
Enfermedad de Crohn

PID_00262567

Dra. Ingrid Ordás

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Dra. Ingrid Ordás

Médico especialista sénior del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínic de Barcelona. Doctora por la Universidad de Barcelona (UB) e investigadora del CIBER-EHD e IDI-BAPS. Es profesora clínica del Grado de Medicina de la UB y del Máster de Endoscopia Digestiva Avanzada Diagnóstica y Terapéutica de la UB. La línea de investigación principal de la Dra. Ordás es la evaluación de la EII mediante técnicas de imagen, principalmente con resonancia magnética. Es autora de más de 50 publicaciones en revistas indexadas.

Índice

Introducción	5
Objetivos	6
1. Fisiopatología	7
2. Clasificación de la enfermedad	9
2.1. Localización	9
2.2. Enfermedad localizada	9
2.3. Enfermedad extensa	10
2.4. Patrones fenotípicos	10
3. Evaluación diagnóstica	12
3.1. Manifestaciones clínicas	12
3.2. Datos de laboratorio	14
3.3. Endoscopia	14
3.3.1. Diagnóstico endoscópico diferencial entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn	17
3.4. Histología	17
3.5. Radiología	18
4. Tratamiento	20
4.1. Tratamiento médico	21
4.1.1. Enfermedad ileal, ileocólica o cólica	21
4.1.2. Enfermedad corticodependiente y corticorresistente	22
4.1.3. Tratamiento de mantenimiento	23
4.1.4. Enfermedad perianal	24
4.2. Tratamiento quirúrgico	25
5. Casos clínicos	27
6. Apéndice	29
Abreviaturas	31
Bibliografía	32

Introducción

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se utiliza de manera genérica para referirse a enfermedades inflamatorias de tipo crónico que tienen un curso recurrente y son de etiología desconocida. Engloba básicamente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La EC puede afectar a cualquier tramo del tracto digestivo, aunque de forma predominante aparece sobre el íleon terminal y el colon. Hasta en un 10-15 % de los casos se asocian lesiones en el tracto digestivo superior; esta localización es más frecuente en la edad pediátrica. La afectación del intestino es transmural, lo que condiciona la aparición de complicaciones fistulizantes. La CU y la EC comparten diversas características epidemiológicas, inmunológicas y clínicas, hasta el punto de que en un 5-10 % de los casos resultan indistinguibles desde el punto de vista diagnóstico, y se clasifican en este contexto como colitis indeterminada.

En términos generales, la EII es más prevalente en países desarrollados y en zonas urbanas. En España se ha documentado en los últimos años un importante aumento de la tasa de incidencia bruta por cien mil habitantes, con un aumento de 4,08 en el periodo 1954-1993 a 17,17 en el periodo 2000-2010, y un incremento algo más marcado en la CU (2,64 a 11,47) que en la EC (2,59 a 5,70). En España no se han observado diferencias en la incidencia o prevalencia de ambas enfermedades entre las poblaciones rural y urbana, ni tampoco en relación con el nivel socioeconómico.

A pesar de que puede presentarse a cualquier edad, existe un pico de incidencia en la tercera década, entre el 10-15 % se diagnostica por encima de los 60 años, y hasta un tercio antes de los 21 años. De forma característica, a mayor edad de inicio, la afectación exclusiva del colon es más común (48 % en diagnosticados después de los 40 años frente al 20 % antes de los 20 años).

Objetivos

Los objetivos que el estudiante debe alcanzar con el estudio de este material son los siguientes:

- 1.** Adquirir las capacidades teóricas para hacer el abordaje diagnóstico de un paciente con enfermedad de Crohn.
- 2.** Conocer e interpretar las principales pruebas complementarias para el diagnóstico y monitorización de la enfermedad.
- 3.** Identificar las principales complicaciones de la enfermedad.
- 4.** Conocer los tratamientos médicos y adecuar su uso en los diferentes escenarios clínicos que puede presentar la enfermedad.
- 5.** Identificar cuándo un paciente con enfermedad de Crohn requiere tratamiento quirúrgico.

1. Fisiopatología

En la EC, la inflamación intestinal aparece como consecuencia de una respuesta inmune anómala a componentes de la luz intestinal en individuos genéticamente predisuestos. En individuos sanos, la mucosa intestinal se mantiene en un estado de inflamación controlada (fisiológica). El mantenimiento de esta homeostasis requiere una respuesta activa de tolerancia frente a antígenos de la dieta y de la microbiota intestinal, lo que permite conservar la capacidad de responder de forma efectiva frente a patógenos. Errores en la interpretación del estímulo o en la regulación de la respuesta inmune producen un desequilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios.

Alteraciones en diversos factores que mantienen la homeostasis intestinal contribuyen a la aparición de una enfermedad inflamatoria. En primer lugar, la barrera epitelial en pacientes con EC presenta un aumento de la permeabilidad. En segundo lugar, estos pacientes presentan alteraciones en respuestas de la inmunidad innata, cuya base molecular reside en alteraciones en la expresión o activación de los receptores extracelulares *toll-like* (TLR) que resultan activados por componentes específicos de bacterias o virus, y de los receptores intracelulares NOD, activados por componentes de la pared bacteriana. En tercer lugar, existe un ineficaz aclaramiento de bacterias que atraviesan la luz intestinal por alteración en el proceso de autofagia. En cuarto lugar, el reconocimiento y el procesamiento de antígenos por parte de las células presentadoras, principalmente células dendríticas y también células epiteliales, se halla alterado, de forma que hacen un reconocimiento incorrecto de la flora comensal e inducen una activación de la inmunidad adquirida en lugar de inducir tolerancia. En quinto lugar, se activan procesos de la inmunidad adquirida en la que participan poblaciones de células T que están dominadas por un fenotipo TH1, TH17 o TH2. En términos simplistas, la CU parece exhibir un perfil de citocinas tipo TH2, y la EC un perfil TH1-TH17, aunque en realidad existe un solapamiento complejo y significativo entre ambas enfermedades.

La etiología de la EII es multifactorial y están implicadas interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales. En varios estudios de barrido genómico, se ha puesto de manifiesto que tanto la EC como la CU son enfermedades poligénicas complejas, y se han descubierto ya 163 genes/locus que confieren predisposición para la EII, la mayoría (110) son genes de susceptibilidad común para la EC y para la CU, 30 confieren susceptibilidad solo para EC, y 23 sólo para CU, lo que sugiere que en la mayoría de los casos son fac-

tores no genéticos los que determinan el fenotipo de la EII. La influencia de los factores ambientales en la etiopatogenia es aún uno de los aspectos más difíciles de establecer.

Entre los múltiples factores ambientales estudiados solo la influencia del tabaquismo ha sido corroborada por diversos estudios como un factor ambiental implicado en el aumento de riesgo de desarrollar EC. Por el contrario, la CU tiende a aparecer en no fumadores y exfumadores. En los pacientes fumadores, el riesgo relativo de sufrir CU es de 0,26, mientras que el riesgo relativo para la EC es de 3,5. Además, en estos últimos, la persistencia del hábito tabáquico se asocia a una mayor necesidad de tratamiento inmunosupresor, mayor requerimiento de cirugía y mayor recurrencia de la enfermedad tras la cirugía.

No existen evidencias que asocien la aparición de la EII con determinados componentes de la dieta, ni que un cambio en los hábitos alimenticios altere su evolución.

Hasta la actualidad tampoco se ha aportado ninguna evidencia concluyente acerca del posible papel de agentes microbianos específicos, pero se ha comprobado que la aparición de una infección intestinal por gérmenes comunes (p. ej., *Campylobacter*, *Salmonella*, etc.) se sigue de un incremento del riesgo de iniciar una EII, sobre todo en el año que sigue al proceso infeccioso. Durante los brotes de la enfermedad, también es más frecuente la superinfección intestinal por enterobacterias, así como por *Clostridium difficile*.

La ansiedad, la depresión o el estrés no constituyen factores de riesgo; el aumento de incidencia de trastornos psiquiátricos en estos pacientes se interpreta como fenómenos reactivos al proceso intestinal crónico.

2. Clasificación de la enfermedad

La EC se clasifica, según la clasificación de Montreal (tabla 1), en tres categorías en función de **la edad en el diagnóstico (A)**, **la localización (L)** y **el fenotipo o patrón evolutivo (B)**. En caso de afectación perianal, a la categoría del fenotipo se le añade la letra «p» (Bp). Con frecuencia, la localización de la enfermedad se mantiene estable a lo largo del tiempo. Sin embargo, la inflamación crónica tiende a progresar hacia fenotipos complicados (estenosis y/o fístulas), provocando un daño intestinal crónico e irreversible. Establecer una correcta clasificación de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y durante el seguimiento, en cuanto a localización y fenotipo, es crucial para poder adecuar el tratamiento, tanto médico como quirúrgico.

2.1. Localización

La inflamación en la EC se caracteriza por ser transmural y segmentaria; puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal. La mayoría de los pacientes pueden ser clasificados en tres grupos anatómicos según los hallazgos radiológicos y endoscópicos: 1) afectación limitada al intestino delgado (30-40 %), 2) afectación de intestino delgado y colon (40-55 %) y 3) afectación colónica (15-25 %). En el grupo de pacientes con enfermedad localizada en el intestino delgado, más del 90 % tienen afectación del íleon terminal. La afectación perianal (fístulas, fisuras, colgajos cutáneos) se halla presente en una tercera parte de los pacientes y puede acompañar a la afectación de cualquier otro nivel, aunque suele asociarse a la enfermedad colónica. La afectación del esófago, estómago o duodeno es menos frecuente y habitualmente se asocia a afectación intestinal; la enfermedad alta aislada aparece en menos del 1 % de los pacientes, si bien este porcentaje es más elevado en la población pediátrica.

2.2. Enfermedad localizada

Se denomina «enfermedad localizada» aquella en la que las lesiones están limitadas a una extensión de 30 cm. Esta definición se aplica habitualmente a la EC ileal (o ileocólica con afectación de colon derecho), pero puede aplicarse a cualquier otra localización siempre y cuando las lesiones no se extiendan más de 30 cm.

2.3. Enfermedad extensa

Hablamos de enfermedad extensa cuando las lesiones afectan a un tramo superior a 100 cm, sea cual sea la localización. Si bien es evidente que hay una «zona gris» de extensión de la enfermedad (entre 30 y 100 cm) y la longitud es arbitraria, esta definición de EC extensa reconoce una mayor carga inflamatoria y tiene claras implicaciones tanto pronósticas como para la toma de decisiones médicas y/o quirúrgicas.

2.4. Patrones fenotípicos

Al diagnóstico, alrededor del 80 % de los pacientes presentan un fenotipo puramente inflamatorio (**patrón inflamatorio**). Sin embargo, a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad, este porcentaje se invierte; siendo tan solo del 15 % a los 20 años del diagnóstico. Pasado este tiempo, el 70 % de los pacientes habrán progresado hacia un patrón **penetrante-fistulizante** y en torno al 15-20 % hacia un **patrón fibroestenótico-obstructivo**.

El patrón estenosante puede tener varias formas de presentación. En las primeras fases del proceso, la combinación de edema y espasmo produce manifestaciones obstructivas intermitentes, principalmente en el periodo postprandial. Con el tiempo, esta inflamación persistente puede dar lugar a la aparición de lesiones fibroestenóticas que ocasionan repetidos episodios de obstrucción aguda, desencadenados por brotes de la enfermedad en los que se añade un componente inflamatorio. Finalmente, puede aparecer una estenosis fija con un componente predominantemente fibrótico. En el patrón fistulizante, como consecuencia de la ulceración transmural con afección hasta la serosa, se forman tractos (fístulas) que comunican la luz intestinal con otras asas intestinales o con estructuras vecinas. El trayecto de las fístulas puede ser muy variable. Pueden terminar de forma ciega, y producir un absceso abdominal que se manifiesta por dolor, fiebre alta y una masa palpable dolorosa. Si el tracto penetra hacia asas intestinales vecinas, se forman fístulas entero-entéricas, habitualmente ileoileales, ileocecales o ileosigmoideas. Estas fístulas cursan de forma relativamente asintomática y se descubren en el curso de exploraciones radiológicas o de la cirugía. Pueden ser causa de malabsorción cuando se establecen entre porciones proximales y distales del intestino (yeyunocólicas), debido a la alteración del tránsito y al sobrecrecimiento bacteriano. Menos frecuentes, pero más graves, son las fístulas duodenocólicas o gastrocólicas. Las fístulas del intestino pueden también penetrar órganos vecinos como la vejiga o la vagina. Las fístulas enterovesicales se manifiestan con disuria o infecciones urinarias recurrentes; con menor frecuencia aparece neumaturia o fecaluria. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con fístula enterovesical presenta un absceso intraabdominal asociado que requerirá drenaje quirúrgico. Las fístulas enterovaginales dan lugar a dispareunia y/o flujo fecaloideo. Deben

distinguirse de las rectovaginales, más frecuentes, que aparecen como extensión en profundidad de una úlcera rectal o del canal anal. Algunas fístulas con largo trayecto pueden alcanzar la piel (fístulas enterocutáneas).

Tabla 1. Clasificación de Montreal

Edad al diagnóstico	Localización	Fenotipo
A1: ≤ 16 años	L1: ileal	B1: inflamatorio
A2: 17-40 años	L2: cólica	B2: estenosante
A3: >40 años	L3: ileocólica	B3: fistulizante
	L4: gastrointestinal alta	Añadir «p» a cualquiera de las anteriores si hay afectación perianal

3. Evaluación diagnóstica

No existe ningún dato patognomónico que permita por sí solo establecer el diagnóstico de EC. El diagnóstico se debe basar en un conjunto de datos clínicos, de laboratorio, exploraciones radiológicas, endoscopia e histología compatibles. **La anamnesis y la exploración física** deben incluir antecedentes de ingesta de fármacos (antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]), viajes recientes, infecciones gastrointestinales, características del hábito intestinal: frecuencia, consistencia de las heces, presencia de sangrado, deposiciones nocturnas, urgencia defecatoria, tenesmo y síntomas acompañantes. En la exploración física se recomienda observar el estado nutricional, calcular el índice de masa corporal (IMC), toma de constantes, inspeccionar mucosas, piel, ojos y articulaciones. En todos los casos se debe explorar el abdomen y la región perianal.

3.1. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la diarrea crónica (habitualmente sin sangre) y el dolor abdominal, acompañados de síntomas sistémicos (fiebre, astenia, pérdida de peso). La diarrea solo se acompaña de sangre en los casos en los que el colon distal está afectado, lo que ocurre en menos de la mitad de los pacientes. Algunos pacientes (1-2 %) pueden presentar una hemorragia masiva que puede llegar a condicionar la necesidad de realizar una colectomía urgente. El dolor es a menudo de tipo cólico, en muchas ocasiones con carácter suboclusivo (empeora tras la ingesta y mejora con las deposiciones), y se localiza habitualmente en la fosa ilíaca derecha. La presencia de náuseas y vómitos orienta a la presencia de complicaciones estenosantes. La fiebre puede constituir una manifestación propia del proceso inflamatorio, aunque la fiebre alta obliga a descartar una complicación séptica (perforación, absceso). La pérdida de peso es común como consecuencia de la anorexia y la diarrea y raramente es atribuible a malabsorción. La afectación del íleon terminal puede dar lugar a la formación de una masa inflamatoria en la fosa ilíaca derecha fácilmente palpable. Además de estos síntomas resultantes de la afectación del intestino, pueden existir otras manifestaciones derivadas de la extensión de la inflamación a los órganos vecinos (manifestaciones extraintestinales). En algunos pacientes, los síntomas más llamativos son los relacionados con la afectación perianal y perineal, caracterizada por fisuras, fístulas y abscesos. Las complicaciones perianales aparecen en una tercera parte de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad, y se asocian en la mayoría de los pacientes a existencia de enfermedad cólica. La fisura anal es la complicación más frecuente; en general, se trata de fisuras más amplias, menos profundas y no tan dolorosas como las fisuras idiopáticas. Suelen situarse en la línea media, anterior y/o posterior (raramente son laterales). En el margen anal pueden existir apéndices (colgajos) cutáneos, de coloración azulada

Tabla 3. Índice Harvey-Bradsaw

	Puntuación
Estado general	0=bueno; 1=regular; 2=malo; 3=muy malo; 4=terrible
Dolor abdominal	0=ausente; 1=leve; 2=moderado; 3=intenso
Número de deposiciones líquidas o muy blandas	Número de deposiciones en las últimas 24 h
Masa abdominal	0=ausente; 1=dudosa; 2=definida; 3=definida y blanda
Complicaciones*	artralgia, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis, uveítis, fisura, absceso, fístula perianal

* Un punto por cada complicación

3.2. Datos de laboratorio

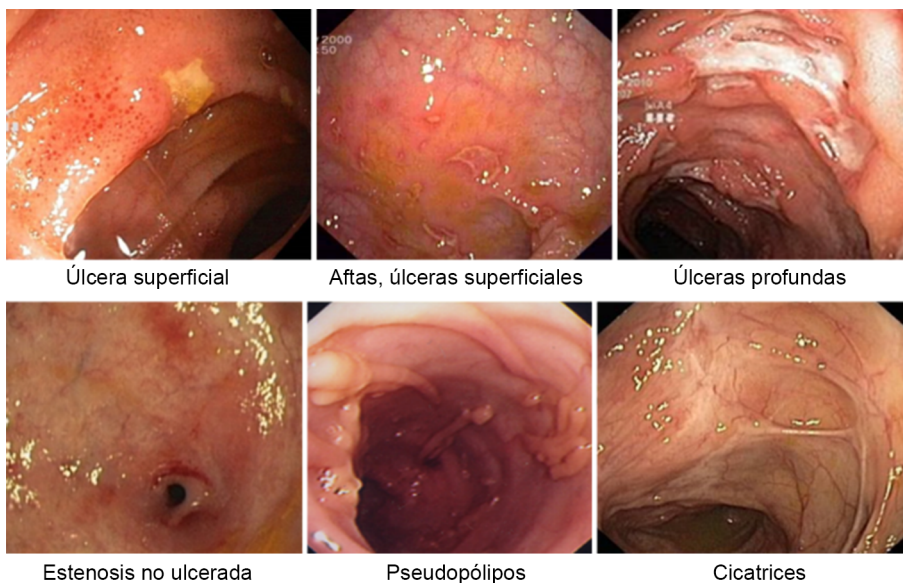
Son necesarios para detectar posibles alteraciones hematológicas y/o bioquímicas, y para valorar la actividad de la enfermedad. Las fases activas suelen acompañarse de aumentos de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR), así como de anemia, leucocitosis y trombocitosis. De estos, el marcador utilizado más frecuentemente para la monitorización de la actividad inflamatoria es la PCR, que cuenta con una sensibilidad del 50 % en la CU y del 70 % en la EC. Por tanto, la normalidad de este marcador no asegura la ausencia de actividad de la enfermedad. Las pérdidas hemáticas en heces o un bloqueo medular del hierro debido a la presencia de inflamación crónica pueden ocasionar anemia microcítica hipocroma. Por el contrario, el hallazgo de anemia macrocítica sugiere afectación del íleon terminal, con mala absorción secundaria de vitamina B12. La concentración de albúmina sérica suele estar disminuida en periodos de actividad grave, debido a malnutrición, a un estado hipercatabólico y a pérdidas proteicas por el tubo digestivo. Las pruebas de función hepática muestran colestasis en los casos de malnutrición grave o en caso de colangitis esclerosante primaria asociada. La determinación en heces de calprotectina, una proteína muy abundante en el citoplasma de los neutrófilos, tiene una alta sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico diferencial entre EII y patología funcional (valor predictivo positivo 90 %), y durante el seguimiento para la detección de actividad subclínica. La precisión diagnóstica de este biomarcador es superior al de la PCR.

3.3. Endoscopia

La endoscopia es la herramienta diagnóstica más precisa para evaluar las lesiones de la mucosa, y permite además la toma de biopsias para establecer un diagnóstico de mayor seguridad. La colonoscopia proporciona una valiosa información para distinguir la EC de la CU, y también en el diagnóstico diferencial de estas con otras entidades.

En el momento de realizar el diagnóstico, la colonoscopia debe ser completa e incluir ileoscopia con toma de al menos dos biopsias de cada segmento (íleon, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma y recto), ya que el conocimiento de la localización y la extensión de las lesiones es imprescindible para guiar las opciones terapéuticas y tiene implicaciones pronósticas. El hallazgo endoscópico más característico de la EC es la presencia de lesiones mucosas de distribución parcheada, asimétrica y heterogénea con zonas de mucosa respetada entre las áreas inflamadas. El espectro de las lesiones es muy variable, incluidos la desaparición del patrón vascular, eritema, edema, pseudopólipos, aftas, úlceras y estenosis (figura 1). La gravedad de las lesiones viene determinada por la presencia de úlceras, que de forma característica adoptan un aspecto serpiginoso, con su diámetro mayor orientado según el eje longitudinal. Otro patrón ulcerativo característico de la EC es la mucosa en «empedrado» en el que el entrecruzamiento de ulceraciones profundas lineales delimita islotes de mucosa inflamada y prominente. Las fisuras profundas que penetran hacia la capa muscular e incluso hacia la serosa son características y constituyen la base para la formación de fístulas entre los segmentos lesionados y los órganos de vecindad o la piel. La presencia de aftas, definidas como úlceras superficiales de diámetro milimétrico, rodeadas de un halo eritematoso sobreelevado, es también muy característica de la EC, hallazgo no presente en la CU.

Figura 1.



En la EC, el recto está indemne en un 50 % de los casos, y la afectación del intestino delgado permite establecer el diagnóstico diferencial con la CU. La presencia de afectación rectal en la EC tiene una clara implicación pronóstica en los casos en los que se requiera tratamiento quirúrgico.

En ocasiones, cuando la afectación de la EC se limita al colon, puede tener una apariencia endoscópica muy similar a la CU, y no existe ningún signo endoscópico específico que permita hacer el diagnóstico definitivo de una u otra, si bien algunas características de las lesiones pueden ser orientativas. Cabe destacar dos:

- 1) En la CU, las úlceras nunca aparecen sobre una mucosa de aspecto normal.
- 2) El patrón «en empedrado» es más característico de la EC.

Los índices endoscópicos más utilizados para establecer la gravedad de las lesiones en la EC son el CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*; tabla 4) y su versión simplificada, el SES-CD (*Simplified Endoscopic Severity-Crohn's Disease*; tabla 5). El cálculo de estos índices es de cumplimentación obligatoria en los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de un determinado fármaco, pero no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica por su complejidad. Sin embargo, en los informes asistenciales, es crucial hacer una descripción lo más detallada posible en cuanto a la gravedad y la extensión de las lesiones, dada la implicación pronóstica de esta información para introducir, modificar o incluso retirar medicaciones.

Tabla 4. Índice endoscópico CDEIS

Cálculo por segmentos

	Superficie afecta	Superficie ulcerada	Úlceras superficiales	Úlceras profundas	Total
Íleon	0-10	0-10	0 o 6	0 o 12	N
C. derecho	0-10	0-10	0 o 6	0 o 12	N
C. transverso	0-10	0-10	0 o 6	0 o 12	N
C. izquierdo	0-10	0-10	0 o 6	0 o 12	N
Recto	0-10	0-10	0 o 6	0 o 12	N

Cálculo CDEIS Global

Σ N/ número segmentos explorados	Media del total de segmentos
+ 3 estenosis ulcerada	0 - 3
+ 3 estenosis no ulcerada	0 - 3
CDEIS total	0 - 44

Tabla 5. Índice endoscópico SES-CD

	0	1	2	3
Tamaño de las úlceras	Ninguna	Aftas	Grande (0,5 -2 cm)	Muy grande (>2 cm)
Superficie ulcerada	Ninguna	< 10 %	10-30 %	> 30 %

	0	1	2	3
Superficie afectada	Segmento no afecto	< 50 %	50-75 %	> 75 %
Estenosis	No	Única Franqueable	Múltiples Franqueables	Infranqueable

3.3.1. Diagnóstico endoscópico diferencial entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

A pesar de que ambas entidades comparten aspectos similares, existen numerosos criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos que permiten su diferenciación. Suele considerarse que un paciente está afectado por EC cuando, junto con una clínica compatible, existe afectación endoscópica e histológica sugestiva, con afectación transmural discontinua, o si se confirma la presencia de granulomas no caseificantes o de fisuras, con relativa preservación de células mucoides. También se considera que las formas sin afección rectal comprobada o con afección aislada del intestino delgado son propias de este proceso. Para la CU se considera definitiva la existencia de una clínica compatible, con lesiones de distribución continua y superficial (limitadas a la mucosa), y la presencia de una histología sugestiva. A pesar de todo, en un reducido grupo de pacientes (10-15 %) no se puede establecer un diagnóstico de certeza por cumplir criterios de ambas entidades. En este caso, se habla de EII no catalogada. El seguimiento clínico de estos pacientes suele permitir su ulterior catalogación de forma más precisa. Cuando la duda diagnóstica persiste tras analizar una pieza de colectomía, el término empleado es el de «colitis indeterminada».

3.4. Histología

La alteración histológica inicial y más frecuente en el intestino es la lesión de las criptas, que resultan infiltradas por neutrófilos. Aunque esta lesión es parecida a la observada en la CU, en la EC la distribución de las lesiones es más focal. A diferencia de la CU, en la EC, la reducción de células mucoides es menos marcada. La lesión de la cripta es seguida por la aparición de ulceración microscópica de la mucosa intestinal que recubre los folículos linfoides y por infiltración de la lámina propia por células inflamatorias. Algunos agregados de células histiocitarias se organizan en granulomas no caseificantes que contienen células gigantes multinucleadas. Los granulomas pueden aparecer en cualquier capa de la pared intestinal. Microscópicamente, la existencia de granulomas en la EC permite distinguirla de la CU. Aunque la presencia de granulomas es característica, su ausencia no excluye el diagnóstico. De hecho, solo en el 30 % de los pacientes se identifican granulomas típicos. En el resto de los casos, se halla solo una inflamación transmural. La fisuración es otro importante dato microscópico. Las fisuras son hendiduras estrechas que par-

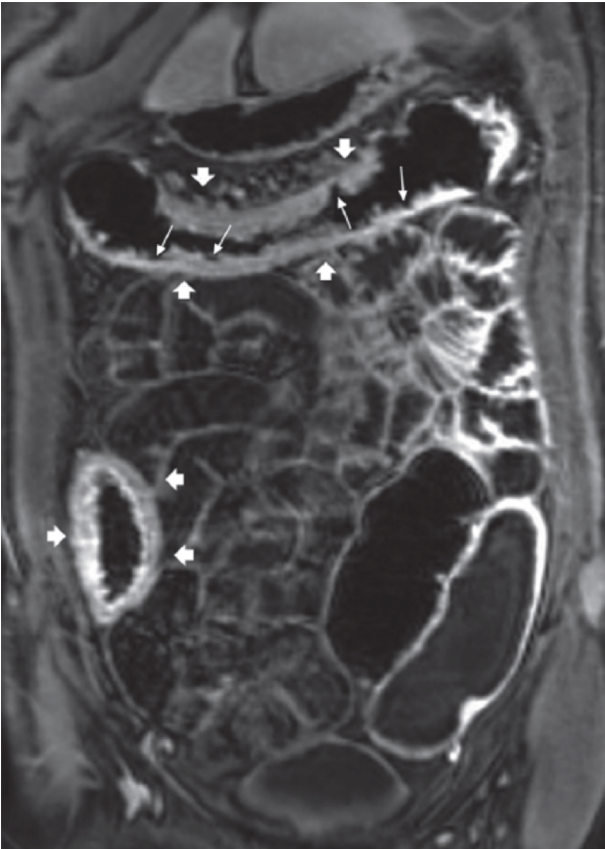
ten de una ulceración superficial y se extienden hacia la submucosa, muscular, y pueden llegar a la serosa. La fibrosis es otro aspecto histológico característico de la EC y es la base para la progresión hacia un fenotipo estenosante.

3.5. Radiología

La radiografía simple de abdomen es útil para el diagnóstico de cuadros oclusivos y para descartar perforación intestinal. En algunas ocasiones puede identificarse la impresión de una masa inflamatoria a nivel de fosa ilíaca derecha. Las pruebas de imagen seccional (ecografía, TC y RM) tienen una alta sensibilidad y especificidad, tanto para el diagnóstico de las lesiones inflamatorias (intestino delgado y colon) como para las complicaciones (estenosis y fístula). Dada la necesidad de repetir estas exploraciones a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad para la monitorización de síntomas y/o la detección de complicaciones, se recomienda evitar el uso de la TC por el riesgo que conlleva la dosis de radiación acumulada (incremento del riesgo de determinadas neoplasias), especialmente en población joven. En manos expertas, la ecografía abdominal puede ser muy sensible para la detección de inflamación a nivel ileal y de colon. La RM es menos dependiente del operador que la ecografía, y su uso para la evaluación de la actividad de la enfermedad es cada vez más generalizado; de hecho, se ha convertido en la técnica de primera elección para la exploración del intestino delgado, así como para la detección de complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos. Las lesiones inflamatorias más características de la EC a la exploración por RM son el engrosamiento de la pared intestinal, la presencia de edema mural, la hipercaptación de contraste y la presencia de ulceraciones. Otros hallazgos perientéricos compatibles con actividad inflamatoria incluyen la presencia de adenopatías locorregionales, la ingurgitación de los vasos mesentéricos («signo del peine») y la hipertrofia de la grasa mesentérica (figura 2). La RM también permite realizar una cuantificación precisa de la gravedad de la enfermedad y del grado de respuesta terapéutica mediante el índice MaRIA (*Magnetic Resonance Index of Activity*; $MaRIA = 1,5 * \text{engrosamiento pared} + 0,02 * \text{captación relativa de contraste} + 5 * \text{edema} + 10 * \text{úlceras}$).

Figura 2. Resonancia magnética abdominal (señal en T1). Imagen obtenida tras administración de contraste oral e intravenoso (gadolinio). Se observa engrosamiento e hipercaptación de

las paredes del colon ascendente y transverso (flechas gruesas), con presencia de ulceraciones profundas en este último (flechas finas).

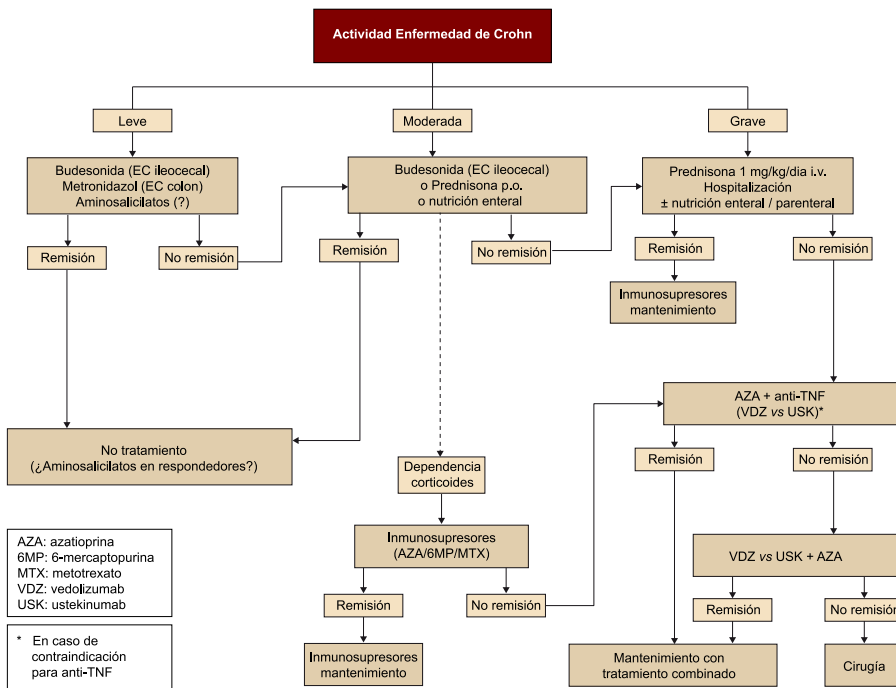


4. Tratamiento

La EC no tiene un tratamiento curativo, pero es posible suprimir de manera efectiva la inflamación intestinal y lograr la curación de las lesiones mucosas en una proporción considerable de pacientes mediante tratamiento médico. El objetivo principal del tratamiento médico es inducir y mantener la remisión clínica y endoscópica evitando el uso prolongado de corticoides.

Desde el momento del diagnóstico, el tratamiento debe ir encaminado a evitar la progresión de la enfermedad hacia fenotipos complicados (estenosis y/o fístula) por el elevado riesgo de daño intestinal acumulado y requerimientos quirúrgicos de estas formas más agresivas de la enfermedad. El tratamiento debe ser individualizado según las características de la enfermedad, fundamentalmente en función de la localización de las lesiones, el fenotipo, la gravedad del brote y la respuesta a tratamientos previos y/o concomitantes. En la figura 3 se resume el algoritmo terapéutico de la EC.

Figura 3.



4.1. Tratamiento médico

4.1.1. Enfermedad ileal, ileocólica o cólica

En los brotes leves de la enfermedad se puede iniciar tratamiento con mesalazina, si bien su eficacia es controvertida. La sulfasalacina no es eficaz en el tratamiento de la ileítis, probablemente por el requerimiento de las bacterias del colon para la liberación de la porción activa del fármaco (romper el enlace azo de la mitad sulfamida con el salicilato). Para inducir la remisión, estos fármacos deben emplearse a dosis altas (4 g/día), y aun así la eficacia es muy baja, claramente inferior a la de los glucocorticoides, incluida la budesonida. El metronidazol (10-20 mg/kg) tiene una eficacia similar a los preparados de mesalazina en el tratamiento de los pacientes con ileocolitis o colitis leve o moderada, pero no es tan eficaz en casos de ileítis. La respuesta al tratamiento en estos pacientes debe evaluarse a las 2-4 semanas. El tratamiento debe mantenerse hasta que se logre la remisión o se considere que ha fracasado. Los pacientes sin respuesta deben ser tratados siguiendo la pauta de la enfermedad moderada (algoritmo figura 3). Los pacientes con EC con actividad moderada y los que no responden al tratamiento de un brote leve con mesalazina deben ser tratados con prednisona 40-60 mg/día. En el momento de presentar respuesta clínica, la dosis se reduce paulatinamente a lo largo de un periodo de 2-3 meses (descenso 10 mg/semana). La formulación de budesonida con cubierta entérica a dosis de 9 mg/día tiene una eficacia similar a 40 mg de prednisona para el tratamiento de la enfermedad ileal o de íleon y colon derecho, pero no debe utilizarse en el tratamiento de la EC de otra localización, ya que la liberación del fármaco se produce solo en esta región. Los efectos secundarios de la budesonida son considerablemente menores que los asociados a la administración de 40 mg de prednisona, aunque puede producir algún grado de supresión suprarrenal. La budesonida es más eficaz que los preparados de mesalazina para el tratamiento de la EC ileocólica leve o moderada. La asociación de preparados de mesalazina al tratamiento con glucocorticoides no aumenta la eficacia.

Las dietas elementales o poliméricas tienen una eficacia demostrada para la inducción de la remisión en la EC, y constituyen una alternativa a los corticoides, por lo que son utilizadas en el tratamiento de la EC pediátrica. El cumplimiento del tratamiento es difícil en adultos, y la recurrencia de la actividad inflamatoria al interrumpir la dieta es alta. Durante los brotes de actividad graves puede administrarse nutrición enteral total (tomada a pequeños sorbos o por sonda con perfusión continua) como único soporte nutricional. Aunque la eficacia terapéutica de esta medida no se ha valorado en ensayos clínicos, es posible que tenga un efecto coadyuvante al tratamiento de base, permite revertir la malnutrición y mantener un estado nutricional adecuado.

Los pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con glucocorticoides, y los que presentan un cuadro grave, con fiebre, vómitos, evidencia de obstrucción intestinal, signos de irritación peritoneal, desnutrición marcada o evidencia de absceso tienen indicación de hospitalización. En todos los casos debe administrarse terapia de soporte con corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos por vía parenteral. Se puede mantener la dieta oral (o nutrición enteral total) en todos los casos que no exista oclusión intestinal o dolor abdominal intenso con la ingesta; en estos casos, se interrumpe la dieta y se inicia alimentación parenteral.

La oclusión intestinal puede deberse a estenosis inflamatoria o fibrosis. La lesión estenótica puede responder inicialmente a los glucocorticoides si tiene un componente inflamatorio asociado, pero los síntomas recurren a menudo al reducir la dosis de glucocorticoides, y en estos casos debe considerarse la opción quirúrgica. En los pacientes con enfermedad grave se debe administrar prednisona por vía parenteral a dosis de 1 mg/kg. Los pacientes que no responden a los glucocorticoides pueden responder al tratamiento con agentes biológicos: anticuerpos anti-TNF (infliximab, adalimumab), antiintegrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), o anti-p40 (ustekinumab).

Un aspecto importante del tratamiento es que todos los pacientes que requieran ingreso hospitalario tienen indicación de tratamiento con heparina profiláctica por el elevado riesgo de complicaciones tromboembólicas asociadas.

4.1.2. Enfermedad corticodependiente y corticorresistente

Independientemente de la localización de la enfermedad, dos grupos de pacientes constituyen situaciones clínicas de difícil aproximación: 1) aquellos que no responden a dosis adecuadas de glucocorticoides (**corticorresistentes**) y los que presentan una recidiva clínica al disminuir la dosis o retirar dicho fármaco (**corticodependientes**). El primer eslabón en el tratamiento de la enfermedad corticorresistente con actividad leve o moderada o enfermedad corticodependiente es la introducción de **azatioprina** (2,5 mg/kg) o **6-mercaptopurina** (1,5 mg/kg). Debe tenerse en cuenta que el inicio de la respuesta a estos fármacos tarda entre 2 y 3 meses, por lo que en casos de corticodependencia deberían mantenerse los glucocorticoides durante los primeros meses. El **metotrexato** (25 mg/semana, subcutáneo) es eficaz también para el tratamiento de la EC corticodependiente o corticorresistente y en el mantenimiento de la remisión (15 mg/semana, subcutáneo). El efecto del metotrexato es más rápido que el de las tiopurinas, hasta alcanzar una eficacia plena a la semana 12, y permite el inicio de la reducción de la dosis de glucocorticoides a partir de la segunda semana de tratamiento. En pacientes corticorresistentes o en situación de corticodependencia en los que sea preferible evitar los esteroides, debe utilizarse cualquiera de los anticuerpos anti-TNF- α que han mostrado eficacia

en la EC: **infliximab** (inducción con 5 mg/kg e. v. semanas 0, 2 y 6 y mantenimiento cada 8 semanas), o **adalimumab** (160 mg s. c. semana 0, 80 mg semana 2 y mantenimiento con 40 mg cada 2 semanas). En caso de contraindicación para anti-TNF (tabla 5) se puede utilizar un anticuerpo anti-p40 (**ustekinumab** 6mg/kg e. v. seguido de 90 mg s. c. cada 8 o 12 semanas en función de la gravedad de las lesiones) o un fármaco antiintegrina $\alpha 4\beta 7$ (**vedolizumab** 300 mg e. v. semanas 0,2 y 6 y mantenimiento cada 8 semanas). En pacientes con enfermedad corticodependiente, la combinación de un anticuerpo anti-TNF con un inmunosupresor resulta más eficaz que la asociación de azatioprina y glucocorticoides para la inducción y mantenimiento de la remisión a los 12 meses, por lo que el tratamiento combinado es preferible a la monoterapia con uno de estos fármacos.

Los pacientes que a pesar del tratamiento inmunosupresor mantienen actividad de la enfermedad, y los casos con brotes graves en los que no es posible esperar el tiempo que tarda en iniciar su efecto el tratamiento con estos fármacos, se pueden beneficiar del tratamiento con algún fármaco biológico (infliximab, adalimumab, ustekinumab, vedolizumab) según las pautas descritas anteriormente.

Entre los efectos secundarios asociados a la administración de inmunosupresores debe destacarse el aumento del riesgo de infecciones, por lo que en todos los pacientes que requieran inicio de tratamiento biológico debe descartarse de forma sistemática la presencia de procesos sépticos subyacentes, la tuberculosis (activa o latente), la infección por VIH, las hepatitis víricas (VHB, VHC) y tratar estos procesos antes de iniciar el tratamiento con el fármaco biológico.

Tabla 6. Contraindicaciones para el uso de tratamiento anti-TNF

Absolutas

Alergia a proteínas de origen murino (para IFX)
 Insuficiencia cardíaca congestiva moderada-grave
 Enfermedades neurológicas desmielinizantes
 Infecciones bacterianas activas (especial atención a abscesos)
 Infecciones virales activas no tratadas (especial atención al VHB)
 TB activa o latente no tratada
 Vacunación reciente (<3 semanas) con gérmenes vivos

Relativas

Reacciones graves previas al fármaco
 Estenosis intestinales no inflamatorias
 Infección por VIH
 Lupus eritematoso sistémico
 Antecedentes de neoplasia (individualizar casos)

4.1.3. Tratamiento de mantenimiento

Ni la sulfasalacina ni la mesalazina son eficaces para mantener la remisión inducida mediante tratamiento con glucocorticoides en la EC. Por el contrario, la azatioprina y la mercaptopurina sí han demostrado eficacia. Estos fármacos disminuyen el requerimiento de glucocorticoides y mantienen la remisión a largo plazo, aunque los riesgos asociados a la administración de inmunosu-

presores (infecciones y neoplasia principalmente), aconsejan restringir su uso a los pacientes con enfermedad crónica activa o corticodependiente. En aquellos pacientes en los que la inducción se ha realizado con tratamiento combinado (azatioprina + anti-TNF) se recomienda mantener ambos fármacos para el mantenimiento de la remisión con el objetivo de minimizar el riesgo de inmunogenicidad y pérdida de respuesta secundaria asociada. En los casos en los que se haya inducido la remisión con ustekinumab (anti-p40) o vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$), no está tan claro que sea necesario mantener el inmunosupresor (azatioprina).

Prevención de la recurrencia postquirúrgica

Dado el elevado número de pacientes que presentan una recurrencia de la EC tras la intervención quirúrgica, los pacientes operados deberían recibir tratamiento para prevenirla.

El tratamiento con sulfasalacina o mesalazina durante 3 años a dosis de 3 g/día tiene un efecto muy modesto sobre el riesgo de recurrencia postquirúrgica. El tratamiento con metronidazol a dosis de 20 mg/kg durante un año reduce la recurrencia postquirúrgica, pero la administración del fármaco durante periodos más prolongados puede asociarse a un elevado riesgo de neurotoxicidad. Diversas pruebas indican que la azatioprina y mercaptopurina tienen una elevada eficacia en la prevención de la recurrencia postquirúrgica, mayor que los preparados de mesalazina. En pacientes que han presentado un curso notablemente grave de la enfermedad antes de la cirugía puede considerarse el tratamiento de mantenimiento con un fármaco anti-TNF. La recurrencia de lesiones precede en el tiempo a la recurrencia clínica (síntomas), por lo que tras la cirugía de resección es aconsejable realizar una endoscopia para valorar la recurrencia de lesiones a los 6-12 meses de la intervención e intensificar el tratamiento en caso de recurrencia.

El tabaquismo tiene un claro efecto nocivo en el curso de la EC con un incremento en el requerimiento de tratamientos inmunosupresores, biológicos y quirúrgicos, lo que favorece también la recurrencia postquirúrgica, por lo que se debe aconsejar el abandono de este hábito desde el diagnóstico de la enfermedad.

4.1.4. Enfermedad perianal

Los abscesos perianales o perirrectales requieren drenaje quirúrgico.

Las lesiones perianales no supurativas responden en general al tratamiento con metronidazol aislado o en combinación con ciprofloxacino. Dada la tendencia a la recurrencia de las lesiones perianales, muchos pacientes precisan azatioprina para el mantenimiento de la remisión. Los pacientes con enfermedad perianal fistulizante que no responden al tratamiento con antibióticos e inmunosupresores deben ser tratados con un anticuerpo anti-TNF, según las pautas descritas previamente. Antes de realizar tratamiento con un anti-TNF es imprescindible descartar la presencia de colecciones sépticas perianales mediante eco edoanal o RM pélvica. La eficacia de vedolizumab para el tratamiento de la EC perianal no ha sido demostrada e incluso parece que podría empeorar.

4.2. Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica del intestino inflamado no cura la EC.

Hasta dos terceras partes de los pacientes requerirán cirugía para el tratamiento de complicaciones (perforación, hemorragia, oclusión, abscesos no drenables por vía percutánea) o por enfermedad grave refractaria a tratamiento médico (tabla 7). El objetivo primario del tratamiento en la EC es recuperar el estado de salud y bienestar. La opción de tratamiento médico es aceptable si consigue estos objetivos. De lo contrario, ni el paciente ni el médico deben contemplar la operación como un «fracaso», cuando para una proporción importante de pacientes constituye la opción que logrará el control de la enfermedad de forma más rápida, segura y eficaz. En pacientes graves refractarios al tratamiento médico, en los que la intervención quirúrgica no puede ser contemplada por la extensión o la localización de las lesiones, puede considerarse el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como una alternativa terapéutica capaz de inducir la remisión en un alto porcentaje de pacientes, aunque comporta un notable riesgo y toxicidad.

Tabla 7. Indicaciones de cirugía**Urgentes**

Brote grave refractario a tratamiento médico

Sepsis, absceso intraabdominal no drenable percutáneamente

Oclusión intestinal

Megacolon tóxico

Perforación intestinal

Hemorragia masiva

Electivas

Enfermedad localizada

Enfermedad refractaria no grave

Enfermedad perianal

Retraso del crecimiento en niños

Displasia

5. Casos clínicos

Caso clínico 1

Mujer de 38 años, sin antecedentes de interés. No toma ninguna medicación de forma habitual. Consulta por clínica de dolor abdominal de varios meses de evolución, asociado a diarrea (3-4 deposiciones/día pastosas, sin sangre) y pérdida de 5 kg de peso. En la última semana refiere aparición de varias lesiones nodulares induradas y dolorosas a nivel pretibial (eritema nodoso). Los coprocultivos descartan infección intestinal. Analíticamente presenta elevación de la PCR (5mg/dL; N<1), anemia (Hb 108 g/L), trombocitosis y elevación de la VSG (80 mm/h). La calprotectina fecal está elevada (450 µg/g). Se realiza ileocolonoscopia que evidencia lesiones parcheadas a nivel de sigma en forma de eritema con borramiento parcial del patrón vascular, aftas y úlceras longitudinales. El recto y los otros segmentos del colon presentan un aspecto macroscópico normal. Se intuba el íleon terminal y se consigue explorar solo 5 cm por estenosis ulcerada. Para ampliar el estudio de extensión se realiza enteroRM objetivando afectación ileal grave (engrosamiento, hipercaptación, edema y úlceras) en una extensión de 30 cm desde la válvula ileocecal. Se solicita cribado de infecciones ante la posibilidad de requerir tratamiento inmunosupresor / biológico (negativo). Se inicia tratamiento de primera línea con corticoides orales (prednisona) 60 mg/d y suplementos de calcio + vitamina D. Tras una semana de tratamiento, se constata mejoría clínica tanto de la clínica digestiva como de las lesiones cutáneas con normalización de la PCR, por lo que se inicia pauta descendente de corticoides (10 mg/semana). Al alcanzar la dosis de 15 mg/d, reaparece el dolor abdominal y la diarrea. Ante criterios de corticodependencia se inicia tratamiento inmunosupresor con azatioprina (2,5 mg/kg/día). Tras varios días de tratamiento, la paciente consulta por epigastralgia intensa y vómitos biliosos objetivando elevación de las enzimas pancreáticas en la analítica (pancreatitis como efecto adverso de la azatioprina). Tras suspender el inmunosupresor desaparece la sintomatología asociada a la pancreatitis. Ante persistencia de clínica moderada asociada a la enfermedad de Crohn ileocólica, corticodependiente, se inicia tratamiento anti-TNF con adalimumab 160-80-40 mg / 2sem. s.c. en monoterapia (se opta por adalimumab por menor riesgo inmunógeno en comparación con infliximab; no se inicia metotrexate por deseo gestacional).

Caso clínico 2

Varón de 57 años, fumador de 20 cig./d, hipertensión arterial en tratamiento médico y diabetes tratada con hipoglicemiantes orales e insulina. Sin otros antecedentes médicos ni quirúrgicos. Consulta a urgencias por dolor perianal y fiebre. Valorado por cirugía, se diagnostica de absceso perianal desbridando la lesión. Se da de alta con tratamiento antibiótico oral. Varios meses después se remite a Gastroenterología por clínica de proctalgia, diarrea (6-7 deposiciones/día líquidas con moco y algún resto hemático aislado), dolor abdominal leve y artralgias difusas de pequeñas articulaciones. En la exploración física destaca la presencia de un orificio fistuloso perianal con supuración a la presión digital y un *skin tag*. En la exploración abdominal no se palpan masas ni megalias. Analíticamente presenta elevación de PCR (3 mg/dL), leucocitosis y trombocitosis. Calprotectina fecal elevada (>1000 µg/g). En la ileocolonoscopia se identifican lesiones graves a nivel rectal (úlceras superficiales y profundas) con áreas parcheadas de eritema y aftas en sigma y colon derecho. El tramo de íleon explorado es normal. Se realiza una RM pélvica en la que se objetiva una fístula perianal compleja (atravesando el esfínter) con una pequeña colección de 1 cm. Se inicia tratamiento antibiótico con ciprofloxacino y metronidazol, y se remite a coloproctología para exploración bajo anestesia y colocación de sedal en la fístula. El cribado de infecciones descarta TB latente, pero se identifican anticuerpos contra el «core» del virus de la hepatitis B (anti-HBc; carga viral negativa; VHC/VIH negativas). Se remite al centro de vacunaciones para actualización de vacunas (hepatitis A, neumococo, meningococo, Hib). Como tratamiento de la afectación luminal se inician corticoides orales, pero tras varias semanas de tratamiento se tienen que suspender por efectos secundarios (hipertensión e hiperglicemia, insomnio e irritabilidad). Para control de la enfermedad luminal y perianal se decide iniciar tratamiento inmunosupresor (azatioprina 2,5 mg/kg) combinado con anti-TNF (infliximab 5 mg/kg, 0-2-6 y cada 8 semanas). Tras completar la inducción se consigue la remisión

clínica, tanto a nivel luminal como perianal sin efectos secundarios por lo que se mantienen ambos tratamientos de forma crónica. Para monitorización de posible reactivación de infección oculta por el virus de la hepatitis B se solicita determinación de anti-HBc y DNA-VHB cada cuatro meses sin identificar reactivación hasta el momento actual.

6. Apéndice

Puntos clave en el diagnóstico de la enfermedad de Crohn

- Establecer una clasificación adecuada de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y durante el seguimiento, es crucial para poder adecuar el tratamiento, tanto médico como quirúrgico.
- La colonoscopia con ileoscopia y toma de biopsias por segmentos es de obligatorio cumplimiento en la evaluación inicial ante la sospecha de una EII (fundamental para establecer el diagnóstico diferencial entre CU y EC).
- Todos los pacientes con diagnóstico establecido de EC deben tener un estudio de intestino delgado que permita confirmar/descartar la presencia de lesiones a este nivel (implicaciones terapéuticas y pronósticas).

Abreviaturas

AINEs antiinflamatorios no esteroideos

CDAI *Crohn's disease activity index*

CDEIS *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*

CU colitis ulcerosa

EC enfermedad de Crohn

EII enfermedad inflamatoria intestinal

HBI *Harvey Bradshaw Index*

IMC índice de masa corporal

MaRIA *Magnetic Resonance Index of Activity*

PCR proteína C reactiva

SES-CD *Simplified Endoscopic Severity-Crohn's Disease*

TB Tuberculosis

TLR *toll-like receptors*

VHB virus hepatitis B

VHC virus hepatitis C

VIH virus de inmunodeficiencia humana

VSG velocidad de sedimentación globular

Bibliografía

Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. (diciembre 2013). ECCO. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 7(12): 982-1018. Guía europea de consenso de la ECCO sobre endoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal.

Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. (2010). Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 362: 1383-95. Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego que demuestra una mayor eficacia de infliximab en asociación con azatioprina respecto a cualquiera de los dos tratamientos utilizados en monoterapia en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave.

Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. (febrero 2017). ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*, 11(2): 135-149. Guía europea de la ECCO sobre cirugía en pacientes con enfermedad de Crohn.

Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. (enero 2017). ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*, 11(1): 3-25. Guía europea de consenso de la ECCO que aborda el tratamiento de la enfermedad de Crohn en los diferentes escenarios clínicos. De lectura obligada.

Panes J, Jairath V, Levesque BG. (febrero 2017). Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 152(2): 362-373. Se trata de una buena revisión sobre el uso de la endoscopia, las técnicas de imagen y los biomarcadores para monitorizar la evolución y respuesta a los tratamientos tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa.

Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, et al. (marzo 2016). Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(3): 348-354. En esta revisión se repasan los aspectos implicados en la gravedad de la enfermedad y su impacto en el pronóstico.

Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. (abril 2017). Crohn's disease. *Lancet*, 389(10080): 1741-1755. Excelente revisión que aborda todos los aspectos de este capítulo. De lectura obligada.