

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Oscar Frisancho Velarde*.

RESUMEN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Inespecífica (EII) congrega a los desórdenes inflamatorios crónicos de etiología desconocida que afectan al tracto gastrointestinal, y que generalmente corresponden a dos entidades clásicas: la Colitis Ulcerativa y la Enfermedad de Crohn.

En los últimos años se ha descubierto una entidad diferente conocida como "Colitis Microscópica", debido a que en la evaluación endoscópica no se detectan anomalías significativas, a diferencia del examen histopatológico que muestra características bien definidas, que permiten identificar dos subtipos: la Colitis Colagenosa y la Colitis Linfocítica.

Se revisan los aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos que caracterizan a estas entidades clínicas; asimismo se analizan los logros terapéuticos obtenidos.

SUMMARY

Inflammatory Bowel Disease is a general term to describe the two most common types of chronic conditions of the digestive tract: Ulcerative Colitis and Chron's Disease. The etiology of both diseases is still unknown.

In the last years, one different entitie is described, named "Microscopic Colitis" or "Colitides". In this entitiy, endoscopic alterations are uncommon, however histology shows characteristic features. Microscopic Colitis have two subtypes: Colagenous and Lymphocytic.

In this paper, we review epidemiology, pathogenesis, symptoms, clinical features and pathological aspects of Inflammatory Bowel Disease and recent medical strategies.

CONCEPTO

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal Inespecífica (EII) congrega a los desórdenes inflamatorios crónicos de etiología desconocida que afectan al tracto gastrointestinal, y que generalmente corresponden a dos entidades clásicas: la Colitis Ulcerativa y la Enfermedad de Crohn (1-2).

En los últimos años se ha descubierto una entidad diferente conocida como "Colitis Microscópica", debido a que en la evaluación endoscópica no se detectan anomalías significativas de la mucosa colónica, a diferencia de las biopsias que si las muestran (3).

Esporádicamente se observa un tipo de inflamación denominada Enterocolitis Granulomatosa Idiopática, entidad aparentemente diferente al Crohn, que falta estudiarla mas exhaustivamente.

El compromiso intestinal de la Enfermedad de Behcet es un tipo de EII inespecífica, pero por corresponder a una entidad con características propias, no se la incluye habitualmente en este grupo, un aspecto discutible.

EPIDEMIOLOGÍA

En los países anglosajones, particularmente en norteamérica (USA), la incidencia y la prevalencia anual de la EII es de 6-8 casos por 100,000 habitantes y de 70 a 150 casos por 100,000 habitantes respectivamente. Expresado de otra manera, cada año se diagnostican entre 15,000 a 20,000 casos nuevos, que se van a sumar a los aproximadamente 250,000 pacientes que existen en ese país (4).

En general en el mundo occidental en los últimos 25 años, la incidencia de la Colitis Ulcerativa se ha mantenido estable, a diferencia de la Enfermedad de Crohn que ha incrementado dramáticamente en 6 veces mas (5).

Ambas enfermedades muestran un pico de incidencia en la segunda década de la vida y un segundo pico (mas pequeño) en la quinta década.

En nuestro país, podemos afirmar basándonos solo en estadísticas hospitalarias, que la Colitis Ulcerativa es relativamente poco frecuente y la Enfermedad de Crohn muy rara; sin embargo son necesarios estudios multicéntricos para poder definir mejor este problema (2).

1.- COLITIS ULCERATIVA INESPECÍFICA

La Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica.- es una enfermedad crónica del colon y recto, caracterizada por una reacción inflamatoria difusa, de variable severidad, que se manifiesta por episodios recurrentes de actividad. El término inespecífica indica que el origen causal es desconocido.

ETIOPATOGENIA

La enfermedad parece desarrollarse a partir de la interacción de un individuo predispuesto (factor endógeno) con un medio ambiente hostil (factor exógeno), que desencadenaría los cambios bioquímicos y estructurales en los tejidos intestinales; un tercer factor actuaría perpetuando indefinidamente el proceso (6).

No se ha demostrado algún agente infeccioso desencadenante; el incremento de los eicosanoides y de otros elementos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, parecen corresponder a la respuesta inflamatoria que al origen causal de la enfermedad. En los últimos años se están estudiando las interacciones del sistema inmunológico intestinal en la génesis de estas enfermedades (1).

Falta determinar si la enfermedad es consecuencia de un estímulo persistente o si corresponde a una respuesta exagerada del intestino del huésped (3).

ANATOMIA PATOLÓGICA

El compromiso inflamatorio esta esencialmente superficial limitado a la mucosa y submucosa, excepto en las formas fulminantes o complicadas que comprometen las capas más profundas. Un hallazgo distintivo es la inflamación uniforme y continua, sin áreas respetadas de mucosa normal (4).

* Jefe de Servicio. Departamento del Aparato Digestivo. Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins" - EsSalud (Lima - Perú).

El patrón histológico muestra un incremento de las células inflamatorias en la lámina propia; la superficie epitelial es irregular, con ulceraciones y depleción de las células caliciformes. La presencia de abscesos crípticos es común, aunque no patognomónica. Procesos repetidos pueden llevar a una atrofia mucosa con distorsión y acortamiento de las criptas (5).

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas cardinales son diarrea (93%), rectorragia (87%) y dolor abdominal (42%). El sangrado rectal inicialmente va mezclado con las deposiciones líquidas, conforme progresa la inflamación la pérdida sanguínea es mas profusa y como consecuencia provoca anemia (1-3).

El dolor abdominal, fiebre, tenesmo rectal y baja ponderal están relacionados al grado de severidad y extensión del compromiso inflamatorio.

El curso clínico es variable, el patrón más característico es del tipo recurrente (75%) con períodos de exacerbaciones y remisiones; también se presentan formas persistentes (15%) o aun fulminantes (5%).

El examen físico no es específico, inclusive puede ser normal. En algunas oportunidades la distensión y la hipersensibilidad abdominal son signos del megacolon tóxico; el compromiso del estado general, fiebre, anemia, hipovolemia y las alteraciones electrolíticas se observan en las formas fulminantes (4).

Para definir el índice de severidad son aun útiles los criterios primigenios de Truelove y Witts, que consideran de gran valor: el nivel de hemoglobina, la velocidad de sedimentación, la frecuencia cardiaca, la temperatura corporal, y la presencia de sangre en las heces. Otros autores indican que la presencia de sensibilidad abdominal es tambien importante (7).

Por ejemplo si un paciente presenta anemia, VS incrementada, taquicardia, fiebre, rectorragia e hipersensibilidad abdominal, evidentemente presenta una colitis severa o fulminante.

BASES PARA EL DIAGNÓSTICO

Desafortunadamente no existe ninguna prueba "de oro" que confirme el diagnóstico de Colitis Ulcerativa Inespecífica, las pruebas de laboratorio sirven para documentar el grado de severidad, descartar complicaciones o excluir otras posibilidades diagnósticas (3) (8).

La evaluación endoscópica de la mucosa rectocolónica es el principal examen; insistimos que en la fase aguda se debe realizar sin previa preparación de limpieza (enema evacuante o catárticos), para no exacerbar la inflamación o interferir con la toma de muestras. Durante este estudio se toman muestras para microbiología, parasitología y anatomía patológica, para descartar otras causas etiológicas o concomitantes (9).

En la fase aguda los cambios mucosos son diversos: eritema difuso, aspecto de fina granularidad, edema, disminución de la vascularización submucosa y las ulceraciones superficiales; el lumen puede contener moco y exudado sanguinopurulento (10-13).

La friabilidad de la mucosa se puede constatar frotando suavemente la mucosa con un hisopo (signo de la torunda); en las formas mas crónicas se observan pseudopólipos y escasas haustrias.

Los estudios radiológicos sólo se deben realizar en la fase de remisión, y nos permiten evaluar la extensión de la enfermedad y determinar la presencia de complicaciones (fístulas o estenosis).

Respecto a la extensión de la enfermedad existen tres formas: únicamente circunscrita al recto (46%), con extensión al colon izquierdo (17%) o tipo pancolitis (37%) (3).

Las complicaciones pueden ser sistémicas: boca, piel, ojo, hígado y articulaciones; o locales: megacolon tóxico (2-10%), hemorragia baja masiva (3%), anorrectal (20%) y pseudopólipos (20%).

Importante tener presente que con el curso de los años, se incrementa el riesgo de sufrir de cáncer de colon; por eso la vigilancia endoscópica (con múltiples biopsias) de la displasia debe empezar luego de 8 años de enfermedad (14).

El diagnóstico diferencial implica tener presente a las infecciones entéricas bacterianas, amebiasis, proctitis actínica, infecciones venéreas, colitis por antibiótico, proctitis traumática, colitis isquémica, etc.(8)

TRATAMIENTO

El pronostico de esta enfermedad ha mejorado notablemente, así la alta mortalidad descrita en la primera mitad de esta centuria ha disminuido en la última década de 40% a 2%,; de igual manera la frecuencia de las intervenciones quirúrgicas ha decrecido de 50 a 15%. Estos cambios se atribuyen al incremento de la experiencia diagnóstica y terapéutica (15-16).

Establecido el diagnóstico y el grado de inflamación se procede a individualizar la terapéutica farmacológica. Las formas leves pueden ser controladas ambulatoriamente, las severas necesariamente deben hospitalizarse.

Los corticosteroides son de gran utilidad en la fase aguda por su gran potencia antiinflamatoria, generalmente los usamos para "apagar el incendio", conseguido este efecto, por sus potenciales efectos colaterales, los reemplazamos progresivamente por la sulfasalazina o los aminosalicilatos (17-18).

En las formas distales los preparados tópicos como las enemas de retención con Hidrocortisona (preparado comercial de 100 mg. en solución de 60cc) o Dexametasona (una ampolla de 4 mg. en 100 cc de agua destilada) se pueden usar temporalmente. Otra opción para las formas leves son los supositorios de mesalamina (3) (15).

La Prednisona o la Metilprednisolona administradas por vía oral son útiles en las formas moderadas o severas, se inicia con dosis de 60-80 mg. o de 40-60 mg respectivamente, hasta controlar la inflamación; posteriormente se pasa al régimen de dosis alternas o se disminuye lenta y progresivamente la dosis diaria (2.5 a 5 mg semanal).

Budesonide un corticoide con buen efecto antiinflamatorio y pocos efectos colaterales es mas útil en Enfermedad de Crohn que en Colitis Ulcerativa (3).

En pacientes con colitis severa o fulminante se suspende la vía oral y optamos por la Hidrocortisona, la Metilprednisolona o la ACTH por vía endovenosa, usualmente en dosis altas.

La Sulfasalazina, una combinación molecular del ácido 5-aminosalicílico y la sulfapiridina, reduce significativa-

Enfermedades del Aparato Digestivo

mente la frecuencia de las recaídas, la dosis de mantenimiento se ajusta individualmente (usualmente entre 2 a 3 gr./día).

Los aminosalicilatos, particularmente la Mesalacina (Mesalamine) o ácido 5- Aminosalicílico puede recubrirse con una resina acrílica que se disuelve en el íleon a un pH mayor de 7 (Asacol); también puede cubrirse con una membrana de etilcelulosa que se disuelve lentamente liberando el 5-ASA en su trayecto por el intestino delgado distal y colon (Pentosa) (15).

La Olsalacina está constituida por dos moléculas de 5- ASA unidas por un enlace azo; la Balsalacida, la Ipsalacida y otros, contienen moléculas de 5-ASA que son transportados por molécula inertes.

Todos estos productos de última generación producen menos efectos colaterales que la sulfasalazina; incluso Asacol, Pentosa y Olsalacina son comercializados desde hace varios años en Norteamérica y Europa.

El enfoque de otros problemas, como la diarrea severa requerirá de medidas como: evitar el shock hipovolémico, tratar el desequilibrio hidroelectrolítico, proteger adecuadamente la perfusión renal, controlar la acidosis metabólica, entre otros.

La pérdida de sangre necesitará reposición adecuada para tratar la anemia y la hipovolemia; el estado tóxico secundario a la difusa inflamación colónica induce anorexia, náusea, y vómito, lo que acentúa el estado de desnutrición, por este motivo se necesita apoyo nutricional enteral o parenteral especializado (4-5).

El estado de déficit inmunológico conlleva a la susceptibilidad de adquirir problemas infecciosos, además la alteración intestinal es más proclive a la translocación bacteriana. El tratamiento con antibióticos será una alternativa individualizada, enfocada al tipo, localización y severidad del cuadro infeccioso.

Aproximadamente 20 a 30% de los pacientes van a requerir colectomía durante el curso de su enfermedad; la tasa de colectomía en 5 años en pacientes con extensión proximal a la flexura esplénica es más alta: 35 a 40% (5).

Las principales indicaciones están relacionadas con la falla de la terapia médica: inflamación refractaria, respuesta incompleta, requerimientos excesivos de corticoides o complicaciones medicamentosas; complicaciones agudas: megacolon tóxico, hemorragia masiva, perforación u obstrucción; y complicaciones crónicas: manifestaciones extraintestinales severas y el hallazgo de displasia severa o cáncer de colon.

La proctocolectomía total y anastomosis anal con el "pouch" o bolsa ileal continente (preserva la continencia anal) ha ganado popularidad, y se considera la ideal dentro de las electivas.

En caso de pacientes severamente enfermos, sobre todo si no son candidatos a una operación futura que preserve el esfínter anal, la proctocolectomía con ileostomía terminal puede ser una alternativa; existen otras técnicas "descompresivas" temporales, que permiten realizar procedimientos definitivos varios meses después de superada la emergencia.

2.- ENFERMEDAD DE CRÖHN

Es una enfermedad inflamatoria del tracto gastroin-

testinal de etiología desconocida, los aspectos etiopatogénicos al igual que en la Colitis Ulcerativa estarían relacionados a la interacción de los factores intrínsecos del huésped (endógenos) con algunos factores ambientales (exógenos), que desencadenarían un fenómeno inflamatorio transmural. Se ha postulado que un agente desencadenante podrían ser microorganismos del grupo de las mycobacterias, cada vez se observan estudios dirigidos en este sentido en la literatura mundial (1).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La inflamación transmural produce cambios crónicos en la submucosa y en la serosa, la intensa fibrosis en estas dos capas produce rigidez y disminución del calibre intestinal. La mucosa presenta úlceras y fisuras profundas, algunas serpiginosas, otras en «sacabocado» o lineales. Los granulomas no caseosos son característicos de esta enfermedad (19).

El íleon terminal está comprometido en un 80% de los casos. El compromiso del intestino delgado, intestino delgado más colon, y colon abarca el 66%, 17% y 17% respectivamente (20).

CUADRO CLÍNICO

Se hace evidente en los primeros cuatro decenios de la vida. El cuadro clínico en sus etapas iniciales es un reto para el clínico, los signos y los síntomas no son específicos: fiebre, dolor abdominal, diarrea, baja ponderal, náusea y vómitos.

La obstrucción intestinal, el compromiso perianal, las fístulas internas o enterocutáneas, la tumoración abscedada intraabdominal, son formas clínicas severas (21).

Las manifestaciones extraintestinales en piel, ojos, articulaciones, estomatitis, se exacerban en las etapas de actividad.

Las deficiencias nutricionales producidas por la menor ingesta, diarrea, malabsorción, menor superficie absorptiva (por resección intestinal), o la iatrogenia terapéutica incrementan la morbilidad y mortalidad.

El índice de actividad o severidad se puede definir clínicamente, así, las formas leves se refieren a pacientes con molestias tolerables, que pueden evaluarse ambulatoriamente; las moderadas, nos indican mayor compromiso, los sujetos generalmente tienen fiebre, anemia, náusea, vómito, baja ponderal (10% o más), dolor abdominal y resistencia a la palpación abdominal; finalmente las severas, nos presentan a pacientes con caquexia, compromiso del estado general, lucen tóxicos, con fiebre alta, náusea y vómitos persistentes, signos de obstrucción, irritación peritoneal o de absceso intraabdominal. Algunos autores, le han asignado a cada síntoma o signo un valor numérico, de tal manera que los puntajes obtenidos corresponden a un nivel de actividad o severidad (22).

BASES PARA EL DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica en las etapas iniciales o en el debut con complicaciones, es fundamental. No es raro que el diagnóstico surja de la evaluación histológica de un espécimen quirúrgico (8).

En otros casos la clínica con el apoyo radiológico, endoscópico e histológico certifica el diagnóstico.

La endoscopia o la radiología pueden mostrar áreas comprometidas que alternan con áreas respetadas (patrón discontinuo), acortamiento intestinal, estenosis, segmentos con aspecto de «empedrado», úlceras («aftoides», serpiginosas, profundas), y fisuras (superficiales o profundas).

Las biopsias no son específicas, pero el hallazgo de granulomas no caseosos son de gran valor diagnóstico.

TRATAMIENTO

El aspecto nutricional, con una dieta rica en calorías y proteínas, oligoelementos, vitaminas, calcio y hierro es fundamental. La alimentación enteral o parenteral en casos severos es aplicada.

Los corticosteroides, la sulfasalazina, son agentes que se aplican individualmente de acuerdo al índice de actividad o severidad. El Metronidazol y las Quinolonas son útiles en el tratamiento de las fístulas perianales (23).

Los inmunosupresores, como Azatioprina, 6-Mercaptopurina o Metotrexate han sido utilizados en pacientes severamente comprometidos o que son refractarios al tratamiento convencional (5).

La Ciclosporina el más potente inmunosupresor, ha sido utilizado en algunos pacientes con fístulas crónicas y recurrentes con notable éxito; las series reportadas son aún pequeñas y su utilidad debe valorarse mejor.

La Ciclosporina u otros inmunosupresores (Micofenolato, Tacrolimus, etc.), evitarían la activación del sistema inmunológico, particularmente las células T citotóxicas que participarían activamente en perpetuar los fenómenos inflamatorios en el intestino.

En el futuro inmediato, el tratamiento podría basarse en el uso de agentes que modifiquen o atenúen la actividad inmunológica, como los anticuerpos monoclonales específicos en remover células T activadas, antagonistas o bloqueadores de las citoquinas (interleuquinas); o fármacos que impidan la amplificación de la respuesta inflamatoria de los productos del metabolismo de la cascada del ácido araquidónico (10).

Los anticuerpos monoclonales contra el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa), mas conocidos como Infliximab, están principalmente indicados en pacientes refractarios al tratamiento o en aquellos con recaída después de terapia aguda; sin embargo su rol en la enfermedad inflamatoria intestinal esta por definirse, sobre todo en RCUI.

La talidomida que fue vetada en los años cincuenta por sus efectos teratogenicos, y hoy resurge como un agente antiinflamatorio e inmunomodulador, en casos refractarios al tratamiento habitual.

De igual manera, si se logra definir la acción de las mycobacterias en esta entidad, la antibiototerapia podría ser una opción interesante (9).

En la mayoría de los pacientes con Enfermedad de Crohn, el curso es crónico e intermitente, conforme pasa el tiempo responden menos a la terapia médico convencional y en algún momento de su enfermedad aproximadamente dos tercios de los pacientes requerirán cirugía.

Las indicaciones quirúrgicas más frecuentes son la obstrucción intestinal, enfermedad perianal, fístulas in-

ternas, perforación intestinal, y tumoración inflamatoria intraabdominal. Lamentablemente el porcentaje de recurrencia es alto y supera al 60%.

La mortalidad de la Enfermedad de Crohn en algunas series se acerca al 10%, siendo las dos principales causas de muerte, la peritonitis y la sepsis.

3.- COLITIS MICROSCÓPICA

Es una entidad cuya patogénesis es desconocida, que puede asociarse a varias enfermedades gastrointestinales, reumatológicas o autoinmunes (esprue celiaco, artritis reumatoide, diabetes mellitus, anemia perniciosa, etc.) (25-26).

Se presenta en sujetos adultos al final de la 5ta década y se caracteriza por producir diarrea crónica acuosa.

Los estudios endoscópicos no muestran alteraciones significativas de la mucosa colónica, sin embargo los exámenes histopatológicos muestran características bien definidas, que permiten identificar dos subtipos, una denominada COLITIS COLAGENOSA por que su detalle distintivo es una gruesa capa o lamina de colágeno Subepitelial de 10 a 20 um continua o parcelar; y la otra conocida como COLITIS LINFOCITICA que se caracteriza por un denso infiltrado linfoplasmocitario de la lamina propia.

Su curso clínico es relativamente benigno, con periodos de remisión y exacerbación; puede responder al uso de corticoides, sulfasalazina o aminosalicilatos.

Por las características antes expuestas, algunos investigadores creen que la Colitis Microscópica podría corresponder alguna forma "incompleta" de la Enfermedad de Crohn.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Calkins BM. Inflammatory Bowel Disease. In: Everhart JE, ed. Digestive Disease in the United States. Epidemiology and Impact National Institute of Health, 1994.
- 2.- Frisancho O. Enfermedad Inflamatoria intestinal. In: Espejo H. y Soriano C. eds. Gastroenterología. Lima:Medilibros IPSS,1995;84-87.
- 3.- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-211.
- 4.- Waye Jerome. Endoscopy in inflammatory bowel disease. In: Kirsner JD, Shorter RG, ed. Inflammatory bowel disease. Philadelphia:Lea and Fabiger,1988,pp 353-76.
- 5.- Vilaseca J, Casellas F, Guarner F. Enfermedad inflamatoria del intestino. En: Rozman C, ed. Medicina Interna, Barcelona, Doyma,1991; 169-182.
- 6.- Kirschner BS. Ulcerative Colitis and Crohns Disease in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:99-107.
- 7.- Irvine EJ. Finding the right index for inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1995;9:397-400.
- 8.- Rubin PH, Present DH. Differential diagnosis of chronic ulcerative colitis in Crohns disease of the colon. In: Kirsner JB, Shorter RG. Eds. Inflammatory Bowel Disease. 4th ed. Baltimore:williams & Wilkins. 1995.pp:355-379.
- 9.- Sartor RB Microbial factors in the patogénesis of Crohn's Disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner JB, Shorter RG, editors. Inflammatory Bowel Disease, 4th edn. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995:96-124.
- 10.- Keshavarzian A, Fusunyan RD, Jacyno M, et al. Increased Interleukin-8(IL-8) in rectal dialysate from patients with Ulcerative Colitis: Evidence for a Biological Role for IL-8 in Inflammation of the Colon. *Am J Gastroenterol* 1999;94:704-712.
- 11.- Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, et al. The Natural History of Ulcerative Proctitis. A Multicenter, Retrospective Study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:469-473.
- 12.- Sugi K, Saitoh O, Matsuse R, et al. Antineutrophil Cytoplasmic An-

tibodies in Japanese Patients with Inflammatory bowel disease: Prevalence and recognition of putative Antogens. *Am J gastroenterol* 1999;94:1304-1312.

- 13.- Stahlberg D, Veress B, Mare K, et al. Leukocyte migration in acute colonic inflammatory bowel disease: comparison of histological assessment and Tc-99m-HMPAO labeled leukocyte scan. *Am J gastroenterol* 1997; 92:283-287.
- 14.- Cothren RM, Sivak MV, Van Dam J, et al. Detection of dysplasia at colonoscopy using laser-induced fluorescence: a blinded study. *Am J Gastroenterol* 1996;44:168-176.
- 15.- Feagan BG, McDonald JW, Koval JJ. Therapeutics and inflammatory bowel disease: a guide to the interpretation of randomized controlled trials. *Gastroenterology* 1996;110:275-283.
- 16.- Kjelsen J. Assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1-9.
- 17.- Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, et al. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:215-218.
- 18.- Hanauer SB. Medical therapy of ulcerative colitis. *Lancet* 1993;1:412-417.
- 19.- Hanauer SB, Meyers S. Management of Crohns Disease in Adults. In: Katz S & Sachar DB. eds. *Keys to Diagnosis and Treatment Inflammatory Bowel Disease. A Physician Reference Guide.* The American College of Gastroenterology. 1997. pp:559-566.
- 20.- Bongaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A Meta-analysis of Antimycobacterial Therapy for Crohns Disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:725-729.
- 21.- Perri F, Annese V, Napolitano G, et al. Subgroups of patients with Crohns disease have different clinical outcomes. *Inflam Bowel Dis* 1996; 2;1-5
- 22.- Fazio VW, Strong SA. The surgical management of Crohns disease. In: Kirsner JB, Shorter RG. Eds. *Inflammatory Bowel disease.* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1995. pp 830-887.
- 23.- McLeod RS. Special problems associated with surgical trials in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1995;9:393-396.
- 24.- Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Arguelles Fernández G, et al. Mortalidad y causas de muerte en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Gijón (Asturias). *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:199-203.
- 25.- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients.
- 26.- De la Riva S, Betés MT, Duque JM, Angós R y Muñoz Navas MA. Colitis colágena y colitis linfocítica: aspectos clínicos y endoscópicos. *Rev. Esp. Enferm Dig* 2000; 92:86-91.

