es algo mejor, aunque lejos de ser completamente eficaz.

Las determinaciones analíticas utilizadas habitualmente como biomarcadores -principalmente proteína C reactiva (PCR)- presentan baja sensibilidad y especificidad, y su correlación con la actividad endoscópica es limitada.

Es necesario así disponer de test sencillos, no invasivos, rápidos y baratos que permitan

monitorizar de manera repetida.

La mucosa intestinal inflamada contiene gran cantidad de neutrófilos, por lo que la determinación de marcadores de inflamación relacionada con los neutrófilos fecales es una buena alternativa para determinar la actividad de la enfermedad. La calprotectina fecal (CF) constituye el 60% de la proteína citosólica de los granulocitos; sus niveles en heces son proporcionales a la migración de los leucocitos a la mucosa intestinal y es mucho más específica que los marcadores sistémicos de inflamación.

### 1. Diagnóstico diferencial con el síndrome de intestino irritable

La CF ha demostrado ser útil para discriminar EII de trastornos funcionales digestivos, con sensibilidad y especificidad mayores del 95 y 90% respectivamente, claramente superior a otros biomarcadores utilizados.<sup>1-4</sup>. Un metanálisis que incluye 13 estudios prospectivos demostró una sensibilidad global del 93% y una especificidad del 96% para diferenciar EII de trastorno funcional (5), con una reducción del 67% en el número de colonoscopias realizadas. Un estudio sueco demostró que en este escenario la demanda de colonoscopias se redujo entre el 50-67%, dependiendo el nivel de corte de CF analizado (6). Un reciente metanálisis que evaluó la utilidad como factor de exclusión de EII frente al síndrome de intestino irritable (SII) de PCR, VSG, CF y lactoferrina fecal observó que los pacientes con PCR < 0,5 o CF < 40 tienen una probabilidad  $\leq$  1% de tener EII. La VSG y la lactoferrina fecal, de forma aislada, no tienen utilidad clínica para excluir EII (7).

Por otra parte, existen también una serie de causas que pueden condicionar la aparición de falsos positivos, con elevación de CF, aunque generalmente con niveles muy inferiores: AINES, infecciones, cáncer colo-rectal, linfoma intestinal, pólipos de colon,

enfermedad celíaca, colitis microscópica, enfermedad diverticular o alergias alimentarias<sup>8</sup>.

## 2. Predictor de actividad

Numerosos estudios han demostrado una relación muy estrecha entre los niveles de CF y la presencia y el grado de actividad endoscópica, con niveles de sensibilidad y especificidad superiores al 90 y 95%<sup>9-15</sup>, tanto para EC como para CU, y superiores a otros biomarcadores.

## 3. Predictor de respuesta al tratamiento

Se ha demostrado que en pacientes con EII y niveles elevados de CF al diagnóstico, la total normalización de éstos después de un tratamiento convencional (esteroides) predice una respuesta completa en el 100% de los pacientes<sup>16</sup>; sin embargo, la persistencia de CF elevada no implica que no exista respuesta, y sólo predice respuesta incompleta en el 30%. Además, la reducción de CF tras el tratamiento, también se correlaciona de manera directa con los índices endoscópicos de la enfermedad<sup>17-18</sup>.

Recientemente se demostró que en pacientes con CU a tratamiento con mesalazina y en remisión clínica a pesar de CF elevada, la intensificación de mesalazina permitía obtener disminuciones significativas de CF, existiendo una relación dosis-respuesta.<sup>19</sup>

La utilidad de la CF también ha sido demostrada en pacientes tratados con biológicos. Sipponen et al demostraron que en pacientes con EC bajo tratamiento con antiTNF, los niveles de CF se normalizan completamente en todos aquellos que alcanzaron la remisión endoscópica, tanto durante la inducción como durante el mantenimiento a 6 meses<sup>12, 20</sup>. Estos mismos resultados han sido demostrados en otros estudios de diseño similar<sup>21-23</sup> tanto para EC, CU y población pediátrica<sup>24</sup> siendo el valor de la CF superior a cualquiera de los índices clínicos utilizados.

## 4. Predictor de recidiva de pacientes en remisión

Numerosos estudios tanto para EC como para CU señalan la CF como un marcador capaz de predecir un brote de EII<sup>25-32</sup>. Seis de los estudios prospectivos fueron incluidos en un metaanálisis<sup>32</sup>, con un total de 672 pacientes. La sensibilidad y especificidad global para predecir un brote fue del 78 y 73%, respectivamente, siendo ligeramente superior para los pacientes con CU con respecto a la EC.

Incluso los niveles de CF a los 3 meses del diagnóstico de CU son predictivos de la evolución a largo plazo (12 y 36 meses) y permiten diferenciar aquellas enfermedades leves de aquellas con presencia de brotes<sup>33</sup>. También dentro del estudio STORI<sup>34</sup> que trata de identificar aquellos factores que permiten predecir una buena evolución tras la retirada de medicación antiTNF, niveles elevados de CF se han relacionado como de alto riesgo de recidiva.

Dos determinaciones seriadas de CF en pacientes con CU en remisión aumentan su capacidad predictora de recidiva; probablemente esto suceda también en pacientes con EC pero no existen estudios prospectivos que lo hayan evaluado. De Vos demostró que dos determinaciones consecutivas de CF > 300 tienen un valor predictivo de recurrencia del 61.5% y sobre todo descartan la existencia de curación profunda en el 100% de los casos<sup>35</sup>.

## 5. Predictor de curación mucosa

De manera global, CF se correlaciona muy bien con el grado de actividad endoscópica<sup>2</sup> e incluso histológica, tanto en pacientes con EC<sup>2,9,12,15</sup> como CU<sup>1,11</sup>, con niveles de sensibilidad y especificidad superiores al 85%.

Comparando varios test de medición de CF se obtiene elevada sensibilidad (73%) y especificidad (90%) para la determinación de curación mucosa, y siempre superior a la actividad clínica, cifras de plaquetas, leucocitos o PCR<sup>36</sup>. La elevada sensibilidad y especificidad de este método para identificar enfermedad activa, basada en la presencia de lesiones endoscópicas, hace otra de sus utilidades potenciales la correlación con la curación mucosa tras un tratamiento médico<sup>37</sup>.

Recientemente se ha observado su utilidad para evitar realizar colonoscopias de cribado de displasia/cáncer de colon en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución con colonoscopia inefectiva por inflamación subclínica subyacente<sup>38</sup>.

## 6. Diagnóstico de la recurrencia postquirúrgica

Existe poca evidencia con el uso de biomarcadores fecales en esta situación tan específica. Orlando et al<sup>39</sup> evaluaron el papel de la CF como marcador de recurrencia a un año en un estudio prospectivo sobre 50 pacientes con EC intervenidos y comparando con colonoscopia; niveles de CF >200 tenían un valor predictivo de recurrencia del 75% y eran una buena indicación para realizar una colonoscopia (aumentando el corte a 250 era >85%). Otro estudio prospectivo con un número más modesto de pacientes<sup>40</sup> identificó CF como el marcador más específico de recurrencia comparando con PCR o plaquetas y que la elevación (en pacientes asintomáticos) incluso a los 2 meses tras la intervención era un marcador de recurrencia y podría ser indicación de intensificación de tratamiento con inmunosupresores.

Recientemente se ha publicado un sub-análisis del estudio POCER donde se incluyeron un total de 135 pacientes con EC intervenidos, observando que un punto de corte de 100 presentaba una sensibilidad del 89% y un valor predictivo negativo del 91%. Resultados que confirman la superioridad como predictor de recurrencia de la CF frente a la PCR o el CDAI y que sugieren que la determinación de CF podría evitar la realización de colonoscopias en pacientes con niveles por debajo de 100<sup>41</sup>.

## 7. Predictor de colectomía

Existe poca evidencia de la utilidad de la CF en esta indicación concreta. En un estudio en 90 pacientes con un brote de CU grave<sup>42</sup>, aquellos que requirieron colectomía presentaban niveles más elevados; el 87% de los pacientes con CF >1922 se colectomizó en los siguientes 13 meses.

## 8. Otros escenarios

En ocasiones es difícil poder diferenciar EC de CU; dos estudios diseñados a tal efecto, no encontraron diferencias en los niveles de CF<sup>43-44</sup> en pacientes con EC y CU activa. La localización de la EC basada en niveles de CF no es útil, aunque sí se sabe que a afectación más proximal los niveles pueden ser más reducidos.

Existen dos estudios sobre pouchitis<sup>45-46</sup> que agrupan un total de 51 pacientes, donde se correlacionan los niveles de CF con PDAI y con la actividad endoscópica (sensibilidad 90%, especificidad 76.5%). No obstante, debido al escaso número de pacientes incluidos, se necesitan más datos para conocer el papel real de la CF en el diagnóstico de la pouchitis y poder sustituir completamente a la endoscopia.

Se ha evaluado también el papel de la CF en la colitis microscópica, con bajos niveles de sensibilidad, especificidad y reducidos valores predictivos<sup>47-48</sup>.

## 9. Puntos de corte

El punto de corte del test todavía no está definido; la mayoría de los estudios se han realizado con puntos de corte y sistemas de medición distintos (cualitativos, semicuantitativos o cuantitativos puros). Probablemente, para una más adecuada interpretación y rentabilidad diagnóstica, sean necesarios puntos de corte distintos en escenarios distintos.

Así, un ejemplo de interpretación de resultados según diferentes puntos de corte es el de la Tabla 1<sup>49</sup>.



Tabla 1. Interpretación propuesta de los niveles de calprotectina

Punto de corte de calprotectina fecal				
Pacientes con sospecha de Síndrome de Intestino Irritable				
Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Exclusión EII. Sugiere EII, repetir en 8 semanas.
Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Sugiere EII, repetir en 4 semanas.
Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Diagnóstico de EII. Longitudinal EII.
Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Diagnóstico de EII, pero descartar coloproctocolitis. Tratamiento empírico.
Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Sugiere EII, considerar colonoscopia.
Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Sugiere EII, considerar colonoscopia.
Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Sugiere EII, considerar colonoscopia.
Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Exclusión EII.

En el contexto del papel de la CF como marcador de actividad y la interpretación de sus resultados es especialmente importante el trabajo el grupo de Leuven<sup>50</sup> (Tabla 2).

Niveles de calprotectina	Interpretación
< 50 µg/g	Enfermedad verdaderamente inactiva
50-250 µg/g	Inconcluyente
> 250 µg/g	Actividad clínicamente significativa

Es así clave el concepto de “curvas de calprotectina”, de manera que, en algunos pacientes, el disponer de varias mediciones a lo largo del tiempo permitirá interpretar los resultados de manera más fiable, y es el perfil de resultados (más que una medición aislada) la mejor manera de optimizar esta técnica.

### Conclusiones

Es necesario disponer de marcadores no invasivos de actividad endoscópica en la EII para monitorizar la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

La determinación de calprotectina fecal ha demostrado tener utilidad en distintos escenarios en la EII. Así La CF puede ser útil como marcador diagnóstico en pacientes que debuten con EII, pero no diferencia entre EC y CU. Es un marcador sensible y específico de inflamación mucosa y mejor predictor de actividad que los índices clínicos clásicos.

En respuesta al tratamiento, la CF tiene un valor predictivo negativo cercano al 100%, por lo que la normalización de la CF evitaría la realización de pruebas invasivas. Niveles normales de calprotectina parecen asociarse con mayor probabilidad de curación mucosa. Supone un ahorro en técnicas invasivas como colonoscopia, y un ahorro en fármacos, permitiendo su optimización. Debe realizarse de manera rápida para ayudar a tomar decisiones.

El punto de corte del test todavía no está claramente definido; probablemente sean necesarios puntos de corte distintos en escenarios distintos.

### Referencias

- Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:32–9.
- Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803–13.
- Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, et al. Fecal calprotectine levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2831–2837
- Malgras B, Pautrat K, Dray X, et al. Multidisciplinary management of gastrointestinal fibrotic stenosis in Crohn’s disease. *Dig Dis Sci*. 2015; 60: 1152-1168.
- Latella G, Sferra R, Specia S, et al. Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17: 1283-1304.
- Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin.

4. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002;123(2):450–60
5. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341.
6. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012;45:552-555
7. Menees S, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Faecal Calprotectin, and Faecal Lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110:444-54.
8. Abraham B, Kane S. Faecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41:483-495
9. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(11):1218–24
10. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes* 2009;29:2:221.
11. Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, et al. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14(1):53–7.
12. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, et al. Faecal calprotectin lactoferrin and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392–8.
13. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851-1858
14. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1221-1229
15. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Faecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CPR, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162-169
16. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, et al. Faecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(36):5584–9.
17. Masoodi I, Kochhar R, Dutta U, et al. Faecal lactoferrin, myeloperoxidase and serum C-reactive are effective biomarkers in the assessment of disease activity and severity in patients with idiopathic ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(11): 1768–74.
18. Theede K, Kistza-Kanowitz M, Mert Nielsen A, et al. The correlation between fecal calprotectin, simple clinical colitis index and biochemical markers in ulcerative colitis during high-dose steroid treatment. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:418-423.
19. Osterman MT, Aberra FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces fecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12: 1887-U1369.
20. Sipponen T, Björkstén CG, Farkkila M, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:325-331.
21. Palmon R, Brown S, Ullman TA, et al. Calprotectin and lactoferrin decrease with maintenance infliximab administration [abstract]. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl S2):A-212
22. Molander P, Björkstén G, Mustone H, et al. Faecal calprotectin concentration predicts outcome in Inflammatory Bowel Disease after induction therapy with TNF $\alpha$  blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2013;18:2011-2017.
23. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012;6:557-562.
24. Hamalainen A, Sipponen T, Kohlo KL. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. *World J Gastroenterol* 2011;17:5166-5171.
25. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15–22.
26. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:364–8.
27. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, et al. Faecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:669–73.
28. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(8): 1190–8.
29. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, et al. Can calprotectin predict relapse risk in Inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2007–2014.
30. García-Sánchez V, Iglesias-Florez E, Gonzalez R, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and



- ulcerative colitis?. *J Crohns Colitis* 2010;4:144-152.
31. Ferreira-Iglesias R, Barreiro de Acosta M, Otero M, et al. Fecal calprotectin as predictor or relapse in patients with inflammatory bowel disease under maintenance infliximab therapy. *J Clin Gastroenterol* 2015 (Epub ahead of print).
32. Mao R, Xiao Y, Gao X, et al. Fecal Calprotectin in Predicting Relapse of Inflammatory Bowel Diseases: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1894–1899.
33. Laharie D, Mesli S, El Hajbi F, et al. Prediction con Crohn's disease relapse with faecal calprotectin in infliximab responders: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:462-469.
34. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.
35. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2111-2117.
- 36  
Lobaton T, Rodriguez-Morante F, Lopez A, et al. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1034-1042.
37. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;1817-1826.
38. Mooiweer E, Fidder HH, Sieserma PD, et al. Fecal calprotectin testing can identify ineffective colorectal cancer surveillance procedures in patients with longstanding colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20: 1079-84.
39. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic postsurgical recurrence in asymptomatic Crohn's Disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:17–22.
40. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009;96(6):663–74.
41. Wright E, Kamm M, Peter de Cruz, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938-47.
42. Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:673–8.
43. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(5):756 –9.
44. Dai J, Liu WZ, Zhao YP, et al. Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(12):1440–4.
45. Thomas P, Rihani H, Røseth A, et al. Assessment of ileal pouch inflammation by single stool calprotectin assay. *Dis Colon Rectum* 2000;43:214–20.
46. Johnson MW, Maestranzi S, Duffy AM, et al. Fecal calprotectin: a noninvasive diagnostic tool and marker of severity in pouchitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:174–9.
47. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506–13.
48. Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2831–7.
49. Rogler G, Aldeguer X, Kruis W, et al. Concept for a rapid onset point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: expert clinical opinion. *J Crohns Colitis* 2013;7:670-677.
50. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218-24.

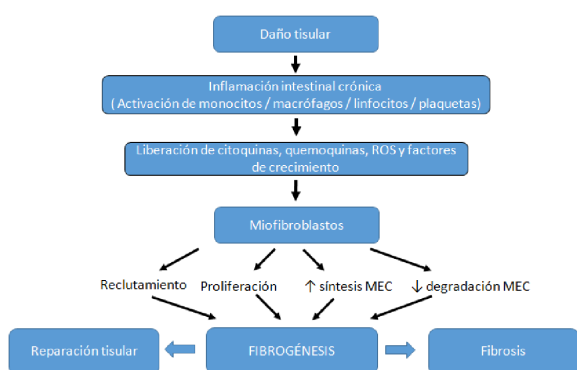
## ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: TRATAMIENTO MÉDICO

**Pablo Vega Villaamil, Santiago Soto Iglesias, Miguel Pato Rodríguez**

Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno crónico de etiología desconocida caracterizado por inflamación transmural de la pared intestinal que puede afectar a cualquier segmento del tracto gastrointestinal. En la actualidad, se considera que la EC presenta un comportamiento dinámico con un acúmulo progresivo de daño estructural y funcional<sup>1</sup>. Así, aunque la mayor parte de los pacientes presentan un fenotipo inflamatorio al diagnóstico, hasta un 5% ya presentan un fenotipo estenosante y a los 10 años de evolución, un tercio de los pacientes desarrollan estenosis<sup>2-5</sup>. Las estenosis, de acuerdo con la clasificación de Viena, se definen como un estrechamiento constante de la luz (radiológica, endoscópica o quirúrgica) con dilatación preestenótica o signos obstructivos, sin enfermedad penetrante, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad<sup>2</sup>. Su aparición es el resultado de la respuesta cicatricial a la inflamación transmural crónica de la pared intestinal lo que conlleva remodelamiento tisular, hipertrofia del músculo liso, hiperplasia y fibrosis (**Figura 1**)<sup>3,5</sup>.



ROS, especies reactivas al oxígeno; MEC, matriz extracelular

\*Figura 1: Secuencia de eventos desde que se produce daño tisular al desarrollo de fibrosis. (Adaptado de Latella G et al.)<sup>4</sup>

Clínicamente pueden presentarse de forma insidiosa, silente o sintomática cuando el paciente presenta dolor abdominal tipo cólico, distensión o hinchazón postprandial u obstrucción intestinal franca<sup>3</sup>. El comportamiento estenosante es una de las causas de que hasta un 80% de los pacientes con EC precisen de al menos una resección quirúrgica dentro de los 10 primeros años tras el diagnóstico. La cirugía, además no es curativa. Aproximadamente un 70% de los pacientes sometidos a una resección presentarán recurrencia endoscópica durante el primer año y un 40% de ellos precisarán de una nueva intervención en los 4 años siguientes. Resecciones intestinales extensas o repetidas conllevan un deterioro progresivo de la función intestinal y en último caso, el desarrollo de un síndrome de intestino corto<sup>2-5</sup>.

Con el propósito de preservar al máximo la función intestinal y evitar resecciones intestinales repetidas, la EC con comportamiento fibroestenósante debe ser abordada desde una óptica multidisciplinar. Los tres pilares terapéuticos fundamentales para un correcto manejo de esta patología son el tratamiento médico, el tratamiento endoscópico y el tratamiento quirúrgico<sup>6</sup>.

### TRATAMIENTO MÉDICO

Tradicionalmente, el tratamiento médico de la EC estenosante se basaba en la utilización de esteroides endovenosos, junto con reposo intestinal y soporte nutricional para intentar evitar la cirugía. En la actualidad el manejo de la EC ha evolucionado enormemente desde la introducción de los inmunosupresores (tiopurinas y metotrexate) y los fármacos biológicos en el arsenal terapéutico. Estos fármacos, especialmente los fármacos biológicos, han demostrado ser muy eficaces en la inducción y mantenimiento de la remisión libre de esteroides en el fenotipo inflamatorio<sup>1</sup>. Sin embargo, estudios recientes observacionales muestran que tanto el desarrollo de estenosis como la necesidad de cirugía no han disminuido notablemente a pesar del creciente uso de azatioprina y fármacos biológicos<sup>7-8</sup>.

Por otro lado, el uso de estos fármacos en la EC estenosante es controvertido y disponemos de poca evidencia tanto a favor como en contra. Estudios iniciales, de carácter retrospectivo, plantearon que el tratamiento con infliximab (IFX) podía provocar

la aparición de estenosis o empeorar las ya existentes. Se pensaba que debido a su potente efecto anti-inflamatorio se provocaba un proceso de cicatrización acelerado<sup>9-10</sup>. Esto supuso que los estudios randomizados de los principales fármacos biológicos excluyeran a los pacientes con estenosis conocidas y algunos expertos considerarán el comportamiento estenosante como una contraindicación para su uso<sup>2,11</sup>. Posteriormente, un estudio que analizaba conjuntamente los pacientes incluidos en el registro TREAT y el estudio ACCENT<sup>1</sup> mostró que aunque en el análisis univariante parecía que Infliximab sí podía estar relacionada con el desarrollo de estenosis, al realizar el análisis multivariante únicamente la severidad y duración de la enfermedad, la localización ileal y el uso de esteroides se asociaron a la aparición de estenosis y desarrollo de obstrucción<sup>12</sup>.

El proceso de fibrogénesis se desencadena por una agresión inflamatoria de carácter crónico pero ambos mecanismos, inflamación y fibrosis, se hallan íntimamente entrelazados coexistiendo en diferentes grados en las estenosis intestinales<sup>3</sup>. Por ello, un abordaje diagnóstico adecuado de las características de la estenosis es fundamental para optimizar el tratamiento médico.

A continuación revisamos la evidencia existente a favor y en contra del tratamiento médico en la EC estenosante así como posibles estrategias futuras.

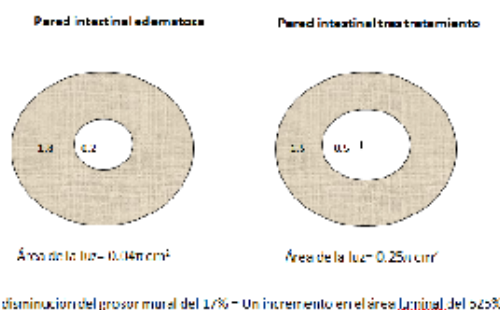
### A favor del tratamiento

A falta de estudios randomizados que evalúen la eficacia del tratamiento médico en la EC estenosante, disponemos de series de casos publicadas, la mayoría de ellas retrospectivas. En la **tabla 1** se exponen los estudios que han evaluado la eficacia del tratamiento médico con resultados positivos<sup>13-18</sup>.

Estudio	Año	Diseño	N	Imagen	Medicación	Seguimiento	Localización	Resultados
Holtman et al <sup>3</sup>	2003	R	21	RMN	IFX	18 m	Ileal, cecal	IFX efectivo en estenosis inflamatorias (respuesta en 9/11)
Pallotta et al <sup>4</sup>	2003	P	16	ECoc	IFX	31 m	Ileal, tracto digestivo alto	IFX efectivo con no progresión ulcerosa y regresión en 50% tras inducción y mantenimiento
Pelletier et al <sup>5</sup>	2003	R	10	TGI	IFX	18m	Ileal	IFX efectivo en estenosis situadas en 3 o respuestas (3 totales, y 10 respuestas parciales)
Bouguen et al <sup>6</sup>	2009	R	22	NC	IFX	17/6 sem	Anarcotal	61,4% de respuesta completa (12/22) tras IFX a largo plazo
Echam et al <sup>7</sup>	2011	P	18	RMN	ADA	12m	Ileal	ADA efectivo en estenosis inflamatorias (95% respuesta)
Dong Hu et al <sup>8</sup>	2014	P	96	TAC	NEE	12 sem	NC	81,4% remisión sintomática (33,8% remisión radiológica) en estenosis inflamatorias

\*Tabla 1 : Estudios publicados sobre eficacia del tratamiento médico en EC estenosante. R, retrospectivo; P, prospectivo; RMN, resonancia magnética nuclear; ECoc, ecografía de intestino delgado con contraste; TGI, tránsito intestinal baritado; TAC, tomografía axial computerizada; IFX, infliximab; ADA, adalimumab; NEE, nutrición enteral.

Son series heterogéneas, con escaso número de pacientes y tiempos de seguimiento variables. En la mayor parte, la efectividad del tratamiento se evalúa por el control de los síntomas. De ellas, podemos extraer la conclusión de que el tratamiento médico resulta eficaz en las estenosis puramente inflamatorias observándose un efecto beneficioso también en las estenosis con componente mixto<sup>11</sup>. Al controlar el componente inflamatorio de la estenosis conseguimos un incremento de la luz intestinal sin afectar al calibre como se observa en el modelo teórico expuesto en la **Figura 2**<sup>19</sup>.



\*Figura 2: Modelo teórico del efecto del tratamiento médico sobre una pared intestinal edematosa (Adaptado de Yaffé BH et al.)<sup>19</sup> ;

Pallotta et al<sup>14</sup> evaluaron de manera prospectiva a 20 pacientes con EC que iniciaron tratamiento con IFX (15 de ellos con estenosis sintomáticas diagnosticadas por ecografía con contraste de intestino delgado y 5 sin estenosis). Se les realizó seguimiento clínico y ecográfico cada 6 meses durante un periodo medio de 34.7 meses. En ninguno de los casos hubo progresión de la estenosis o aparición de una nueva. De los pacientes con estenosis conocidas, se objetivó regresión completa de la misma tras la inducción en 1/22 estenosis y en 8/15 (53.3%) durante el tratamiento de mantenimiento (tras 6-22 infusiones). Además, en aquellos que no hubo mejoría radiológica de la estenosis si se produjo una desaparición de

los síntomas.

En otro estudio, Lawrence et al. clasificaron a 55 pacientes con EC estenosante en 4 grupos según los hallazgos en la RMN para valorar la respuesta al tratamiento médico según las características de las estenosis. El 100% de los pacientes con estenosis con patrón inflamatorio respondían al tratamiento y aproximadamente la mitad de los que presentaban un patrón mixto. Además, observaron que aquellos pacientes con estrechamiento de la luz y dilatación preestenótica presentaban peor respuesta al tratamiento médico con una odds ratio de 7.85<sup>20</sup>.

Por otro lado, en una cohorte de 241 pacientes con EC estenosante y un seguimiento medio de 607 días observaron que los pacientes en tratamiento con biológicos e inmunomoduladores la necesidad de cirugía se reducía a la mitad. Además, el beneficio era mayor en aquellas estenosis definidas como de bajo riesgo (sin dilatación pre-estenótica o complicaciones como absceso o fístula

### En contra del tratamiento

Existen estudios publicados que ponen en duda la eficacia a largo plazo del tratamiento médico con resultados incluso perjudiciales en pacientes con EC y estenosis conocidas. En una cohorte retrospectiva de pacientes tratados con IFX por enfermedad de Crohn luminal que incluía 67 pacientes con respuesta a la inducción, un 10.4% de los mismos desarrollaron obstrucción intestinal que requirió cirugía (5 de los 7 pacientes tenían estenosis conocidas previas al tratamiento)<sup>9</sup>. Toy et al. también observaron el desarrollo de obstrucción intestinal con necesidad de cirugía en 10 pacientes con respuesta inicial a IFX<sup>10</sup>. Cuatro de ellos tenían estenosis conocida y el tiempo medio para el desarrollo de obstrucción fue de 5 semanas tras el inicio del tratamiento. Además, el estudio prospectivo llevado a cabo por Louis et al. donde pretendía demostrar la eficacia de IFX en pacientes con estenosis conocidas y sintomáticas tuvo que detenerse al superar el umbral de seguridad predefinido de no más de dos pacientes sometidos a cirugía de los cinco primeros pacientes incluidos<sup>22</sup>.

También contamos con datos de una cohorte poblacional (438 pacientes, 24% de los cuales presentaban un fenotipo estenosante) para evaluar la eficacia a largo plazo del tratamiento con adalimu-

mab en pacientes con EC. Al analizar la respuesta a la inducción, observaron que esta se veía afectada negativamente por la duración de la enfermedad (OR 1.05) y la presencia de estenosis (OR 3.73)<sup>23</sup>. En otro estudio retrospectivo con 53 pacientes, de los cuales un 60% tenían fenotipo estenosante y un 28% fenotipo mixto estenosante/penetrante, sometidos a tratamiento médico observaron que la respuesta al mismo es pobre con un 64% de los mismos precisando cirugía<sup>24</sup>. Los pacientes con afectación ileocolónica tenían un peor resultado que aquellos con afectación ileal.

Finalmente dos estudios en población pediátrica. El primero, un estudio prospectivo longitudinal para evaluar la frecuencia de episodios sub/oclusivos tras tratamiento con infliximab y adalimumab en 36 pacientes. En el estudio utilizaron ecografía con contraste de intestino delgado para valorar la aparición de nuevas estenosis y la respuesta de las preexistentes al tratamiento. Si bien no se objetivó la aparición de nuevas lesiones tampoco hubo cambios sonográficos en las ya conocidas con una incidencia de episodios sub/oclusivos del 8% (todos ellos con fenotipo estenosante previo)<sup>25</sup>. En el otro estudio, se evaluó de forma retrospectiva la respuesta al tratamiento médico en 36 pacientes pediátricos con EC estenosante. Tras un seguimiento de 24 meses, la mitad de ellos precisaron cirugía por falta de respuesta al tratamiento. Los pacientes con estenosis que presentaban características inflamatorias en la RMN tenían mejor respuesta al tratamiento con diferencias estadísticamente significativas<sup>26</sup>.

### Futuro en el tratamiento médico

Actualmente, una vez que la fibrosis está establecida y la estenosis carece de componente inflamatorio el tratamiento médico resulta totalmente ineficaz. En un modelo de colitis inducida por *Salmonella typhimurium* en ratones, se observó inflamación histológica a los 2 días de la inducción y marcadores moleculares de fibrosis a los 5 días. Investigaron con que precocidad debían controlar la inflamación para prevenir el desarrollo de fibrosis. Para ello, trataron a los ratones con levofloxacin al 2º, 4º u 8º día y todos fueron sacrificados al día 21. Observaron que los ratones tratados tenían menor inflamación histológica que los no tratados, pero que únicamente los que recibían el tratamiento muy precozmente presentaban menores niveles de citoquinas profibróticas<sup>27</sup>. Este estudio sugiere un punto de no retorno a partir del cual quizás el tratamiento anti-inflamatorio ya no es capaz de prevenir el desarrollo de complicaciones



fibroestenoses. Esto nos conduce a plantearnos que quizá un tratamiento agresivo temprano pueda prevenir el desarrollo de estenosis y alterar la historia natural de la enfermedad<sup>28</sup>. La estrategia “top-down” y el tratamiento combinado de IFX y azatioprina en pacientes “naive” (estudio SONIC) han demostrado ser más eficaces en el control de la inflamación que las estrategias clásicas<sup>29,30</sup>. También existe evidencia de que cuanto menor tiempo de evolución tiene la enfermedad, los fármacos biológicos son más eficaces consiguiendo mayores tasas de remisión profunda<sup>28</sup>. Además, en pacientes sometidos a resección intestinal, tratamientos agresivos para prevenir la recurrencia post-quirúrgica con fármacos biológicos han mostrado resultados excelentes al menos a corto plazo<sup>31,32</sup>. Por otro lado, en artritis reumatoide, la estrategia terapéutica “treat to target” donde se combina un control continuo y objetivo de la inflamación con tratamientos más precoces y agresivos para controlarla ha demostrado que se puede frenar el daño estructural y funcional<sup>1</sup>. Por tanto, un abordaje precoz y agresivo en pacientes con elevado riesgo de presentar estenosis es una estrategia a plantear aunque nos hacen falta estudios a largo plazo que confirmen que realmente somos capaces de alterar el proceso de fibrogénesis. Además, deberíamos ser capaces de identificar a aquellos pacientes que presenten riesgo de desarrollar complicaciones fibroestenoses. Existen publicados numerosos factores relacionados con el riesgo de desarrollar estenosis (**tabla 2**) si bien, todos ellos carecen de especificidad y más bien predicen una EC con desarrollo de complicaciones de forma global<sup>3</sup>. Por tanto también hacen falta estudios para desarrollar biomarcadores e índices predictivos que nos permitan identificar de forma fiable a este subgrupo de pacientes que se benefician de una estrategia más agresiva.

Clinicos	Edad al diagnóstico <40a Enfermedad perianal al diagnóstico Necesidad de esteroides en el primer brote Afectación de intestino delgado
Medioambientales	Tabaquismo
Endoscópicos	Úlceras mucosas profundas
Genéticos	NOD2/CARD15 5T5T en el gen MMP3 rs1363670
Serológicos	Anticuerpos antimicrobianos

\*Tabla 2: Factores predictores de EC fibroestenosa

Por otro lado, el dogma de que una vez la fibrosis se ha establecido ya no puede ser revertida está en entredicho. Estudios en otros órganos (hígado, pulmón, riñón o piel) han demostrado que podemos ser capaces de prevenir e incluso tratar con éxito la fibrosis. La similitud del mecanismo molecular de fibrogénesis en estos órganos con el intestino ha provocado un enorme interés para abrir vías de investigación en este campo en la EC. En concreto, la neutralización del factor transformador de crecimiento beta (TGF-β), inhibidores selectivos de las tirosin-kinasas, bloqueadores de componentes del sistema renina-angiotensina, inhibidores de la IL-13 e inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR por sus siglas en inglés) han aparecido como candidatos potenciales para el desarrollo de un tratamiento anti-fibrótico<sup>5,33</sup>. Actualmente los principales problemas para la investigación de estas terapias son la falta de modelos animales de fibrosis intestinal fiables y la falta de mecanismos de valoración objetiva de la fibrosis que nos permitan establecer objetivos terapéuticos<sup>34</sup>.

## CONCLUSIONES

A pesar de la falta de evidencia consistente y de las controversias el tratamiento médico parece seguro y tiene un papel en el manejo de la EC estenosante. Para ello, es imprescindible una adecuada aproximación diagnóstica con el fin de seleccionar aquellos pacientes que se beneficiarían del mismo. Los tratamientos disponibles parecen eficaces en las estenosis inflamatorias y en aquellas con componente mixto al menos para conseguir un control de los síntomas y retrasar la cirugía. Estudios futuros nos dirán si con abordajes más agresivos seremos capaces de prevenir el desarrollo de estenosis o si seremos capaces de tratar la fibrosis en sí misma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bouguen G, Levesque BG, Faegan BG, et al. Treat to target: A proposed new paradigm for the management of Crohn’s disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13:1042-1050.
2. Bharadwaj S, Fleshner P and Shen B. Therapeutic Armamentarium for stricturing crohn’s disease: Medical versus Endoscopic versus Surgical approaches. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 2194-2213.
3. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn’s disease complicated by strictures: a systematic review. Gut. 2013;62:1072-1084.
4. Malgras B, Pautrat K, Dray X, et al. Multidisciplinary management of gastrointestinal fibrotic stenosis in Crohn’s disease. Dig Dis Sci. 2015; 60: 1152-1168.



5. Latella G, Sferra R, Specia S, et al. Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17: 1283-1304.
6. Gasparetto M, Angriman I, Guariso G. The multidisciplinary health care team in the management of stenosis in Crohn's disease. *J Multidiscip Healthc.* 2015; 8: 167-179.
7. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut.* 2005; 54:237-241.
8. Burke JP, Velupillai Y, O'Connell PR, et al. National trends in intestinal resection for Crohn's disease in the post-biologic era. *Int J Colorectal Dis.* 2013; 28: 1401-1406.
9. Vasilopoulos S, Kugathasan S, Saeian K, et al. Intestinal strictures complicating initially successful infliximab treatment for luminal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:2503.
10. Toy LS, Scherl EJ, Kornbluth A, et al. Complete bowel obstruction following initial response to infliximab therapy for Crohn's disease: a series of a newly described complications. *Gastroenterology.* 2000; 118:2974.
11. Sorrentino D. Role of biologics and other therapies in structuring Crohn's disease: what have we learnt so far. *Digestion.* 2008; 77: 38-47.
12. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1030-1038.
13. Holtman M, Wanitschke R, Helisch A, et al. Anti-TNF antibodies in the treatment of inflammatory intestinal stenosis in Crohn's disease. *Z Gastroenterol.* 2003; 41: 11-17.
14. Pallotta N, Barberani F, Hassan NA, et al. Effect of infliximab on small bowel stenoses in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 1885-1890.
15. Pelletier AL, Kaliszan B, Wienckiewicz J, et al. Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29:279-285.
16. Bouguen G, Trouilloud I, Siproudhis L, et al. Long-term outcome of non-fistulizing (ulcers, stricture) perianal Crohn's disease in patients treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: 749-756.
17. Echarri A, Gallego J, Ollero V, et al. Evaluation of safety and effectiveness of adalimumab therapy in symptomatic ileal Crohn's disease strictures. *J Crohns Colitis.* 2011; 5:A227.
18. Hu D, Ren J, Wang G, et al. Exclusive enteral nutritional therapy can relieve inflammatory bowel stricture in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48: 790-795.
19. Yaffe BH, Korelitz BI. Prognosis for nonoperative management of small-bowel obstruction in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 1983; 5: 211-215.
20. Lawrence IC, Welman CJ, Shipman P, et al. Correlation of MRI-determined small bowel Crohn's disease categories with medical response and surgical pathology. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 3367-3375.
21. Nepal S, Bahuva R, Shen B, et al. Early initiation of biologics and immunomodulators decrease the need for surgery in enterography proven stricturing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012; 142:A271.
22. Louis E, Boverie J, Dewit O, et al. Treatment of small bowel subocclusive Crohn's disease with infliximab: an open pilot study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2007; 70: 15-19.
23. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, et al. Adalimumab for Crohn's disease: Long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis.* 2014; 8: 866-875.
24. Samimi R, Flasar MH, Kavic S, et al. Outcome of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease: a retrospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16:1187-1194.
25. Condino G, Calabrese E, Zorzi F, et al. Anti-TNF-alpha treatments and obstructive symptoms in Crohn's disease: a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2013; 45: 258-262.
26. Aloï M, Viola F, D'Arcangelo G, et al. Disease course and efficacy of medical therapy in stricturing paediatric Crohn's disease. *Di Liver Dis.* 2013; 45: 464-468.
27. Johnson LA, Luke A, Sauder K, et al. Intestinal fibrosis is reduced by early elimination of inflammation in a mouse model of IBD: impact of a "top-down" approach to intestinal fibrosis in mice. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 460-471.
28. Govani SM, Stidham RW, Higgins PDR. How early to take arms against a sea of troubles? The case for aggressive early therapy in Crohn's disease to prevent fibrotic intestinal strictures. *J Crohns Colitis.* 2013; 7: 923-927.
29. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008; 371:660-667.
30. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1383-1395.
31. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 2009; 126: 414-424.
32. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, et al. Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis.* 2012; 6: 924-931.
33. Battenworth D, Rieder F. Medical therapy of stricturing Crohn's disease: what the gut can learn from other organs: a systematic review. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2014; 7:5.
34. Rogler G. New therapeutic avenues for treatment of fibrosis: can we learn from other diseases. *Dig Dis.* 2014; 32( suppl 1):39-49.

## ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

**Virginia Ollero Pena**

Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo. En su patogénesis existe un proceso de inflamación y fibrosis crónica que condicionan una afectación transmural de la pared intestinal. Se asume que el proceso de fibrosis está en gran parte originado por la activación de miofibroblastos, asociado a acúmulo de colágeno a nivel de la matriz extracelular. Este fenómeno condiciona, a su vez, un engrosamiento de la pared intestinal con el consecuente desarrollo de estenosis<sup>1-2</sup>

El desarrollo de estenosis en la EC afecta aproximadamente al 30% de los pacientes a los 10 años del diagnóstico<sup>3-4</sup>. Se localizan más frecuentemente en íleon terminal y área ileocólica<sup>4</sup>. La morbilidad ocasionada por las estenosis en la EC es elevada, originando sintomatología significativa, que precisa de ingresos hospitalarios, y de resección quirúrgica con mucha frecuencia. Además, en aquellos pacientes que han necesitado cirugía, se ha visto que el 70% presentan datos de recurrencia endoscópica el primer año, y que el 40% desarrollan estenosis sintomática a los 4 años de la intervención<sup>5</sup>. Este hecho hace que la necesidad de reintervención sea relativamente frecuente, lo que puede derivar a la larga en el desarrollo de síndrome de intestino corto.

Por este motivo, con el objetivo de preservar la mayor longitud posible de intestino, se han desarrollado técnicas alternativas a la resección intestinal, tanto quirúrgicas como endoscópicas. La estricturoplastia es un procedimiento quirúrgico que permite evitar la

resección, con resultados comparables a ésta última. En cuanto a los procedimientos endoscópicos, destaca la dilatación neumática con balón como técnica de elección, aunque en los últimos años se ha comenzado a emplear prótesis autoexpandibles en el manejo de las estenosis benignas, entre las que se incluyen las secundarias a EC.

### EVALUACIÓN DE LA ESTENOSIS: CONSIDERACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Antes de optar por el tratamiento endoscópico de una estenosis en un paciente con EC hay que tener en cuenta una serie de factores que se resumen a continuación.

*-Localización y longitud de la estenosis.* En primer lugar, es preciso determinar el número, localización y longitud de las lesiones. Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de la estenosis de la EC se localizan a nivel de íleon terminal y región ileocolica<sup>3</sup>, así como a nivel de las anastomosis. Para una correcta evaluación de las estenosis, la endoscopia aporta información limitada, ya que en muchos casos dicha estenosis no es franqueable o el acceso a la misma puede ser complejo debido a los cambios inflamatorios crónicos que dificulten la progresión del endoscopio. Por este motivo, es recomendable completar el estudio mediante la realización de pruebas radiológicas. En el momento actual, se considera a la enterorresonancia y enterotomografía como las pruebas diagnósticas de elección para la detección de estenosis a nivel de intestino delgado, con niveles de sensibilidad (RM 92% vs TC 85%) y especificidad (RM 90% vs TC 100%) similares<sup>6</sup>. En cuanto a la longitud de la estenosis, en una revisión sistemática sobre 347 pacientes publicada por Hassan et al, se vio que el único factor relacionado con éxito terapéutico en el análisis multivariante realizado fue la existencia de estenosis  $\leq 4$  cm<sup>7</sup>. El hecho de que la mayoría

de la estenosis se localicen a nivel de íleon o región ileocólica, hacen que sean accesibles mediante realización de ileocolonoscopia. Sin embargo, existe un porcentaje de estenosis situadas a nivel de intestino delgado no abordables mediante endoscopia convencional. En estas situaciones, el desarrollo de enteroscopios de balón, ha permitido acceder a la mayoría de las estenosis, ya sea por vía anterógrada o retrógrada.

*-Determinación de actividad inflamatoria.* Antes de optar por la realización de terapéutica endoscópica es preciso diferenciar entre una estenosis inflamatoria y fibrótica, aunque lo más habitual es que se nos encontremos ante estenosis con componente mixto. Esta diferenciación tiene implicaciones en el manejo terapéutico, ya que en aquellos casos en los que exista inflamación, el tratamiento médico inicial sería el de elección, mientras en aquellos casos en los que predomine el componente fibrótico, sería preciso recurrir a tratamiento mecánico (endoscopia vs cirugía). Por otra parte, ante el hallazgo de una estenosis fibrótica no sintomática, la decisión de optar por un tratamiento mecánico frente a un enfoque conservador, debe ser cuidadosamente valorado en función del riesgo/beneficio que pueda suponer para el paciente. Al igual que para el diagnóstico de la estenosis, además de la visualización directa de inflamación a nivel de la mucosa durante la endoscopia, en la mayoría de los casos es imprescindible completar la evaluación mediante el empleo de técnicas radiológicas, donde la enteroRM o el enteroTAC son las técnicas de elección. En el caso de la enteroRM, se ha observado una precisión del 97.9% para la detección de estenosis fibróticas <sup>8</sup>.

*-Despistaje de neoplasia, absceso o fistula.* Es imprescindible descartar la existencia de absceso o fistula asociados antes de realizar tratamiento endoscópico, ya que estos dos factores contraindican su realización para la mayoría de los autores 9-10. Además, es necesario la toma de biopsias de la estenosis para descartar malignidad. Aunque esta condición es excepcional en las estenosis localizadas a nivel de intestino delgado, la probabilidad en colon

aumenta hasta situarse en el aproximadamente en el 7% de los casos <sup>11</sup>.

Por lo tanto, se podría concluir que las características ideales para el tratamiento endoscópico de las estenosis en la EC serían aquellas en las que, tras descartarse malignidad y valorarse su adecuada accesibilidad mediante endoscopia, sean de predominio fibrótico, sintomáticas, menores de 5 cm y no asociadas a absceso o fístula. La disponibilidad de enteroscopios de balón permite actualmente el acceso a la mayoría de las estenosis en estos pacientes.

## **TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LAS ESTENOSIS EN LA EC: DILATACIÓN CON BALÓN**

Una vez decidido el abordaje endoscópico de una estenosis, señalar que la dilatación con balón TTS (through the scope) constituye en el momento actual el tratamiento de elección. Se ha demostrado que es una técnica segura, y mínimamente invasiva <sup>12</sup>.

*-Descripción del procedimiento.* La técnica es análoga a la realizada para la dilatación de otro tipo de estenosis benignas, y consiste en introducir el balón dilatador a través de la estenosis y proceder a su inflado, con ayuda de guía en caso de estenosis largas (Fig 1-4). Tras el desinflado del balón, es necesario realizar un examen cuidadoso donde se objetivarán la existencia de desgarros, hemorragia significativa o posibles perforaciones. Se estima que se ha obtenido éxito terapéutico tras la dilatación si se consigue franquear la estenosis con el endoscopio, lo que equivaldría a un diámetro aproximado de 15 mm. A pesar de estas consideraciones generales, no existe uniformidad en las series publicadas en cuanto al tamaño de balón empleado, duración y presión de inflado, o al número de dilataciones por sesión. Los diámetros de balón máximo empleados oscilan en las diferentes series entre los 18 y los 25 mm, con tiempos de inflado comprendidos entre 1 y 5 minutos. En cuanto a la técnica de dilatación más empleada, se encuentra el de la dilatación progresiva empleando balones de menor a mayor

diámetro.

*-Tratamiento combinado con inyección de sustancias.*

Se ha postulado que el tratamiento de dilatación asociado a la inyección de sustancias a nivel de la estenosis, podría suponer un beneficio terapéutico. En este sentido, se han publicado varios estudios en los que se ha empleado corticoides (triamcinolona con mayor frecuencia) y, más recientemente, infliximab intralesional, con resultados contradictorios<sup>13-15</sup>. En cuanto al empleo de corticoides, East et al. encontraron que el empleo de triamcinolona, no sólo no reducía el intervalo entre dilataciones sino que los resultados obtenidos eran peores<sup>13</sup>. Por otra parte, Di Nardo et al. realizaron un estudio en población pediátrica en donde se obtuvo que el tratamiento combinado con corticoides reducía la necesidad de redilatación ( $p= 0.04$ ) y de cirugía ( $p= 0.02$ ) de manera significativa frente a placebo<sup>14</sup>. Respecto al tratamiento intralesional de infliximab, se han publicado 4 series de casos<sup>16-19</sup>, además de un estudio abierto en 23 pacientes, observando que el tratamiento combinado con infliximab suponía mejoría en términos de menor necesidad de dilatación (33% vs 54%)<sup>20</sup>.

Por estos motivos se puede concluir que, a día de hoy, los datos disponibles muestran una respuesta favorable aunque sin resultados concluyentes, por lo que serán necesarios más estudios para definir el papel de la inyección local de sustancias en el tratamiento de las estenosis en la EC.

*-Eficacia y riesgos de la dilatación.* En el análisis de resultados de esta técnica hay que tener en cuenta que no existen ensayos controlados, y que la información disponible procede de estudios heterogéneos, y dos revisiones sistemáticas<sup>7,21</sup>. En una reciente revisión sistemática con metaanálisis realizada por Morar et al<sup>21</sup>, se incluyeron 1089 pacientes de 25 estudios, con un total de 2664 dilataciones realizadas. El objetivo primario de esta revisión fue evaluar la incidencia de respuesta clínica, definida en términos de ausencia de síntomas obstructivos, éxito técnico, considerado como el paso del endoscopio tras la dilatación, así como los efectos adversos. Como objetivo secundario se

realizó un análisis de resultados en función del tipo de estenosis, comparándose aquellas de novo vs anastomóticas. En términos globales se obtuvieron una respuesta clínica del 70.2%, éxito técnico de 90.6%, complicaciones de 6.4%, con una tasa de perforación del 3%. En cuanto al tipo de estenosis, el 79.1% fueron estenosis de la anastomosis, sin observar diferencias significativas en los resultados obtenidos. Sin embargo, a pesar de la elevada tasa de éxito inicial, el 75% de los pacientes requirió cirugía a los 5 años. Al realizar el análisis de la técnica se vio que una dilatación realizada con balón de 20 mm obtuvo una mejor respuesta sintomática que aquellas realizadas con 18 mm (80% vs 52%). En cuanto a la dilatación con diámetro de 25 mm, no se describieron mayores tasas de perforación. En una revisión sistemática publicada previamente por Hassan et al<sup>7</sup>, las complicaciones observadas habían sido menores que las descritas en este estudio (2% vs 6.4%), aunque el porcentaje de perforaciones fue equivalente (3.7% vs 3%).

Según lo descrito, se puede concluir que la dilatación con balón en las estenosis de la EC es un método seguro y con una alta tasa de respuesta a corto plazo. A largo plazo, el beneficio no parece ser tan positivo ya que un porcentaje elevado de los pacientes necesitarán finalmente cirugía. Sin embargo, la realización periódica de sesiones de dilatación en función de la reaparición de sintomatología obstructiva, podría demorar la cirugía en muchos casos. Respecto a la inyección de sustancias, los datos que existen hasta el momento no son concluyentes aunque podrían resultar beneficiosos.

## **PRÓTESIS AUTOEXPANDIBLES EN EL TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LAS ESTENOSIS EN LA EC.**

Aunque la dilatación con balón constituye la técnica de elección en el manejo endoscópico de las estenosis en la EC, en los últimos años se ha comenzado a emplear prótesis autoexpandibles con objeto de ampliar las alternativas a la resección quirúrgica. En cuanto al tipo de prótesis, se han empleado principalmente prótesis metálicas, tanto totalmente recubiertas, parcialmente



recubiertas y no recubiertas, aunque también se han utilizado prótesis biodegradables. Aunque la primera referencia publicada data de 1996<sup>22</sup>, no ha sido hasta principios de esta década cuando se han comenzado a publicar series de casos<sup>23-26</sup>. En un estudio publicado por Loras et al<sup>26</sup>, se emplearon 25 prótesis (4 parcialmente cubiertas y 21 totalmente recubiertas) en 17 pacientes con EC y estenosis < 8 cm, que se mantuvieron durante una media de 28 días. En todos los casos excepto en 3 los pacientes habían sido tratados previamente mediante dilatación. El tratamiento fue eficaz en el 64.7% de los casos tras un seguimiento medio de 60 semanas. En el 52% de los casos se produjo migración del stent debido a la resolución de la estenosis, evento que para los autores no fue considerado como efecto adverso. Hubo 4 casos de impactación de la prótesis con dificultad para la retirada, y un caso de migración proximal, que necesito intervención quirúrgica diferida.

Como conclusión, las prótesis autoexpandibles podrían ser una elección en aquellos pacientes en los que haya fracasado la dilatación. Entre sus ventajas destacarían la de proporcionar una dilatación más prolongada y su posible utilidad en estenosis más largas. En cuanto a sus desventajas, hay que destacar su mayor costo en comparación con la dilatación, y riesgo de migración observado con las prótesis totalmente recubiertas que podría ser solucionado mediante el empleo de parcialmente recubiertas, aunque el riesgo de impactación en éstas últimas parece ser mayor. Respecto a las prótesis biodegradables, los resultados iniciales no han sido satisfactorios<sup>27</sup> por lo que se precisará de estudios con desarrollo de modelos de prótesis diseñadas específicamente para la localización enteral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Regan MC, Flavin BM, Fitzpatrick JM, et al. Stricture formation in Crohn's disease: the role of intestinal fibroblasts. *Ann Surg.* 2000;231:46–50.
2. Johnson LA, Rodansky ES, Sauder KL, et al. Matrix stiffness corresponding to strictured bowel induces a fibrogenic response in human colonic fibroblasts. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:891–903.
3. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut.* 2013;62:1072–84.
4. Wibmer AG, Kroesen AJ, Gröne J, et al. Comparison of strictureplasty and endoscopic balloon dilatation for stricturing Crohn's disease—review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1149–57.
5. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the post-operative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956–63.
6. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1073–80.
7. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1457–64.
8. Fornasa F, Benassuti C, Benazzato L. Role of magnetic resonance enterography in differentiating between fibrotic and active inflammatory small bowel stenosis in patients with crohn's disease. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:35.
9. Mueller T, Rieder B, Bechtner G, et al. The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(6):634-9.
10. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, et al. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(2): 151-8.
11. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut.* 1992;33(7): 938-41.
12. De' Angelis N, Carra MC, Borrelli O, et al. Short- and long-term efficacy of endoscopic balloon dilation in Crohn's diseases trictures. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2660–67.
13. East JE, Brooker JC, Rutter MD, et al. A pilot study of intra-stricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1065–69.
14. Di Nardo G, Oliva S, Passariello M, et al. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric Crohn's disease with stricture: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1201–8.



15. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut*. 2010;59:320–4.
16. Echarri A, Ollero V, Gallego C, et al. Intralesional injection of infliximab in refractory non-fistulizing perianal Crohn's disease. *Gut* 2012; 61(Suppl 3); A400.
17. Lorenzo-Zuñiga V, Boix J, Manosa M, et al. Local injection of infliximab in symptomatic isolated mucosal lesions: A novel scenario for endoscopic therapy?. *Inflamm Bowel Dis*, 2013;19:E59-61
18. Swaminath A, Lichtiger S. Dilation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(2):213-6.
19. Karstensen J, Vilmann P, Hendel J. Serial intralesional injections of infliximab in stricturing small bowel Crohn's disease. *Gut* 2012;61(Suppl 3):A285
20. Mastronardi M, Giorgio P, Di Matteo G, et al. Local infliximab treatment followed by endoscopy dilation reduces ileocolonic anastomotic Crohn's disease recurrence. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013;7(Suppl1); S187-188
21. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Sep 11. (Epub ahead of print)
22. Leichter J. Potential for expandable stents in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1996;44:637-8
23. Levine RA, Wasvary H, Kadro O. Endoprosthetic management of refractory ileocolonic anastomotic strictures after resection for Crohn's disease; Report of nine-year follow up and review of the literatura: *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:506-12
24. Attar A, Maunoury V, Vahedi K, et al. Safety and efficacy of extractible self-expandable metal stents in the treatment of Crohn's disease intestinal strictures: A prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1849-54
25. Branche J, Attar A, Vernier- Massouille G, et al. Extractible self-expandable metal stents in the treatment of Crohn's disease anastomotic strictures. *Endoscopy* 2012; 44/Sypl 2 UCTN):E325-6.
26. Loras C, Pérez-Roldan F, Gornals JB, et al. Endoscopic treatment with self-expanding metal stents for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:833-9.
27. Rejchrt S, Kopacova M, Brozik J, et al. Biodegradable stents for the treatment of benign stenoses of the small and large intestines. *Endoscopy* 2011;43:911-917.

## ESTENOSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

**Dra. Ana María Paulos Gómez**

Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital Clínico  
Universitario de Santiago de Compostela.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica transmural de causa desconocida que puede involucrar cualquier parte del tracto digestivo desde la boca al ano, aunque la localización más frecuente es en el intestino delgado. La inflamación puede extenderse completamente a través de la pared intestinal, y la mayoría de los pacientes con EC desarrollarán eventualmente complicaciones estenosantes o perforación.

En el caso de las complicaciones estenosantes (**Imagen 1**), la cirugía juega un papel importante en el tratamiento de éstas, especialmente en aquellas cuya localización no es accesible por endoscopia o en aquellos pacientes que fueron evaluados como de alto riesgo y contraindicados para la dilatación endoscópica.



\* Imagen 1: Estenosis en Enfermedad de Crohn

Aproximadamente el 75% de los pacientes con EC estenosante requerirán al menos un procedimiento quirúrgico durante el curso de su enfermedad a pesar del uso de la terapia médica adecuada y el 50% ocurrirá en el primer año de diagnóstico<sup>1</sup>. La probabilidad de resección dentro de los primeros 15

años después de diagnóstico es de un 70%<sup>2</sup>.

Los principales objetivos de la cirugía en los casos de estenosis de EC son: lograr la mejor calidad posible de vida, conservar la mayor cantidad de intestino para preservar al máximo la capacidad de absorción intestinal y también prevenir las recurrencias. Más del 70% de los pacientes operados presentan recurrencia endoscópica de la enfermedad antes del año de la intervención y más del 40% presentarán sintomatología antes de los 4 años postoperatorios.<sup>3</sup>

### INDICACIONES DE CIRUGÍA

La cirugía será precisa en las obstrucciones recurrentes o en aquellas que no respondan al tratamiento médico o endoscópico, evitando así la aparición de complicaciones más graves, como desnutrición severa, sobrecrecimiento bacteriano y perforación o absceso. También en estenosis no biopsiables con garantías de descartar malignidad. Los pacientes con EC estenosante tienen una historia previa de cuadros suboclusivos que en ocasiones requieren ingresos hospitalarios repetidos por lo que la cirugía generalmente es electiva.

La diferenciación entre una estenosis inflamatoria reversible y su presentación fibrosa crónica, resulta crucial en la elección de su terapéutica, toda vez que la utilización de una cirugía resectiva supone la irreversibilidad del proceso y no estaría indicada en presencia de una masa puramente edematosa.

Se ha sugerido que la cirugía estaría indicada cuando hubiera dos ingresos hospitalarios por brotes de suboclusión en un mismo año<sup>4</sup>.

Una vez sentada la indicación quirúrgica, se elegirá la técnica quirúrgica electiva a realizar en función de la localización y del número de estenosis, y de la extensión de la enfermedad evaluada mediante pruebas diagnósticas preoperatorias. No obstante, en ocasiones esto no es posible porque la obstrucción requiere una intervención urgente y la técnica quirúrgica se elegirá tras evaluar intraoperatoriamente la enfermedad.

En la actualidad disponemos de tres alternativas quirúrgicas para el tratamiento de las estenosis por EC: la cirugía resectiva, la estricturoplastia y para casos muy concretos, la técnica de derivación o by-pass.

## **PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

El paciente debe llegar a la intervención quirúrgica en las mejores condiciones posibles, corrigiendo la anemia, los trastornos nutricionales, metabólicos e hidroelectrolíticos e incluso si es necesario se utilizará de nutrición parenteral.

Se ha demostrado que valores preoperatorios de albumina < 3 g/dl incrementan el riesgo de dehiscencia anastomótica y de sepsis <sup>5</sup>.

Debe administrarse profilaxis antibiótica mediante cefoxitina o ciprofloxacino asociado a metronidazol.

Con respecto a la profilaxis antitrombótica se realizará con heparina de bajo peso molecular, medias de compresión y movilización precoz del enfermo.

Los pacientes que a menudo reciben corticoides tienen un riesgo de supresión adrenal por lo que requieren la administración de esteroides endovenosos.

Es importante tener en cuenta la utilización de fármacos anti-TNF porque se ha objetivado un incremento moderado en el riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias en aquellos pacientes en los que no se suspende dicha medicación antes de la intervención <sup>6</sup>. Con respecto a las tiopurinas, la mayoría de las publicaciones indican que no incrementa el riesgo de complicaciones quirúrgicas

<sup>7,8</sup>.

La preparación intestinal mecánica no está indicada en pacientes con estenosis de intestino delgado ni en pacientes con colitis asociada o abdomen agudo.

En el caso de eventual realización durante el acto quirúrgico de un estoma, el paciente debe ser marcado preoperatoriamente por una estomaterapeuta para evitar complicaciones que pueden influir en la calidad de vida del paciente.

Para la cirugía abierta colocaremos al paciente en decúbito supino y utilizaremos la incisión en línea media infra umbilical que permite un buen acceso a toda la cavidad abdominal y no interfiere en la posible localización de estomas que puedan ser necesarios. En las afectaciones colónicas puede ser necesaria la colocación del paciente en litotomía modificada.

El abordaje laparoscópico también se aplica con resultados similares que en el abordaje abierto en cuanto a recurrencia, complicaciones sépticas, hemorragia o dehiscencia. El paciente debe colocarse en decúbito supino o en posición de litotomía y la incisión de asistencia para extracción de la pieza debe realizarse en la línea media; este abordaje no es recomendable en presencia de masas inflamatorias, en la cirugía de las recurrencias así como en la urgencia.

## **TIPOS DE CIRUGÍA**

### ***Cirugía resectiva***

La resección quirúrgica del intestino enfermo debe ser lo más conservadora posible, extirpando solamente aquellos segmentos que causan las complicaciones sintomáticas, obstructivas, perforativas o hemorrágicas.

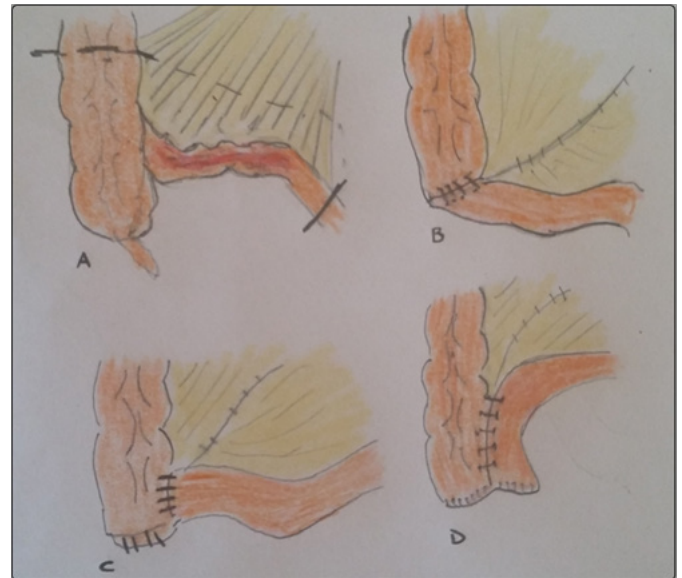
El intestino no enfermo puede distinguirse de intestino enfermo mediante la palpación del borde mesentérico de la pared intestinal y desde el punto de vista macroscópico objetivando un engrosamiento de dicho margen mesentérico y de la envoltura grasa del intestino.

Con respecto a la longitud de la resección, inicialmente se planteaban resecciones amplias similares a las realizadas en procesos tumorales creyendo que esto prevendría las recurrencias posteriores.

Estudios no han demostrado diferencia en las tasas de recurrencia entre los pacientes tratados con resección radical y la resección no radical. Así, Fazio y cols. realizaron un ensayo controlado aleatorio en el que se incluyeron 152 pacientes sometidos a resección ileocólica para EC. Fueron asignados aleatoriamente dos grupos en los que el margen de resección con respecto a la zona macroscópica afectada fue de 2 cm (resección limitada) frente a 12 cm (resección ampliada). Con una mediana de seguimiento de 56 meses, la enfermedad reapareció en el 25% de los pacientes en el grupo de resección limitada y el 18% de los pacientes en el grupo de resección extendida (no significativo). Los resultados indicaron que la tasa de recurrencia no se ve afectada por el ancho del margen de la resección del segmento intestinal macroscópicamente involucrado. La resección radical no es recomendable, ya que no reduce las tasas de recurrencia<sup>9</sup>

Siempre se procurará el restablecimiento de la continuidad intestinal mediante la realización de anastomosis salvo en casos en que debido a la mala situación del enfermo sea necesaria la realización de estomas derivativos que serán siempre temporales, son aquellas situaciones de malnutrición grave, sepsis con peritonitis que incrementan el riesgo de dehiscencia anastomótica.

La anastomosis puede ser termino-terminal (T-T), termino-lateral (T-L) o latero-lateral (L-L) y puede realizarse de forma manual con puntos de sutura o mediante sutura mecánica (**Figura 1**).



\* Figura 1: Tipos de anastomosis: A: resección termino-terminal. B: termino-lateral. C: termino-lateral. D: latero-lateral.

La elección del tipo de anastomosis está en debate y no existen estudios concluyentes sobre qué tipo de técnica es mejor. La literatura es clara en que el riesgo de fuga anastomótica es menor en las suturas mecánicas comparada con las manuales<sup>10</sup>, y en un meta análisis que incluye ocho estudios comparativos, refieren que las anastomosis L-L presentan menor recurrencia anastomótica quirúrgica que las T-L<sup>11</sup>.

Kono y cols.<sup>12</sup>, han introducido recientemente una nueva técnica de anastomosis manual a nivel antimesentérico de extremo a extremo (Kono-S anastomosis) diseñada para minimizar la reestenosis de la anastomosis.

### Estricturoplastias

Uno de los riesgos de la realización de resecciones extensas o repetidas de intestino delgado es el desarrollo del síndrome de intestino corto. Con la técnica de la estricturoplastia se consigue incrementar el calibre de la luz intestinal sin necesidad de realizar resecciones.

Es una técnica ideal para aquellas afectaciones



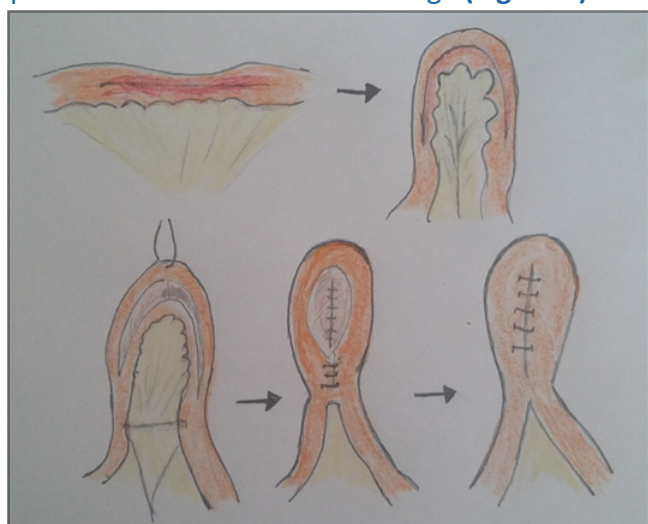
difusas de intestino delgado con múltiples estenosis cortas, en pacientes con resecciones previas de intestino delgado y en recurrencias sobre anastomosis previas ileocólicas o ileorrectales.

Está contraindicada la realización de estas técnicas en situaciones de sepsis, peritonitis, presencia de fístula en el segmento estenótico, malnutrición (albúmina < 2 g/dl) y en estenosis aislada muy cerca de otro segmento en el que se plantea la resección. Existen varias técnicas de estricturoplastia y la elección depende de la longitud de la estenosis. La técnica de Heineke-Mikulicz es la más extendida: consiste en abrir longitudinalmente a nivel del borde anti mesentérico del segmento estenotado para posteriormente cerrarlo de modo transversal. Se utiliza en aquellas estenosis que no superan los 10 cm (Imagen 2).



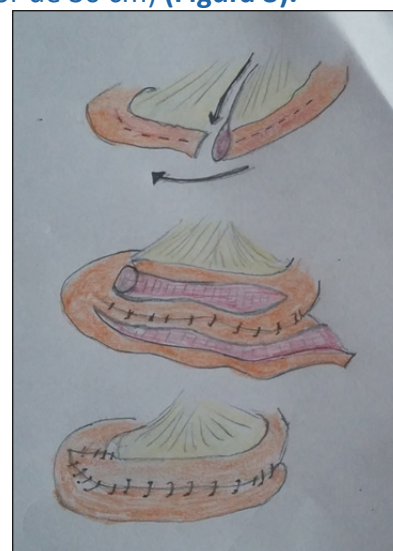
\* Imagen 2: Técnica de Heineke-Mikulicz

En las estenosis de hasta 25 cm es preferible la utilización de la de Finney o Jaboulay en la que el segmento largo estenotado se pliega formando una U, se realiza una apertura longitudinal sobre el borde anti mesentérico hasta alcanzar tejido sano (2-3 cm) y se realiza una anastomosis latero-lateral. Esta técnica genera un bolsón o divertículo que favorece el sobrecrecimiento bacteriano y la aparición del síndrome de asa ciega (Figura 2).



\* Figura 2: Estricturoplastia tipo Finney

Existen otras técnicas más complejas como las desarrolladas por Michelassi y Taschieri<sup>13,14</sup> para los casos que presentan múltiples estenosis en un segmento corto de intestino o en una estenosis muy larga (mayor de 30 cm) (Figura 3).



\* Figura 3: Estricturoplastia de Michelassi: isoperistaltic lateral-lateral

En general, las situaciones en las que estaría indicada la estricturoplastia son aquellas en las que el procedimiento evita una resección intestinal amplia y el consiguiente riesgo de un síndrome de «intestino corto»

La hemorragia postoperatoria en la zona de la estricturoplastia ocurre en cerca del 3% de los pacientes y generalmente se resuelve con medidas conservadoras. Las recurrencias aparecen en el 30% a 5 años.

Hay casos descritos de adenocarcinoma a nivel de la zona de la estricturoplastia<sup>15</sup> por lo que es necesario un seguimiento estricto del paciente.

### Cirugía derivativa (by-pass)

En la actualidad el by-pass se reserva para aquellos casos en los cuales la resección intestinal no es



posible, o peligrosa, generalmente por la presencia de una inflamación o flemón importante localizado a nivel de arteria o vena mesentérica superior o cuando la inflamación afecta a órganos vecinos. Como el segmento enfermo se mantiene, este representa un foco de complicaciones, como hemorragia, perforación, formación de abscesos o malignización, y además facilita la aparición de sobrecrecimiento bacteriano. Hay que tener presente que requerirá posteriormente una nueva intervención para reseca el intestino inflamado<sup>16</sup>

### CONCLUSIÓN. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LOCALIZACIONES ESPECÍFICAS

La estenosis intestinal constituye la complicación más frecuente de la EC, por lo que su tratamiento quirúrgico representa un capítulo clínicamente relevante en el enfoque multidisciplinar cuando las terapias médicas no mejoran la situación del paciente con EC.

La resección intestinal es la técnica estándar cuando se realiza la primera intervención en un paciente afecto de Crohn a nivel de ileal o ileocólico así como en estenosis únicas de yeyuno. En la resección se incluyen aquellas adenopatías que no impliquen una resección intestinal innecesaria.

Cuando exista un proceso inflamatorio fijo, adherido a retroperitoneo y que engloba a varias asas intestinales es recomendable la realización de una derivación como primera intervención.

En las estenosis localizadas a nivel antro pilórico o duodenal, la gastroyeyunostomía asociada a una vagotomía es la intervención estándar. En comparación con una derivación, la resección presenta un alto grado de morbilidad.

En los pacientes con recurrencias sobre zonas previamente operadas y en aquellos pacientes con lesiones múltiples, salteadas y cuya longitud supera los 60 cm, debe recurrirse a las estricturoplastias por el riesgo de síndrome de intestino corto.

En las estenosis colónicas que afecten a menos de un tercio de la longitud del colon, la técnica adecuada es la resección.

Cuando existen dos segmentos estenóticos afectos,

separados entre sí, pueden realizarse 2 resecciones segmentarias o una colectomía subtotal con anastomosis ileorectal. La decisión en este caso debe realizarse de manera individual teniendo en cuenta las preferencias del paciente de acuerdo con el cirujano. En las estenosis colónicas no está recomendada la estricturoplasia.<sup>17</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Fichera a, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:791. [Alós R, Hinojosa J. Timing of Surgery in Crohn's disease: a Key issue in the management. *World J Gastroenterol* 2008; 14:5532
- 2.- Yamamoto T, and Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7; 20(1):78-90
- 3.- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99:956-63.
- 4.- Modigliani R. Indicaciones quirúrgicas en la enfermedad de Crohn. En: Gasull MA, Obrador A, Chantar C, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Barcelona: J.R. Prous Editores, 1994; p. 275-8453.
- 5.- Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1141-1145.
- 6.- Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013;7:853-867.
- 7.- Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003;34: 565-72 discussion 572-3.97
- 8.- Myrelid P, Andersson P, Sjö Dahl R, et al. Immunosuppression for Crohn's diseases associated with increased frequency of anastomotic complications. *Colorectal Dis* 2004;6:26.
- 9.- Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 1996; 224 :563-71
- 10.- Choy PY, Bissett IP, Docherty JG et al. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011,(9): CD004320.

- 11.-Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. Other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50 :1674–1687
- 12.-Kono T, Ashida T, Ebisawa Y, et al. A new antimesenteric functional end-to-end hand sewn anastomosis: surgical prevention of anastomotic recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:586–592
- 13.-Michelassi F. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty for multiple Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum* 1996;39:345-9.
  
- 14.-Taschieri AM, Cristaldi M, Elli M, et al. Description of new «bowel-sparing» techniques for long strictures of Crohn's disease. *Am J Surg* 1997;173: 509-12
- 15.-Menon AM, Mirza AH, Moolla S, et al. Adenocarcinoma of the small bowel arising from a previous strictureplasty for Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2007;50(2): 257–9.
- 16.-Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, et al. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50(11):1735-46.
- 17.-Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* (2010) 4, 28–62

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN ESTENOSANTE: LA CLAVE ES LA ELECCIÓN DEL PACIENTE

### Daniel Carpio

Servicio de Aparato Digestivo

Complejo Hospitalario de Pontevedra

EOXI Pontevedra e Salnés

Fundación de Investigación Galicia Sur

Aproximadamente un 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) desarrollarán un fenotipo estenosante a lo largo de la historia natural de la enfermedad siendo la localización más frecuente de las estenosis el íleon terminal.<sup>1</sup> Ésto es especialmente frecuente tras la resección ileocecal, donde la recurrencia clínica de las lesiones estenóticas ocurre hasta en un 55% de los pacientes a los 5 años<sup>2</sup> y la necesidad de reintervención quirúrgica es necesaria hasta en un 35% de los pacientes a los 10 años.<sup>3</sup>

El fenotipo de la EC es un proceso dinámico que evoluciona a lo largo del tiempo, aunque a día de hoy no disponemos de marcadores clínicos ni de laboratorio que nos permitan predecir qué pacientes van a desarrollar una enfermedad estenosante ni en qué momento.<sup>4</sup> Existen algunos datos preliminares que sugieren que el uso precoz de inmunosupresores y biológicos tienen el potencial de modificar la historia natural de la EC y prevenir la evolución a los fenotipos complicados de la enfermedad, estenosante y penetrante, pero aún hacen falta más estudios prospectivos que incluyan periodos de seguimiento largos para poder establecer conclusiones definitivas en este sentido.<sup>5</sup>

El proceso fisiopatológico por el que se desarrollan las estenosis no es bien conocido, aunque parece derivar de una excesiva producción de células y componentes de la matriz extracelular, que en un intento de reparar el daño tisular producido por las úlceras de la EC, acaban produciendo una reducción

del diámetro de la luz, provocando la estenosis.<sup>(6)</sup> En cualquier caso, los datos disponibles sugieren que el control de la inflamación crónica no es suficiente para prevenir totalmente el desarrollo de fibrosis y, desgraciadamente, a día de hoy tampoco disponemos de terapias anti-fibróticas específicas.

En definitiva, el tratamiento de la EC estenosante sigue constituyendo un problema clínico-terapéutico de primer orden, agravado por la falta de ensayos clínicos de calidad, bien diseñados, que nos permitan comparar las distintas estrategias terapéuticas, por lo que la mayor parte de las recomendaciones en este campo siguen basándose en opiniones de expertos.<sup>7</sup> Además, la definición de estenosis no es uniforme entre los diferentes estudios, variando desde la simple presencia de estrechamiento de la luz intestinal asintomática hasta la necesidad de presentar dilatación pre-estenótica en las pruebas radiológicas.<sup>1</sup>

A pesar de la falta de evidencia científica definitiva, las excelentes revisiones publicadas en este número de la revista nos muestran que actualmente disponemos de tres opciones de tratamiento: cirugía, endoscopia y tratamiento médico. La utilización de una u otra estrategia dependerá de las características del paciente y de la estenosis, debiendo tener como meta fundamental evitar resecciones intestinales largas o repetidas, con el objetivo de preservar la función intestinal y evitar el síndrome de intestino corto. Para ello, es clave el manejo por equipos multidisciplinares que incluyan gastroenterólogos, cirujanos y radiólogos.<sup>8</sup> Para la adecuada selección de los pacientes candidatos a cada una de las opciones, además de la información clínica y endoscópica, resulta imprescindible la utilización de técnicas de imagen como la enterografía por TAC o, preferiblemente, la enterografía por RNM, lo que nos va a permitir una optimización del tratamiento. Un reciente

meta-análisis ha demostrado que ambas técnicas tienen una fiabilidad diagnóstica comparable en el diagnóstico de la EC de intestino delgado, con tasas de sensibilidad (86 vs 88%) y especificidad (84 vs 81%) respectivamente para la TAC y la RNM,<sup>9</sup> con la ventaja de la ausencia de exposición a radiación ionizante de la RNM. Estas técnicas radiológicas nos permiten una diferenciación de las estenosis en inflamatorias o fibróticas, clave a la hora de escoger la estrategia terapéutica más adecuada, si bien es cierto que la mayoría de las estenosis presentan un componente mixto de inflamación y fibrosis en distinto grado. Aunque ninguna de las dos exploraciones detecta específicamente la presencia de fibrosis, es decir, del depósito de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, se asume que una estenosis es de predominio fibrótico cuando en un segmento intestinal engrosado no se observa hipervascularización o la hiperintensidad en la mucosa.<sup>10</sup>

Como norma general, el tratamiento médico con fármacos inmunomoduladores o biológicos podría estar indicado en pacientes en los que predomine el componente inflamatorio en la estenosis y no exista dilatación pre-estenótica asociada<sup>11</sup>, aunque como acertadamente comentan el Dr. Vega et al en su revisión, la evidencia proviene únicamente de estudios observacionales, algunos de ellos publicados solo en forma de resúmenes abstracts.

El tratamiento endoscópico mediante dilatación con balón hidrostático ha demostrado en un reciente meta-análisis una eficacia inicial del 70% para la resolución de los síntomas, aunque su eficacia para evitar la intervención quirúrgica se reduce a un 25% a los 5 años.<sup>12</sup> Su utilización debe reservarse para estenosis muy seleccionadas como refiere la Dra. Ollero en su artículo: estenosis en las que el tratamiento médico no ha sido eficaz o no está indicado, accesibles, menores de 5-6 cm, de predominio fibrótico y no asociadas a fístula o absceso, circunstancias que concurren más frecuentemente en las estenosis anastomóticas que en las primarias. Antes de poder recomendar el tratamiento mediante prótesis enterales o inyección

de fármacos a nivel de la estenosis, se necesita una mayor evidencia proveniente de ensayos clínicos bien diseñados.

Por último, tal y como refiere la Dra. Paulos en su revisión, el tratamiento quirúrgico se reservará para estenosis primarias o estenosis no dilatables (por su longitud, tortuosidad o fístulas asociadas) o ante el fracaso de tratamientos conservadores, farmacológicos o endoscópicos. La cirugía deberá realizarse en las mejores condiciones preoperatorias (nutricionales, hidroelectrolíticas...) para minimizar el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y debería ser lo más conservadora posible en cuanto a la longitud de intestino resecado. En general se realizará cirugía resectiva con anastomosis primaria; un meta-análisis reciente sugiere que la anastomosis latero-lateral con sutura mecánica es la técnica que presenta una menor tasa de complicaciones postoperatorias y de recurrencia quirúrgica.<sup>13</sup> La estricturoplastia es una técnica con un elevado riesgo de complicaciones, por lo que debe reservarse para estenosis muy largas o múltiples que requieran resecciones intestinales muy amplias y, quizá, en aquellos pacientes con resecciones previas de más de 100 cm.

La mayor parte de la evidencia científica publicada se refiere a estenosis de intestino delgado o de la anastomosis ileocólica; las estenosis de colon o de tracto digestivo superior en general pueden tratarse igualmente siguiendo estas recomendaciones, aunque el manejo de cada caso debe individualizarse todavía más, dada la escasa literatura publicada específicamente sobre este tema. En la Figura 1 se propone un algoritmo para el tratamiento de las estenosis en la enfermedad de Crohn.

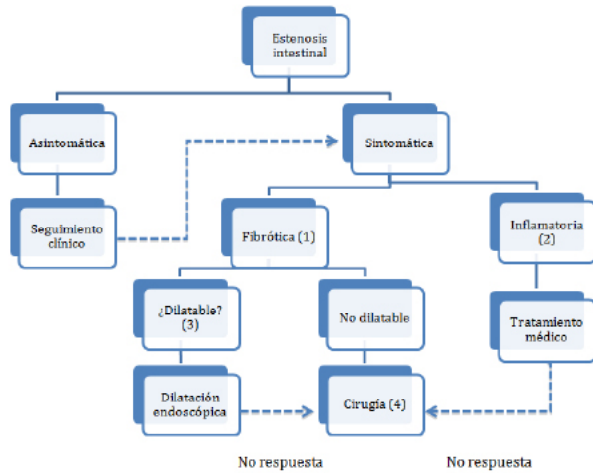


Figura 1. Algoritmo para el manejo de las estenosis intestinales en la enfermedad de Crohn.

(1): Síntomas suboclusivos, ausencia de reactantes de fase aguda y ausencia de hipercaptación/realce mucoso/hipervascularización en las pruebas de imagen.

(2): Síntomas inflamatorios, aumento de reactantes de fase aguda y presencia de hipercaptación/realce mucoso/hipervascularización en las pruebas de imagen

(3): Estenosis <5 cm, no tortuosa, accesible al endoscopio y no asociada a fístula/absceso.

(4): Cirugía resectiva. Considerar estricturoplastia en estenosis muy largas o múltiples que requieran resecciones muy amplias de intestino delgado.

## REFERENCIAS

- 1.- Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 2013;62:1072–84.
- 2.- Nos P. Postoperative Crohn's disease recurrence: A practical approach. *World J Gastroenterol* 2008;14:5540.
- 3.- Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, et al. Cumulative Incidence of Second Intestinal Resection in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1739–48.
- 4.- Rieder F, Lawrance IC, Leite A, et al. Predictors of fibrostenotic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2000–7.
- 5.- Mandel MD, Miheller P, Müllner K, et al. Have Biologics Changed the Natural History of Crohn's Disease? *Dig Dis Sci* 2014;32:351–9.
- 6.- Li C, Kuemmerle JF. Mechanisms That Mediate the Development of Fibrosis in Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1250–8.
- 7.- Felley C, Vader J-P, Juillerat P, et al. Appropriate therapy for fistulizing and fibrostenotic Crohn's disease: Results of a multidisciplinary expert panel — EPACT II. *Journal Crohn's Colitis* 2009;3:250–6.
- 8.- Malgras B, Pautrat K, Dray X, et al. Multidisciplinary Management of Gastrointestinal Fibrotic Stenosis in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2015;25:1–17.
- 9.- Qiu Y, Mao R, Chen BL, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:134–46.
- 10.- Lenze F, Wessling J, Bremer J, et al. Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: Prospective comparison of 18F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2252–60.
- 11.- Pelletier AL, Kalisazan B, Wienckiewicz J, et al. Infliximab treatment for symptomatic Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:279–85.
- 12.- Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1137–48.
- 13.- He X, Chen Z, Huang J, et al. Stapled Side-to-Side Anastomosis Might Be Better Than Handsewn End-to-End Anastomosis in Ileocolic Resection for Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1544–51.





E I G G A

**Depósito Legal:** C 1740-2011

**ISSN:** 1888-2897

**NÚMERO:** 9



# INFLAMATORIA

“REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA”

# AGENDA

## Manuel Barreiro de Acosta

Unidad EII- CHUS

### Publicaciones EIGA en revistas internacionales en 2015

- Echarri A, Ollero V, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Villaverde A, Hernández V, Lorenzo A, Pereira S, Carpio D, Castro J, on behalf of EIGA Group. Clinical, biological, and endoscopic responses to adalimumab in antitumor necrosis factor-naive Crohn's disease: predictors of efficacy in clinical practice. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Apr;27(4):430-5.

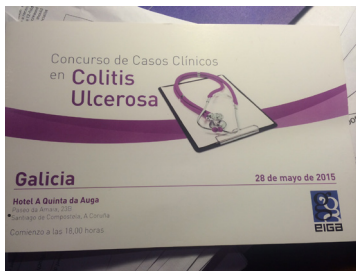
Interesante estudio multicéntrico (Ferrol, Santiago, POVISA, los dos "antiguos" hospitales del CHUVI y Pontevedra) que evaluó la eficacia clínica, pero sobre todo endoscópica de adalimumab en la enfermedad de Crohn en un subgrupo de pacientes naive a terapias biológicas. Los principales resultados fueron unas tasas de respuesta clínica más elevadas que en los ensayos y unas tasas de curación mucosa del 40%. Cabe destacar que la curación mucosa era significativamente más elevada en los pacientes con menos de 5 años de duración, corroborando la teoría de la necesidad de no demorar el tratamiento con biológicos para que estos sean más eficaces.

- Influence of urban/rural and coastal/inland environment on the prevalence, phenotype, and clinical course of inflammatory bowel disease patients from northwest of Spain: a cross-sectional study. Carpio D, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, Pereira S, Castro J, Ferreiro R, Lorenzo A; EIGA Group (Grupo Gallego de Enfermedad Inflamatoria Intestinal). Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Sep;27(9):1030-7.

Por fin se ha publicado uno de los primeros estudios colaborativos del grupo EIGA. De nuevo en un campo como la epidemiología, en el que EIGA es una verdadera referencia tras los trabajos multicéntricos de Crohn y colitis ulcerosa junto al grupo portugués de enfermedad inflamatoria (GEDII). El presente estudio arroja información sobre un mito de que la EII es más prevalente en los núcleos urbanos. En nuestro estudio concluimos que vivir en ambiente urbano es un factor de riesgo para padecer Crohn (pero no colitis ulcerosa) y además estos pacientes urbanos requieren más tratamiento inmunosupresor. Por último es el primer estudio que ha analizado la influencia de vivir en la costa o en el interior y se observó que vivir en la costa protegía de desarrollar colitis, aunque las colitis de la gente costera tenían mayor extensión.

### Actividades EIGA 2015:

#### Concurso de Casos Clínicos en colitis ulcerosa EIGA



El 28 de mayo tuvo lugar el concurso de casos clínicos en colitis ulcerosa para médicos residentes organizada por EIGA y liderada y moderada por el Dr Santos Pereira.

Se presentaron más de 10 casos, se seleccionaron 6 para exponer en la final y los dos galardonados fueron:

-1º Lidia Domínguez Goyanes del Hospital de Pontevedra con el caso de Miocarditis por Mesalazina en paciente con Colitis Ulcerosa. Inscripción congreso internacional.

-2º Beatriz Romero Mosquera de Vigo (CHUVI) con Colitis Ulcerosa de curso desfavorable. Inscripción congreso nacional.

## PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:

- Scientific BIOCAPS “Epidemiology in Inflammatory Bowel Disease”, Vigo 7 de noviembre de 2015 (Curso avalado por EIGA)
- II Curso EII para Residentes de EIGA, Santiago 19 de noviembre de 2015
- XXIII Curso “Miguel Angel Gassull” Badalona, enero 2016
- XIII Encuentro Médico –Quirúrgico EII, Madrid 12 de febrero de 2016
- 11th Congress ECCO 2016 Amsterdam , 16-19 de marzo 2016.
- XXVII Reunión Nacional de GETECCU Octubre 2016
- VII JORNADAS de ACTUALIZACIÓN en EICI Vigo, 11-12 de noviembre de 2016

## WEBS DE SOCIEDADES RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

- [www.eiga.es](http://www.eiga.es)
- [www.geteccu.org](http://www.geteccu.org)
- [www.ecco-ibd.org](http://www.ecco-ibd.org)
- [www.accuesp.com](http://www.accuesp.com)
- [www.ccfa.org](http://www.ccfa.org)

## REVISTAS DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

- Inflammatory Bowel Disease ([www.ibdjournal.com](http://www.ibdjournal.com))
- Journal of Crohn’s and Colitis ([www.ecco-jccjournal.org](http://www.ecco-jccjournal.org))
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día (<http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedad-inflamatoria-intestinal-al-dia-220>)