



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

SERVICIO DE CIRUGÍA DE COLON Y RECTO

“Efecto de la terapia biológica en los resultados postoperatorios en
pacientes con enfermedad de Crohn”

R-2012-3601-102

T E S I S

PRESENTA:

DR. LUIS ABRAHAM JONGUITUD MURO

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE COLOPROCTOLOGÍA

ASESOR:

DR. MOISÉS F. ROJAS ILLANES



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. JOSÉ LUIS ROCHA RAMÍREZ
DIRECTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN COLOPROCTOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI

DR. MOISÉS F. ROJAS ILLANES
ASESOR CLINICO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE POSGRADO EN COLOPROCTOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 02/07/2012

DR. JOSÉ LUIS ROCHA RAMÍREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Efecto de la terapia biológica en los resultados postoperatorios en pacientes con enfermedad de Crohn

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3601-102

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. ANTECEDENTES.....	3
1.1. Antecedentes Generales	3
1.1.1. Introducción.	3
1.1.2. Epidemiología	4
1.1.3. Factores de Riesgo	5
1.1.4. Etiopatogenia	6
1.1.5. Cuadro clínico	8
1.1.6. Diagnóstico	9
1.1.7. Tratamiento.....	15
1.1.2. Tratamiento quirúrgico	23
1.2. Antecedentes específicos.....	26
1.2.1 Terapia biológica y resultados perioperatorios	26
2. JUSTIFICACIÓN	30
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
3.1. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	31
4. HIPÓTESIS.....	31
4.1. Hipótesis nula	31
4.2. Hipótesis alterna	31
5. OBJETIVOS	32
5.1. OBJETIVO GENERAL	32
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
6. MATERIAL Y MÉTODOS	32
6.1. Diseño del estudio	32
6.2. Ubicación espacio temporal.....	32

6.3. Estrategia de trabajo.....	33
6.4. Marco muestral	33
6.4.1. Universo de trabajo	33
6.4.2. Población elegible	33
6.4.3. Criterios de selección	33
6.5. Diseño y tipo de muestreo	34
6.6. Tamaño de la muestra	34
6.7. Variables.....	35
6.8. Definición de variables	36
6.9. Métodos de recolección de datos.....	38
6.10. Técnica y procedimiento	38
6.11. Análisis de datos	39
7. LOGISTICA	39
7.1. Recursos Humanos	39
7.2. Recursos Materiales	39
7.3. Recursos Financieros.....	39
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	40
9. RESULTADOS	40
10. DISCUSIÓN.....	47
11. CONCLUSIONES	50
13. BIBLIOGRAFIA.....	51

1.- DATOS DEL ALUMNO:

- Jonguitud
Muro
Luis Abraham
- Tel: (22) 25346606
- Universidad Nacional Autónoma de México
- Facultad de Medicina
- Especialidad en Coloproctología
- Cuenta: 511215038

2.- ASESORES:

- Rocha
Ramírez
José Luis
- Rojas
Illanes
Moisés Freddy

3.- DATOS DE LA TESIS:

- Efecto de la terapia biológica en los resultados postoperatorios en pacientes con enfermedad de Crohn
- Páginas: 58
- Año: 2012

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Crohn es la manifestación de procesos inmunológicos e inflamatorios con períodos intermitentes de activación y remisión en el tracto gastrointestinal que puede desarrollar complicaciones como estenosis, fístulas o abscesos. La cirugía no es curativa y su empleo va encaminado a solucionar complicaciones, sin embargo aproximadamente 70 a 80% de los pacientes serán operados en el transcurso de su vida. Actualmente existen dos agentes biológicos aceptados por la FDA y en Europa, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, ambos son anticuerpos monoclonales contra el FNT- α , el infliximab y el adalimumab. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Crohn, son el fracaso de la terapia médica y el desarrollo de complicaciones. El uso de la terapia biológica puede afectar los resultados postoperatorios en este grupo de pacientes.

Objetivo: Evaluar los resultados postoperatorios en pacientes con enfermedad de Crohn con terapia biológica

Material y Métodos: Se trata de un estudio analítico, descriptivo, longitudinal.

Resultados: Se revisaron los expedientes de 32 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn, bajo tratamiento con terapia biológica siendo sometidos a cirugía 8 de ellos durante el período comprendido entre 2005 y 2012, las indicaciones para cirugía fueron en 25% de los casos fístula entérica asociada a

absceso intraabdominal, 25% estenosis rectales, 12.5% perforación colónica, 12.5% absceso anal, 12.5% fístula rectovaginal y 12.5% restitución electiva del tránsito intestinal, secundaria a colectomía por hemorragia digestiva. Las complicaciones infecciosas postoperatorias se presentaron en 62.5% de los casos, las complicaciones postoperatorias no infecciosas en 12.5%.

Conclusiones: La mayoría de las complicaciones infecciosas en el postoperatorio, se consideran menores, sólo infecciones de herida, y las complicaciones mayores se asociaron directamente a los procedimientos.

1. ANTECEDENTES

1.1. *Antecedentes Generales*

1.1.1. Introducción. La enfermedad inflamatoria intestinal es la manifestación de procesos inmunológicos e inflamatorios con períodos intermitentes de activación y remisión en el tracto gastrointestinal. La descripción inicial de la “ileitis regional” data de 1932 y es atribuida a Crohn, Ginzburg y Oppenheimer en 13 pacientes con inflamación granulomatosa no específica del intestino, aunque se tienen reportes previos probablemente de la misma patología desde 1813. En 1875 Wilks y Moxon describieron la colitis ulcerativa crónica inespecífica, con más reportes de casos en 1930 por Barga y Weber, quienes describieron a la enfermedad como colitis ulcerativa crónica regional migratoria. En 1959 y 1960 respectivamente, Brooke, y Lockhart-Mummery y Morson, señalaron las características de la afección segmentaria y granulomatosa de la enfermedad de Crohn, facilitando así su diferenciación con la colitis ulcerativa crónica inespecífica. Los síntomas en la enfermedad de Crohn son más heterogéneos, e incluyen generalmente dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, pudiendo acompañarse de sintomatología sistémica como ataque al estado general, anorexia o fiebre. El desarrollo de estenosis, fístulas o abscesos puede manifestarse con cuadros de oclusión intestinal. La cirugía no es curativa y su empleo va encaminado a solucionar complicaciones, sin embargo al menos el 50% de los pacientes requerirá tratamiento quirúrgico en los primeros 10 años de la enfermedad y

aproximadamente 70 a 80% de los pacientes serán operados en el transcurso de su vida, dependiendo del sitio de afección. La mortalidad general es ligeramente mayor en relación con la población normal y alcanza el pico máximo en los primeros 2 años después de establecido el diagnóstico, principalmente en aquellos que tienen afección de tracto gastrointestinal superior. Generalmente la enfermedad de Crohn causa mayor incapacidad que la colitis ulcerativa, ya que sólo el 75% de los pacientes son completamente capaces de trabajar durante el primer año después del diagnóstico y 15% se encuentran incapacitados después de 5 a 10 años (1).

1.1.2. Epidemiología. Las causas de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn no han sido identificadas con exactitud y la prevalencia varía ampliamente entre regiones, presentándose con mayor frecuencia en los climas templados de Europa y Norteamérica, en comparación con regiones de Asia, Sudamérica y África; de igual manera la diferencia entre la prevalencia de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn muestra el mismo comportamiento, con un incremento de hasta 3 a 10 veces en la incidencia de ambas enfermedades de manera considerable en los últimos 30 años, lo que sugiere una participación importante de factores ambientales, principalmente el estilo de vida occidental. En general la incidencia de la colitis ulcerativa varía entre 0.5 y 24.5 casos por cada 100 000 habitantes, y la de la enfermedad de Crohn se encuentra entre 0.1 y 16 casos por cada 100 000 habitantes. La edad de presentación de ambas enfermedades varía aproximadamente una década, en la enfermedad de Crohn el pico es en la tercera década y en la colitis ulcerativa en la cuarta, presentando ambas un segundo pico

en la sexta década. A pesar de que existe una amplia variedad en la incidencia de acuerdo a la raza, la enfermedad inflamatoria intestinal es más frecuente en poblaciones urbanas de nivel socioeconómico bajo a alto, lo que apoya la teoría de la higiene, que establece que la falta de exposición temprana a antígenos ambientales favorece el desarrollo de la enfermedad (2).

1.1.3. Factores de Riesgo. Existen factores genéticos que predisponen el desarrollo de la enfermedad, y se han identificado cromosomas con mayor susceptibilidad para la misma, 1, 3, 4, 5, 10, 12, 14, 16, 19 y el cromosoma X, actualmente se sabe que la participación conjunta de los factores ambientales y genéticos es la responsable de que se active la enfermedad. Uno de los factores más firmemente asociados a enfermedad inflamatoria es el tabaquismo, el cual empeora notablemente el cuadro clínico de los pacientes con enfermedad de Crohn, favoreciendo su inicio y las recurrencias, por el contrario, en la colitis ulcerativa incluso se le ha atribuido un papel protector, sin embargo el mecanismo etiopatogénico exacto es aún desconocido. La ingesta de azúcar refinada, grasas y chocolate, tienen un efecto potencial en el desarrollo de la enfermedad, mientras que el consumo de fibra proveniente de frutas y verduras podría disminuir el riesgo. Existe una probable asociación entre el consumo de anticonceptivos orales y el desarrollo y actividad de la enfermedad, dependiente de la dosis y el tiempo de consumo, principalmente de estrógenos, siendo de gran importancia la participación de estos medicamentos como sustancia procoagulante en un estado de hipercoagulabilidad en la enfermedad inflamatoria activa. Existe una relación más clara entre el consumo de anti-inflamatorios no esteroideos y el desarrollo, y

las recaídas de la enfermedad, al asociarse con la inhibición de las prostaglandinas y su factor protector a la mucosa. Algunos agentes infecciosos han sido ligados al origen de la enfermedad, como *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, y virus como el citomegalovirus y el de sarampión, sin embargo no se ha demostrado un efecto claro. La flora comensal juega un papel importante en la actividad de la enfermedad, esto se hace evidente en los pacientes con derivación del tránsito intestinal, en quienes la actividad remite, contrario a los pacientes sometidos a restitución del mismo, que presentan más episodios de recaída. La apendicectomía ha sido identificada como factor de riesgo en pacientes con enfermedad de Crohn, particularmente del género femenino, con apendicectomía después de los 20 años y con antecedente de apendicitis perforada, en los pacientes con colitis ulcerativa en cambio, ha sido identificada como factor protector (2).

1.1.4. Etiopatogenia. Existe una compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales, sin embargo la etiología exacta no ha sido identificada. Para explicar el origen de la enfermedad se han propuesto tres teorías, la primera asociada a desbalances inmunológicos producidos por una infección intestinal crónica, la segunda fundamentada en defectos de la barrera intestinal y una tercera basada en una respuesta inmunológica desproporcionada ante los antígenos. El fundamento de la enfermedad consta de las alteraciones en la respuesta inmunitaria por episodios previos de infección intestinal, con la participación de factores ambientales en pacientes genéticamente predispuestos,

con procesos proinflamatorios desproporcionados, asociados a la respuesta inflamatoria que perpetúa la cronicidad y posteriormente la recurrencia. La respuesta inmune del intestino está mediada fundamentalmente por tres tipos de células, las de Paneth, asociadas al estímulo de las células madre en las criptas de Lieberkühn; las células M, encargadas del proceso y presentación de antígenos lumbinales a las células dendríticas, mismas que se encargan de procesar y presentar los antígenos a los linfocitos T en las placas de Peyer para su diferenciación hacia células Th1 o Th2. El incremento en la permeabilidad intestinal, permite la adhesión de bacterias, lo cual favorece el reclutamiento de células inflamatorias como neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, que liberan citocinas proinflamatorias de manera recurrente. En la enfermedad de Crohn, la respuesta predominantemente Th1 se asocia a la actividad fagocítica con producción de interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), con participación tanto de células *natural killer*, como de macrófagos. En la colitis ulcerativa la respuesta inmunológica se encuentra mediada principalmente por células Th2, la cual se asocia a inmunoglobulina E y a eosinófilos y mastocitos, y ejerce una respuesta inmunomoduladora principalmente a través de la actividad de interleucinas 4, 5 y 13 (2). Se ha demostrado que las citocinas inflamatorias juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria, las biopsias de los pacientes afectados muestran concentraciones incrementadas de TNF- α , en comparación con individuos sanos, además el TNF- α incrementa la producción de IFN- γ e interleucina 2 por parte de células mononucleares, y favorece la inducción de

células Th1 y sus citocinas, las cuales están involucradas en el inicio y la progresión de la enfermedad (3).

1.1.5. Cuadro clínico. A pesar de que las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas e inicialmente no permiten establecer de manera exacta el diagnóstico, existen algunas características propias de cada enfermedad.

En la enfermedad de Crohn, la afección puede comprometer todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, generalmente de manera discontinua, con interposición de mucosa sana entre las diferentes zonas de inflamación que característicamente afectan todas las capas, desde la mucosa a la serosa. Los síntomas principales son dolor abdominal en 75% de los casos, y generalmente se asocia a la afección del íleon terminal, en 40% de los pacientes; la afección colónica que se presenta en 30% de los casos se manifiesta principalmente con diarrea y sangrado, el cual puede asociarse a pérdida de peso y fiebre hasta en el 40 a 60% de los pacientes; en un 10 a 20% de los casos se presenta sintomatología de origen anal y predominantemente se asocia a úlcera, fístula o absceso, en estos casos puede encontrarse asociada la afección ileal y colónica.

Clasificación de Viena	
Edad al momento del diagnóstico	A1: < 40 años
	A2: > 40 años
Localización de la enfermedad	L1: íleon terminal
	L2: colon
	L3: ileocolónica
	L4: tracto gastrointestinal superior
Comportamiento	B1: no estenosante, no penetrante (inflamatorio)
	B2: estenosante
	B3: penetrante

Tabla 1 Traducido de Inflamm Bowel Dis. 2000 Feb;6(1):8-15.

En un 30% de los pacientes la enfermedad se encuentra confinada al intestino delgado y se asocia a dolor abdominal, distensión y náusea postprandial, generalmente asociada inflamación o estenosis. La clasificación de Viena (Tabla1) divide a los pacientes de acuerdo al comportamiento de la enfermedad en inflamatoria (B1), estenosante (B2) y penetrante (B3), con cambios dentro de estas categorías en el mismo paciente de acuerdo a la evolución. Los episodios sintomáticos son muy variables dentro de la historia de la enfermedad, y cada uno de éstos favorece el desarrollo de otro, aproximadamente la misma proporción de pacientes, 10-15% cursan con enfermedad permanentemente activa o inactiva durante largos períodos, sin embargo, la mayoría, 60-75% tienen períodos alternantes de remisión y recaídas (4). El método más empleado para evaluar la actividad de la enfermedad de Crohn es el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI), y valora el número de evacuaciones, el dolor abdominal, el estado general, las complicaciones asociadas, el uso de anti-diarreicos, la presencia de tumor abdominal, el hematocrito y el peso corporal; dando como resultado un grado de actividad, severa cuando la suma es mayor a 450, moderada cuando va de 220 a 450, leve cuando es de 150 a 219, o ausencia de actividad clínica cuando la suma es menor de 150 (Tabla2) (2).

1.1.6. Diagnóstico. Si bien la historia clínica, con una exploración física acuciosa para identificar probables manifestaciones extraintestinales, es de suma importancia, el abordaje diagnóstico requiere de varias herramientas.

Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn	
No. De evacuaciones líquidas por día (durante 7 días)	X 2
Dolor abdominal con suma diaria por 7 días (0=ninguno, 1=leve, 2=moderado, 3=grave)	X 5
Condición general con suma diaria por 7 días (0=normal, 1=ligeramente, 2=escasa, 3=muy escasa, 4=terrible)	X 7
No. De complicaciones (artritis, artralgias, iritis, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, fisura, fístula, absceso, fiebre)	X 20
Uso de antidiarréicos (no=0, sí=1)	X 30
Tumoración abdominal (0=no, 2=cuestionable, 5=definitivo)	X 10
Hematócrito	X 6
Peso corporal (1-peso/peso estándar)100	X 1

Tabla 2 Traducido de Gastroenterology, 1976;70:439-444

La leucocitosis, trombocitosis, elevación de reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, son indicadores de la actividad inflamatoria intestinal. Es común encontrar anemia ferropénica, tanto por las

pérdidas hemáticas, como por los trastornos de la absorción, que repercuten también en los valores séricos de albúmina y proteínas totales. Ante la sensibilidad y especificidad insuficiente de las pruebas serológicas, se han desarrollado pruebas en heces fecales, como la determinación de calprotectina y lactoferrina, que son sustancias con actividad antibiótica, liberadas por células polimorfonucleares activas hacia la luz intestinal.

El diagnóstico radiológico cuenta con varias herramientas como, estudios baritados, ultrasonido, tomografía computarizada y resonancia magnética. El colon por enema con doble contraste permite evaluar la profundidad de las úlceras y la presencia de fístulas, con una sensibilidad reportada de hasta 93% para detectar enfermedad activa, mientras que el tránsito intestinal con medio de contraste baritado vía oral, permite valorar las estructuras desde la boca hasta el colon de manera sencilla, rápida y la mayoría de las veces con mínima molestia para el paciente. Cuando el contraste vía oral se administra por enteroclis, existe un mejor control en la distensión, mediante la administración del material baritado y metilcelulosa guiados por fluoroscopia, permite disminuir los falsos negativos y diagnosticar de manera más temprana la presencia de úlceras, sin embargo es menos disponible y más molesto para el paciente. De acuerdo a los estudios con doble contraste la enfermedad de Crohn se puede clasificar en lesiones tempranas, intermedias y avanzadas. El ultrasonido, es un método no invasivo y menos costoso y más útil en el seguimiento ya que es más reproducible. El elemento más común, con un sensibilidad de hasta 94% cuando es mayor a 3mm, es el grosor de la pared intestinal, alcanzando una especificidad de hasta 100%

cuando ésta es de 4mm. Entre otros, se valora también el patrón de la vascularidad, con aumento en el flujo de la arteria mesentérica superior en la enfermedad activa; la presencia de líquido abdominal, presencia de flegmones, abscesos o adenomegalias inflamatorias. La tomografía computarizada con equipos multidetector y diferentes medios de contraste, agua, metilcelulosa, glicopolietileno y suspensiones de bario de baja densidad; ha sido considerada como el elemento primario dentro de la evaluación de la enfermedad, permite evidenciar de manera objetiva el grosor de la pared colónica, las características de los tejidos pericolónicos, estructuras adyacentes, valora procesos inflamatorios y permite etapificar procesos neoplásicos, sin embargo, no permite detectar lesiones tempranas. El hallazgo tomográfico más sensible es el reforzamiento mural, con un valor de 80% en enfermedad activa y 69% en pacientes con sospecha de actividad, en pacientes con enfermedad de larga evolución y fibrosis transmural se pierde la estratificación de la pared con lo que la densidad se vuelve homogénea, El signo del peine, que se atribuye a la hipervascularidad del mesenterio, ocasionando tortuosidad y dilatación de los vasos rectos, se relaciona directamente con cronicidad de la enfermedad, sin embargo no es específico. El aumento en la densidad de la grasa perivisceral, también es frecuente, siendo menor en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn, la región más afectada es la región perirrectal. La tomografía permite evaluar también las complicaciones de la enfermedad como los abscesos, fístulas y en menor frecuencia la enfermedad perianal. La resonancia magnética no produce radiación ionizante y permite diferenciar entre los diferentes tejidos, utilizando como

contraste oral una suspensión de silicón recubierto con partículas de Hierro y Gadolinio como contraste intravenoso, lo que valora la localización y extensión de las lesiones, el número y grado de estenosis, el máximo grosor y señal de la pared, del tejido fibroadiposo y la presencia de líquido libre, flegmones, abscesos y fístulas. La imagen por resonancia magnética permite detectar lesiones desde yeyuno a recto con una efectividad de 95% en la secuencia T2, lesiones ileales con sensibilidad de 98% y efectividad de 78% y un valor predictivo positivo de 96% y valor predictivo negativo de 88%. La sensibilidad y efectividad de la resonancia para detectar estenosis es del 83 y 100% respectivamente, en fístulas los valores son de 71 y 100% respectivamente. En secuencias T1 los valores de especificidad para detectar fístulas y estenosis son del 100%, con una sensibilidad de 66% para estenosis y 67% para fístulas.

Un adecuado estudio colonoscópico permite distinguir entre una y otra en un 89% de los casos. El aspecto endoscópico de la enfermedad de Crohn clásicamente se caracteriza por la alternancia de áreas de tejido sano y tejido inflamatorio, que rara vez muestra compromiso circunferencial, generalmente respeta el recto y afecta con mayor severidad el ciego y el colon derecho, con variaciones de acuerdo a la actividad y duración de la enfermedad. En estados incipientes se aprecian diminutas lesiones aftoides, como resultado de folículos linfoides en expansión; cuando la enfermedad es moderada, las úlceras son coalescentes, agregándose edema submucoso y aspecto empedrado. En casos de actividad severa las úlceras son lineales y profundas con un aspecto serpiginoso. La confirmación endoscópica de la cicatrización de la mucosa es uno de los objetivos principales

en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. El primer elemento para valorar los hallazgos endoscópicos fue el Índice Endoscópico de Severidad de la Enfermedad de Crohn (CDEIS), desarrollado hace 20 años por el Grupo de Estudio Francés para las Enfermedades Inflamatorias Digestivas, GETAID por sus siglas en francés, mismo que ha sido utilizado como estándar de oro. Valora la presencia de úlceras profundas o superficiales, la distancia en centímetros comprometida por la enfermedad, así como la superficie ulcerada, en los diferentes segmentos del colon e íleon terminal; estableciendo enfermedad inactiva si la suma es menor a 3, actividad leve de 3 a 9, moderada de 9 a 12 y severa mayor a 12 (Tabla 3) (5, 6). El hallazgo más específico es la presencia de granulomas no caseosos, que se encuentran en pequeñas úlceras, con una variabilidad muy amplia desde un 10 a un 60% de las biopsias. Las características macroscópicas de la enfermedad comprenden la afección de cualquier segmento del intestino, inflamación transmural y tendencia a formar fístulas o estenosis, con áreas intercaladas de mucosa normal, además de serositis y la característica extensión envolvente del tejido graso sobre el intestino. Microscópicamente existe un infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear, con disminución en el número de células caliciformes, ocasionalmente se presentan abscesos de cripta, vasculitis e hiperplasia neuronal, ambos poco frecuentes en colitis ulcerativa. Los característicos granulomas no caseosos constan principalmente de células epiteloideas y de células gigantes tipo Langhans, pueden encontrarse incluso en órganos adyacentes y su importancia parece estar relacionada a una variante menos agresiva de la enfermedad (2).

Índice de Severidad Endoscópica de la Enfermedad de Crohn						
	Recto	Sigmoides y colon izquierdo	Colon transverso	Colon derecho	Íleon	Total
Ulceraciones profundas (12 si están presentes, 0 ausentes)						
Ulceraciones superficiales (6 si están presentes, 0 ausentes)						
Superficie involucrada en centímetros						
Superficie ulcerada en centímetros						
La suma de los cuatro elementos se divide entre el número de segmentos afectados. Se suman 3 puntos en caso de estenosis y 3 puntos en caso de estenosis ulcerada						

Tabla 3 Traducido de Gut, 1989, 30, 983-989

1.1.7. Tratamiento. En 1959, Truelove estableció la utilidad del tratamiento basado en altas dosis de hidrocortisona para la colitis severa, lo cual sirvió como pauta para tratamientos posteriores con base en metronidazol, 6-mercaptopurina, y de manera más reciente los antagonistas del factor de necrosis tumor alfa. El manejo quirúrgico reservado para casos de fracaso al tratamiento médico o complicaciones estará orientado a la eliminación de focos sépticos y resecciones intestinales o estenoplastías, tratando de conservar siempre la mayor cantidad de intestino (4).

1.1.7.1. Tratamiento médico. El tratamiento médica ha evolucionado de manera notable a partir del desarrollo de la terapia biológica, con nuevos fármacos aún por ser autorizados para su empleo en la enfermedad inflamatoria, lo que podrá incrementar la gama de opciones. En pacientes de alto riesgo, con afección ileocolónica, comportamiento fistulizante, menores de 40 años, o que requieren altas dosis de esteroides en el episodio inicial, se considera el abordaje top-down, empleando como primera línea de tratamiento la terapia biológica.

1.1.7.1.1 Amino-salicilatos. Los derivados del ácido 5-amino-salicílico (5-ASA), cuyo representante más empleado es la mesalazina, puede actuar en concentraciones milimolares en el lumen intestinal, dependiendo de varios mecanismos de liberación mediados por pH, liberación prolongada, sistemas multimatriz o mediante la conjugación y activación por enzimas bacterianas en el colon. También existen formulaciones para aplicación tópica, que actúan en las células epiteliales para moderar la liberación de mediadores y células inflamatorias, y citocinas. Su efectividad en la enfermedad de Crohn es limitada, reportándose una disminución en el CDAI, pero sin significancia clínica en pacientes con actividad ileocolónica, por lo que el uso de estos medicamentos como primera línea en enfermedad activa, para lograr la remisión, no está justificado. Tampoco se ha demostrado utilidad del medicamento para mantener la remisión, la única utilidad aparente del fármaco es en la reducción de las recaídas después de resecciones intestinales. Los efectos adversos pueden presentarse en 10 a 45% de los pacientes, asociados mayormente a sulfasalazina y constan de cefalea, náusea, epigastralgia, diarrea y oligospermia, con casos raros de

síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis, agranulocitosis o alveolitis, siendo la nefrotoxicidad un efecto asociado a todos los derivados del 5-ASA, por lo que se recomienda realizar determinaciones anuales de creatinina, con suspensión del medicamento en caso de que exista deterioro de la función renal (1).

1.1.7.1.2. Antibióticos. Los antibióticos juegan un papel importante en el tratamiento de complicaciones como sobrecrecimiento bacteriano o abscesos, siendo el ciprofloxacino y el metronidazol los que se emplean con mayor frecuencia. La utilidad del metronidazol en enfermedad de Crohn ha sido demostrada al disminuir la recurrencia endoscópica a corto plazo, posterior a resecciones ileocecales, así como en el tratamiento de la enfermedad perianal y en pouchitis, siendo más efectivo en estos dos últimos casos el uso de ciprofloxacino (1).

1.1.7.1.3. Corticoesteroides. Los corticoesteroides son empleados en forma de prednisona, prednisolona o budesonida vía oral o formulaciones tópicas, hidrocortisona y metilprednisolona intravenosas. Los corticoesteroides son agentes anti-inflamatorios potentes, útiles para inducir la remisión de recaídas moderadas o severas, tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerativa, sin embargo su papel en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad es nulo. Actúan mediante la supresión de la transcripción de interleucinas, del metabolismo del ácido araquidónico y mediante la estimulación de la apoptosis de linfocitos en la lámina propia. La budesonida es un corticoesteroide de baja absorción con biodisponibilidad limitada, de gran utilidad en enfermedad de Crohn con actividad ileocecal y en colitis ulcerativa ya que tiene una toxicidad sistémica

reducida. La utilidad de los corticoesteroides en la enfermedad de Crohn para inducir la remisión ha sido ampliamente establecida con dosis de 0.5 a 0.75 mg/kg/día, con dosis de reducción durante 17 semanas, sin embargo sólo se logra una respuesta prolongada durante un año en el 44% de los pacientes, dependencia de esteroides en 36%, y resistencia a los mismos en 20% de los casos. A pesar de que el tratamiento con corticoesteroides logra una respuesta sintomática en corto plazo, ésta no siempre se asocia a cicatrización de la mucosa. La budesonida aunque menos efectiva que la prednisolona, es una alternativa apropiada para los casos de enfermedad ileocolónica. Dos regímenes generalmente empleados emplean una dosis de inicio de 40 miligramos de prednisolona por día, con reducciones semanales de 5mg/d, o en casos de enfermedad moderada 20mg/d durante 4 semanas y reducciones de 5mg/d cada semana. En casos de recaída severa o recaídas frecuentes, o cuando el paciente requiera dos o más cursos de esteroides en un período de 12 meses o se presente recaída al disminuir la dosis a menos de 15mg dentro de las primeras 6 semanas después de haber suspendido los esteroides, se debe escalar el tratamiento idealmente con un inmunosupresor, e incluso considerar las opciones quirúrgicas. Aún cuando los esteroides han demostrado su utilidad, el 50% de los pacientes presentan reacciones adversas, que se dividen en efectos por dosificación suprafisiológica, asociados a uso prolongado y a la suspensión. De acuerdo al estudio TREAT, existe un aumento del doble en el riesgo relativo tanto de infecciones asociadas como de la mortalidad, con el empleo de prednisolona, además de que existe un incremento en el riesgo de infecciones postoperatorias (1,5).

1.1.7.1.4. Tiopurinas. Las tiopurinas, azatioprina y mercaptopurina, se han empleado como terapia agregada para disminuir los requerimientos de esteroides, actúan mediante la inducción de los linfocitos T al modular las vías de señalización celular, sin embargo su inicio de acción es lento por lo que no pueden ser empleados en enfermedad severa. La azatioprina es metabolizada a 6-mercaptopurina y posteriormente metabolizada a nucleótidos 6 tioguanina (6-TGN) por medio de la tiopurina metil transferasa (TPMT). Las tiopurinas son eficaces en la enfermedad de Crohn para la inducción y el mantenimiento de la remisión. La dosis de mantenimiento de azatioprina es de 2 a 2.5 mg/kg/d la de mercaptopurina es de 0.75 a 1.5 mg/kg/d tanto para colitis ulcerativa como para enfermedad de Crohn, generalmente la dosis máxima varía entre los pacientes y tiene una correlación con el desarrollo de leucopenia, lo que se explica por el riesgo de mielotoxicidad del fármaco, por lo que se ha sugerido la medición de niveles séricos de TPMT al inicio del tratamiento, con el fin de detectar paciente con riesgos de inmunosupresión severa, sin embargo hasta la fecha no existen estudios con suficiente valor, que determinen si los niveles séricos de TPMT, son predictores de la respuesta clínica o toxicidad. Los pacientes bajo tratamiento con tiopurinas deben llevar un seguimiento semanal con biometría hemática completa durante las primeras 8 semanas de tratamiento y posteriormente cada 3 meses, aunque se ha determinado que la mitad de los pacientes que desarrollan mielotoxicidad asociada a tiopurinas, lo hará en 2 meses y dos terceras partes, lo harán en 4 meses, se sugiere realizar una biometría hemática cada 2 o 4 semanas durante dos meses y posteriormente cada 4 u 8 semanas. Otros eventos adversos

que ocurren hasta en un 20% de los pacientes, son reacciones alérgicas, leucopenia profunda, hepatotoxicidad y pancreatitis en menos del 5% e infecciones. La dosis de tiopurinas debe ajustarse en casos de falla renal, y su efecto y toxicidad pueden potencializarse con la administración conjunta de alopurinol, por lo que su uso agregado no está recomendado rutinariamente. Aunque existe un incremento en el riesgo de trastornos linfoproliferativos, incluyendo linfoma, y cáncer de piel diferente al melanoma, el riesgo es menor al beneficio en el control de la enfermedad. De la misma manera, no se cuenta con evidencia suficiente que reporte incremento en el riesgo de complicaciones postoperatorias (1).

1.1.7.1.5. Segunda línea. Dentro de los fármacos de segunda línea, el metotrexate se emplea cuando existe resistencia o intolerancia a las tiopurinas, su efecto antiinflamatorio se atribuye a la inhibición de algunas citocinas y en la enfermedad de Crohn ha mostrado efectividad para la inducción y el mantenimiento de la remisión, logrando incluso la cicatrización de la mucosa a dosis de 25mg/semana intramusculares, siendo conveniente realizar una biometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático antes de iniciar el tratamiento y dentro de las primeras 4 semanas, y posteriormente cada mes. Casi el 50% de los pacientes presentan efectos adversos, principalmente náusea, vómito, diarrea y estomatitis, los más graves son hepatotoxicidad, neumonitis e infecciones oportunistas, además de ser teratogénica, por lo que se sugiere prevenir la concepción durante 3 o 6 meses después de la suspensión del medicamento. La ciclosporina A y el Tacrolimus son inhibidores de la calcineurina, que previenen la expansión clonal de los linfocitos T

con una acción rápida que los hace eficaces en los casos de colitis ulcerativa severa, sin embargo en la enfermedad de Crohn, no tienen utilidad (1).

1.1.7.1.6. Terapia biológica. Actualmente existen dos agentes biológicos aceptados por la FDA y en Europa, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, ambos son anticuerpos monoclonales contra el FNT- α , el infliximab, administrado en infusión intravenosa, presenta una composición quimérica con un componente 75% humano de inmunoglobulina G y un 25% de componente murino, que se une tanto al FNT soluble como al ligado a membranas; el segundo anticuerpo es el adalimumab, que es 100% humanizado, administrado por vía subcutánea. El estudio ACCENT-I, un ensayo clínico controlado, multicéntrico, concluyó que los pacientes con enfermedad de Crohn que responden a una dosis inicial de infliximab, mantienen tasas de remisión libres de esteroides, cuando el biológico se administra en infusiones cada 8 semanas, a dosis de 5 o 10 mg/kg. El estudio ACCENT-II demostró la utilidad del infliximab administrado en tres dosis de inducción de 5 mg/kg, en las semanas 0, 2 y 6, logrando respuesta completa en pacientes con enfermedad fistulizante, tanto abdominal como perianal en 46% de los casos. Por otro lado el estudio CLASSIC-I ha demostrado la utilidad del adalimumab para lograr la remisión clínica en pacientes sin terapia biológica previa y en aquellos en quienes la terapia con infliximab no había sido exitosa, con dosis de impregnación de 160 u 80 mg, la eficacia del medicamento ha sido corroborada posteriormente por los estudios CLASSIC-II y CHARM, siendo este último el que demostró la utilidad del adalimumab para el tratamiento de la enfermedad fistulizante, logrando respuesta completa en 33% de los pacientes (7-

9). Actualmente la dosis de infliximab para inducción y mantenimiento de la remisión, es de 5mg/kg con tres dosis iniciales de inducción a las semanas 0, 2 y 6, durante 2 horas, en caso de que exista respuesta, las dosis de mantenimiento serán cada 8 semanas y podrán administrarse en una hora. En caso de que no exista respuesta después de las dosis iniciales, el paciente se considera no respondedor primario y se podrá incrementar la dosis a 10mg/kg o cambiar el biológico por adalimumab; si se pierde la respuesta durante las dosis de mantenimiento, se puede disminuir el intervalo de dosificación, el cual no debe ser menor de 4 semanas, o se puede administrar una dosis única de 10 mg/kg, o cambiar el biológico por adalimumab. En casos de enfermedad fistulizante sólo se podrá iniciar infliximab una vez que se hayan drenado los focos sépticos. En los casos en los que se ha suspendido la administración de infliximab por más de 12 meses, se deberá mantener una estrecha vigilancia ante probables reacciones adversas agudas o crónicas. La dosis de inducción de adalimumab son de 160 y 80mg, administrados en semanas consecutivas, con dosis de mantenimiento de 40mg cada dos semanas, en caso de que se pierda la respuesta durante el seguimiento, se podrá disminuir el intervalo de dosificación, con administraciones semanales, para volver a incrementarlo una vez que se recupera la respuesta. Las enfermedades desmielinizantes o la neuritis óptica son contraindicaciones relativas para el uso de cualquier molécula anti-TNF. Se recomienda su uso cauteloso en pacientes con antecedente de enfermedades neoplásicas y en aquéllos mayores de 65 años con antecedentes importantes de tabaquismo, y debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o

cardiopatía isquémica. Los efectos adversos para ambas moléculas son similares, y comprenden infecciones por patógenos intracelulares, principalmente tuberculosis, infecciones oportunistas, autoinmunidad y reacciones idiosincráticas relacionadas a la infusión. El riesgo de infecciones con el uso de corticoesteroides, inmunosupresores o infliximab, confieren un incremento en el riesgo del triple, cuando éstos se usan en combinación el incremento es de 15 veces. En los casos en los que se documente tuberculosis latente, se recomienda cumplir 12 semanas de tratamiento antifímico antes de iniciar la terapia biológica. Dado que el infliximab cuenta con un componente murino, el desarrollo de anticuerpos contra el mismo, puede causar reacciones relacionadas a la infusión tanto de manera aguda como crónica. La mayoría de las reacciones agudas menores, pueden ser tratadas con la administración de antihistamínicos, paracetamol y corticoesteroides, mismos que pueden emplearse como premedicación. El adalimumab, a pesar de ser 100% humanizado también induce el desarrollo de anticuerpos, que se asocian a disminución de la eficacia del mismo. El empleo de la terapia biológica ha sido asociado al desarrollo de linfoma no Hodgkin y linfoma de células T hepato-esplénico, sin embargo el riesgo en relación con la población normal sigue siendo bajo, 6.1 por 10 000 pacientes/año (1).

1.1.2. Tratamiento quirúrgico. El nivel de evidencia en relación al tratamiento quirúrgico es muy variable, dada la ausencia de estudios aleatorizados, sin embargo se sabe que se encuentra determinado por la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento médico y la asociación de complicaciones. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Crohn, son el

fracaso de la terapia médica y el desarrollo de complicaciones. Se define al fracaso del tratamiento médico, como la persistencia o el desarrollo de síntomas a pesar del tratamiento médico apropiado, al desarrollo de efectos adversos, y a la incapacidad del paciente para mantener el apego al tratamiento médico, también se debe tener en cuenta la severidad de las manifestaciones extraintestinales, que ocurren hasta en el 25% de los pacientes (4). Dentro de la evaluación inicial es importante saber que los pacientes con enfermedad fibroestenósica y fistulizante, con o sin sepsis asociada, presentan una pobre respuesta al tratamiento médico, así mismo, cuando la enfermedad tiene una distribución ileocolónica únicamente, el abordaje quirúrgico es una buena opción. Dentro de los principios básicos, se debe tener en cuenta que en enfermedad extensa, la resección debe enfocarse a conservar la mayor cantidad de intestino posible, limitando la resección a enfermedad macroscópica, y que en los casos que sean posibles, se realizará alguna de las diferentes técnicas de estenoplastías. Es importante que antes del procedimiento, el diagnóstico histopatológico sea confirmado, en la manera de lo posible, por un patólogo experto. Una gran parte de los pacientes con enfermedad de Crohn con localización ileocecal, la mayoría, en proporción con el resto de las localizaciones, manifestarán la enfermedad en el neo-íleon terminal, con tasas de recurrencia endoscópica de 73 y 85% en el seguimiento a uno y tres años respectivamente; en los casos en los que se suspende la terapia médica, la recurrencia en el primer año, oscila entre el 20 y 30%, con un incremento por cada año de seguimiento del 10%, siendo el principal factor de riesgo para la recaída, el tabaquismo. En cuanto a la técnica quirúrgica, un meta-análisis sugiere que las

anastomosis latero-laterales presentan un menor índice de complicaciones y fugas anastomóticas, en comparación con las término-terminales, sin embargo en un estudio multicéntrico, se ha determinado que las tasas de recurrencia endoscópica no varían entre una técnica y otra, en un seguimiento de casi 12 años. En los casos de enfermedad de Crohn perianal, el tratamiento quirúrgico deberá acompañarse de tratamiento médico, el uso de setón de drenaje puede mejorar la sintomatología, facilitando al mismo tiempo la acción de la terapia médica, en casos en que la enfermedad persista se podrá recurrir al avance de colgajos u otras técnicas. En los casos de fístulas recto-vaginales en los que la terapia conservadora ha fracasado, se puede recurrir al avance de colgajo endorrectal o a la construcción de estomas de derivación, cuando la enfermedad se manifiesta como una fístula entero-vesical, sólo en los pacientes con alto riesgo se debe optar por el tratamiento médico, mientras que el manejo de las fístulas enterocutáneas no dista mucho del manejo indicado en pacientes sin enfermedad inflamatoria (1). La oclusión intestinal representa una complicación frecuente de la enfermedad, y se debe al desarrollo de una o varias estenosis, o a la obstrucción generada por una lesión inflamatoria o la presencia de una fístula. Cuando el cuadro se presenta de manera súbita, generalmente se asocia a la actividad inflamatoria de la enfermedad, sin embargo, cuando esta se presenta de manera crónica, es el resultado de la actividad fibroestenotante de la misma y requerirá de tratamiento quirúrgico, mediante resección, bypass, ileostomía o estenoplastía. Aunque con menos frecuencia, otras indicaciones para cirugía, son la perforación, hemorragia o cáncer. En los casos de afección colónica, las indicaciones para el

abordaje quirúrgico incluyen hemorragia, displasia, cáncer colorrectal, o colitis tóxica. Los cuadros oclusivos secundarios a estenosis se presentan hasta en el 17% de los pacientes, y en caso de que se documente deberá obtenerse una biopsia por colonoscopia, ya que éstas se asocian en un 7 a 10% de los casos a malignidad (4).

1.2. Antecedentes específicos.

1.2.1 Terapia biológica y resultados perioperatorios. Se ha sugerido que el empleo de terapia biológica puede disminuir el número de intervenciones quirúrgicas en pacientes con enfermedad de Crohn. Un análisis basado en estudios de población realizado por Jones, cuyo objetivo fue determinar el índice de procedimientos quirúrgicos a partir de la introducción del infliximab en el tratamiento, identificó que las tasas de corrección quirúrgica para fístulas del intestino delgado disminuyeron en un 60% en un período de 10 años, sin cambios estadísticamente significativos en las resecciones de intestino delgado y colon derecho (12). Por otro lado, en un estudio publicado por Leombruno y colaboradores, en el que compararon pacientes bajo tratamiento con infliximab y pacientes con terapia convencional, se documentó una reducción en el índice de cirugías y hospitalizaciones asociadas a la enfermedad cuando los pacientes recibieron terapia anti-TNF (12). En una revisión realizada por Bouguen, se concluye que a pesar de que se ha reportado que la disminución de los requerimientos de intervención quirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn en la era de la terapia biológica, no se han realizado estudios aleatorizados o con seguimiento a largo plazo, diseñados para identificar el impacto de dicho fármaco,

además, se sabe que el mayor impacto en la historia natural de la enfermedad se da cuando la terapia biológica se inicia de manera temprana, hasta la fecha, no existe un estudio que emplee una definición apropiada de enfermedad de Crohn temprana (13,14). Slattery y colaboradores, en un estudio realizado en 722 pacientes, identificaron los sitios de mayor afección que requirieron de tratamiento quirúrgico, con un 60% de resecciones ileocolónicas, 20% de resecciones colónicas y el resto resecciones aisladas de intestino delgado, datos que corresponden con lo reportado por Canedo y colaboradores con resecciones ileocolónicas en 50.8%, colectomía en 16% y proctectomía en 15% de los pacientes (15,16). La utilidad de la terapia biológica parece estar reservada a la disminución de la recurrencia en el período postoperatorio, al mejorar la inflamación en la mucosa, sin embargo no existen estudios clínicos controlados para respaldar estos hallazgos, en un estudio prospectivo de 12 pacientes realizado por Sorrentino, con dosis de mantenimiento de 5mg/kg en infusión, dos semanas después de la cirugía, se demostró la eficacia del infliximab para prevenir la recurrencia endoscópica en 1 año (10,16). Aunque se ha demostrado la efectividad de la terapia biológica en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, existen publicaciones con resultados diversos en cuanto a su relación con los resultados perioperatorios. A pesar de su potente efecto inmunosupresor, el uso de la terapia anti-TNF parece no incrementar el riesgo de complicaciones postoperatorias. En un estudio realizado en la Cleveland Clinic con 60 pacientes que recibieron infliximab 3 meses antes de la cirugía, se documentó un incremento en la tasa de sepsis postoperatoria, formación de abscesos y reingresos, con

hallazgos similares en estudios realizados de manera independiente por Selvasekar, Tourner y Cottone, quienes reportaron de manera similar, incrementos en las tasas de complicaciones infecciosas, infecciones oportunistas e incluso desarrollo de neoplasias y tasas de mortalidad, con asociación directa a infliximab (2). Sin embargo estos resultados se contraponen a los estudios realizados por Marchal, Jarnerot, Colombel, Kunitake y Bordeianou, en los que se concluye que el infliximab no incrementa la morbilidad postoperatoria (18). Colombel y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo para determinar si el uso de esteroides, inmunosupresores o infliximab antes de cirugía abdominal en enfermedad de Crohn, se asoció a un incremento en la tasa de complicaciones postoperatorias tempranas, definidas como complicaciones infecciosas y no infecciosas, dentro de los primeros 30 días. Las complicaciones sépticas incluyeron infección de herida, sepsis abdominal, o infecciones extra-abdominales. Las complicaciones no infecciosas comprendieron recurrencia de la enfermedad, obstrucción intestinal, hemorragia digestiva y tromboembolia pulmonar. En dicho estudio se identificó una tasa de complicaciones sépticas en 19% de los casos y complicaciones no infecciosas en 7% de los pacientes, sin documentar una asociación directa entre el desarrollo de las mismas y el uso de esteroides, inmunosupresores o infliximab (18). En el análisis de una cohorte histórica de 413 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, Kunitake y colaboradores, trataron de aclarar si existe una relación directa entre el uso de infliximab de manera preoperatoria, menos de 12 semanas antes de la cirugía, y las complicaciones postoperatorias, incluidas la mortalidad, fugas anastomóticas,

infecciones, tromboembolia pulmonar, íleo u obstrucción, y complicaciones cardíacas o hepato-renales, sin asociar el uso de infliximab con el desarrollo de las mismas (19). Nasir y colaboradores, en un grupo de 370 pacientes con uso perioperatorio de terapia biológica, 8 semanas antes y 30 días después de la cirugía, identificaron en el análisis univariado que los únicos factores directamente asociados con un incremento en el número de infecciones intra-abdominales, fueron la edad y el fenotipo penetrante de la enfermedad, sin encontrar asociación con la terapia anti-TNF (20). En el registro TREAT, quizá el estudio con mayor cantidad de pacientes con terapia biológica, se investigó de manera prospectiva, la seguridad en un seguimiento promedio de 1.9 años, con el empleo de infliximab y otras terapias para la enfermedad de Crohn. Se incluyeron 6920 pacientes, 3179 recibieron infliximab, de los cuales 17.5% recibieron tratamiento quirúrgico y 14.4% requirieron hospitalización. En el análisis de regresión logística multivariado, se identificó que el infliximab no es un predictor independiente de infecciones, por el contrario, los factores independientes fueron el uso de prednisona, de narcóticos y la enfermedad con actividad moderada a severa, por lo que se concluye que las tasas de mortalidad son similares a las de pacientes que no reciben terapia biológica, y que el incremento en las tasas de infección son asociadas a prednisona y mayor severidad de la enfermedad (4). A pesar de que la mayoría de los estudios son alentadores en cuanto al riesgo de infecciones asociado a los fármacos anti-TNF, existe un estudio realizado por Appau, Fazio y colaboradores, en el que se analizan los resultados postoperatorios en los primeros 3 meses antes de resección ileocolónica en pacientes con enfermedad

de Crohn. El estudio conjuntó 60 pacientes en una revisión retrospectiva, comparados con pacientes que no recibieron infliximab de características similares, con la excepción de que el grupo que recibió infliximab recibió con mayor frecuencia terapia inmunosupresora, mientras que el grupo control recibió con más frecuencia corticoesteroides. En el análisis multivariado se identificó una mayor tasa de reingreso postoperatorio a los 30 días en el grupo de infliximab ($p=0.045$), así como en las tasas de sepsis ($p=0.027$) y abscesos intra-abdominales ($p=0.005$) y establecen que la creación de un estoma de protección en este grupo, se asocia a un menor riesgo de sepsis ($p=0.013$) (21). Un meta-análisis realizado por Yang y colaboradores, muestra resultados similares, al incluir 5 estudios con 706 pacientes con colitis ulcerativa, documentándose un incremento en las complicaciones postoperatorias (OR1.80, IC 95%, 1.12-2.87) con el uso de infliximab preoperatorio (22).

2. JUSTIFICACIÓN

En los pacientes con enfermedad de Crohn, la cirugía está reservada para la resolución de complicaciones y el fracaso de la terapia médica. Actualmente la terapia biológica es considerada la mejor opción terapéutica en la enfermedad de Crohn, logrando mejor control de la enfermedad al mantener tasas de remisión más prolongadas, sin embargo hay casos en que la historia natural de la enfermedad no se modifica a pesar del tratamiento médico y los pacientes desarrollan complicaciones, como fístulas, abscesos o estenosis, haciendo necesario el manejo quirúrgico. Anteriormente se consideraba que el efecto inmunomodulador de los anticuerpos monoclonales alteraba la evolución

postoperatoria y por lo tanto, su administración era suspendida en el período perioperatorio. Actualmente se sabe que la administración interrumpida de la terapia biológica incrementa la inmunogenicidad ante las moléculas y por lo tanto disminuye su efectividad, lo que hace necesaria su administración incluso durante el período postoperatorio inmediato.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los efectos de la administración de anticuerpos monoclonales en el período perioperatorio han sido estudiados en series internacionales, con resultados que en la mayoría de los casos comprueban su eficacia y seguridad, sin embargo actualmente no existen reportes nacionales del efecto de la terapia biológica en los resultados postoperatorios.

3.1. PREGUNTA CIENTÍFICA

¿La terapia biológica altera los resultados postoperatorios de pacientes con enfermedad de Crohn pertenecientes al servicio de Colon y Recto del Hospital de Especialidades Siglo XXI?

4. HIPÓTESIS

4.1. Hipótesis nula

La terapia biológica modifica los resultados postoperatorios en pacientes con enfermedad de Crohn.

4.2. Hipótesis alterna

La terapia biológica no modifica los resultados postoperatorios en pacientes con enfermedad de Crohn.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar los resultados postoperatorios en pacientes con enfermedad de Crohn con terapia biológica

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las principales indicaciones para cirugía en pacientes con enfermedad de Crohn con terapia biológica
- Determinar la incidencia de cirugías en pacientes con enfermedad de Crohn con terapia biológica
- Determinar las complicaciones postoperatorias en pacientes con enfermedad de Crohn con terapia biológica

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. *Diseño del estudio*

Analítico, descriptivo, longitudinal.

6.2. *Ubicación espacio temporal*

Se llevó a cabo un estudio en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el Servicio de Cirugía de Colon y recto del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, “Dr. Bernardo Sepúlveda”, UMAE, en un período de tiempo de 2 años.

6.3. Estrategia de trabajo

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, “Dr. Bernardo Sepúlveda”, UMAE, que hayan recibido terapia biológica en el período perioperatorio y se analizaron los resultados postoperatorios.

6.4. Marco muestral

6.4.1. Universo de trabajo

Pacientes del Servicio de Cirugía de Colon y Recto del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, UMAE.

6.4.2. Población elegible

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn con tratamiento perioperatorio basado en terapia biológica.

6.4.3. Criterios de selección

6.4.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros
- Expedientes completos
- Pacientes derechohabientes IMSS
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn
- Pacientes en tratamiento con terapia biológica al menos 12 semanas previas o máximo 30 días posteriores a la cirugía

6.4.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido terapia biológica de manera episódica previa al momento del tratamiento quirúrgico

- Pacientes que hayan recibido terapia combinada durante al menos 12 semanas previas o máximo 30 días posteriores al tratamiento quirúrgico

6.5. *Diseño y tipo de muestreo*

Se trata de un estudio analítico, ambilectivo, ambispectivo.

6.6. *Tamaño de la muestra*

Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Crohn que hayan sido operados durante la terapia biológica.

6.7. Variables

Variable	Tipo	Escala	Unidad de Medición	Equipo de Medición
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	No aplica
Género	Cuantitativa	Dictómica	Femenino Masculino	No aplica
Severidad clínica	Cuantitativa Discreta	Discreta	<150 a > 450	Índice CDAI
Tipo de afectación	Cualitativa	Ordinal	A (Edad) L (Localización) B (Comportamiento)	Clasificación de Viena
Indicación quirúrgica	Cualitativa	Nominal	No aplica	No aplica
Complicaciones infecciosas	Cuantitativa	Dicotómica	Sí / No	No aplica
Complicaciones no infecciosas	Cuantitativa	Dicotómica	Sí / No	No aplica
Sangrado operatorio	Cuantitativa	Discreta	Mililitros	Pipeta o compresa
Estancia postoperatoria	Cuantitativa	Discreta	Días	No aplica

Tabla 4 Variables analizadas

6.8. Definición de variables

VARIABLE INDEPENDIENTE

Aplicación de terapia biológica en el período perioperatorio en pacientes con enfermedad de Crohn.

VARIABLE DEPENDIENTE:

Edad, Género, Clasificación de Vienna, Índice CDAI, indicación quirúrgica, sangrado transoperatorio, estancia postoperatoria, complicaciones infecciosas, complicaciones no infecciosas.

EDAD:

Definición conceptual: Número de años cumplidos en un sujeto

Definición operacional: Se considerarán años cumplidos los transcurridos y once meses después del último año cumplido.

GENERO:

Definición conceptual: unidad sistemática para la clasificación de organismos jerárquicamente.

Definición operacional: Se consideran el sexo femenino y el sexo masculino.

SANGRADO OPERATORIO:

Definición conceptual: Sangrado que se presenta en el transoperatorio, desde el momento de la incisión hasta que se da por concluido el evento anestésico quirúrgico.

Definición operacional: Sangrado, en mililitros reportado durante el evento anestésico quirúrgico.

ESTANCIA HOSPITALARIA:

Definición conceptual: Tiempo que el paciente permanece hospitalizado desde el evento quirúrgico hasta su egreso.

Definición operacional: Estancia del paciente en días, desde la intervención quirúrgica hasta su alta hospitalaria.

CLASIFICACIÓN DE VIENA:

Definición conceptual: Escala establecida para clasificar la enfermedad de Crohn de acuerdo a la edad del paciente, la localización de la enfermedad y su comportamiento.

Definición operacional: Escala establecida para clasificar la enfermedad de Crohn de acuerdo a la edad del paciente, mayor o menor de 40 años; la localización de la enfermedad si es en íleon, ileocolónica, colónica o en tracto digestivo superior, y su comportamiento, si es inflamatorio, estenosante o fistulizante.

ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD DE CROHN (CDAI):

Definición conceptual: El método empleado para evaluar la actividad de la enfermedad de Crohn que valora el número de evacuaciones, el dolor abdominal, el estado general, las complicaciones asociadas, el uso de anti-diarreicos, la presencia de tumor abdominal, el hematocrito y el peso corporal; con enfermedad inactiva o con actividad leve, moderada o severa.

Definición operacional: Índice empleado para valorar el grado de actividad clínica de la enfermedad de Crohn, severa cuando la suma es mayor a 450, moderada cuando va de 220 a 450, leve cuando es de 150 a 219, o ausencia de actividad clínica cuando la suma es menor de 150.

INDICACIÓN QUIRÚRGICA:

Definición conceptual: Diagnóstico preoperatorio que justifica la intervención quirúrgica.

Definición operacional: Motivo por el cual el paciente fue sometido a cirugía, ya sea fracaso al tratamiento médico o desarrollo de complicaciones.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS:

Definición conceptual: Eventos que se presentan fuera del curso ideal de la evolución postoperatoria cuya etiología es infecciosa.

Definición operacional: Infección de sitio quirúrgico, infección intra-abdominal, infección extra-abdominal.

COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS:

Definición conceptual: Eventos que se presentan fuera del curso ideal de la evolución postoperatoria cuya etiología no es infecciosa.

Definición operacional: Fuga anastomótica, tromboembolia pulmonar, recurrencia, hemorragia, oclusión o defunción.

6.9. Métodos de recolección de datos

Los datos de las variables se recolectaron en una hoja de recolección de datos, identificando las variables demográficas, las variables relacionadas al procedimiento quirúrgico y los resultados de las diferentes escalas de valoración clínica y endoscópica, basados en los expedientes y en entrevistas directas. Las variables relacionadas al procedimiento quirúrgico se recabaron a partir de los registros anestésico - quirúrgicos del expediente clínico, así como las variables demográficas y el grado clínico y endoscópico de la enfermedad, las variables de los resultados postoperatorios se recabaron tanto del expediente, como mediante entrevistas con los pacientes.

6.10. Técnica y procedimiento

- Identificación de los pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Crohn con terapia biológica que requirieron cirugía
- Revisión de expedientes
- Integración de datos
- Análisis estadísticos

6.11. Análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión (frecuencia, promedio, porcentajes y desviaciones estándar)

7. LOGISTICA

7.1. Recursos Humanos

- Investigador
- Tutores Médicos expertos
- Cirujanos del servicio de Colon y Recto

7.2. Recursos Materiales

- Expedientes clínicos
- Hoja de recolección de datos
- Programa de análisis estadístico SPSS
- Computadora personal
- Papelería

7.3. Recursos Financieros

- Recursos asignados al servicio de Cirugía de Colon y Recto HE UMAE CMN SXXI

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, y así como a la Declaración de Helsinki, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983.

Se respetará la confidencialidad de la información obtenida, de acuerdo al Artículo 13 de la Ley General de Salud.

9. RESULTADOS

Basados en la base de datos del Servicio de Cirugía de Colon y Recto del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, UMAE, se revisaron los expedientes de 32 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn, bajo tratamiento con terapia biológica siendo sometidos a cirugía 10 de ellos durante el período comprendido entre Enero de 2005 y Julio de 2012, se excluyeron 2 pacientes ya que la cirugía se llevó a cabo fuera del período perioperatorio definido previamente, por lo que el grupo constó de 8 pacientes en total (25%).

Las características demográficas de los 8 pacientes incluidos en el análisis fueron: 4 (50%) pacientes fueron del género femenino y 4 (50%) del masculino. El rango de edad fue de 18 a 76 años y la edad promedio de 50 años (tabla 6).

Todos los pacientes fueron protocolizados antes de iniciar la administración de anticuerpos monoclonales en búsqueda de infecciones inadvertidas, asignando el fármaco administrado de manera aleatoria, recibiendo 37.5% de los pacientes (3) infliximab y 62.5% (8) adalimumab (gráfico 1). En 87.5% de los pacientes la terapia biológica se inició en el período preoperatorio, sólo en 12.5% (1) se inició

la administración de anticuerpo monoclonal dentro de los primeros 30 días del postoperatorio.

Características Demográficas Basales

Número de Pacientes	8		Mínimo	Máximo	Promedio	Desv. Std.
Edad (Años)			18	76	50.1	±18.4
Género	Masculino	4 (50%)				
	Femenino	4 (50%)				
Anticuerpo Monoclonal	Infliximab	3 (37.5%)				
	Adalimumab	5 (62.5%)				
CDAI	Inactivo	4 (50%)				
	Leve	4 (50%)				
	Moderado o Severo	0				
Clasificación de Viena	Edad	A1 5	A2 3			
	Localización	L1 2	L2 4	L3 2	L4 0	
	Comportamiento	B1 1	B2 2	B3 5		

Tabla 5 Características demográficas y clínicas basales

Al momento de la cirugía los pacientes presentaban un índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) menor de 219 con actividad leve o nula. La severidad endoscópica no se encontró registrada en todos los pacientes por lo que no se incluyó en el análisis. De acuerdo a la clasificación de Viena, el 62.5% de los pacientes (5) eran mayores de 40 años (A2), el 50% (4) tenía localización exclusivamente colónica (L2), 25% (2) tenía localización ileocolónica (L3), 25% (2) ileal (L1) y ninguno presentó afección del tracto superior al momento de la cirugía (Gráfico 2). El 62.5% (5) tuvo comportamiento penetrante (B3), mientras que en 25% (2) fue estenosante (B2) y en 12.5% (1) fue inflamatorio (B1) (Gráfico 3). Las

indicaciones fueron en su totalidad por el desarrollo de complicaciones y fueron en 25% de los casos (2) por fístula entérica asociada a absceso intraabdominal, 25% (2) por estenosis rectales, 12.5% (1) por perforación colónica, 12.5% (1) por absceso anal, 12.5% (1) por fístula rectovaginal y 12.5% (1) por restitución electiva del tránsito intestinal, secundaria a colectomía por hemorragia digestiva (Gráfico 4). Los procedimientos realizados fueron 3 resecciones intestinales (37.5%), 1 sigmoidectomía laparoscópica (12.5%), 1 resección abdominoperineal laparoscópica (12.5%), 1 sigmoidectomía laparoscópica (12.5%), 1 proctectomía (12.5%) y 1 drenaje de absceso interesfintérico (12.5%).

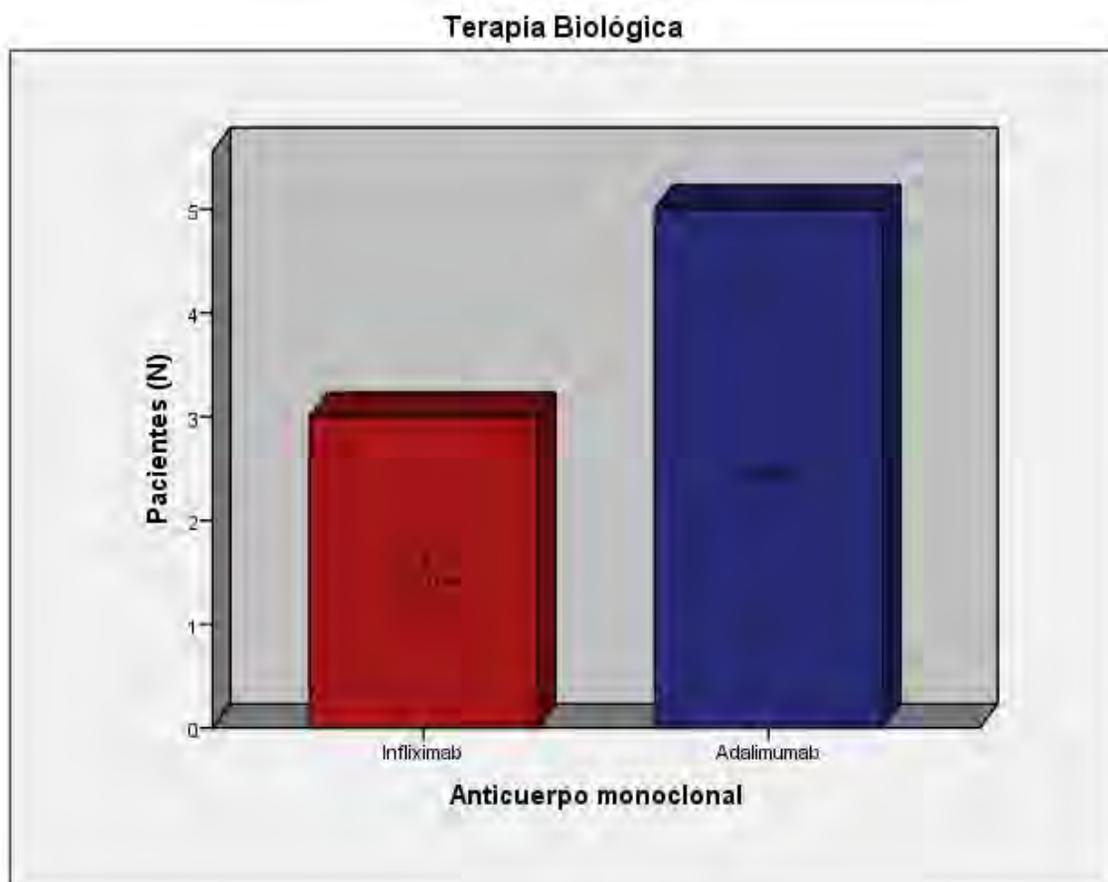


Gráfico 1 Relación de pacientes de acuerdo al anticuerpo administrado

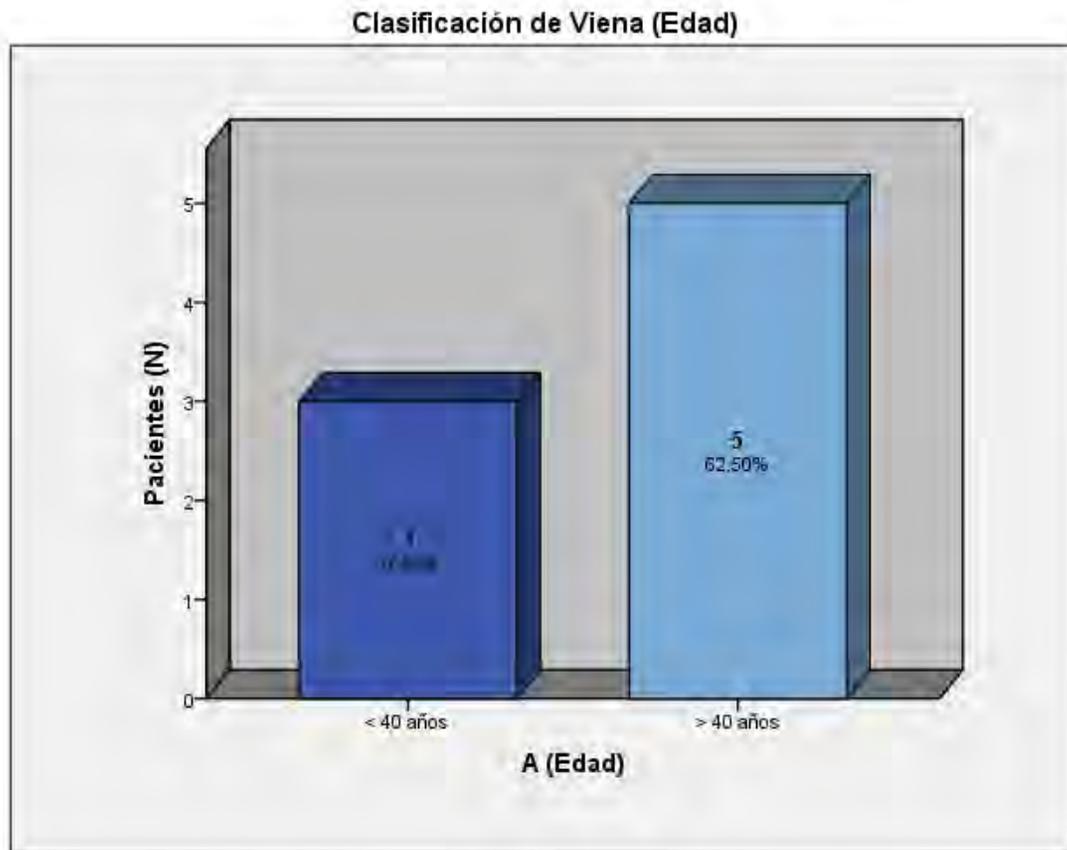


Gráfico 2 Relación de pacientes de acuerdo a la edad

Dentro de las variables relacionadas al evento quirúrgico, el sangrado transoperatorio fue en promedio de 300cc, con un rango de 100 a 550cc y la estancia postoperatoria fue en promedio de 16.5 días, con un rango de 4 a 56 días.

Las complicaciones infecciosas (gráfico 5) postoperatorias en el grupo de pacientes se presentaron en 5 pacientes (62.5%), mientras que 3 pacientes no presentaron ninguna complicación de este tipo, por lo que de los 8 pacientes 37.5% (3) presentaron infección de la herida y 25% (2) presentaron infección intraabdominal una secundaria a dehiscencia de cierre primario de duodeno secundario a una fístula, y otra secundaria a lesión incidental de colon con

peritonitis fecal. Dentro de las complicaciones postoperatorias no infecciosas (gráfico 6) el 87.5% (7) de los pacientes no presentó ninguna complicación, mientras que 12.5% (1) desarrolló un evento de oclusión asociado a tromboembolia pulmonar que culminó en defunción.

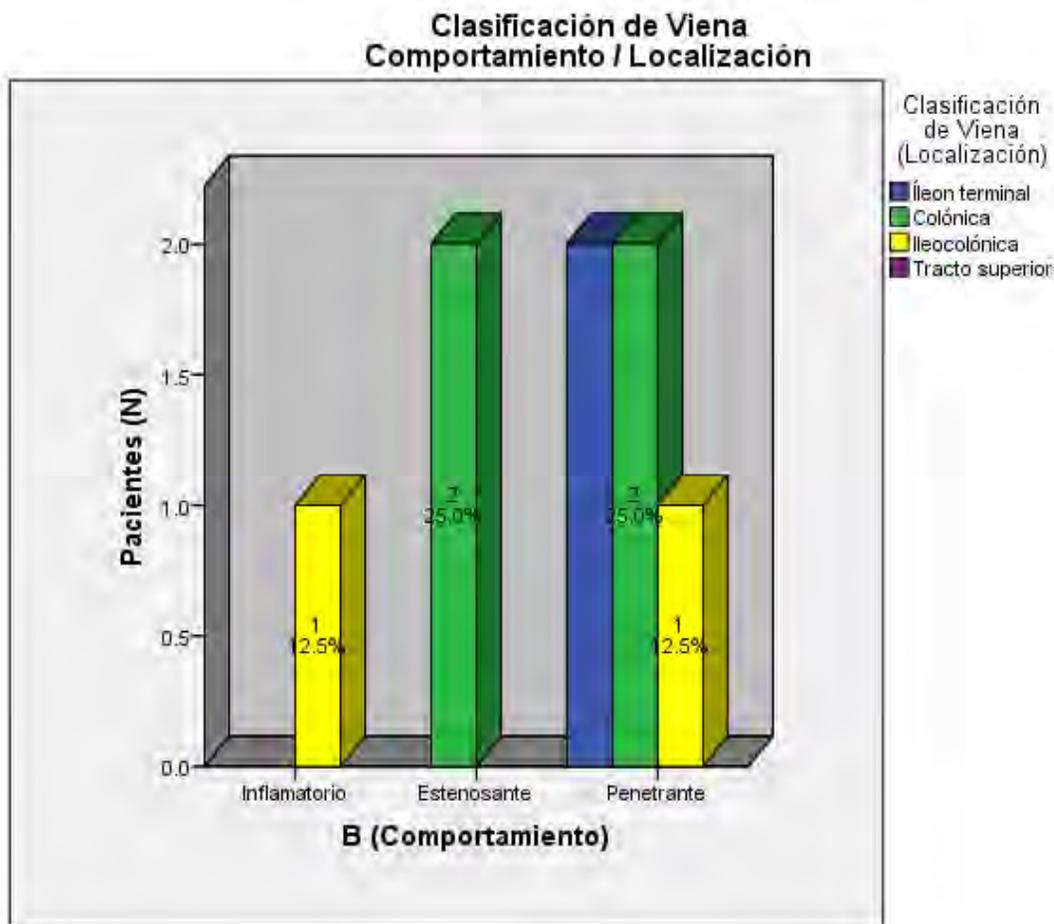


Gráfico 3 Relación de pacientes de acuerdo a la localización y el comportamiento de la enfermedad

El seguimiento promedio del grupo de pacientes es de 34.3 meses en un rango de 8 a 91 meses, con una recurrencia de 50%, y un lapso máximo entre el inicio de la administración del fármaco y la cirugía de 49 meses, y sólo un caso en el que el fármaco se administró 28 días después de la cirugía.

Indicaciones

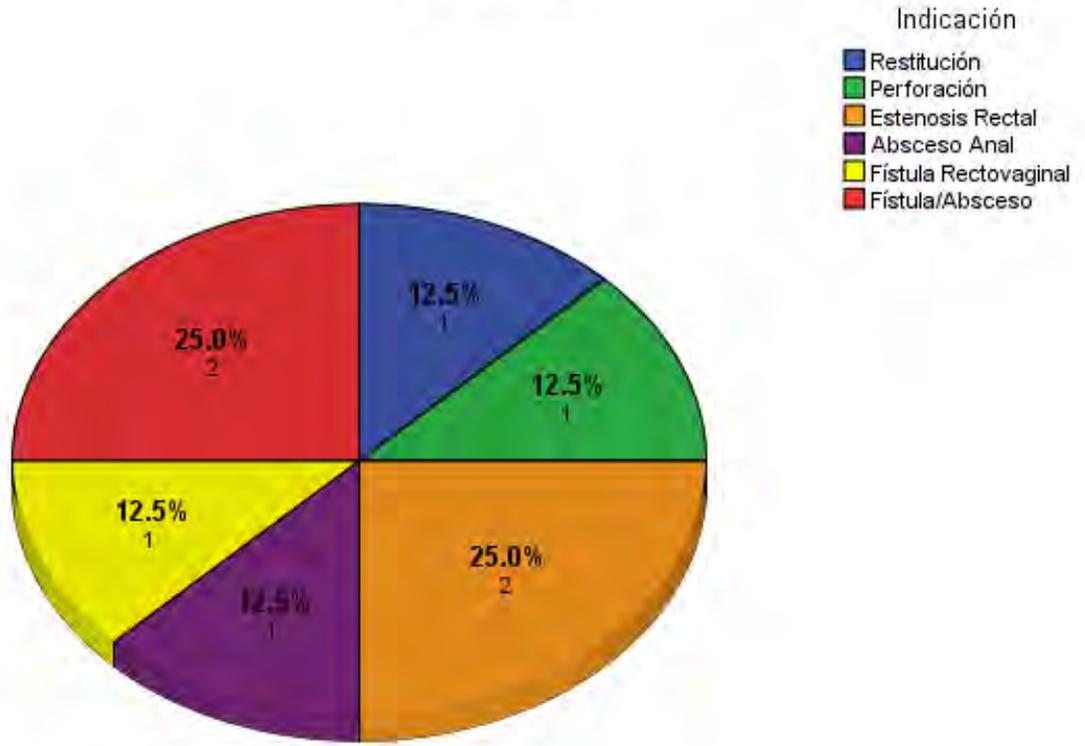


Gráfico 4 Indiaciones para intervención quirúrgica

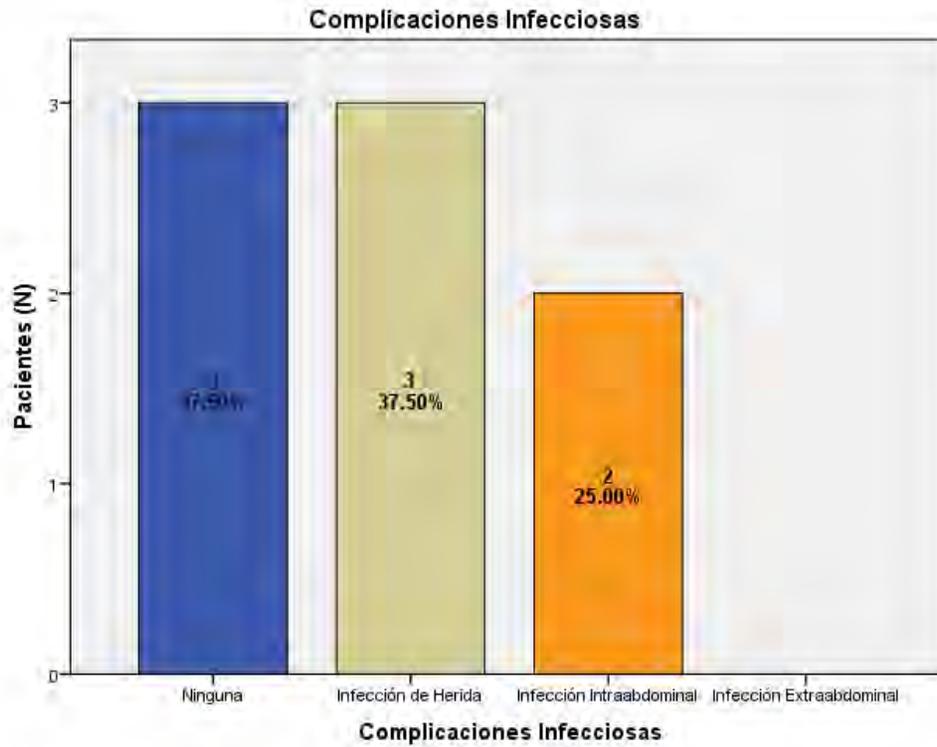


Gráfico 5 Relación de pacientes de acuerdo a las complicaciones infecciosas



Gráfico 6 Relación de pacientes de acuerdo a las complicaciones no infecciosas

10. Discusión

A pesar de que se ha reportado un incremento en la incidencia global de la enfermedad de Crohn, en México ésta sigue siendo baja (1). En nuestra serie de 39 pacientes con enfermedad de Crohn, 32 pacientes se encuentran en tratamiento con terapia biológica, de los cuales 24 reciben infliximab y 8 adalimumab lográndose un control a largo plazo de la enfermedad, adecuado en la mayoría de los pacientes ya que ninguno de ellos ha presentado fracaso del tratamiento médico, lo que se ve reflejado en las indicaciones de los procedimientos quirúrgicos de esta serie, que fueron en su totalidad por complicaciones de la enfermedad. Si bien se ha sugerido que la introducción de la terapia biológica ha disminuido las tasas de resecciones quirúrgicas en pacientes con enfermedad de Crohn, los resultados no son concluyentes, con algunas series que reportan tasas de resecciones colónicas de hasta 24.5 por 1000000 de habitantes por año, mientras que también se reporta una disminución del 38% en la incidencia de procedimientos quirúrgicos (12), con un estudio realizado por Leombruno en el que se reporta una tasa de 10.1% (13). En nuestra serie el porcentaje de pacientes con terapia biológica que han requerido de intervenciones quirúrgicas de diferentes tipos es del 25%, mientras que sólo 3 pacientes de 39 (7.7%) con diagnóstico de Crohn sin terapia biológica han recibido tratamiento quirúrgico, además de 2 pacientes (5.1%) que fueron excluidos del estudio actual. A pesar de que nuestro Hospital es un centro de referencia nacional, el grupo de pacientes es limitado por lo que los resultados no permiten un análisis con significancia estadística.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes que reciben terapia biológica en nuestro servicio son pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, con comportamiento fibroestenósico y fistulizante en los que difícilmente se modifica la historia natural de la enfermedad y por lo tanto es más probable que desarrollen complicaciones.

En un análisis publicado en 2010 por Jones y colaboradores, sobre los procedimientos quirúrgicos realizados a partir de la introducción de infliximab para enfermedad de Crohn, se identificó una disminución significativa en las resecciones de colon izquierdo y de recto (12), sin embargo, en nuestra serie la mayoría de las resecciones fueron de colon izquierdo y recto (50%) y las principales indicaciones fueron estenosis, fístulas y perforación, lo cual se relaciona directamente con el comportamiento de la enfermedad y representa una etapa avanzada de la enfermedad con pobre respuesta al tratamiento médico. Aunque la mayoría de los procedimientos involucraron resecciones del colon izquierdo y recto, el procedimiento realizado más frecuentemente fue la resección intestinal segmentaria, secundaria a fístulas entero-entéricas con abscesos intraabdominales en dos casos (25%), lo que, aunado a 2 casos con fístulas rectovaginales (25%) hacen de la fístula la complicación más frecuente en nuestra serie. Al respecto, Jones y colaboradores (12), reportan que la presencia de fístula como indicación única para el procedimiento quirúrgico representa hasta el 15% de los casos y se sugiere que el tratamiento quirúrgico únicamente se lleve a cabo en casos de malabsorción o diarrea secundarios a un bypass funcional, fístulas entero-urinarias, o casos en los que el drenaje produzca incomodidad al paciente,

como las fístulas enterocutáneas o enterovaginales. En dicho estudio fue imposible determinar con exactitud la frecuencia de resecciones secundarias a fístulas, sin embargo concluyen que la terapia biológica, específicamente el inflixmab no es tan efectivo en el tratamiento de este tipo de fístulas, como se ha demostrado en el tratamiento de fístulas perineales.

En relación al análisis de las complicaciones postoperatorias, se documentaron complicaciones infecciosas en el 62.5% (5) de los pacientes, datos que contrastan con lo reportado en algunos estudios con tasas de 19% (18), sin embargo 3 fueron infecciones del sitio quirúrgico únicamente, que fueron resueltas con curaciones de la herida, y dos colecciones intraabdominales (25%), ambas asociadas directamente con el procedimiento quirúrgico, ya que se presentaron en las primeras 72 horas, secundarios a lesión inadvertida del colon y dehiscencia de duodenorrafia por fístula enteroduodenal. No se presentó ninguna infección extraabdominal en nuestra serie de pacientes.

En el análisis de las complicaciones no infecciosas, sólo un paciente (12.5%) presentó un episodio de oclusión, asociado a tromboembolia pulmonar que finalmente concluyó en la defunción del paciente, después de la estancia más prolongada en este grupo de pacientes, sin embargo en la literatura este tipo de complicaciones no se ha asociado al uso de anticuerpos monoclonales (19). Es importante mencionar que esta paciente presentó perforación espontánea de íleon terminal, lo que en nuestro grupo se considera la complicación más grave, el procedimiento fue realizado de manera urgente, mientras que el resto fue realizado de manera electiva.

11. Conclusiones

La principal indicación para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn en pacientes que reciben terapia biológica es el desarrollo de complicaciones, de las cuales, la más frecuente en nuestra población es la fístula.

La tasa de intervenciones quirúrgicas en pacientes con enfermedad de Crohn, que reciben terapia biológica es mayor a la que se presenta en pacientes sin terapia biológica, sin embargo, este grupo de pacientes presenta etapas de la enfermedad más avanzadas y por lo tanto la frecuencia de complicaciones es mayor.

La mayoría de las complicaciones infecciosas en el postoperatorio, se consideran menores, sólo infecciones de herida, y las complicaciones mayores se asociaron directamente a los procedimientos.

Las complicaciones no infecciosas cuando se presentaron fueron severas, representando el único caso de mortalidad en nuestro grupo.

Para determinar el efecto de la terapia biológica en los resultados perioperatorios es necesario realizar un estudio comparativo con un grupo de pacientes mayor.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Craig Mowat, Andrew Cole, Al Windsor, y cols., Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults, *Gut* 2011;60:571-607.
2. YAMAMOTO-FURUSHO, Jesús Kasuo. Enfermedad inflamatoria intestinal. Aspectos básicos y clínicos. México: Alfil, 2010. ISBN 968-607-7504-70-2.
3. Komatsu M, Kobayashi D, Saito K, y cols. Tumor Necrosis Factor- α in Serum of Patients with Inflammatory Bowel Disease as Measured by a Highly Sensitive Immuno-PCR. *Clin Chem* 2001; 47:7,1297–1301
4. WOLFF Bruce, FLESHMAN James, BECK David, PEMBERTON James, WEXNER Steven. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. USA: Springer, 2007. ISBN 978-0387-24846-2.
5. GROUPE D'ETUDES THERAPEUTIQUES DES AFFECTIONS INFLAMMATOIRES DU TUBE DIGESTIF (GETAID). Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Gut*, 1989, 30, 983-989
6. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U y cols. Endoscopic Evaluation of Crohn's Disease Activity: Comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:2131–2136
7. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, y cols., Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *Clin J Gastroenterol Hepatol*, 2006;4:621–630.
8. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
9. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.

11. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
12. Jones DW, Finlayson S.R.G., Trends in Surgery for Crohn's Disease in the Era of Infliximab. *Ann Surg* 2010;252: 307–312.
13. Leombruno JP, Nguyen GC, Grootendorst P, y cols., Hospitalization and surgical rates in patients with Crohn's disease treated with infliximab: a matched analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 838–848.
14. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L, Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk?. *Gut* 2011 60: 1178-1181.
15. Danese S, Colombel JF, Reinisch W, y cols. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment – shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 857–869.
16. Salttery E, Keegan D, Hyland J, y cols. Surgery, Crohn's Disease, and the Biological Era Has There Been an Impact?. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:691–693.
17. Canedo J, Lee SH, Pinto R. Surgical resection in Crohn's disease: is immunosuppressive medication associated with higher postoperative infection rates?. *Colorectal Dis* 2011; 13, 1294–1298.
18. Kumar A, Auron M, Aneja A, y cols. Inflammatory Bowel Disease: Perioperative Pharmacological Considerations *Mayo Clin Proc.* 2011;86(8):748-757.
19. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, y cols. Early Postoperative Complications are not Increased in Patients with Crohn's Disease treated Perioperatively with Infliximab or Immunosuppressive Therapy. *Am J Gastroenterol.* 2004 May;99(5):878-83.
20. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC y cols. Perioperative Treatment with Infliximab in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis is Not Associated with an Increased Rate of Postoperative Complications *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1730–1737.

21. Nasir BS, Dozois EJ, Cima RR, y cols. Perioperative Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Does Not Increase the Rate of Early Postoperative Complications in Crohn's Disease J Gastrointest Surg 2010; 14:1859–1866.
22. Appau KA, Fazio VW, Shen B, y cols. Use of Infliximab within 3 Months of Ileocolonic Resection is Associated with Adverse Postoperative Outcomes in Crohn's Patients. J Gastrointest Surg 2008;12:1738–1744.
23. Yang Z, Wu Q, Wu K, y cols. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 31, 486–492.