

Enfermedad de Crohn: presentación de caso clínico y revisión de la literatura

Crohn's disease: clinical case and review of the literature

Guillermo Otoy Moreno ^{1a}, Luis Borda ^{2b}, Luis Chiroque ^{2b}, María Grazia Venturelli ^{1a}

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

² Servicio de Coloproctología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

^a Médico gastroenterólogo; ^b Médico cirujano coloproctólogo.

Recibido: 17-03-2014; Aprobado: 07-10-2014

RESUMEN

Se presenta el caso de un adolescente de sexo masculino, de 15 años de edad, con cuadro clínico de más de 2 años. El paciente presenta dolor abdominal difuso con episodios de oclusión intestinal parcial; diarrea recurrente; disminución de peso no cuantificada y periodos de alza térmica. Los análisis de laboratorio evidenciaron los siguientes resultados: PCR 92,17; albúmina 3,2 gr/dl; anemia microcítica hipocrómica (10 gr%). En imágenes presentó: ecografía abdominal: hepatoesplenomegalia; TAC abdominal: engrosamiento de íleon distal y colon derecho con líquido libre laminar en cavidad abdominal; Radiografía de tránsito intestinal: estenosis en íleon distal. En la colonoscopia se observó: colon derecho con úlceras y áreas de mucosa infiltrada. Biopsias sugestivas de enfermedad de Crohn. Mientras que en cápsula endoscópica: ileítis ulcerativa. El paciente es dado de alta con tratamiento de prednisona y azatioprina, pero ante persistencia de episodios de oclusión intestinal se decide conducta quirúrgica. La evolución fue favorable. En el tratamiento médico posoperatorio se indicó Infliximab (Remicade®). Se discuten opciones de tratamiento médico y quirúrgico.

Palabras clave: Enfermedades inflamatorias del intestino; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

We present a 15 year male patient with more than 2 years of clinical symptoms. Patient has abdominal pain with episodes of partial intestinal occlusion, recurrent diarrhea, weight loss and fever. Lab findings were PCR: 92, 17; albumine: 3,2 gr/dl, microcytic hypochromic anemia (10 gr%). Hepatoesplenomegaly in the Echo in TAC there was a thickness of the distal ileum and right colon with free liquid in the abdominal cavity. Intestinal transit: Stenosis of the distal ileum. In a colonoscopy: ulcers in the right colon with biopsies that suggest Crohn disease. Endoscopic capsule: ulcerative ileitis. The patient was discharged with prednisone and azathioprine but because there were new episodes of intestinal occlusion surgery was decided. The outcome was good and in the post surgery treatment Infliximab was used. We discuss medical and surgical treatment options.

Key words: Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; Colitis, ulcerative (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU) son enfermedades crónicas del intestino, de carácter inflamatorio, conocidas, en conjunto, como enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sin etiología definida, y con distintas características clínicas, patológicas, endoscópicas y radiológicas. La EII puede ocurrir en cualquier edad, pero esta típicamente presente en la segunda a tercera década de la vida. La mayoría de los individuos afectados desarrollan síntomas crónicos con recaídas de los síntomas en ausencia de tratamiento. Tiene una prevalencia, en países occidentales desarrollados, de 150 a 250 casos por 100 000. Al ser enfermedades crónicas, con recaídas y remisiones, pueden afectar severamente la calidad de vida del paciente.

La Enfermedad de Crohn tiene una incidencia de 6 a 8 casos por cada 100 000 personas en Estados Unidos, con una prevalencia de 130 a 200 por cada

100 000 personas. La CU, también en Estados Unidos, tiene una incidencia de 7 a 9 casos por cada 100 000 personas y una prevalencia de 200 a 250 por cada 100 000 personas. Extrapolando esos datos a la población de Estados Unidos, se sugiere que al menos un millón de personas viven con EII ⁽¹⁾.

Dos mecanismos básicos comprenden la inmunopatogénesis de la EII:

- La desregulación de la respuesta inmune normal contra bacterias luminales y sus productos.
- La inapropiada respuesta inmune a microorganismos intestinales que, normalmente, no provocan respuesta, probablemente por alteraciones intrínsecas en la función de la barrera mucosa.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente, de sexo masculino, 15 años de edad, que ingresa al Servicio de Gastroenterología del hospital en noviembre de 2012.

Citar como: Otoy Moreno G, Borda L, Chiroque L, Grazia Venturelli M. Enfermedad de Crohn: presentación de caso clínico y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Peru. 2014;34(4):339-44.

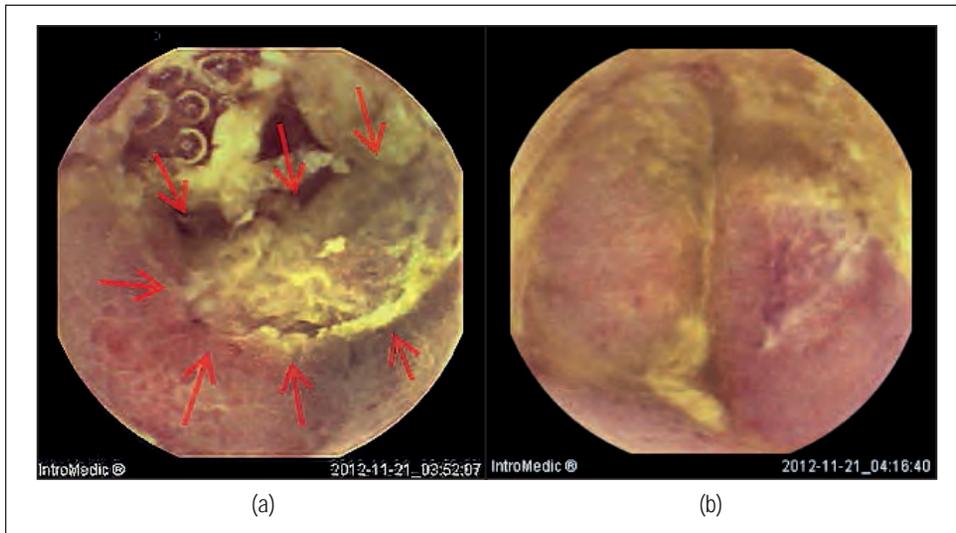


Figura 1. (a) En íleon distal se aprecia úlcera superficial con edema de mucosa circundante. (b) Úlcera y estenosis de lumen de íleon.

Refiere un tiempo de enfermedad de 2 años con 10 meses. Presenta dolor abdominal difuso con episodios sugestivos de oclusión intestinal parcial, diarrea recurrente, disminución de peso no cuantificada y periodos de alza térmica. Al examen físico se observa paciente adelgazado con un peso de 25 kg y con talla disminuida con respecto a la edad. Los exámenes de laboratorio muestran datos positivos: PCR 92,17 (Nov. 2012); albúmina 3,2 gr/dL. Anemia microcítica hipocrómica (10 gr%). Serie blanca normal, perfil hepático normal. PPD (-). Estudios de imágenes: Rx de tórax (-); ecografía abdominal: hepatoesplenomegalia; TAC abdominal: engrosamiento de íleon distal y colon derecho con líquido libre laminar en cavidad abdominal. Rx de tránsito intestinal: estenosis en íleon distal. La colonoscopia mostró el colon derecho con úlceras y áreas de mucosa infiltrada. Se toman biopsias: sugestivas de enfermedad de Crohn. BAAR (-). Capsula endoscópica: ileítis ulcerativa (Figura 1).

El paciente es dado de alta con tratamiento de prednisona y azatioprina. Ante persistencia de cuadros de dolor abdominal y episodios de oclusión intestinal, reingresa en febrero de 2013. En reunión con el Servicio de Coloproctología del hospital, se decide conducta quirúrgica; fue operado en febrero de 2013.

Debido a la localización de la enfermedad, en región ileocecal y colon derecho, se plantea como procedimiento la colectomía derecha laparoscópica con anastomosis ileotransversa. Como es costumbre en el Servicio de Coloproctología, se inicia el procedimiento como cualquier cirugía reglada para anestesia general, antibióticoprofilaxis y posición del paciente para colectomía derecha laparoscópica. Durante el primer paso del diagnóstico laparoscópico se notó gran cantidad de bridas y adherencias; avanzado proceso inflamatorio de asas ileales y colon derecho que impedía

la movilización y liberación, el mesocolon inflamado y engrosado que impedía la identificación de los vasos ileocólicos por lo que se decidió la inmediata conversión a cirugía convencional con una incisión mediana supra-umbilical, realizándose una colectomía derecha convencional clásica; se extrae el órgano respectivo: colon derecho e íleon terminal enfermo. El resultado del examen anatomopatológico de la pieza operatoria revela: enfermedad de Crohn. BAAR (-) (Figura 2).

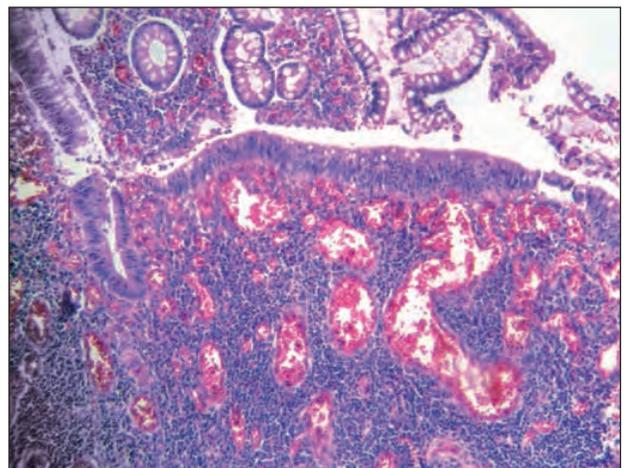


Figura 2. Infiltrado linfoplasmocitario severo transmural.

La evolución clínica del paciente fue favorable y salió de alta de cirugía con un peso de 40 kg. En agosto de 2013 se inicia terapia de inducción con Infliximab (Remicade®), 5 mg por kilo de peso corporal con esquema 0 – 2 – 6 semanas. Posteriormente, se indica el tratamiento cada 8 semanas después de la tercera dosis, como dosis de mantenimiento. El paciente muestra ganancia progresiva de peso corporal y se evidencia aumento de estatura (Figura 3).



Figura 3. (a) Pretratamiento. (b) Postcirugía y con terapia.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha, se han identificado 70 variantes genéticas asociados a varios componentes de la inmunidad innata o adaptativa como factores de susceptibilidad a enfermedad de Crohn ⁽²⁾.

Estos pacientes sufren, además, de un desbalance en la microbiota intestinal, con translocación bacteriana excesiva, llevando a una respuesta inmune agresiva en pacientes previamente predisuestos genéticamente ⁽³⁾.

En una revisión sistemática de la literatura se encuentra que la ingesta de fibra y vegetales en volúmenes importantes disminuyen riesgo de EC ⁽⁴⁾.

Se han descubierto una variedad extensa de citoquinas pro inflamatorias en la EC. La más importante es el factor de necrosis tumoral (TNF), producido por macrófagos y linfocitos activados, que, a su vez, induce a otras citoquinas inflamatorias, como la interleukina 1 y 6 ⁽⁵⁾.

Tratamiento de enfermedad de Crohn

El plan de manejo de paciente con EC debe tener en cuenta, la actividad, el sitio y el comportamiento de la enfermedad, y el riesgo-beneficio sobre la droga a utilizar ⁽⁶⁾.

Las metas en la terapia de la EC son inducir y mantener una remisión libre de corticoides, la curación de la mucosa gastrointestinal, mejorar la calidad de vida, reducir la necesidad de cirugía y hospitalización, además de reducir el riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado y colon ⁽⁷⁾.

Desde la década de 1950 los medicamentos inicialmente utilizados, tanto para la enfermedad de Crohn como para la colitis ulcerativa, fueron los glucocorticoides, debido a su efecto en la inflamación activa vía modulación de la respuesta inmune, interactuando con receptores del núcleo celular.

Pero estos fármacos traían efectos secundarios, como el incremento de riesgo de infecciones oportunistas, posibilidad de desarrollo de diabetes mellitus y osteoporosis ⁽⁸⁾.

Actualmente, la guía de la AGA recomienda el uso de tiopurinas concomitantemente con corticoides sistémicos o una droga anti TNF- α para inducir la remisión en pacientes con un brote de enfermedad de Crohn moderado-severo ⁽⁹⁾.

Las tiopurinas actúan mediante un metabolito activo, el nucleótido 6-tioguanina, el cual ingresa al núcleo de los linfocitos inhibiendo la síntesis de anticuerpos ⁽¹⁰⁾.

Esta recomendación fue realizada con nuestro paciente, quien recibió en primera instancia, corticoides, y una tiopurina, como la azatioprina.

Los estudios han fallado en demostrar que el metotrexate es efectivo en inducir remisión, pero si puede mantener remisión inducida por corticoides. Por lo tanto está recomendado iniciar tratamiento con corticoide y metotrexate en un paciente con actividad moderada a severa ⁽⁴⁾.

En EC, a diferencia de colitis ulcerativa, el uso de 5-ASA para inducir remisión en EC activa o prevenir recaídas no presenta evidencia convincente ⁽¹¹⁾.

Un reciente metaanálisis ⁽¹²⁾ muestra al respecto que efectivamente, la antibiótico terapia puede inducir remisión en CU y EC activa; sin embargo, debido a los diversos esquemas de tratamiento antibiótico empleado es difícil sacar conclusiones sobre cuál es el mejor esquema.

Tres agentes anti TNF han sido aprobados para el manejo de la EC: infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y certolizumab pegol (CZP) ⁽¹³⁾.

El infliximab es una inmunoglobulina IgG1 monoclonal quimérica, contra TNF, compuesta de secuencias 75% humanas y 25% murinas.

Se administra a dosis de 5 mg/kg de peso en infusión endovenosa a la semana 0, 2, 6 (dosis de inducción); seguida por una dosis de mantenimiento cada 8 semanas a dosis de 3-5 mg/kg de peso. Actúa neutralizando el TNF α circulante y el ligado a la membrana, pero además causa lisis de linfocitos T activados y macrófagos e induce apoptosis de células T ⁽⁵⁾.

La terapia anti TNF es efectiva en inducir y mantener remisión, en paciente con EC moderada a severa, especialmente en pacientes corticoide dependientes, pacientes intolerantes o con enfermedad progresiva a pesar de terapia inmunomoduladora y para enfermedad de Crohn penetrante ⁽⁵⁾.

En estudios randomizados controlados, pacientes con EC luminal de moderada a severa en tratamiento con infliximab, se obtuvo remisión clínica en la semana 4 a la 12 en un 33 a 72% ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Los anti TNF son los agentes más efectivos en inducir curación de mucosa. El estudio ACCENT I, donde los pacientes recibieron infliximab en las semanas 0 – 2 – 6, consiguió curación de la mucosa en 29%, en comparación con solo 3% de pacientes que recibieron solo una dosis de IFX.

El porcentaje de remisión aumentó a 44% en pacientes con IFX de mantenimiento cada 8 semanas ⁽¹⁷⁾.

La terapia con IFX puede tener reacciones adversas a corto y largo plazo.

Solo 3% de infusiones de IFX resultaron en reacciones agudas, de las cuales la mayoría fueron leves según el registro TREAT (*therapy, resource, evaluation and assessment tool*) ⁽¹⁸⁾.

Los agentes anti TNF han sido asociados también con el desarrollo de auto anticuerpos. Dado la baja incidencia de esta condición, y el significado incierto en pacientes asintomáticos, realizar la búsqueda rutinaria de auto anticuerpo no está recomendado ⁽¹⁹⁾.

Existe data que muestra que la incidencia de linfoma es 4 veces mayor en pacientes tratados con azatioprina comparado con pacientes sin este tratamiento. El riesgo de linfoma en pacientes tratados con IFX es difícil de calcular, ya que la mayoría de pacientes ya han sido tratados anteriormente con azatioprina, pero existen algunos estudios que reportan que la combinación de las dos drogas aumenta aun más el riesgo ⁽²⁰⁾.

Aspectos quirúrgicos

En cuanto al manejo quirúrgico de la enfermedad de Crohn, este se inicia entre los años 1930 y 1940 con procedimientos de tipo *bypass* que llevaban a serias complicaciones, principalmente sépticas; al desarrollo de cáncer y al aumento de frecuencia de recidivas.

Por el año 1950, la resección fue la operación más realizada, por lo que surgieron rápidas controversias respecto a la cantidad de tejido a reseccionar, mientras que algunos cirujanos eran “radicales” y reseccionaban buena cantidad del tejido sano a ambos lados del tejido

patológico, otros preferían la “cirugía mínima”, pues conservaban el máximo de intestino y, al parecer, con esta técnica no había mayor recidiva de la enfermedad.

Muchos trabajos han demostrado que la enfermedad de Crohn es pan -intestinal con potencial multifocal. Esta es la razón por la que la mayor parte de personas con esta enfermedad en intestino delgado requieren, en algún momento de la evolución de su enfermedad, de una intervención quirúrgica y algunos, requieren múltiples resecciones intestinales ^(21,22).

Los datos de una unidad especializada ⁽²³⁾, demuestran que con seguimiento promedio de más de 10 años, 30% de los pacientes con enfermedad de íleon distal necesitaron más de una resección quirúrgica y prácticamente, el 5% requirió más de cinco; estas resecciones reiteradas llevarían a síndrome de intestino corto y sus consecuencias. Sin embargo, en varias series con múltiples resecciones, la incidencia de síndrome de intestino corto llega a solo el 1,5% ⁽²⁴⁾.

Las indicaciones quirúrgicas de los pacientes portadores de la enfermedad de Crohn han sido bastante discutidas, sin embargo, hay consenso en las siguientes indicaciones: enfermedad aguda complicada, que incluye colitis tóxica asociada o no a megacolon tóxico; hemorragia o perforación; cuadros recurrentes de obstrucción, displasia o cáncer; retardo de crecimiento y falla a la terapia médica, que puede tener diferentes formas como no respuesta de la enfermedad, respuesta incompleta y no tolerancia a la medicación ⁽²⁵⁾.

El paciente presentaba cuadros de dolor abdominal difuso, sugestivos de oclusión intestinal parcial, además de retardo de crecimiento, llegando así a tener dos indicaciones de tratamiento quirúrgico.

El crecimiento lineal anormal, secundario a la maduración esquelética retrasada, es encontrado frecuentemente en niños y adolescentes con enfermedad de Crohn. Específicamente, más de la mitad de los niños pueden tener una velocidad subnormal de crecimiento y aproximadamente, un cuarto tendrán estatura corta ⁽²⁶⁾.

Afortunadamente, la resección quirúrgica es frecuentemente acompañada por respuesta al crecimiento y asociada además a beneficio psicológico.

Los tipos de operaciones realizadas por enfermedad intestinal de Crohn pueden ser divididas en grupos, dependiendo si hay resección o no del segmento afectado. Los procedimientos sin resección incluyen *bypass* interno, derivación fecal y estricturoplastia; mientras que los procedimientos reseccionables incluyen la resección intestinal.

La localización anatómica de la enfermedad de Crohn es importante para determinar la conducta quirúrgica a realizar, y se clasifica de la siguiente manera ⁽²⁷⁾: íleon terminal, colon, ileocolon y gastrointestinal superior.

La enfermedad ileal terminal es definida como enfermedad limitada al tercio inferior del intestino delgado, con o sin compromiso cecal; la enfermedad colónica es cualquier compromiso colónico entre ciego y recto, sin compromiso de intestino delgado o tracto gastrointestinal superior; la enfermedad ileocólica es aquella que compromete al íleon terminal con una parte del colon entre el ciego y el recto; finalmente, la enfermedad del tracto gastrointestinal superior se define por cualquier enfermedad de localización proximal, el íleon terminal, sin compromisos de las otras áreas ya mencionadas.

De acuerdo con esta clasificación y por los exámenes radiográficos y tomográficos que demuestran engrosamiento del íleon distal y por la colonoscopia y cápsula endoscópica que muestran compromiso inflamatorio de colon derecho y región ileocecal, la falta de respuesta a la medicación y el retardo de crecimiento determinan que durante la discusión del caso se plantea realizar un tratamiento quirúrgico: colectomía derecha, laparoscópica o convencional.

Tratamiento post quirúrgico

Alrededor de 70% de pacientes con enfermedad de Crohn tienen al menos una resección quirúrgica ^(28,29). Después de la cirugía, alrededor del 90% de los pacientes tienen recurrencia endoscópica ⁽³⁰⁾ y el 25% desarrolla recurrencia clínica al año de cirugía ⁽³¹⁾.

Se estima que un 30% de los pacientes pueden requerir una segunda cirugía dentro de los 5 años post-cirugía ⁽³²⁾; por ello, es necesario disminuir la posibilidad de recurrencia.

Se ha empleado antibióticos nitroimidazólicos (metronidazol), los que demuestran disminución de la posibilidad de recurrencia clínica en un 80%, pero tienen una alta frecuencia de intolerancia gastrointestinal ^(33,34). La azatioprina tiene un beneficio más modesto, pero es más efectivo que el placebo ⁽³⁵⁾.

La mayor reducción de recurrencia ha sido demostrada por Regueiro con infliximab, en nueve pacientes seguidos por un año, sin evidencia de recurrencia ⁽³⁶⁾, el riesgo de efectos adversos con infliximab es pequeño pero se debe siempre sopesar el riesgo-beneficio.

Como factores de riesgo post cirugía se describen: tabaquismo ⁽¹⁹⁾, comportamiento de la enfermedad de Crohn y longitud del segmento resecado así como la cirugía inicial para formas penetrantes ⁽³⁷⁾.

Sin embargo, la severidad de recurrencia endoscópica constituye el mejor factor predictor para recurrencia clínica ⁽³⁸⁾.

Nuestro paciente presentaba una longitud del segmento resecado amplio (íleo-cecal) y una cirugía temprana al diagnóstico, lo cual le daba dos criterios de posibilidad alta de recurrencia.

Si bien los antibióticos son probablemente la opción más costo-efectiva para prevenir recurrencia al año, tienen altas tasas de intolerancia, además de constituir un factor de riesgo para infecciones como por ejemplo con *Clostridium difficile*.

Es así que el infliximab se constituye en la más eficaz estrategia, a pesar de su costo. Ashwin ⁽³⁹⁾ propone reservar el infliximab para pacientes con temprana recurrencia endoscópica.

En el paciente de este estudio, en la etapa prequirúrgica, se dio corticoides e. v. y luego por vía oral conjuntamente con azatioprina, con pobre tolerancia por vía oral debido a los continuos episodios de oclusión intestinal parcial que presentaba. Debido a su historia de evolución tórpida y tempranamente agresiva, se decidió el tratamiento quirúrgico, seguido de tratamiento con Infliximab con evolución favorable.

Nuestro paciente, de acuerdo a lo recomendado, tiene indicación de estudios endoscópicos (video cápsula, colonoscopia) entre 6-12 meses post cirugía ⁽⁴⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. [The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States](#). Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(12):1424-9.
2. Kenny EE, Pe'er I, Karban A, Ozelius L, Mitchell AA, Nq SM, et al. [A genome-wide scan of Ashkenazi Jewish Crohn's disease suggests novel susceptibility loci](#). PLoS Genet. 2012;8(3):e1002559. doi: 10.1371/journal.pgen.1002559.
3. Carrière J, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HT. [Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease](#). World J Gastroenterol. 2014 Sep 14;20(34):12102-17. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12102.
4. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. [Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature](#). Am J Gastroenterol 2011;106(4):563-73. doi: 10.1038/ajg.2011.44.
5. Siddharth S, Darrell P. [Update on anti-tumor necrosis factor agents in Crohn disease](#). Gastroenterol Clin N Am. 2014;43:457-78.
6. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. [The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management](#). J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):28-62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
7. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. [Management of Crohn's disease in adult](#). Am J Gastroenterol 2009; 104(2):465-83. doi: 10.1038/ajg.2008.168.

8. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. [Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis](#). Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):590-9. doi: 10.1038/ajg.2011.70.
9. Terdiman JP1, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. [American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- \$\alpha\$ biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease](#). Gastroenterology. 2013 Dec;145(6):1459-63. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.047.
10. Liberman A, Druker J, Refojo D, Arzt E. [Mecanismos moleculares de acción de algunas drogas inmunosupresoras](#). Medicina (Buenos Aires). 2008;68(6):455-64.
11. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. [Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis](#). Am J Gastroenterol. 2011;106(4):617-29. doi: 10.1016/j.cgh.2011.10.043.
12. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. [Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis](#). Am J Gastroenterol. 2011;106(4):661-73. doi: 10.1038/ajg.2011.72.
13. Nielsen OH, Ainsworth MA. [Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease](#). N Engl J Med. 2013;369(8):754-62. doi: 10.1056/NEJMct1209614.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. [Infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease](#). N Eng J Med. 2010;362(15):1383-95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
15. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. [Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial](#). Gastroenterology. 2006;130(4):1054-61.
16. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. [A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group](#). N Engl J Med. 1997;337(15):1029-35.
17. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. [Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial](#). Lancet. 2002;359(9317):1541-9.
18. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. [Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow up in the TREATTM registry](#). Am J Gastroenterol. 2012 Sep;107(9):1409-22. doi: 10.1038/ajg.2012.218.
19. Feuerstein JD, Cheifetz AS. [Miscellaneous adverse events with biologic agents \(excludes infection and malignancy\)](#). Gastroenterol Clin North Am. 2014 Sep;43(3):543-63. doi: 10.1016/j.gtc.2014.05.002.
20. Lewis JD. [Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease](#). Gastroenterol Hepatol. 2012;8(1):45-7.
21. Greenstein AJ, Sachar DB, Pasternack BS, Janowitz HD. [Reoperation and recurrence in Crohn's colitis and ileocolitis crude and cumulative rates](#). N Engl J Med. 1975;293(14):685-90.
22. Mekhjian HS, Switz DM, Watts HD, Deren JJ, Katon RM, Beman FM. [National Cooperative Crohn's Disease Study: factors determining recurrence of Crohn's diseases after surgery](#). Gastroenterology. 1979;77(4 Pt 2):907-13.
23. Andrews HA, Keighley MR, Alexander-Williams J, Allan RN. [Strategy for management of distal ileal Chron's diseases](#). Br J Surg. 1991;78(6):679-82.
24. Hellers G. [Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, Results of surgical treatment and long-term prognosis](#). Acta Chir Scand Suppl. 1979;490:1-84.
25. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. [Management of Crohn's disease in adults](#). Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):465-83. doi: 10.1038/ajg.2008.168.
26. Savage MO, Beattie RM, Camacho-Hubner C, Walker-Smith JA, Sanderson IR. [Growth in Crohn's disease](#). Acta Paediatr Suppl. 1999 Feb;88(428):89-92.
27. Beck DE, Roberts PL, Saclarides TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Wexner SD. The ASCRS Textbook of Colon and rectal Surgeons. 2da ed. Florida: Springer; 2011.
28. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. [Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease](#). Ann Surg. 2000;231(1):38-45.
29. Cho SM, Cho SW, Regueiro M. [Postoperative management of Crohn disease](#). Gastroenterol Clin North Am. 2009;38(4):753-62. doi: 10.1016/j.gtc.2009.07.008
30. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coene-grachts JL, Coremans G. [Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery](#). Gut. 1984;25(6):665-72.
31. Renna S, Camma C, Modesto I, Cabibbo G, Scimeca D, Civitavecchia G, et al. [Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease](#). Gastroenterology. 2008;135(5):1500-9. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.066.
32. Larson DW, Pemberton JH. [Current concepts and controversies in surgery for IBD](#). Gastroenterology. 2004;126(6):1611-9.
33. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. [Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection](#). Gastroenterology. 1995;108(6):1617-21.
34. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Norman M, et al. [Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial](#). Gastroenterology. 2005;128(4):856-61.
35. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. [Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease](#). Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006873. doi: 10.1002/14651858.CD006873.pub2.
36. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. [Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection](#). Gastroenterology. 2009;136(2):441-50. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.051.
37. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, et al. [Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms](#). Gut. 1988;29(5):588-92.
38. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. [Predictability of the postoperative course of Crohn's disease](#). Gastroenterology. 1990;99(4):956-63.
39. Zinner MJ, Ashley SW. Operaciones abdominales. 11a ed.: México D.F.: Mc Graw-Hill; 2008.
40. Ananthakrishnan AN, Hur C, Juillerat P, Korzenik JR. [Strategies for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: results of a decision analysis](#). Am J Gastroenterol. 2011;106(11):2009-17. doi: 10.1038/ajg.2011.237.

Correspondencia:

Dr. Guillermo Otoya Moreno

E-mail: guillermootoya@yahoo.com