



VNIVERSITAT D VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL EN LA VALORACIÓN DE
LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO CON FÁRMACOS
INMUNOMODULADORES Y/O BIOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD DE
CROHN.**

Presentada por:

NADIA MORENO SÁNCHEZ

Licenciada en Medicina y Cirugía
Especialista en aparato digestivo.

Dirigida por:

Eduardo Moreno Osset
José Maria Paredes Arquiola

Tutorizado por:

Miguel Mínguez Pérez

Noviembre 2021

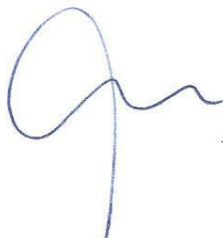
Los doctores **D. EDUARDO MORENO OSSET**, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, Ex Jefe del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia; **D. JOSE MARIA PAREDES ARQUIOLA**, Jefe del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia y **D.MIGUEL MINGUEZ PEREZ**, Profesor Titular del Departamento de Medicina Digestiva de la Universidad de Valencia, Jefe del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia, CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado "Utilidad de la ecografía abdominal en la valoración de la respuesta al tratamiento médico con fármacos inmunomoduladores y/o biológicos de la enfermedad de Crohn", presentado por la licenciada en Medicina y Cirugía **NADIA MORENO SÁNCHEZ** para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia y al estar finalizado autorizamos su presentación para ser juzgado por el tribunal correspondiente:

Y para que así conste, firmamos la presente en Valencia a 2 de Noviembre de 2021



Fdo: Dr. D.
Eduardo
Moreno Osset.



Fdo: Dr.D.
Jose María
Paredes Arquiola

MIGUEL|
MINGUEZ|
PEREZ

Firmado digitalmente
por MIGUEL|
MINGUEZ|PEREZ
Fecha: 2021.11.10
09:49:23 +01'00'

Fdo: Dr. D.
Miguel
Mínguez Pérez

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Quiero dar mi agradecimiento a aquellas personas que han hecho este trabajo posible, especialmente a Eduardo Moreno quien, con sus múltiples conocimientos, me ha ayudado y apoyado en cada una de las etapas de este proyecto, además de dedicarme todo el tiempo que he necesitado, y a Chema Paredes, por su constante motivación y por sus iniciativas. Gracias a mi familia por estar siempre a mi lado.

Dedico esta tesis a Jose, Lara y Josito.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	1
INTRODUCCIÓN	3
1. Enfermedad de Crohn: conceptos generales	5
2. Enfermedad de Crohn: bases del tratamiento médico	12
3. Monitorización de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn	19
3.1 Intervención precoz y estratificación del riesgo.	19
3.2 Tratamiento por objetivos.	22
3.3. Instrumentos para la monitorización de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn.	24
3.3.1. Manifestaciones clínicas	25
3.3.2. Índices de calidad de vida	28
3.3.3. Biomarcadores	29
3.3.4. Monitorización terapéutica de fármacos (TDM; del inglés: <i>Therapeutic Drug Monitorig</i>)	31
3.3.5. Endoscopia	32
3.3.6. Técnicas de imagen	37
4. Ecografía abdominal: técnica y utilidad en la valoración clínica de la enfermedad de Crohn	38
4.1. Aspectos técnicos	38
4.2. Utilidad de la ecografía abdominal en la enfermedad de Crohn	41
4.2.1. Diagnóstico de la enfermedad	41

4.2.2. Determinación de la localización y extensión de la enfermedad.	42
4.2.3. Clasificación de la enfermedad y detección de complicaciones.	43
4.2.4. Valoración de la actividad inflamatoria.	45
4.2.5. Valoración de la recurrencia postquirúrgica.	46
5. Procedimiento de monitorización de la respuesta al tratamiento por objetivos e integración de la ecografía abdominal.	46
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
PRESENTACIÓN DE LAS PUBLICACIONES	63
PUBLICACIÓN 1:	65
<i>Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies.</i>	65
RESUMEN	65
MATERIAL Y MÉTODOS	66
RESULTADOS	71
PUBLICACIÓN 2	83
<i>Clinical impact of sonographic transmural healing after anti-TNF antibody treatment in patients with Crohn's disease.</i>	83
RESUMEN	83
MATERIAL Y MÉTODOS	84
RESULTADOS	87
PUBLICACIÓN 3	93

<i>Treatment of abdominal fistulas in Crohn's disease and monitoring with abdominal ultrasonography</i>	93
RESUMEN	93
MATERIAL Y MÉTODOS	94
RESULTADOS	96
DISCUSIÓN	105
CONCLUSIONES	119
BIBLIOGRAFÍA	123
APÉNDICE: PUBLICACIONES	149
Publicación 1. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies	151
Publicación 2. Clinical impact of sonographic transmural healing after anti TNF antibody treatment in patients with Crohn's disease	163
Publicación 3. Treatment of abdominal fistulas in Crohn's disease and monitoring with abdominal ultrasonography	175
	182

LISTADO DE ABREVIATURAS

AC	Anticuerpo
ADA	del inglés, Anticuerpos anti-droga
anti-TNF	del inglés, <i>tumour necrosis factor</i>
CDAI	del inglés, <i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CDEIS	del inglés, <i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i>
CF	calprotectina fecal
EA	Ecografía abdominal
EC	Enfermedad de Crohn
ECCO	del inglés, <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ERM	Enterografía por resonancia magnética
ESGAR	del inglés, <i>European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology</i>
ETC	Enterografía por tomografía computerizada
GETECCU	Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
HBI	del inglés, <i>Harvey Bradshaw Index</i>
IBQD	del inglés, <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleuquina
IR	Índice de Rutgeerts
OR	Odds Ratio
PCR	proteína C reactiva
RM	Resonancia magnética
SES-CD	del inglés, <i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>

SICUS	del inglés, <i>Small Intestine Contrast Ultrasonography</i>
STRIDE	del inglés, <i>Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</i>
TC	Tomografía computerizada
TDM	del inglés, <i>Therapeutic Drug Monitorig</i>

INTRODUCCIÓN

Introducción

1. Enfermedad de Crohn: conceptos generales

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de naturaleza crónica, progresiva e inmunomediada. Puede afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, aunque la afectación ileal y colónica son las más frecuentes. Se caracteriza por cursar con afectación transmural y lesiones parcheadas intercaladas con mucosa normal. Actualmente se acepta que la interacción entre genes, sistema inmune, microbiota intestinal y ambiente son el punto en torno al que gira la patogenia de la enfermedad (Figura 1) (1,2).

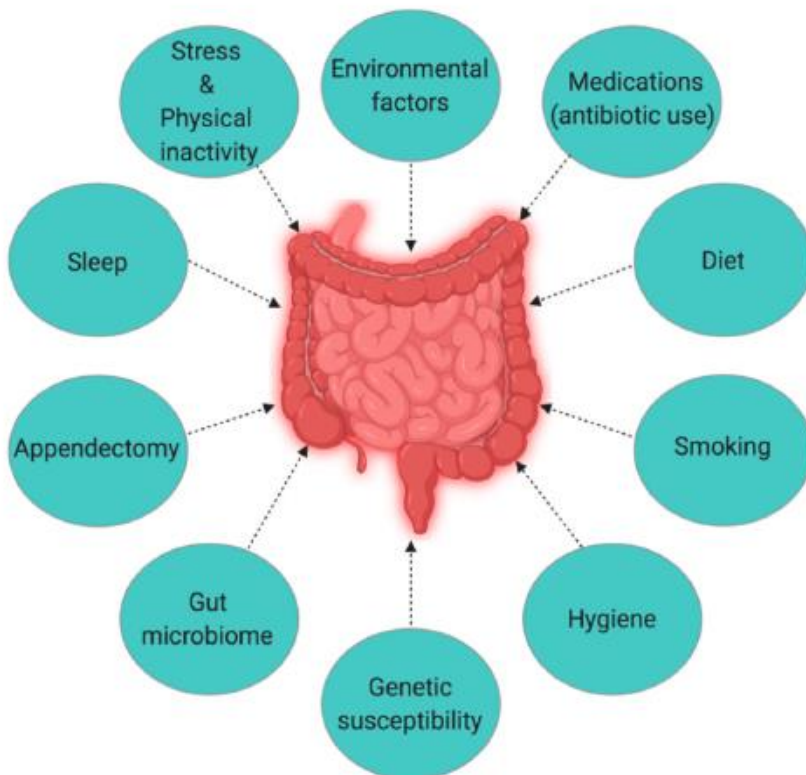


Figura 1. Interacción de los distintos factores implicados en la patogenia de la enfermedad de Crohn. Tomado de Yeshi et al (3).

Introducción

Al igual que otras enfermedades inmunomediadas, la incidencia de la EC se relaciona con el desarrollo económico y sanitario de los países. Es una enfermedad presente principalmente en los países desarrollados aunque en una revisión sistemática reciente, Ng et al (4), han observado que en los últimos 25 años la incidencia de la enfermedad se ha estabilizado o disminuido ligeramente en América del Norte y Europa; por el contrario, al igual que sucedió en el mundo occidental durante la primera parte del siglo XX, la incidencia ha ido aumentando de forma progresiva durante estos años en aquellos países de Asia, Sudamérica y África que han experimentado un avance económico e industrial. De esta forma, la EC junto a la colitis ulcerosa son enfermedades que se han convertido en un problema mundial de salud. La prevalencia sigue aumentando del mismo modo en países industrializados, dado que son enfermedades crónicas en las que la mortalidad no difiere de la de la población general (4). En las figuras 2 y 3 se muestran los datos de incidencia y prevalencia de la EC a nivel mundial.

Los datos epidemiológicos sugieren que la EC se distribuye en igual forma entre ambos sexos. Desde el punto de vista de la etnicidad, en las poblaciones de raza blanca se han demostrado las incidencias más elevadas y se ha descrito una particular predisposición en los judíos (5).

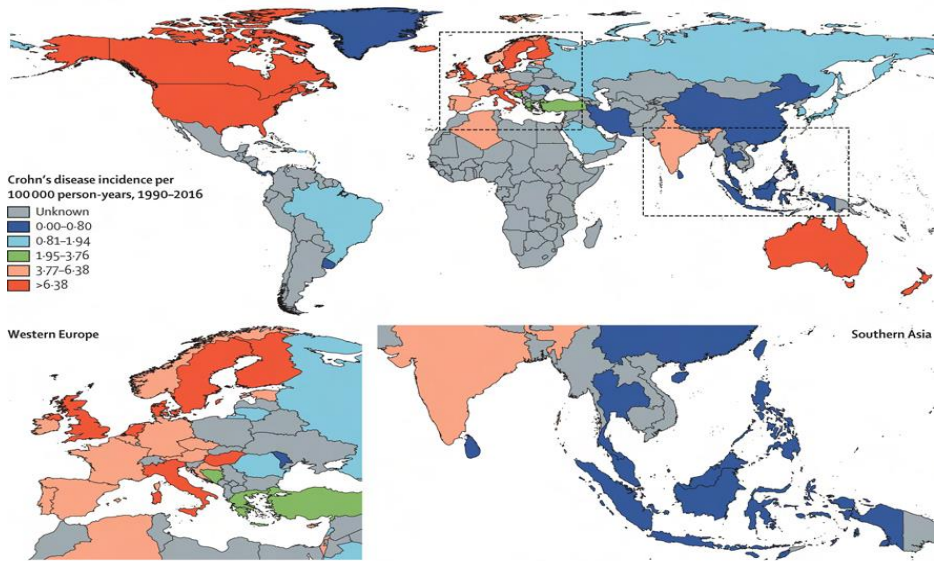


Figura 2. Mapa coroplético de la distribución mundial de la incidencia, expresada en quintiles, de la enfermedad de Crohn. Tomado de Ng et al (4).

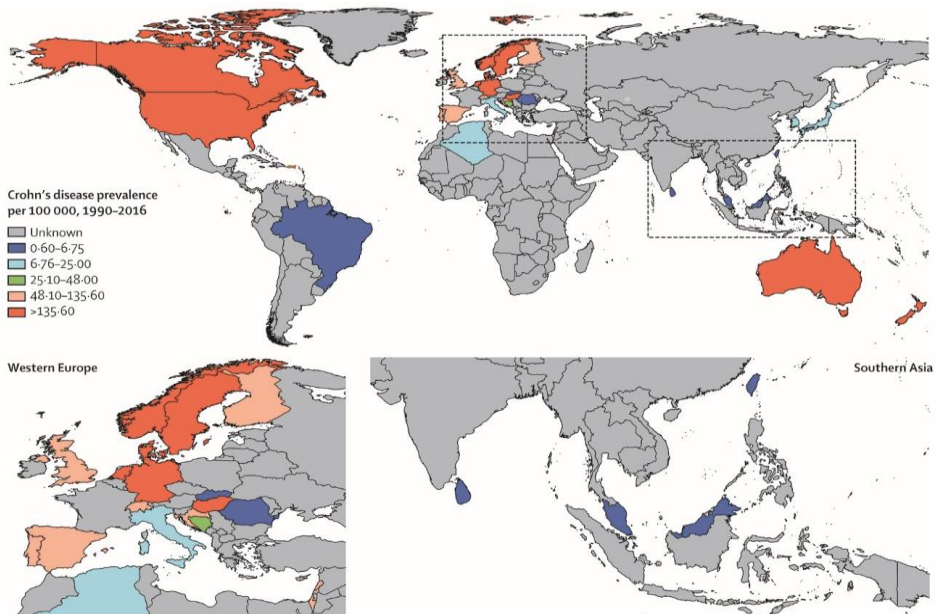


Figura 3. Mapa coroplético de la distribución mundial de la prevalencia, expresada en quintiles, de la enfermedad de Crohn. Tomado de Ng et al (4).

Introducción

Dado que las enfermedades inflamatorias intestinales, como la EC, afectan principalmente a individuos jóvenes en el inicio de su vida adulta e impactan en todos los aspectos de la vida de la persona afectada, representan importantes costos directos e indirectos tanto para el sistema de salud como para la sociedad. Estos pacientes precisan atención médica frecuente y además presentan pérdidas de productividad laboral **(6)**.

En un estudio reciente, Park et al **(7)** intentan identificar factores de costo modificables en los pacientes con EC con el propósito de desarrollar intervenciones que apunten a los pacientes que están en riesgo de deterioro por su enfermedad, con el consiguiente incremento del uso de recursos del sistema de salud, para mitigar los costos de la atención sanitaria mientras se preserva su calidad. En este estudio, se identifican varias variables clave que podrían ser susceptibles de tales intervenciones, incluida la anemia, las comorbilidades conductuales, el uso reciente de los servicios de urgencias y el tratamiento con agentes biológicos.

La EC suele presentar una clínica heterogénea y cambiante en la que los síntomas más característicos son la diarrea, el dolor abdominal y la pérdida de peso **(1)**. La diarrea es el síntoma de presentación más frecuente afectando en torno al 80% de los pacientes, postulándose la participación de varios mecanismos en su aparición: alteración de la motilidad intestinal, fenómenos exudativos, sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares y malabsorción de lactosa. En segundo lugar, el dolor abdominal puede aparecer hasta en el 70% de los pacientes, siendo su localización más frecuente la fosa iliaca derecha y generalmente muestra características viscerales. Cabe mencionar que cuando existe una estenosis, el dolor suele ser de tipo cólico, con aparición tras 60 minutos de la ingesta y mejoría tras la expulsión de gases. En tercer lugar, la pérdida de peso puede ocurrir

hasta en el 50% de los pacientes, lo que puede estar asociado a desnutrición del enfermo en el momento del diagnóstico. Por último, destacar que hasta un 10% de los pacientes con EC puede debutar con patología anal o perianal y no es infrecuente que estas manifestaciones precedan en años a la aparición de síntomas intestinales.

En pacientes con enfermedad estenosante se puede producir una obstrucción intestinal, esto puede dar como resultado la falta de evacuaciones intestinales, que puede provocar ruidos intestinales aumentados, náuseas y vómitos. Las fístulas o abscesos pueden ser una manifestación de enfermedad penetrante. Cuando un absceso está presente, los pacientes pueden tener síntomas sistémicos, como fiebre y escalofríos. Los síntomas resultantes de las fístulas, dependen de su ubicación: diarrea en el caso de fístulas enteroentéricas, infecciones del tracto urinario en el caso de fístulas enterovesicales (entre el intestino y la vejiga) o enterouretrales, eliminación vaginal de heces en el caso de fístulas enterovaginales o drenaje del contenido intestinal a la piel en el caso de fístula enterocutánea **(8)**.

La EC se asocia con diversas manifestaciones y complicaciones más allá de los síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal. Muchas de estas manifestaciones son el resultado de alteraciones del sistema inmune, incluyendo manifestaciones inflamatorias cutáneas, oculares, respiratorias, músculoesqueléticas y neurológicas; asimismo, pueden producirse alteraciones vasculares y metabólicas (Figura 4) **(8)**.

Introducción

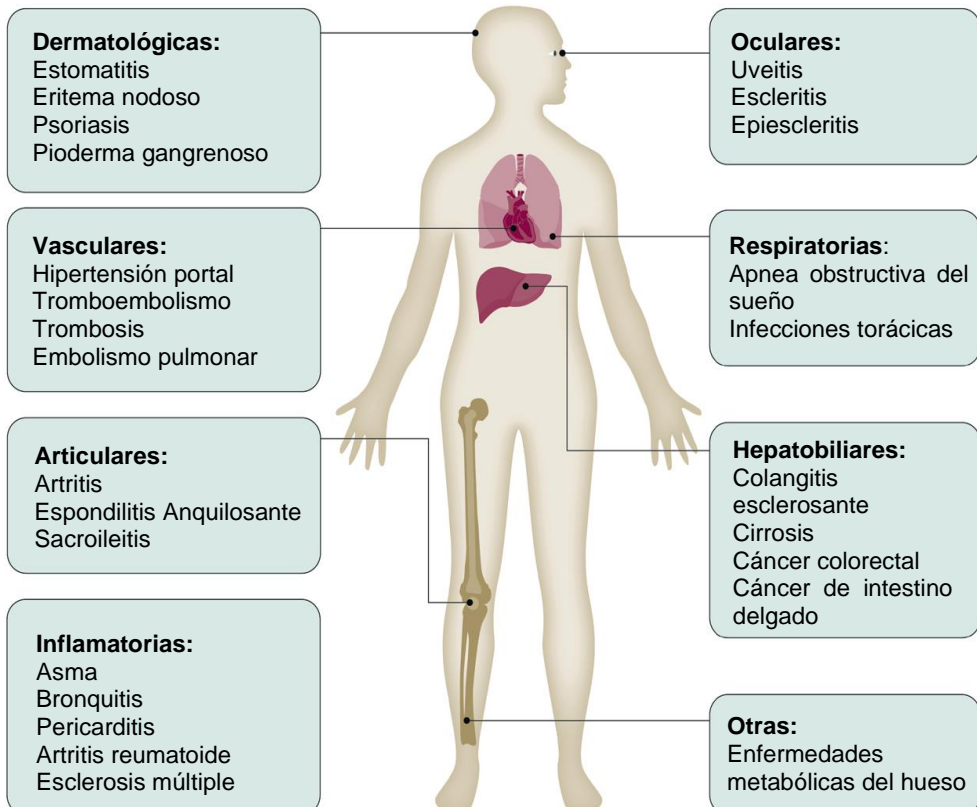


Figura 4. Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad de Crohn. Tomado de Roda et al (8).

La EC se caracteriza clínicamente por presentar un curso crónico y recidivante, en el que se alternan periodos de exacerbación o reactivación con periodos de quiescencia sin que sea posible predecir la periodicidad, el número ni la gravedad de los brotes (1,9). Esta situación conduce a condiciones incapacitantes que impactan severamente en la salud física y la calidad de vida del paciente (10).

La EC puede adoptar diferentes fenotipos que han sido establecidos en sucesivos sistemas de clasificación; la clasificación de Montreal se considera en la actualidad como el estándar a utilizar para establecer los

distintos subtipos que se establecen en función de la edad al diagnóstico, la localización de la enfermedad y su conducta evolutiva, así como por la presencia de enfermedad perianal. En la Tabla 1 se exponen los criterios utilizados por la clasificación para establecer los fenotipos de la EC (11).

Tabla 1. Criterios de Montreal para la clasificación fenotípica de la enfermedad de Crohn (11)

Edad del diagnóstico	A1 <16 años
	A2 17-40 años
	A3 > 40 años
Localización	L1 Ileal
	L2 Colónica
	L3 Ileocolónica
	L4 Afectación alta
Comportamiento	B1 No penetrante – No estenosante
	B2 Estenosante
	B3 Penetrante
Existencia de enfermedad perianal	p (se añade a cualquiera de las anteriores si hay enfermedad perianal)

Durante el transcurso de la enfermedad se ha observado que mientras la localización suele mantenerse estable en la mayoría de los pacientes, no sucede lo mismo con la conducta evolutiva. De hecho, los pacientes con subtipo inflamatorio suelen progresar hacia formas fistulizantes o estenosantes; se ha observado que a los 20 años del diagnóstico casi un 60% habrá desarrollado complicaciones penetrantes y un 30% estenosis y debido a este hecho decimos que la EC es cambiante a lo largo del tiempo. Por otro lado, la inflamación de bajo grado que persiste durante los períodos de remisión clínica parece jugar un papel importante en el daño estructural que conducirá a la aparición de complicaciones (estenosis, fístulas y abscesos) (9,12).

Introducción

Actualmente, conocemos algunos factores clínicos relacionados con un peor pronóstico como son la localización de la enfermedad ileal o ileocolónica, la enfermedad extensa del intestino delgado, la afectación gastrointestinal alta, la afectación rectal, la enfermedad perianal, el patrón estenosante o penetrante, la edad temprana al diagnóstico y el tabaquismo **(13)**.

2. Enfermedad de Crohn: bases del tratamiento médico

En las últimas décadas se ha producido un cambio importante en el tratamiento médico de la EC con la introducción, hace más de 20 años, de las terapias biológicas que significó una revolución en el manejo de la EI en general y de la EC en particular, con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes. La introducción de los fármacos biológicos para el tratamiento de la EC ha supuesto un cambio en los objetivos terapéuticos de la enfermedad, que se han desplazado desde la simple mejoría clínica a la inducción de cambios objetivos como la desaparición de las lesiones de la mucosa intestinal (curación mucosa) la cual se ha asociado a una mejoría significativa del pronóstico de la enfermedad **(14-16)**. En la Tabla 2 se exponen los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la EC con mención de las dosis e indicaciones de cada uno de ellos.

Tabla 2. Fármacos actualmente empleados en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (1)

FARMACO	ADMINISTRACIÓN	DOSIS	INDICACIÓN
Prednisona o equivalente	Oral, intravenoso o tópico	1mg/Kg peso/día	Inducción de la remisión en brote moderado-severo
Budesonida	Oral	9 mg/día	Inducción de la remisión EC ileocólica leve-moderada
Metronidazol	Oral	10 mg/Kg peso/día	EC moderada-grave fistulizante
Ciprofloxacino	Oral	500 mg/12h	EC moderada-grave fistulizante
Metotrexato	Subcutánea o intramuscular	15-25 mg/semana	Inducción y mantenimiento de la remisión
Azatioprina	Oral	0.5-2.5 ng/Kg peso/día	Mantenimiento de la remisión, no en inducción
Infliximab (Anti-TNF)	Intravenosa	5 mg/Kg/8 semanas	Inducción y mantenimiento de la remisión
Adalimumab (Anti-TNF)	Subcutáneo	40 mg/14 días	Inducción y mantenimiento de la remisión
Ustekinumab (AC monoclonal que bloquea la subunidad p40 de IL 12 y 13)	Primera dosis intravenosa. Mantenimiento subcutáneo	Primera dosis según peso. Mantenimiento 90 mg/sc/8semanas	Inducción y mantenimiento de la remisión
Vedolizumab (AC monoclonal inhibidor de la IL-4B7)	Intravenosa	300 mg/8 semanas	Inducción y mantenimiento de la remisión
Certolizumab (Anti-TNF)	Subcutáneo	400mg/4semanas	Inducción y mantenimiento de la remisión

TNF: del inglés, *tumour necrosis factor*; AC: anticuerpo; IL: interleuquina.

Introducción

En la práctica clínica, la aplicación de estos fármacos es llevada a cabo según la actividad inflamatoria de la enfermedad sea leve, moderada o grave. En la actualidad, los fármacos inmunomoduladores y biológicos son los que mayor interés centran por su mostrada eficacia. Estos compuestos, utilizados de forma aislada o combinada, se indican en las formas de la enfermedad con actividad moderada-severa tanto para la inducción de la remisión como para el tratamiento de mantenimiento de la misma; asimismo, los inmunomoduladores y/o biológicos se emplean para el tratamiento de la enfermedad fistulizante perianal, en la profilaxis de la recurrencia postquirúrgica y ante la presencia de factores de elevado riesgo de progresión de la enfermedad **(1,3,8)**.

En los últimos años y coincidiendo con la aparición de terapias más eficaces, se ha intentado identificar criterios y factores clínicos asociados a un curso más agresivo o invalidante de la enfermedad (Tabla 3), con el fin de evaluar estrategias terapéuticas más intensivas **(17,18)**.

Tabla 3. Factores considerados de mal pronóstico en la enfermedad de Crohn (EC) (17,18)

Debut en edad pediátrica (por debajo de 18 años)
Retraso pondoestatural o pérdida importante de peso al debut en la EC pediátrica
Enfermedad extensa (>100 cm de intestino delgado)
Afectación del tracto gastrointestinal alto (proximal al íleon distal)
Enfermedad perianal
Requerimiento de corticoides sistémicos (orales o intravenosos) para tratamiento de la actividad moderada-grave en el momento del diagnóstico
Patrón penetrante (fístulas entéricas, abscesos o plastrones intraabdominales)
Úlceras profundas en las pruebas de imagen (endoscopia, enteroresonancia)
Necesidad de resección intestinal

Los fármacos inmunomoduladores recomendados para el tratamiento de la EC, incluyen la azatioprina y el metotrexato.

La azatioprina, y su metabolito 6-mercaptopurina, inhiben la función de los linfocitos T y pueden inducir la apoptosis de células T. Las tiopurinas no deben usarse para inducir la remisión en EC activa. Las tiopurinas son más efectivas que placebo en el mantenimiento de la remisión en la EC, aunque en una revisión Cochrane se informa de evidencia de baja calidad de la eficacia y seguridad de estos fármacos en relación con otras terapias empleadas en el mantenimiento de la remisión (metotrexato, infliximab o una estrategia convencional de manejo) mostrando que, respecto al placebo, la azatioprina es superior con un número de 9 pacientes necesario de tratar para conseguir un beneficio adicional **(19)**. En una revisión sistemática y un metaanálisis también se ha mostrado el beneficio de azatioprina / mercaptopurina en comparación con placebo en el mantenimiento de la remisión (OR 1,7; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,3 a 2,6) aunque la terapia anti-TNF (del inglés, *tumour necrosis factor*) fue significativamente más efectiva que tiopurinas **(20)**.

El metotrexato no debe usarse como monoterapia para la inducción de la remisión, pero se puede considerar como una opción en pacientes cortico-dependientes con EC moderada/grave cuando no pueden utilizarse otras alternativas (incluyendo la cirugía) **(21)**.

Existe un ensayo como punto de referencia que evalúa metotrexato intramuscular 25 mg semanales administrados a pacientes con enfermedad de Crohn activa crónica después de 3 meses de prednisolona, el cual mostró mayores tasas de remisión clínica en comparación con placebo a las 16 semanas, con necesidades reducidas de prednisolona **(22)**. En una reciente

Introducción

revisión Cochrane también se mostró la eficacia del metotrexato como terapia de mantenimiento **(23)**.

Los fármacos biológicos utilizados en la EC incluyen los siguientes cuatro productos: infliximab, adalimumab, vedolizumab y ustekinumab.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal que actúa contra el TNF- α y fue el primero en su clase en ser utilizado en la EII, demostrando un beneficio definitivo en la EC luminal en el estudio ACCENT I **(24)**. Las formulaciones disponibles actualmente en nuestro medio son en forma de infusión intravenosa y recientemente se ha aprobado la formulación subcutánea.

En una gran cohorte perteneciente a un solo centro que incluía a 614 enfermos con EC (tratados por manifestaciones lumbinales, perianales o extraintestinales) se mostró que el 89,1% alcanzó una mejoría clínica después del tratamiento inicial y el 63,4% mostró un beneficio clínico sostenido **(25)**.

Por otra parte, la terapia combinada de infliximab con inmunomodulador también se ha mostrado más eficaz que ambos fármacos en monoterapia. El estudio SONIC mostró que la combinación de infliximab y azatioprina fue superior a infliximab en lograr la remisión clínica y la curación de la mucosa **(26)**. La adición de un inmunosupresor reduce el riesgo de inmunogenicidad con infliximab y por lo tanto la pérdida de respuesta al mismo, lo que a su vez se traduce en una disminución de la necesidad de aumentar la dosis de infliximab y también en una reducción de la tasa de cambio de fármaco **(27)**. Para maximizar el beneficio de la terapia con infliximab y reducir el fracaso del tratamiento, se recomienda la terapia combinada con un

inmunomodulador (con más evidencia a favor de azatioprina que de metotrexato). Para los pacientes intolerantes a tiopurinas y metotrexato, se recomienda utilizar alternativas al infliximab a menos que existan otras razones de peso que indiquen el uso de infliximab (como la presencia de enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales o fallo previo a otros anti-TNF) **(28)**.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF administrado subcutáneamente. Datos del ensayo EXTEND demostraron que adalimumab es eficaz en inducir y mantener la curación endoscópica de la mucosa durante largo plazo **(29)** y con mejores resultados en aquellos pacientes en los que se logró una remisión profunda **(30)**. La evidencia de la importancia de la terapia combinada con un inmunomodulador no es tan fuerte en los estudios de adalimumab como lo es para infliximab. Un metanálisis sugirió que la terapia combinada con un inmunomodulador fue ligeramente superior que en monoterapia con adalimumab para la inducción de la remisión y para la curación mucosa a corto plazo, pero las tasas de remisión al año no fueron diferentes, y no hubo reducción en las tasas de aumento de la dosis en comparación con la monoterapia **(31)**. Lo que sí que se ha visto, es que la terapia inmunomoduladora reduce la inmunogenicidad y aumenta los niveles mínimos, lo que puede ser clínicamente beneficioso para terapia de mantenimiento con adalimumab a más largo plazo **(32)**.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, inhibiendo la unión de los linfocitos T a las moléculas de adhesión (MAdCAM-1) que se expresan principalmente en el intestino delgado y colon jugando un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tracto gastrointestinal. La eficacia y seguridad de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa

Introducción

moderada o grave (es decir, con una puntuación del *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] de 220-450 puntos) ha sido evaluada en 2 ensayos clínicos denominados GEMINI II **(33)** y III **(34)**. Los pacientes participantes en estos estudios habían fracasado al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores, y/o anti-TNF α (incluyendo tanto pacientes no respondedores primarios como secundarios, es decir, con respuesta inicial pero posterior pérdida de respuesta a un anti-TNF α). Más recientemente se han publicado los datos del estudio GEMINI LTS. Se trata de un estudio de extensión, abierto, en el que 295 pacientes que completaron el GEMINI II (durante el primer año de tratamiento) fueron seguidos a lo largo de un segundo año, durante el cual recibían vedolizumab a dosis de 300mg cada 4 semanas. La tasa de remisión global a los 2 años de comenzar el tratamiento con vedolizumab fue del 61% **(35)**.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a la subunidad p40 compartida por las citocinas proinflamatorias, interleucinas (IL) 12 y 23. La IL-12 y la IL-23 desempeñan una función clave en la cascada inflamatoria en la EC **(36)**. En el estudio IM-UNITI se demostró que el tratamiento de mantenimiento con ustekinumab (administrado por vía subcutánea) era eficaz en los pacientes que habían respondido a la terapia de inducción intravenosa de los estudios UNITI-1 o UNITI-2. Aunque el tratamiento con 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas alcanzó resultados de eficacia numéricamente superiores a los de la administración cada 12 semanas, las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Con ambas pautas de administración, la tasa de remisión clínica (CDAI < 150 puntos) a la semana 44 (objetivo primario) fue significativamente superior frente a placebo **(37)**.

3. Monitorización de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn

La EC es una enfermedad progresiva que si no es tratada precozmente de forma enérgica conduce a un daño estructural acumulativo que finalmente afecta de forma significativa el estado físico del paciente y lleva a una alteración importante de su calidad de vida. En la práctica, el grado de daño estructural acumulativo intestinal es posible valorarlo mediante el Índice de Lémann, basado en la presencia de estenosis, lesiones penetrantes y requisitos quirúrgicos previos **(38)**.

La estrategia clásica de monitorización de la respuesta al tratamiento, basada en el control de los síntomas, se ha mostrado ineficaz por cuanto la sintomatología guarda muy mala relación con las medidas objetivas de inflamación. La disponibilidad de nuevos y eficaces tratamientos (inmunomoduladores, biológicos y, más recientemente, las pequeñas moléculas) ha supuesto un cambio en el paradigma habitual terapéutico de la EC que se ha trasladado del simple tratamiento de los síntomas a modificar la historia natural de la enfermedad, para prevenir su progresión, mediante el control de las lesiones inflamatorias **(39)**. Actualmente el tratamiento y seguimiento de la EC se basa en tres pilares fundamentales: la intervención precoz con estratificación del riesgo, el tratamiento por objetivos y la vigilancia estrecha **(40)**.

3.1 Intervención precoz y estratificación del riesgo.

El tratamiento de la EC debe perseguir prevenir las complicaciones de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes para lo cual debe alcanzar la remisión profunda de la enfermedad, concepto acuñado recientemente y que implica el inducir tanto la remisión clínica como la cicatrización de la mucosa **(41)**. La estrategia terapéutica a seguir para

Introducción

conseguir este objetivo ha experimentado un cambio en los últimos años (Figura 5).

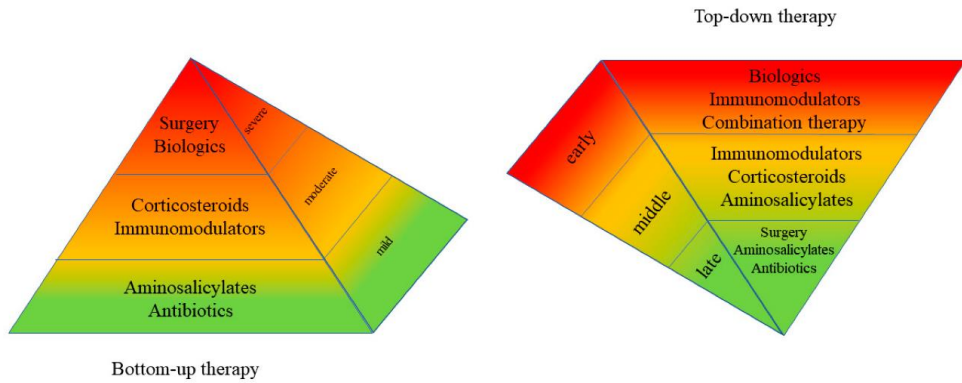


Figura 5. Terapia bottom-up vs terapia top-down. Tomado de Zittan E. et al. (42)

En la práctica clínica, tradicionalmente se ha usado una estrategia de tratamiento escalonado o ascendente (denominación inglesa: *step-up* o *bottom-up*) que consiste en la intensificación progresiva del tratamiento que introduce los fármacos más potentes cuando los fármacos de primera línea, de menor potencia, no logran el éxito (p.e.: iniciar el tratamiento con corticoides y seguir con una progresión secuencial a inmunomoduladores y biológicos). Sin embargo, en los últimos años han sido publicados varios trabajos en los que se compara la eficacia de esta estrategia ascendente clásica con una estrategia descendente (denominación inglesa: *top-down*) en la que se inicia precozmente el tratamiento con fármacos potentes, inmunosupresores (azatioprina) y biológicos (infliximab, adalimumab) (26,43,44). En conjunto, estos trabajos han puesto de manifiesto que la estrategia descendente, iniciando precozmente el tratamiento combinado de fármacos biológicos con fármacos inmunomoduladores es más eficaz que la estrategia ascendente para conseguir la remisión de la enfermedad libre de esteroides, disminuir la tasa de complicaciones y la necesidad de cirugía sin que se produzca un aumento de los efectos adversos relacionados con los

fármacos. Por otra parte, un metaanálisis de siete estudios que incluye 1984 pacientes confirma los resultados anteriores y establece que el tratamiento combinado de inmunosupresor y biológico es superior a la monoterapia con biológico para conseguir la remisión de la enfermedad **(31)**.

La estrategia descendente, con la intervención terapéutica precoz con fármacos potentes, debe reservarse para aquellos pacientes con enfermedad grave. Se debe evitar el sobretreatmento de los pacientes con enfermedad leve, para los cuales la estrategia ascendente puede ser suficiente **(36)**. Asimismo, esta estrategia debe ser contemplada en pacientes con factores de riesgo de enfermedad grave que han sido identificados en cohortes de pacientes con EC: edad más temprana al inicio de la enfermedad, tabaquismo, enfermedad extensa del intestino delgado, enfermedad perianal, ulceración profunda en la endoscopia, cirugía previa, uso de corticosteroides en el diagnóstico y manifestaciones extra-intestinales, cómo se han expuesto previamente en la Tabla 3 **(17,18)**.

La elección de un agente para inducción de la remisión depende de la eficacia publicada de cada fármaco, el perfil de seguridad, la presencia de manifestaciones extraintestinales, la familiaridad del médico con su uso, la preferencia del paciente y el estado clínico de la enfermedad (actividad, localización, extensión y comportamiento) (Figura 6) **(43)**.

FACTORES A CONSIDERAR CUANDO SE SELECCIONA UN AGENTE DE INDUCCIÓN



Figura 6. Principales factores a considerar cuando se selecciona un agente de inducción del tratamiento. Tomado de Sambuelli et al (41).

3.2 Tratamiento por objetivos.

Como se ha indicado anteriormente, la llegada de las terapias biológicas ha supuesto un cambio sustancial en el tratamiento de la EII, lo que ha permitido evitar la progresión de la enfermedad, el daño intestinal y, por ende, mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La monitorización de la respuesta al tratamiento mediante el control de la sintomatología no se ha mostrado ineficaz para cambiar el curso natural de la enfermedad y evitar su progresión por cuanto se ha demostrado la discordancia entre el control de los síntomas y la curación mucosa (45). Este hecho ha llevado a cambiar la estrategia de monitorización del tratamiento estableciendo nuevos objetivos de control de la enfermedad, que evidencien la presencia de actividad inflamatoria y complementen a la simple sintomatología. Esta nueva estrategia de monitorización de la respuesta al tratamiento es denominada “tratamiento por objetivos” (denominación inglesa: “*treat to target*”) que

consiste en una evaluación regular de la actividad de la enfermedad según objetivos predefinidos y el ajuste del tratamiento (optimización) en caso de inflamación persistente **(45,46)**.

El grupo de expertos en EII establecidos por la *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases* (IOIBD), elaboró en 2015 recomendaciones en base a una revisión sistemática de la literatura y a la opinión de expertos para definir los objetivos a utilizar en la estrategia *treat to target*. El documento resultante del consenso fue denominado STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory in Bowel Disease*). Los objetivos potenciales que se investigaron fueron: clínicos, endoscópicos, histológicos, de imagen, biomarcadores y los denominados “resultados comunicados por el paciente” o PRO (del inglés: *Patient Report Outcome*) **(46)**.

Los objetivos finalmente propuestos fueron la mejoría clínica (desaparición del dolor abdominal y normalización del hábito intestinal) y la normalización endoscópica denominada “curación mucosa” (desaparición de las ulceraciones); la curación mucosa es un predictor de buen pronóstico en términos de mayor tasa de remisión prolongada libre de esteroides, menor tasa de hospitalización, menores requisitos de cirugía y menor grado de incapacidad **(14,15)**. Los biomarcadores (proteína C reactiva [PCR] y calprotectina fecal [CF]) se aconsejan para el seguimiento de la enfermedad y su falta de normalización, independientemente de la sintomatología, debe indicar la valoración endoscópica o radiológica **(47)**.

En el momento del desarrollo del programa STRIDE, la evidencia de apoyo para tratamiento por objetivos se basaba sólo en estudios retrospectivos. El ensayo CALM **(48)** fue el primer estudio aleatorizado que demostró que el

Introducción

seguimiento estricto de la enfermedad mediante marcadores objetivos de inflamación y una escalada oportuna de la terapia en pacientes con EC temprana conduce a mejores resultados clínicos y endoscópicos en comparación con el tratamiento basado en síntomas sólo.

3.3. Instrumentos para la monitorización de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn.

En la estrategia de tratamiento por objetivos, los resultados terapéuticos en la EC pueden ser mejorados mediante un control estrecho o proactivo, llevado a cabo a intervalos predeterminados, que posibilite la modificación del tratamiento y su optimización para conseguir la remisión profunda de la enfermedad. Idealmente, un test de monitorización debería ser no invasivo, fácilmente interpretable y simple de realizar; además, con la finalidad de permitir una optimización rápida del tratamiento, el test debe ser capaz de valorar la respuesta al tratamiento e identificar cualquier posible exacerbación de la enfermedad, especialmente si ésta no es susceptible de ser detectada mediante la sintomatología o pruebas bioquímicas (49). En la Tabla 4 se resume la principal evidencia que sustenta la superioridad de la monitorización estrecha de la respuesta al tratamiento de la EC sobre la monitorización clásica y en los siguientes apartados se exponen las principales dianas disponibles para llevar a cabo el control estrecho de la enfermedad (Tabla 4).

Tabla 4. Evidencia para el manejo proactivo de la enfermedad de Crohn (EC). Tomado de Zittan E. et al (42)

Estudio	País	Diseño	Cohorte	Pacientes	Protocolo de tratamiento por objetivos	Objetivo final principal	Resultados positivos
CALM ⁴⁸	Múltiple	E C A	Adultos con EC con actividad endoscópica	244	Basado en la clínica (atención estándar) vs. control estrecho con dosificación de ADA basada en CF, PCR y CDAI (cuidado proactivo)	Curación mucosa (CDEIS <4) sin úlceras profundas a las 48 semanas	46% en el cuidado proactivo vs. 30% en el cuidado estándar
TAXIT ⁵⁰	Bélgica	E C A	Adultos con EC o CU moderada/ severa	263 EC=178 CU=85	Basado en la clínica (atención estándar) vs. dosificación de IFX basada en su concentración (cuidado proactivo)	Remisión clínica al año	62,6% en el cuidado proactivo vs. 54,9% en el cuidado estándar
POCER ⁵¹	Australia y Nueva Zelanda	E C A	Adultos con EC y resección intestinal	184	Basado en la clínica (atención estándar) vs. monitorización endoscópica (cuidado proactivo)	Remisión endoscópica post-quirúrgica a los 18 meses	51% en el cuidado proactivo vs. 33% en el cuidado estándar

ECA: ensayo controlado aleatorizado; ADA = adalimumab; CF = calprotectina fecal; PCR = proteína C reactiva; CDAI = del inglés *Crohn's disease activity index*; IFX = infliximab; CDEIS = del inglés *Crohn's disease endoscopic index of severity*; CU: colitis ulcerosa.

3.3.1. Manifestaciones clínicas

Aunque la resolución de los síntomas por sí sola no es un criterio de valoración terapéutico suficiente, sigue siendo necesario controlar y tratar

Introducción

adecuadamente los síntomas de la enfermedad. En la práctica clínica se han desarrollado múltiples sistemas de puntuación clínica; el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI; del inglés: *Crohn's Disease Activity Index*) (52) y el índice de Harvey Bradshaw (HBI; del inglés: *Harvey Bradshaw Index*) (53) son los más utilizados en la EC. En las Tablas 5 y 6 se exponen los ítems que componen cada uno de estos índices y los criterios de evaluación según la puntuación obtenida. Sin embargo, se ha mostrado una mala correlación entre los síntomas de la enfermedad y el proceso inflamatorio estimado con exploraciones objetivas (endoscopia o técnicas de imagen) (39,54).

Tabla 5. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (52)

CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX (CDAI)	
Variable clínica o de laboratorio	Factor de ponderación
Número de deposiciones líquidas o blandas cada día durante siete días	x 2
Dolor abdominal (score de severidad de 0 a 3) cada día durante siete días	x 5
Bienestar general, evaluado subjetivamente de 0 (bueno) a 4 (pésimo) cada día durante siete días	x 7
Presencia de complicaciones. Se consigna un punto por cada grupo: <ul style="list-style-type: none">• Presencia de dolor articular (artralgia) o artritis franca, iritis o uveítis• Presencia de eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa• Fisura, fístula o absceso anal• Otras fístulas• Fiebre durante la semana previa	x 20
Ingesta de loperamida u opiáceos por diarrea	x 30
Presencia de masa abdominal (0 para ninguna, 2 dudosa, 5 definida)	x 10
Hematocrito < 47 en hombre y < de 42 en mujeres	x 6
Porcentaje de desvío del peso estándar	x 1

Enfermedad activa: ≥ 150 puntos, actividad moderada a severa: 220 a 450, enfermedad severa: > 450 . Remisión < 150 . Respuesta: reducción del CDAI ≥ 100 puntos; en algunos casos se consideró descenso ≥ 70 puntos, o presentan ambos resultados

Tabla 6. Índice de Harvey-Bradshaw de la enfermedad de Crohn (53)

HARVEY-BRADSAW INDEX (HBI) o SIMPLEX INDEX OF CROHN'S DISEASE ACTIVITY	
(Rango: desde 0 a 19 + el número de deposiciones)	
Bienestar general	0 = muy bueno; 1 = levemente por debajo del promedio; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = pésimo
Masa abdominal	0 = ninguna; 1 = dudosa; 2 = definida; 3 = dolorosa
Dolor abdominal	0 = ninguno; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo
Complicaciones: artralgia, uveítis, eritema nodoso, aftas, pioderma gangrenoso, fisura anal, nueva fístula, absceso	1 punto cada una
Deposiciones líquidas por día	Número de deposiciones

Criterios más usuales:

Actividad clínica: ≥ 5 puntos

Enfermedad moderada a severa: ≥ 7 puntos (algunos consideran ≥ 8 puntos)

Actividad severa: ≥ 16 puntos

Remisión: ≤ 4 puntos

Respuesta: descenso del HBI ≥ 3 puntos

Como la recomendación STRIDE estableció la resolución de los síntomas clínicos como uno de los objetivos terapéuticos, es lógico que se hayan desarrollado medidas clínicas independientes que evalúen de manera fiable los síntomas que provienen directamente de un paciente, conocidas como PRO.

La creación de un PRO debe implicar la generación de elementos basados en entrevistas cualitativas con el paciente y pruebas exhaustivas de capacidad de respuesta y consistencia interna. El PRO final deseable sería la normalización de la calidad de vida (en comparación con la que presentaba el paciente previamente a la aparición de la enfermedad), lograda a través de la resolución de los síntomas y la inflamación. Los PRO incluyen dos variedades principales, el PRO2 es la suma de los elementos

Introducción

ponderados de frecuencia diaria de deposiciones y dolor abdominal del CDAI mientras el PRO3 es un índice de 3 ítems que también incluye el ítem de bienestar. Ambos fueron desarrollados con un CDAI <150 puntos como estándar de oro. En el estudio de desarrollo, los puntos de corte óptimos de frecuencia diaria de deposiciones, dolor abdominal y bienestar fueron ≤ 1.5 , ≤ 1 y ≤ 1 , respectivamente, y los puntos de corte óptimos de PRO2 y PRO3 para CDAI 150, 220 y 500 fueron 8, 14 y 34, y 13, 22 y 53, respectivamente **(55)**.

3.3.2. Índices de calidad de vida

Las estimaciones de la gravedad de la enfermedad con índices clínicos y endoscópicos pueden no detectar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida de los pacientes, un componente importante de su repercusión sobre la salud. El *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), desarrollado por Guyatt y col en 1989 **(56)**, es el instrumento de medición de la calidad de vida más ampliamente usado en pacientes con EC y CU. El IBDQ en su versión de 32 preguntas (IBDQ-32) ha demostrado tener validez y fiabilidad adecuadas, incluso en los países con diferentes lenguas, culturas y formas de vida. Por lo tanto, se recomienda la utilización de este instrumento en la investigación médica de evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EII. Por otro lado, disponemos del *Inflammatory Bowel Disease Disability Index* (IBD-DI); el IBD-DI original incluía 19 ítems, pero luego se simplificó a 14 ítems con rango 0-100 puntos. Se puede clasificar como 1) sin discapacidad (0-20 puntos), 2) discapacidad leve (20-35 puntos), 3) discapacidad moderada (35-50 puntos) y discapacidad grave (50-100 puntos) **(57)**.

3.3.3. Biomarcadores

Los biomarcadores son sustancias que indican un estado biológico. Estos tienen un carácter objetivo y son considerados como indicadores de un proceso biológico común, un estado patológico o la respuesta a un tratamiento médico.

Idealmente, un biomarcador debería ser capaz de detectar la actividad de la enfermedad, evaluar el efecto del tratamiento, exhibir valor pronóstico sobre la recidiva de la enfermedad e identificar individuos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Los principales marcadores postulados para detectar la actividad y predecir recaída en la EC son la PCR y la CF **(58)**.

Proteína C reactiva

La concentración sérica de PCR se caracteriza por aumentar en la fase aguda de la inflamación. La PCR se correlaciona ampliamente con la actividad clínica de la enfermedad en la EC, evaluada por índices estándar, y refleja cambios en la actividad inflamatoria. Los niveles de PCR son mayores en la EC que en la CU. Su efectividad como predictor de la actividad de la enfermedad en la EC puede estar relacionada con la ubicación de la inflamación activa, ya que se encontró que la PCR estaba mejor correlacionada con las puntuaciones del CDAI en la enfermedad del colon en comparación con la afectación del intestino delgado **(59)**.

Sin embargo, algunos estudios muestran que aproximadamente un 20% de los pacientes con enfermedad clínicamente activa presentan niveles normales de PCR y, por otro lado, los puntos de corte están mal definidos y existen diferentes respuestas entre individuos con variantes genéticas para su síntesis **(60)**.

Introducción

Un valor de PCR mayor de 5 mg/L tiene una sensibilidad del 24-70% y una especificidad del 64-100% como predictor de la actividad endoscópica de la enfermedad **(61)**.

Calprotectina fecal

La CF es una proteína unida al calcio que constituye hasta más del 60% de la proteína citosólica de neutrófilos. Es muy resistente a la degradación bacteriana, por lo que su estabilidad en las heces la convierte en un marcador muy atractivo. Es muy aceptada por los pacientes por ser un estudio no invasivo y por la facilidad de la recolección de la muestra, que no requiere preparación. Tiene un valor predictivo positivo de 85-90% para distinguir la EII del síndrome de intestino irritable. En la EII, la presencia de inflamación intestinal activa está asociada con migración leucocitaria preferentemente de neutrófilos a la mucosa intestinal. Como resultado, en la materia fecal se detectan niveles aumentados de proteínas inflamatorias entre las cuales se incluye la calprotectina. Las razones que limitan su utilidad son los diferentes tipos de metodología utilizados para su determinación, los puntos de corte utilizados y su variabilidad intraindividual e interindividual como es el caso de la localización de la EC (intestinal vs colónica). **(62, 63)**. Un valor de CF mayor de 100 µg/g tiene una sensibilidad del 67-100% y una especificidad del 57-64% como predictor de la actividad de la enfermedad endoscópica y si se aumenta el punto de corte a 200 µg/g la sensibilidad disminuye al 47-86% y la especificidad asciende al 78-93% **(61)**.

En este momento se recomienda el uso de los biomarcadores como medida complementaria de los índices clínicos para controlar la actividad de la enfermedad ya que tienen la ventaja de ser no invasivos y son relativamente económicos. Por lo tanto, después de identificar los niveles de corte

apropiados, la medición combinada de estos biomarcadores (CF y PCR) podría ayudar mucho al seguimiento de la enfermedad y a la toma de decisiones sobre el momento óptimo de practicar la endoscopia **(48, 54)**.

3.3.4. Monitorización terapéutica de fármacos (TDM; del inglés: *Therapeutic Drug Monitorig*)

Numerosos estudios han demostrado que niveles óptimos de agentes anti-TNF se asocian tanto con remisión clínica como endoscópica y, a la inversa, niveles bajos de fármaco se asocian con una eficacia clínica reducida, un control subóptimo de la inflamación y mayor riesgo de recaídas de la enfermedad. Actualmente, la evidencia apoya la utilización de la TDM ante la pérdida de la eficacia del tratamiento y se considera que la determinación de los niveles valle del fármaco y de la presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADA; del inglés: *anti-drug antibodies*) constituyen un componente integral de la monitorización estrecha de la respuesta al tratamiento de la EII **(64, 65)**. Sin embargo, su empleo de forma proactiva, previo a presentar pérdida de eficacia terapéutica, muestra resultados conflictivos. En la Figura 7 se muestra el algoritmo de manejo de la EC en función de los niveles de fármacos anti-TNF **(63, 65)**.

Introducción

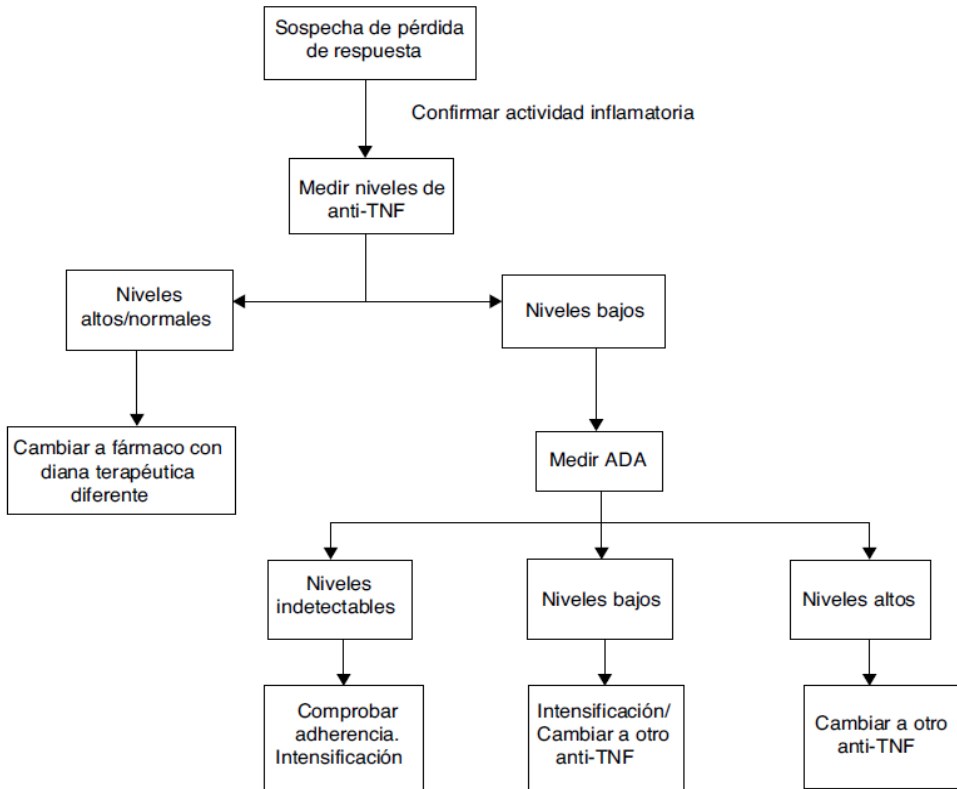


Figura 7. Algoritmo de manejo guiado por niveles de fármacos anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y anticuerpos anti-TNF (ADA). Tomado de López-Ibáñez M. et Al. (67)

3.3.5. Endoscopia

La simple mejoría clínica, considerada durante muchos años como el principal objetivo terapéutico, ha dado paso a objetivos más ambiciosos entre los que destaca actualmente la inducción de la desaparición de las lesiones de la mucosa intestinal. Esta curación mucosa, definida generalmente como la resolución de las ulceraciones intestinales, requiere ser valorada mediante ileocolonoscopia (14, 68, 69).

La curación mucosa tiene una elevada trascendencia clínica ya que la evidencia actual indica que los pacientes en los que se consigue presentan

menos actividad inflamatoria y necesidad de corticoides, así como menor número de hospitalizaciones y de intervenciones quirúrgicas **(15,16)**.

En la práctica clínica, la necesidad de la exploración endoscópica para valorar la curación mucosa representa un serio inconveniente para la monitorización estrecha de la eficacia del tratamiento ya que es una exploración invasiva, que requiere una preparación molesta y que no está exenta de riesgos los cuales son más frecuentes en pacientes con EI **(69, 70, 71)**. Por otra parte, la colonoscopia es técnicamente más difícil en los sujetos que han sufrido intervenciones quirúrgicas abdominales, eventualidad que con frecuencia está presente en el colectivo de pacientes con EC como consecuencia de la historia natural de su enfermedad **(72, 73)**.

El índice endoscópico de severidad de la EC (CDEIS; del inglés: *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) fue el primer método validado para la cuantificación de la actividad endoscópica. Fue desarrollado hace más de 20 años y se usa aún en investigación como método de referencia para catalogar la actividad de las lesiones endoscópicas, pero es inadecuado por su complejidad para la práctica clínica habitual **(74)**. Este índice se compone de diferentes variables que categorizan la presencia de úlceras en la superficie mucosa, la presencia de úlceras profundas, la extensión de la superficie involucrada por la enfermedad, la extensión de la superficie ulcerada y además la presencia de estenosis ulcerada y no ulcerada para cada segmento del colon (Tabla 7) **(74)**. El rango de puntuación de este índice es 0 a 44 puntos. Aunque una puntuación <3 indica remisión endoscópica completa, también se ha considerado indicativo de remisión la puntuación <6 puntos. Las puntuaciones ≥3 puntos indican enfermedad endoscópica activa y las disminuciones >5 puntos se consideran indicativas de respuesta **(46)**.

Introducción

También existe un índice endoscópico sencillo para la EC (SES-CD; del inglés: *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) que fue validado posteriormente al CDEIS. Es más simple y comprende cuatro variables: tamaño de las úlceras, extensión de la superficie ulcerada, extensión de la superficie afectada y estenosis, cuantificando cada variable de 0 a 3 puntos en cada uno de los cinco segmentos del intestino (Tabla 8) **(75)**. El rango de puntuación oscila entre 0 y 56 puntos. La puntuación <3 puntos, se ha sugerido como indicativa de enfermedad inactiva **(46)**.

Tabla 7. Índice endoscópico de severidad de la enfermedad de Crohn (CDEIS) (74)

<i>CROHN'S DISEASE ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (CDEIS)</i>						
	Recto	Sigma y colon izquierdo	Transverso	Colon derecho	Íleon	SUMA
Ulceraciones profundas 12 puntos si presentes 0 si ausentes						TOTAL 1
Ulceraciones profundas 6 puntos si presentes 0 si ausentes						TOTAL 2
Extensión de superficie ulcerada por segmento Escala visual análoga VAS (10 cm) *						TOTAL 3
Extensión de superficie afectada por segmento Escala visual análoga VAS (10cm)*						TOTAL 4
* Para segmentos parcialmente explorados y para el íleon, la escala visual análoga VAS (10 cm lineal) representa la superficie efectiva explorada. Escala visual análoga (VAS): 10 cm a ser convertida a valor numérico. TOTAL 1 + TOTAL 2 + TOTAL 3 + TOTAL 4 = TOTAL A Número de segmento total o parcialmente explorados = N TOTAL A dividido entre N = TOTAL B 3 puntos si estenosis ulcerada, 0 si no = TOTAL C 3 puntos si estenosis no ulcerada, 0 si no = TOTAL D CDEIS = TOTAL B + TOTAL C + TOTAL D = 0-44 puntos						

Remisión endoscópica completa: score < 3 puntos; enfermedad endoscópica activa: score ≥ 3 puntos; respuesta: disminución > 5 puntos

Introducción

Tabla 8. Índice endoscópico simple de severidad de la enfermedad de Crohn (SES-CD) (75)

SIMPLE ENDOSCOPIC SCORE FOR CROHN'S DISEASE (SES-CD)						
	Recto	Sigma y colon izquierdo	Transverso	Colon derecho	Íleon	SUMA
Presencia y tamaño de las úlceras (0-3 puntos) Ninguna Aftoides < 0.5cm Grandes de 0.5 a 2cm >2cm						TOTAL 1
Ulceraciones superficiales (0-3 puntos) 0% 10% 10-30% >30%						TOTAL 2
Longitud afectada por segmento (0-3 puntos) 0% <50 % 50-75% >75%						TOTAL 3
Presencia y tipo de estenosis por segmento (0-3 puntos) Ninguna Única, puede ser franqueda. Múltiple, puede ser franquedada Infranqueable						TOTAL 4
Rango 0-56 puntos Enfermedad inactiva scores entre 0 y 2 puntos Respuesta, descenso del 50%						

3.3.6. Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen seccionales (tomografía computerizada [TC] y resonancia magnética [RM]) presentan, frente a la endoscopia, la ventaja de no ser invasivas y han sido aplicadas con éxito en la valoración de la EC, tanto en el momento del diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes y la monitorización de los tratamientos. Además, varios estudios demostraron que las imágenes transversales tenían una precisión superior en el diagnóstico de enfermedad ileal extensa, presencia de estenosis o enfermedad penetrante en comparación con la ileocolonoscopía **(76)**.

La enterografía por tomografía computerizada (ETC) logra definir la extensión de la enfermedad, presencia o ausencia de obstrucción intestinal asociada, así como enfermedad mucosa activa; además, puede detectar alteraciones que rebasan los límites de las asas intestinales como fístulas o abscesos los cuales no son objetivados por estudios endoscópicos **(77,78)**. La ETC presenta la limitación de no poder ser aplicada de forma repetida por la radiación ionizante que conlleva.

La utilidad de la enterografía por resonancia magnética (ERM), ha sido evaluada en numerosos estudios en los que se ha demostrado su utilidad para la evaluación del tracto gastrointestinal en pacientes con EII y, especialmente, del intestino delgado en pacientes con EC **(79)**. La RM abdominal permite valorar los cambios murales que se producen y la extensión de la inflamación, así como identificar las posibles complicaciones extramurales **(80)**. Además, para la evaluación de la enfermedad perianal, la RM pélvica permite la identificación y la caracterización de los trayectos fistulosos, así como la detección de posibles abscesos **(81)**. La ERM tiene los inconvenientes de requerir de una preparación específica para el

Introducción

correcto estudio del intestino delgado y del colon, así como tener un elevado coste y una disponibilidad limitada.

La ecografía abdominal es otra técnica de imagen utilizada en la valoración de la EC con una capacidad diagnóstica similar a la de la TC y la RM (76) pero con importantes ventajas sobre ambas técnicas. La aplicación de esta técnica en la valoración clínica de la EC se analizará a continuación, en un apartado específico, dado que constituye el centro de interés de la presente tesis doctoral.

4. Ecografía abdominal: técnica y utilidad en la valoración clínica de la enfermedad de Crohn

4.1. Aspectos técnicos

La ecografía abdominal (EA), es una técnica seccional de imagen que emplea los ultrasonidos para explorar la cavidad abdominal. Para el examen es necesario el uso de transductores convencionales y de alta frecuencia, de al menos 6MHz, para ser capaces de discriminar las capas de la pared intestinal (82). La información que las diferentes modalidades técnicas de EA aportan en la valoración de la EC es muy variada y se expone en la Tabla 9.

Tabla 9. Datos aportados por las diferentes modalidades de ecografía abdominal de utilidad en el manejo clínico de la enfermedad de Crohn.

TECNICA	INFORMACIÓN	UTILIDAD CLÍNICA
Ecografía modo B	Anatomía abdominal Grosor de la pared intestinal	Valoración de la actividad inflamatoria
Ecografía endoanal	Anatomía del canal anal	Diagnóstico de fístulas y abscesos perianales
Ecografía perineal y vaginal	Visualización de la región perianal	Diagnóstico de fístulas y abscesos perianales
Ecografía Doppler color	Macrovascularización	Valoración de la actividad Inflamatoria
Ecografía con contraste intravenoso	Microvascularización	Valoración de la actividad Inflamatoria Caracterización de colecciones abdominales
Ecografía con contraste oral	Calibre de la luz	Valoración de la extensión de la enfermedad y de las estenosis
Sonoelastografía	Fibrosis pared intestinal	Caracterización de la naturaleza de las estenosis

Ecografía modo B (escala de grises): Se debe practicar siguiendo una exploración sistemática del abdomen, empleando la técnica de compresión gradual y focalizando en aquellas localizaciones en las que el paciente manifieste dolor o sensibilidad **(83,84)**.

Ecografía Endoanal: Valora la enfermedad perianal y permite detectar con gran exactitud (81% de acuerdo con la exploración quirúrgica) la presencia de fístulas y abscesos **(85)**. Sin embargo, su empleo puede verse limitado por la presencia de estenosis del canal anal y por la limitada capacidad de

Introducción

visualizar zonas profundas como el espacio isquiorrectal o los abscesos en la zona del músculo supraelevador **(85)**.

Ecografía Perineal o Vaginal: Es una alternativa a la ecografía endoanal para la valoración de la enfermedad perianal **(86)**.

Ecografía Doppler color: El modo Doppler debe estar optimizado para la detección de flujos lentos de los vasos de la pared intestinal (filtro de pared bajo, ganancia alta y escala de velocidad baja). El Doppler nos proporciona una información semicuantitativa, asignando grados según el número de vasos detectados por centímetro cuadrado que reflejan la actividad inflamatoria del asa afectada; en el grado 0 no hay vasos, en el 1 leve (apenas visible) hay menos de dos señales, en el 2 moderado entre 3-5 señales y en el 3 grave (fácilmente visible) más de 5 señales **(87)**.

Ecografía con contraste intravenoso: El uso de contraste intravenoso aumenta la sensibilidad en la detección de la vascularización de la pared intestinal respecto al estudio en modo Doppler color, al reflejar el estado de la microvascularización de la misma. Se emplea un agente de contraste ecográfico de microburbujas de hexafluoruro de azufre (Sonovue®), que se elimina por vía respiratoria y que cuenta con un excelente perfil de seguridad. Para la evaluación de la hiperemia con contraste intravenoso se emplea un software específico en el que se obtienen unas curvas de tiempo-intensidad, que hacen posible cuantificar el realce de la pared del intestino **(88)**. Esta técnica nos permite valorar la actividad inflamatoria de la pared intestinal y diferenciar la naturaleza de las colecciones abdominales: flemón o absceso **(89)**.

Ecografía con contraste oral: Consiste en la ingesta oral de contraste de una solución isotónica (polietilenglicol) para distender las asas en volumen variable (250-800 mL). Los estudios que utilizan esta técnica, llamada SICUS (del inglés: *small intestine contrast ultrasonography*), muestran mayor capacidad para valorar el intestino delgado proximal, detectar estenosis y evaluar la recurrencia postquirúrgica, además de disminuir la variabilidad interobservador **(90)**.

Sonoelastografía: La elastografía valora la rigidez de los tejidos. Trabajos recientes han estudiado la utilidad de la elastografía para valorar la naturaleza inflamatoria vs fibrosa de las estenosis en la EC **(91)**.

4.2. Utilidad de la ecografía abdominal en la enfermedad de Crohn

4.2.1. Diagnóstico de la enfermedad

Si bien para el diagnóstico inicial de la EC se recomienda la realización de una ileocolonoscopia, sus hallazgos se deben complementar con una exploración que investigue el intestino delgado. El diagnóstico de la EC mediante la EA se basa en la medida del grosor de la pared intestinal. En diferentes análisis y revisiones se ha llegado a la conclusión de que los 3 mm es el mejor grosor parietal con valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre un 72-94% y un 95-100%, respectivamente. Además del grosor, también existen otros hallazgos que nos pueden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad como la pérdida de la estratificación de las capas de la pared intestinal, la proliferación fibrograsa, la presencia de ganglios mesentéricos > 5 mm o la presencia de líquido libre entre las asas intestinales afectadas **(83)**. En la Tabla 10 se describen los principales estudios de revisión que valoran la utilidad de la EA en el diagnóstico de la EC.

Tabla 10. Resultados de metaanálisis y estudios de revisión sobre el rendimiento del grosor de la pared intestinal > 3 mm en la ecografía abdominal para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn.

Autor, año de publicación	Tipo de estudio	Nº de estudios incluidos	Sensibilidad, % (IC 95%)	Especificidad, % (IC 95%)
Fraquelli, 2005 ⁹¹	Metaanálisis	7	88 (75-94)	93 (97-100)
Horsthuis, 2008 ⁹²	Metaanálisis	11	94	98
Panés, 2011 ⁷⁵	Revisión Sistemática	5	85 (83-87)	98 (95-99)
Calabrrese, 2016 ⁸⁹	Revisión	9	79.9 (72-87)	96.7 (95-98)

IC 05% = intervalo de confianza del 95%.

Diferentes estudios han comparado el rendimiento de las distintas técnicas radiológicas para el diagnóstico de la EC sin evidenciar diferencias entre la EA y técnicas como la RM o la TC. La utilidad de la EA se ve incrementada por las ventajas que presenta sobre las otras técnicas de imagen como la ausencia de radiación, fácil accesibilidad y bajo coste (**79, 92, 93**). El estudio efectuado por Maconi et al. ha mostrado que la combinación de ileocolonoscopia y EA es la estrategia diagnóstica más exacta y económica para el diagnóstico de EC (**94**).

4.2.2. Determinación de la localización y extensión de la enfermedad.

Las guías de la ECCO/ESGAR (European Crohn's and Colitis Organisation/ European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology) respaldan el uso de la ecografía intestinal, la RM y la cápsula endoscópica (CE) para el estudio de la extensión y localización de la EC (**95**).

La EA tiene un rendimiento diagnóstico comparable a la RM y la CE en la localización de la enfermedad. En la revisión sistémica de Panés et al. **(76)**, se estimó que la EA muestra una sensibilidad del 86% y una especificidad del 94% frente a un estándar de pruebas de imagen y/o endoscopia para valorar la extensión y la localización de la EC, mostrando excelente rendimiento en la localización ileocecal de la enfermedad, pero peores resultados que la RM para su localización en tramos proximales (yeyuno o íleon proximal) **(96, 97)** o en la localización profunda en la pelvis o el recto **(98,99)**. Su precisión también va a depender de la gravedad de la enfermedad, siendo la endoscopia más sensible que las técnicas de imagen para la detección de las formas leves (en íleon terminal y colon) **(76)**.

4.2.3. Clasificación de la enfermedad y detección de complicaciones.

La EC es un proceso inestable ya que, aunque su localización es relativamente estable, su comportamiento cambia con el tiempo, afectando este cambio a cerca del 50% de los pacientes a los 10 años de evolución; el cambio más prominente es de un patrón inflamatorio, no penetrante-no estenosante (patrón B1 de la clasificación de Montreal) a otro estenosante (patrón B2) o penetrante (patrón B3). Además, hasta un 26% de los pacientes ya presenta una complicación (patrones B2 o B3) en el momento del diagnóstico **(12)**.

La EA es una técnica adecuada para clasificar el patrón de la enfermedad y detectar la presencia de complicaciones presentando una buena sensibilidad (74-85%) y especificidad (92-95%) en la valoración de la presencia de estenosis, fístulas y abscesos **(76, 90)**.

Introducción

Estenosis. Una estenosis puede definirse como la existencia de un segmento intestinal engrosado (> 3 mm), rígido, de luz disminuida, con un tramo intestinal distendido proximal a dicho segmento **(100)**. Con contraste oral se define cuando la luz del segmento afectado tiene un diámetro inferior a 1 cm, medido en el momento de la máxima distensión del asa **(101)**. La ecografía presenta una sensibilidad para detectar estenosis del 79,7% y una especificidad del 94,7%, aumentando la sensibilidad al 92% cuando se utiliza contraste oral **(89)**. Aparte de detectar la presencia de estenosis, es necesario determinar la naturaleza de dicha complicación y diferenciar el componente fibrótico del inflamatorio de la misma **(102)**. Aunque la ecografía con contraste intravenoso puede detectar la presencia de inflamación en la zona de estenosis **(103)**, determinar el componente fibroso no es posible aún con esta técnica (ni con otras técnicas sectoriales) **(102)**. Sin embargo, trabajos recientes han valorado la utilidad de la elastografía para valorar la naturaleza de las estenosis en la EC, con resultados iniciales prometedores **(87)**.

Fístulas. Las fistulas derivan de las fisuras murales y tractos sinusales de forma que cuando la inflamación progresa se forman trayectos hipoecoicos en la grasa mesentérica que pueden finalizar en un extremo ciego o en una masa inflamatoria mesentérica **(104)**. La sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de las fistulas es similar a la descrita para la TC y RM y varía entre 67-87%, con una especificidad del 90-100% **(76, 90)**. Las últimas guías de consenso de la ECCO-ESGAR para el diagnóstico y monitorización de la EII recomiendan la ecografía intestinal como una de las técnicas de imagen para evaluar las complicaciones fistulizantes **(95)**.

Flemones y abscesos. En la ecografía los flemones se aprecian como masas inflamatorias hipoecoicas con márgenes mal delimitados y sin pared

identificable mientras los abscesos se manifiestan como masas hipo o anecoicas, con refuerzo posterior y con paredes gruesas bien definidas, pudiendo contener gas **(80,100,105)**. En ocasiones, abscesos y flemones pueden tener una apariencia similar en ecografía modo B. La diferenciación entre ambas entidades es importante para decidir el manejo. En esta situación, la ecografía con contraste intravenoso aporta una información importante en la diferenciación de ambas complicaciones. En el estudio de Ripollés et al. **(89)** se analiza la utilidad de esta técnica para la diferenciación de absceso y flemón en 71 casos de masas inflamatorias comparado con otras técnicas de imagen como la RM, drenaje percutáneo o cirugía; la ecografía con contraste intravenoso mostró una especificidad del 100% para el diagnóstico de absceso y una correlación excelente con estas técnicas (Kappa 0.97). La ecografía con contraste intravenoso debería considerarse la técnica diagnóstica de elección para la diferenciación entre flemón y absceso, así como en el control evolutivo de su resolución **(90)**.

4.2.4. Valoración de la actividad inflamatoria.

Existen diversas variables ecográficas (grosor de la pared intestinal, Doppler color y la utilización de contraste intravenoso) que han sido empleadas para valorar la actividad inflamatoria de la EC frente a distintos parámetros como son el CDAI y la endoscopia. Los estudios que comparan la ecografía con índices clínicos para determinar la actividad inflamatoria muestran una correlación pobre **(76,90)**. Sin embargo, los resultados obtenidos al comparar la EA con la ileocolonoscopia han mostrado una buena correlación con la actividad inflamatoria, con sensibilidad del 85% (95% CI 79–89%) y especificidad del 91% (95% CI 87–95%) **(106,107)**. En un estudio, publicado recientemente, la EA del se ha mostrado útil para la predicción del pronóstico a largo plazo (5 años) al observar que los pacientes que consiguieron la curación ecográfica completa presentaron mejor evolución (menos tasas de

Introducción

necesidad de corticoides, hospitalización o cirugía) que los pacientes que no alcanzaron esta respuesta al tratamiento **(108)**.

4.2.5. Valoración de la recurrencia postquirúrgica.

La ileocolonoscopia se considera la técnica de elección para la evaluación inicial y se propone la realización de la misma a los 6-12 meses tras la cirugía **(109)**. La evaluación y gradación de los hallazgos endoscópicos se efectúa mediante el índice de Rutgeerts (iR) **(110)**. La EA ha mostrado una gran exactitud para detectar y valorar la gravedad de la recurrencia endoscópica, con una sensibilidad y especificidad de 94% y 84%, respectivamente **(111,112)**, lo que puede ser útil para optimizar el momento de realizar exploraciones invasivas como la endoscopia durante el seguimiento de la enfermedad **(90)**. El grosor de la pared es el principal parámetro estudiado y en general se considera como signo de recurrencia un grosor del íleon neoterminal ≥ 3 mm. El valor de corte que mejor predice la presencia de recurrencia grave (iR3-4) es el grosor parietal ≥ 5 mm, con una sensibilidad del 83,8% y especificidad del 97,7% **(112,113)**.

5. Procedimiento de monitorización de la respuesta al tratamiento por objetivos e integración de la ecografía abdominal.

La disponibilidad de fármacos con una potente acción antiinflamatoria, permite que el actual tratamiento de la EC alcance la respuesta completa de la enfermedad y la mantenga con lo que se evita el deterioro acumulativo y permanente del tracto gastrointestinal y la consecuente aparición de complicaciones. La garantía para conseguir eficazmente este objetivo terapéutico (inducción y mantenimiento de la remisión profunda de la enfermedad) depende de tres condicionantes, comentadas en apartados anteriores: en primer lugar, la intervención precoz aplicando una estrategia

terapéutica descendente (*top-down*) en aquellos pacientes seleccionados en función de la gravedad, fenotipo de la enfermedad y presencia/ausencia de factores de riesgo de mal pronóstico; en segundo lugar, la selección del objetivo a alcanzar por la terapia y la vigilancia estrecha del paciente para monitorizar el grado de mejoría que el objetivo seleccionado ha experimentado con el tratamiento y, en tercer lugar, la optimización del tratamiento utilizando la TDM (modificación de la pauta de administración de los fármacos o cambio de fármaco) en función de los resultados terapéuticos alcanzados sobre el objetivo **(45)**. Estos condicionantes se integran en la estrategia de tratamiento por objetivos que actualmente es la que se recomienda en la práctica clínica para el tratamiento de los pacientes con EC **(95)**.

Las dianas terapéuticas de la estrategia de tratamiento por objetivos, establecidas por el programa STRIDE en 2015 **(46)**, han sido actualizadas recientemente por un segundo estudio, denominado STRIDE II, llevado a cabo con un diseño similar al del estudio de 2015 (revisión sistemática de la literatura complementada con la opinión de expertos) **(114)**. En esta actualización se propone el algoritmo de monitorización que se muestra en la Figura 8.

En la estrategia, el interés actual se centra en la selección de dianas objetivas, sus puntos de corte, su efecto sobre el pronóstico a largo plazo y la frecuencia de su valoración. La actualización STRIDE II mantiene el objetivo global de la guía STRIDE inicial de conseguir la curación endoscópica y la remisión clínica mientras establece adicionalmente los objetivos a alcanzar a corto, medio y largo plazo y concreta, en función de la evidencia que se desprende de la revisión de la literatura, los plazos que

Introducción

deben transcurrir desde el inicio del tratamiento para llevar a cabo el control de cada objetivo de acuerdo al tratamiento específico instaurado (Tabla 11).

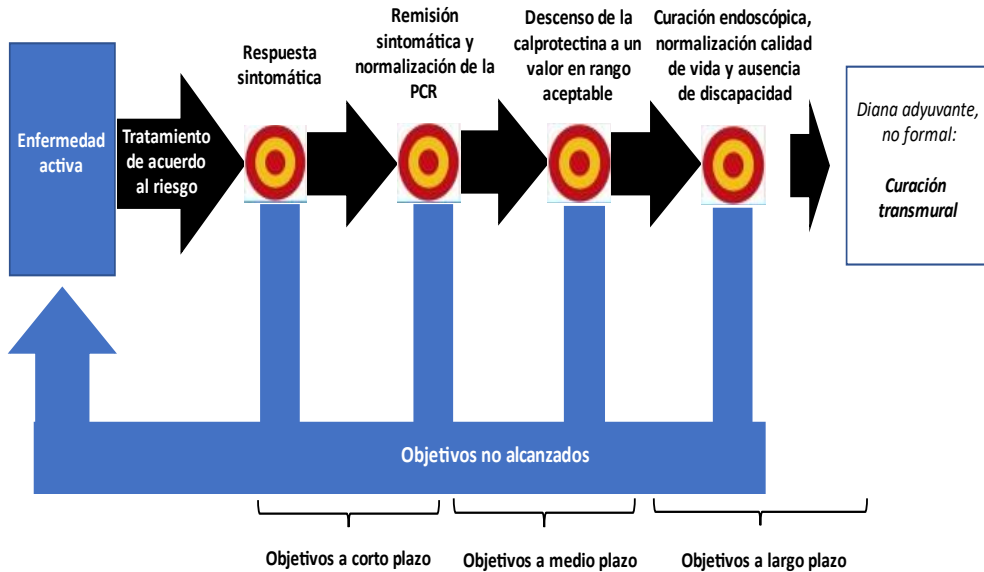


Figura 8. Algoritmo general de monitorización de los objetivos a alcanzar por el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Modificado de Turner et al (114)

En el ámbito de la sintomatología, la respuesta clínica (disminución del PRO2 superior al 50%) y la remisión clínica (PRO2 con dolor abdominal ≤ 1 y frecuencia defecatoria ≤ 3 o HBI < 5) son considerados objetivos a alcanzar a corto y medio plazo, respectivamente, que de no ser alcanzados deben conllevar un cambio del tratamiento. La respuesta o remisión sintomáticas no son dianas adecuadas para ser consideradas como objetivos a largo plazo. La curación endoscópica es el objetivo que debe guiar la optimización del tratamiento a largo plazo; se considera que se ha alcanzado cuando los índices CDEIS o SES-CD sean inferiores a 3 puntos o no evidencien la presencia de ulceraciones (subapartado de ulceraciones = 0). La simple

respuesta endoscópica se establece cuando estos índices experimenten un descenso de sus valores superior al 50%.

Tabla 11. Numero promedio de semanas requeridas para conseguir el objetivo tras el inicio del tratamiento en la enfermedad de Crohn en función del fármaco utilizado. Tomado de Turner et al (2).

Fármaco	Respuesta clínica	Remisión clínica	Normalización PCR	Normalización CF	Curación endoscópica
Esteroides orales	2	4	5	8	13
Budesonida	3	6	8	10	15
Tiopurinas	11	15	15	17	24
Metotrexato	9	14	14	15	24
Anti-TNF	2-4	4-6	9	11	17
Vedolizumab	11	17	15	17	24
Ustekinumab	7	13	11	14	19

TNF: del inglés, *tumour necrosis factor*; PCR: proteína C reactiva; CF: calprotectina fecal.

La normalización de los biomarcadores (PCR inferior al límite superior de la normalidad; CF entre 100 y 250 $\mu\text{g/g}$) representa un objetivo intermedio, complementario de las variaciones en la sintomatología, que se propone como herramienta objetiva para guiar la estrategia terapéutica; los resultados de varios estudios recientes sustentan la capacidad predictiva de remisión endoscópica y clínica de la enfermedad a largo plazo del uso combinado del CDAI, PCR y CF mostrando que la CF es la que posee mayor capacidad predictiva **(48, 115)**. En la práctica, el fracaso en conseguir la normalización de los biomarcadores, independientemente de la sintomatología, podría ser utilizado como diana objetiva para decidir la optimización del tratamiento o como herramienta para indicar la valoración radiológica o endoscópica **(114, 116)**.

Por último, el algoritmo propuesto añade dos nuevos objetivos formales a alcanzar a largo plazo, la normalización de la calidad de vida y la ausencia

Introducción

de discapacidad, que de no ser alcanzados deben llevar también a considerar la optimización del tratamiento independientemente de otros marcadores objetivos de inflamación.

La EC es un proceso inflamatorio que afecta a todo el espesor de la pared intestinal y, como tal, condiciona un engrosamiento de la misma; de esta forma, el aumento del grosor parietal indica la existencia de inflamación aun en la presencia de curación endoscópica y algunos estudios han observado mediante el uso de técnicas de imagen (RM y EA) que la curación transmural se asocia a un pronóstico favorable a largo plazo, superior al conseguido por la curación mucosa o la ausencia de curación, expresado por menores tasas de rescate terapéutico, progresión de la enfermedad, hospitalización, escalada terapéutica y necesidad de cirugía **(117-120)**; sin embargo, estos estudios tienen diseños heterogéneos y presentan limitaciones metodológicas por lo que no es posible extraer conclusiones firmes de forma que son necesarios más estudios longitudinales para asentar el valor pronóstico a largo plazo de la curación transmural **(120,121)**. Por esta razón, en la actualización STRIDE II, se ha añadido la curación transmural a los objetivos terapéuticos, pero con un carácter adyuvante y no formal dada también la limitada capacidad de los tratamientos actuales para conseguirla **(114)**.

Las valoraciones de la sintomatología y de las lesiones endoscópicas son las dos principales bases sobre las que actualmente descansa la estrategia terapéutica. Sin embargo, la remisión clínica no es un objetivo intermedio suficiente para dictar un cambio del tratamiento por su mala correlación con el grado de inflamación por lo que requiere de una valoración objetiva adyuvante; el empleo de biomarcadores, como medida objetiva de

inflamación, puede en ocasiones obviar la necesidad de la endoscopia y permitir optimizar, junto a los datos clínicos, el tratamiento **(114)**.

En la actualidad, la ileocolonoscopia representa la herramienta objetiva de mayor valor para la monitorización de la respuesta al tratamiento en la EC al estimar con precisión la presencia de inflamación de la mucosa y su curación, de probado valor pronóstico **(15, 16)**. Sin embargo, a pesar de su papel preponderante en la estrategia de tratamiento por objetivos, sus conocidos inconvenientes (ser invasiva, incómoda para el paciente, de difícil realización, conllevar riesgo de complicaciones graves) limitan su aplicación frecuente para la monitorización estrecha de la respuesta terapéutica. Por otra parte, aunque la ileocolonoscopia proporciona una valiosa información del estado de la mucosa del colon y del íleon terminal no es capaz de valorar el intestino delgado, estimar el grosor de la pared ni de valorar las complicaciones extramurales.

Las limitaciones de la endoscopia han determinado que, por su carácter no invasivo, las técnicas de imagen (TC, RM y EA) hayan adquirido progresivamente mayor protagonismo clínico en el manejo de la EC hasta el punto de que las guías actuales las recomiendan como complemento de la colonoscopia por su capacidad de valorar el intestino delgado y la región perineal y proporcionar información de la afectación mural y extramural; las recomendaciones se inclinan especialmente por la RM y la EA por ser técnicas que, a diferencia de la TC, no conllevan exposición a la radiación **(1)**. Las diferentes técnicas de imagen presentan capacidades similares para la valoración intestinal en la EC **(76, 122,123)**; sin embargo, su aplicación en el manejo clínico de la enfermedad se decanta principalmente por la RM mientras el uso de la EA está poco extendido (especialmente fuera de

Introducción

Europa) para esta indicación a pesar de sus evidentes ventajas sobre las otras técnicas **(122, 124)**.

La aplicación de la EA en el manejo clínico de la EC contrasta con su escasa utilización ya que es capaz de valorar, como ha sido revisado anteriormente, la actividad, gravedad, localización y extensión de la enfermedad, la afectación transmural y extramural, la recurrencia postquirúrgica y la presencia de complicaciones, así como el daño intestinal (índice de Lémann) **(114, 122)**. Por otra parte, la ecografía es una técnica idónea para su aplicación clínica ya que tiene un bajo precio, es ampliamente disponible y bien tolerada, es de fácil realización, no requiere preparación previa (salvo el período de 4 horas de ayuno y cuando se utiliza contraste oral en la SICUS) y poder ser aplicada en mujeres embarazadas. No obstante, no está desprovista de algunas limitaciones como el ser dependiente del equipo utilizado y del hábito constitucional del paciente y su menor rendimiento para la valoración de lesiones en ciertas localizaciones (retroperitoneo y pelvis profunda); la clásica limitación de su carácter dependiente del operador, una razón de su escasa utilización, ha sido descartada recientemente por estudios que han observado una correlación interobservador de buena a excelente **(76, 88, 124)**.

La EA (en modo B y realizada con contraste) proporciona información objetiva del grado de actividad inflamatoria de la EC y reúne las características exigibles a una técnica para la monitorización de la respuesta al tratamiento ya que es sencilla, de fácil aplicación, inocua, fiable y sensible al cambio; todo ello permite su aplicación repetida sin apenas limitaciones a diferencia de lo que ocurre con la TC y la RM. Además, tiene la ventaja de poder ser realizada en el punto de atención al paciente (POCUS, del inglés *point of care ultrasonography*) lo que permite la toma de decisiones clínicas

en tiempo real tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico; de hecho, se ha observado que esta aplicación conduce a modificaciones de la planificación terapéutica en el 60% de los casos **(125)**. Todas estas propiedades de la técnica hacen que actualmente se plantee su empleo como diana objetiva idónea en la estrategia de tratamiento por objetivos ya que permite cumplir con la importante condición de la estrategia de practicar la valoración objetiva regular de la inflamación intestinal en intervalos relativamente breves de tiempo (monitorización estrecha). De hecho, fue de las primeras técnicas utilizadas para valorar la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF **(126)**.

El valor de la EA en la monitorización de la actividad inflamatoria intestinal de la EC en respuesta al tratamiento, ha sido evaluado en varios trabajos en los que se ha observado que la mejoría de las alteraciones ecográficas siguiendo al tratamiento, especialmente la curación transmural, se asocia a una evolución favorable de la enfermedad expresada por la respuesta positiva de los síntomas clínicos, ausencia de cambio de tratamiento, reducción de los niveles de PCR y curación endoscópica y, por otra parte, es capaz de predecir la respuesta al tratamiento a largo plazo **(118) (127-130)**. Los resultados de estos estudios indican que la EA podría ser considerada como un objetivo útil para la monitorización estrecha de la respuesta al tratamiento, aunque son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos.

En la Figura 9 se muestra una propuesta de algoritmo de integración de la EA en el manejo clínico de la EC. Recientemente, el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) ha publicado unas recomendaciones provisionales sobre el empleo de la ecografía en la EII, que preferentemente interesan a la EC; en lo referente a

Introducción

su integración en el procedimiento de monitorización de la respuesta al tratamiento se concretan en las siguientes **(131)**:

- Realizar un estudio ecográfico temprano (a los 3-6 meses) tras la introducción de un nuevo tratamiento para la optimización del mismo.
- Llevar a cabo un estudio ecográfico ante la aparición de sintomatología y antes de realizar un cambio de tratamiento.
- Una vez alcanzado el objetivo, en pacientes asintomáticos y aunque no hay suficiente evidencia, podría ser aconsejable la monitorización con ecografía cada 6-12 meses, dependiendo de la gravedad y características de los pacientes, para complementar la información proporcionada por los biomarcadores.

En definitiva, la EA se presenta como un objetivo prometedor para monitorizar proactivamente la actividad de la enfermedad y proporcionar una base que permita la toma de decisiones respecto a la optimización del tratamiento de la EC. Se requieren estudios que clarifiquen su capacidad para detectar la curación mucosa, así como el valor predictivo del pronóstico a largo plazo de la curación transmural; asimismo, otro aspecto de interés, necesitado de mayor valoración, es la utilidad de la EA para el control de la respuesta al tratamiento de las complicaciones de la enfermedad, especialmente de las fístulas internas.

DIAGNÓSTICO

MONITORIZACIÓN

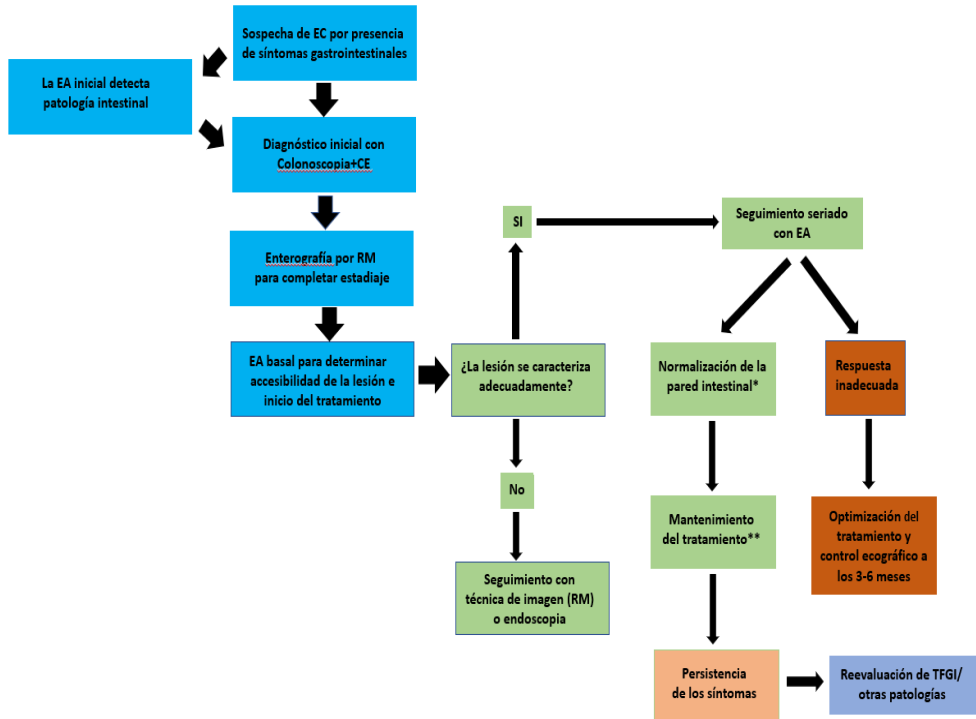


Figura 9. Algoritmo de integración de la ecografía abdominal para el diagnóstico y monitorización no invasiva de la actividad inflamatoria de la enfermedad de Crohn. EA: ecografía abdominal. CE: cápsula endoscópica; RM: resonancia magnética; TFGI: trastorno funcional gastrointestinal.

* Curación mucosa ± ¿curación transmural?. ** Practicar control con biomarcadores cada 2-4 meses y ecografía abdominal ¿cada 6-12 meses?. Elaborado a partir de las publicaciones de Bryant et al (124) y Muñoz et al (131)

Introducción

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis y objetivos

La introducción de fármacos inmunomodulares y biológicos en el escenario terapéutico de la EC ha supuesto un importante cambio en los objetivos perseguidos por el tratamiento de la enfermedad. La simple mejoría clínica, considerada durante muchos años como el principal objetivo terapéutico, ha dado paso a objetivos más ambiciosos entre los que destaca actualmente la inducción de la desaparición de las lesiones de la mucosa intestinal.

La estrategia clásica de monitorización de la respuesta al tratamiento, basada en el control de los síntomas, se ha mostrado ineficaz por cuanto la sintomatología guarda muy mala relación con las medidas objetivas de inflamación. Actualmente, el tratamiento y seguimiento de la EC se basa en tres pilares fundamentales: la intervención precoz con estratificación del riesgo, el tratamiento por objetivos y la vigilancia estrecha. Esta nueva estrategia conlleva la monitorización de la respuesta al tratamiento mediante la evaluación regular de la actividad de la enfermedad según objetivos predefinidos y el ajuste del tratamiento (optimización) en caso de inflamación persistente.

La desaparición de las lesiones de la mucosa intestinal (curación mucosa) conlleva un pronóstico favorable establecido por lo que constituye uno de los principales objetivos del tratamiento de la EC; sin embargo, su vigilancia estrecha se ve limitada por requerir el uso de la ileocolonoscopia, técnica que no puede ser aplicada repetidamente por sus conocidos inconvenientes. Como herramientas alternativas para la monitorización de la respuesta al tratamiento, las técnicas de imagen presentan, frente a la endoscopia, la ventaja de no ser invasivas, a la vez que su capacidad para ser utilizadas con esta finalidad se ve respaldada por haber sido aplicadas con éxito en la valoración clínica de múltiples aspectos de la EC. La ecografía abdominal, es una técnica que ya ha demostrado su valor en el diagnóstico de la EC y presenta, sobre las otras técnicas de imagen, las ventajas de la ausencia de

Hipótesis y objetivos

radiación, fácil accesibilidad y bajo coste. Por otra parte, algunos estudios han observado mediante el uso de técnicas de imagen (resonancia magnética y ecografía abdominal) que la curación transmural se asocia a un pronóstico favorable a largo plazo, expresado por menores tasas de rescate terapéutico, progresión de la enfermedad, hospitalización, escalada terapéutica y necesidad de cirugía; sin embargo, estos estudios tienen diseños heterogéneos y presentan limitaciones metodológicas por lo que no es posible extraer conclusiones firmes de forma que son necesarios más estudios longitudinales para asentar el valor pronóstico a largo plazo de la curación transmural.

El curso clínico de la EC a menudo se complica por el desarrollo de fístulas. Las fístulas internas eran difíciles de diagnosticar cuando las técnicas utilizadas para el estudio de la EC eran la endoscopia y la radiología baritada y, por lo general, se detectaban de forma incidental durante la cirugía. Las técnicas radiológicas de sección transversal ofrecen una imagen más clara de la pared intestinal y las estructuras anatómicas adyacentes, y ahora son las técnicas de elección para la evaluación inicial y el seguimiento de estas complicaciones.

La ecografía abdominal podría ser una buena técnica para el seguimiento de las fístulas abdominales internas y para valorar su cierre tras tratamiento médico. De esta manera, con el empleo de la ecografía abdominal se podrían detectar fístulas abdominales de una forma más precoz, lo que podría condicionar cambios en el tratamiento en muchos pacientes, y permitir la monitorización de la respuesta al tratamiento médico

La HIPOTESIS del presente trabajo mantiene que la ecografía abdominal es una técnica no invasiva con una capacidad adecuada para valorar la respuesta inicial al tratamiento médico de la enfermedad de Crohn y que puede ser útil en la monitorización de los pacientes.

Los OBJETIVOS que se plantean para aceptar o rechazar la hipótesis de trabajo son:

1. Valorar la exactitud de la EA (tanto en modo B como realizada con contraste), en la valoración de la curación mucosa siguiendo al tratamiento de la enfermedad de Crohn con inmunomoduladores y/o biológicos, utilizando la ileocolonoscopia como estándar de referencia.
2. Valorar la curación transmural objetivada mediante la EA tras el tratamiento con terapia anti-TNF y su relación con la evolución clínica a largo plazo en pacientes con EC
3. Valorar la utilidad del tratamiento médico para conseguir el cierre de las fístulas internas mediante la monitorización con ecografía abdominal en pacientes con EC que presentan fístulas abdominales.

Los proyectos realizados para alcanzar los objetivos señalados se abordan en las siguientes tres publicaciones:

1. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies.

Nadia Moreno, Tomás Ripollés, José María Paredes, Inmaculada Ortiz, María Jesús Martínez, Antonio López, Fructuoso Delgado, Eduardo Moreno-Osset.

Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8:1079–87 (Factor impacto: 6.234).

Hipótesis y objetivos

2. Clinical impact of sonographic transmural healing after anti-TNF antibody treatment in patients with Crohn's disease.

José María Paredes, Nadia Moreno, Patricia Latorre, Tomás Ripollés, María Jesús Martínez, José Vizuete, Eduardo Moreno-Osset.

Digestive Diseases and Sciences. 2019;64:2600–06 (Factor impacto: 2.751).

3. Treatment of abdominal fistulas in Crohn's disease and monitoring with abdominal ultrasonography.

Nadia Moreno, José María Paredes, Tomás Ripollés, Javier Sanz, Patricia Latorre, María Jesús Martínez, José Richart, José Vizuete, Eduardo Moreno-Osset.

Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2020;113:240-45. (Factor impacto en Journal Citation Reports de 2019: 2.196).

En los siguientes apartados se expondrán, sucesivamente, la metodología utilizada y los resultados obtenidos en cada uno de los proyectos indicados.

PRESENTACIÓN DE LAS PUBLICACIONES

Presentación de las publicaciones

PUBLICACIÓN 1:

Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies.

RESUMEN

Materiales y Métodos:

Treinta pacientes fueron incluidos en un estudio longitudinal prospectivo. Todos los pacientes se sometieron a una ileocolonoscopy y una EA antes y después de un mínimo de un año de tratamiento con inmunomoduladores y/o fármacos biológicos. El índice de gravedad endoscópico inflamatorio de la enfermedad de Crohn (CDEIS) se utilizó para la evaluación endoscópica, mientras que en la EA se analizó el grosor de la pared intestinal, el grado Doppler color y el porcentaje de aumento del realce parietal después de la inyección de contraste.

Resultados:

En el análisis segmentario se encontró cicatrización endoscópica en 71,2% de los segmentos y en la EA los hallazgos se normalizaron en el 62,8%, con una correlación significativa entre las dos técnicas ($\kappa = 0,76$, $p < 0,001$). En la evaluación general realizada después del tratamiento, 18 (60%) pacientes exhibieron remisión endoscópica (CDEIS < 6 puntos); de estos pacientes, 15 (83,3%) tenían una ecografía normal, con una buena correlación entre la remisión endoscópica y la normalización ecográfica ($\kappa = 0,73$, $p < 0,001$). De las tres variables evaluadas por EA, el grosor parietal fue la mejor variable para predecir la curación de la mucosa en ambos análisis, segmentarios y globales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes y diseño del estudio

El estudio se realizó entre pacientes con EC (en todos los pacientes, el diagnóstico de EC se efectuó de acuerdo a los criterios de Lennard-Jones [132]) atendidos en el Servicio de Medicina Digestiva de nuestro hospital entre marzo de 2008 y diciembre 2011. Desde enero de 2008, la información se ha recopilado prospectivamente (tanto al inicio del estudio como durante el seguimiento) de todos los pacientes con EC que habían iniciado tratamiento con inmunomoduladores y / o fármacos biológicos. Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva siempre que cumplieran con los criterios de inclusión, independientemente de si eran pacientes recientemente diagnosticados o pacientes con enfermedad de Crohn ya conocida. Se evaluaron características epidemiológicas, fenotipo de la EC, índice de actividad de la EC (CAI), valores de laboratorio incluyendo niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) determinados por inmunonefelometría (Dade Behring, Marburg, Alemania; valor normal ≤ 10 mg / L), resultados de endoscopias basales y de seguimiento y de las técnicas de imagen. En la práctica clínica habitual los controles rutinarios se realizaron durante las visitas clínicas programadas cada 3 meses.

Los pacientes solo se incluyeron en el estudio si cumplían con los siguientes criterios: tener más de 17 años de edad, presentar indicación para iniciar tratamiento con inmunomoduladores y / o agentes biológicos (133) y mantener la respuesta al tratamiento durante al menos un año sin recibir ningún otro tratamiento durante ese tiempo. Los pacientes que se negaron a participar en el estudio y las mujeres embarazadas fueron excluidos del estudio.

Como es práctica habitual en nuestro Departamento, todos los pacientes

se sometieron a una ileocolonoscopia dos semanas antes del inicio de tratamiento con inmunomoduladores o terapia biológica y también se realizó una EA dos semanas antes del inicio del tratamiento. Ambos procedimientos exploratorios se repitieron después de un mínimo de un año desde el inicio del tratamiento. En todos los casos, ileocolonoscopia y la EA se realizaron con un intervalo máximo de 7 días.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de nuestro centro para realizar el estudio. Antes de su inclusión en el estudio, los pacientes fueron informados de su naturaleza y dieron su consentimiento por escrito.

Protocolo endoscópico

Todas las ileocolonoscopias se realizaron bajo sedación controlada por un anestesista. Durante los tres días previos a la prueba, los pacientes siguieron una dieta pobre en residuos y la tarde anterior se les administró una solución de electrolitos y polietilenoglicol. Se utilizó un videocolonoscopio Pentax EC-380 LKP 4.2. Todas las colonoscopias fueron realizadas por un endoscopista experto y desconocedor del resultado de los hallazgos de la EA.

Los hallazgos endoscópicos fueron evaluados mediante el cálculo del Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) **(74)**. El CDEIS evalúa la gravedad de las lesiones endoscópicas de la EC obteniendo una puntuación a partir de la división del intestino explorado por la ileocolonoscopia en 5 segmentos (recto, sigma y colon izquierdo, colon transverso, colon derecho e íleon) y de la presencia en cada segmento de cuatro hallazgos (úlceras profundas, úlceras superficiales, superficie del segmento afectada por la enfermedad, superficie del segmento afectada por úlceras) y de estenosis (ulcerada o no ulcerada). La puntuación del CDEIS abarca un rango de valores que oscila entre 0 y 44 puntos, con puntuaciones

Presentación de las publicaciones

más elevadas cuanto mayor es la gravedad de la actividad de la enfermedad.

Los hallazgos de las ileocolonoscopias se valoraron tanto separadamente para cada uno de los seis segmentos intestinales explorados (recto, sigma, colon descendente, colon transverso, colon ascendente-ciego e íleon) como de forma global, para el conjunto del intestino explorado. En la segunda endoscopia practicada a partir del año de tratamiento se consideró que existía curación mucosa cuando se produjo la desaparición de las úlceras en los distintos segmentos intestinales explorados. En la valoración global se consideró que el tratamiento había inducido la remisión endoscópica de la enfermedad cuando el CDEIS fue menor de 6 puntos **(134)**.

Protocolo ecográfico

La ecografía en tiempo real se realizó utilizando una unidad de ultrasonografía (Aplio 80; Toshiba, Tokio, Japón) empleando inicialmente un transductor de matriz convexa de 3-6 MHz y luego una sonda de 6-10 MHz para un examen detallado.

Cada paciente se sometió a una EA específicamente para el intestino, comenzando con una escala de grises inicial. Luego se evaluó la vascularización de la pared intestinal mediante ecografía Doppler color con un ajuste preestablecido especial optimizado para la detección de flujo lento. La intensidad del flujo Doppler color se calificó subjetivamente como ausente (grado 0), vascularización apenas visible (grado 1), vascularización moderada (grado 2) y vascularidad marcada (grado 3).

La ecografía realizada con contraste (CEUS; del inglés: *contrast-enhanced ultrasonography*) se realizó con una sonda convexa de 3-4 MHz en modo de

contraste armónico de banda ancha (inversión de pulso-Toshiba Aplio). El potenciador de señal de eco de segunda generación SonoVue® (Bracco, Milán, Italia) se inyectó en forma de bolo en unidades de 1,2 ml, seguido inmediatamente por la inyección de 10 ml de solución salina normal (NaCl al 0,9%). Para evaluar la vascularización del asa afectada, se midió la captación de contraste durante un período de 40 segundos mediante análisis cuantitativo del brillo en regiones de interés (ROI; del inglés: *región of interest*) ubicadas en la pared intestinal utilizando el software instalado en el sistema Aplio 80. El análisis cuantitativo del realce después de la inyección del agente de contraste se calculó mediante el porcentaje de aumento en el brillo de la pared utilizando la siguiente fórmula: $[(\text{brillo posterior al contraste} - \text{brillo previo al contraste}) \times 100] / \text{brillo previo al contraste}$, y esto se usó para análisis de datos **(106)**.

Los pacientes fueron examinados después de un período de ayuno nocturno, sin preparación especial del intestino. Un radiólogo con 15 años de experiencia en exploraciones ecográficas de enfermedades intestinales (experiencia superior a 3000 exámenes intestinales) y 5 años de experiencia en CEUS realizó todos los exámenes. El radiólogo desconocía los hallazgos endoscópicos del paciente.

En la exploración ecográfica se valoró: 1) Grosor de la pared del tramo afectado en milímetros; 2) Vascularización de la pared mediante Doppler color, y 3) Porcentaje de realce parietal tras inyección de contraste ecográfico. El grosor parietal fue considerado anormal si tuvo un valor > 3mm (la EA fue considerada positiva ante un incremento concéntrico y regular del grosor parietal del intestino superior a 3 mm) **(92)**.

Presentación de las publicaciones

En la segunda ecografía, se consideró curación ecográfica cuando el grosor de la pared intestinal fue $\leq 3\text{mm}$, el grado Doppler color de la pared intestinal era 0 ó 1 y el porcentaje de realce parietal era inferior al 46% **(106,107)**.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas básicas (frecuencia absoluta, porcentajes, mediana y rango). La correlación entre las variables ecográficas y endoscópicas utilizadas para estimar la afectación de la pared intestinal previa y tras el tratamiento, se analizó mediante el índice Kappa (κ). La capacidad de la ecografía para valorar la curación mucosa endoscópica se determinó mediante el cálculo de la sensibilidad (SE), especificidad (ES), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), exactitud y odds ratio (OR); para todos los valores se calculó su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%). También se calcularon las áreas bajo las curvas ROC (del inglés: *receiver operating characteristic*) con su respectivo IC del 95%.

Las diferencias entre el número de segmentos afectados, los segmentos con úlceras y el flujo Doppler, antes y después del tratamiento, se analizaron utilizando el test de Wilcoxon. La valoración de los cambios inducidos por el tratamiento en el CDEIS, el grosor de la pared intestinal y la captación parietal de contraste se analizó mediante el test de MacNemar.

La determinación de las variables con mayor capacidad predictiva de la curación mucosa endoscópica se llevó a cabo mediante un análisis de regresión logística binomial univariante seguido de un análisis de regresión logística binomial multivariante de pasos sucesivos hacia adelante.

Se utilizó el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15.0.1 para describir y analizar los datos, considerando como significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se incluyeron 30 pacientes, cuyas características clínicas y demográficas se muestran en la tabla 12. En el conjunto de los 30 pacientes incluidos en el estudio hubo un total de 178 segmentos intestinales disponibles para la valoración ileocolonoscópica y ecográfica, ya que dos pacientes habían experimentado previamente la exéresis quirúrgica del íleon y colon ascendente/ciego como consecuencia de su enfermedad.

Tabla 12. Características clínicas y demográficas de los 30 pacientes con enfermedad de Crohn incluidos en el estudio.

VARIABLES	N (%)
Sexo	
Hombres	14 (46.7)
Localización de la enfermedad	
Ileon	7 (23.3)
Colon	6 (20.0)
Ileon y colon	17 (56.7)
Comportamiento de la enfermedad	
Inflamatorio	24 (80.0)
Fistulizante	6 (20.0)
Edad al diagnóstico	
< 16 años	1 (3.3)
17-40 años	20 (66.7)
>40 años	9 (30.0)
Enfermedad perianal	2 (6.7)
Cirugía previa	16 (53.3)
Tratamiento	
Azatioprina	7 (23.3)
Infliximab	4 (13.3)
Adalimumab	10 (33.3)
Mercaptopurina y Infliximab	1 (33.3)
Azatioprina y Adalimumab	5 (16.7)
Azatioprina y Infliximab	3 (10.0)
	300 (241-360)
CDAI (puntos) previo al tratamiento (mediana y rango)	
Concentración sérica de PCR (mg/L) previa al tratamiento (mediana y rango)	12.5 (7.3-53.3)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; PCR: proteína C reactiva

Los estudios ecográficos y endoscópicos postratamiento fueron practicados tras una mediana de tiempo de 14 meses (rango: 13-25 meses) contabilizado desde el momento en que se administraron las primeras dosis de los fármacos inmunomoduladores y/o biológicos. En el momento de

practicar estos estudios, 25 (83.3%) pacientes se encontraban en remisión clínica (CDAI < 150 puntos) mientras los 5 (16.7%) pacientes restantes habían presentado una mejoría clínica al experimentar una disminución del CDAI superior a 100 puntos. Por otra parte, la mediana de la concentración sérica de la PCR tras el período de tratamiento fue de 1 mg/L (rango: 1-50 mg/L); en todos los pacientes que alcanzaron la remisión clínica, los valores de PCR fueron inferiores a 10 mg/L mientras que entre aquellos que presentaron mejoría clínica la PCR fue superior a 10 mg/L en sólo un paciente.

Hallazgos endoscópicos

Las ileocolonoscopias practicadas pre y postratamiento en los 30 pacientes incluidos en el estudio, fueron llevadas a cabo sin complicaciones en todos los casos. Las ileocolonoscopias iniciales fueron completas (exploración del colon e íleon) en 18 (60%) pacientes; en los 12 (40%) pacientes restantes, las exploraciones endoscópicas fueron incompletas debido a la presencia de estenosis infranqueables (colónicas en 3 [10%] pacientes y de la anastomosis ileocolónica en 5 [16.7%] pacientes) o a la presencia de lesiones graves que obligaron a suspender la exploración (4 [13.3%] pacientes). El número de endoscopias completas aumentó a 23 (76.7%) pacientes en la fase postratamiento; entre los 7 (23.3%) pacientes en los que la ileocolonoscopia fue incompleta en esta fase, la persistencia de estenosis persistente fue la razón que impidió completar la exploración en 5 (16.6%) pacientes, la aparición de una estenosis en colon no presente previamente en un paciente (3.3%), y en otro (3.3%) por razones técnicas. Los hallazgos endoscópicos pre y postratamiento se muestran en la tabla 13. En todos los pacientes al menos 1 segmento presentaba úlceras. Previo al tratamiento, el 100% de los pacientes presentaban un CDEIS mayor de 6

Presentación de las publicaciones

puntos. En la ileocolonoscopía postratamiento 18 (60%) pacientes mostraban remisión endoscópica (CDEIS < 6 puntos). (Figura 10).

Tabla 13. Cambios endoscópicos inducidos por el tratamiento con fármacos inmunomoduladores y/o biológicos en 30 pacientes con enfermedad de Crohn.

	Pretratamiento	Postratamiento	p
Nº de segmentos explorados [n (%)]	157 (88.2)	168 (93.3)	
Segmentos afectados [n (%)]	77 (49.0)	43 (25.6)	< 0.001 ^{McN}
Segmentos con úlceras [n (%)]	67 (87.0)	18 (41.9)	< 0.001 ^{McN}
CDEIS [puntos; mediana (rango)]	15.9 (7-25)	6.8 (0-25)	< 0.001 ^W

W: test de Wilcoxon; McN: test de McNamara.

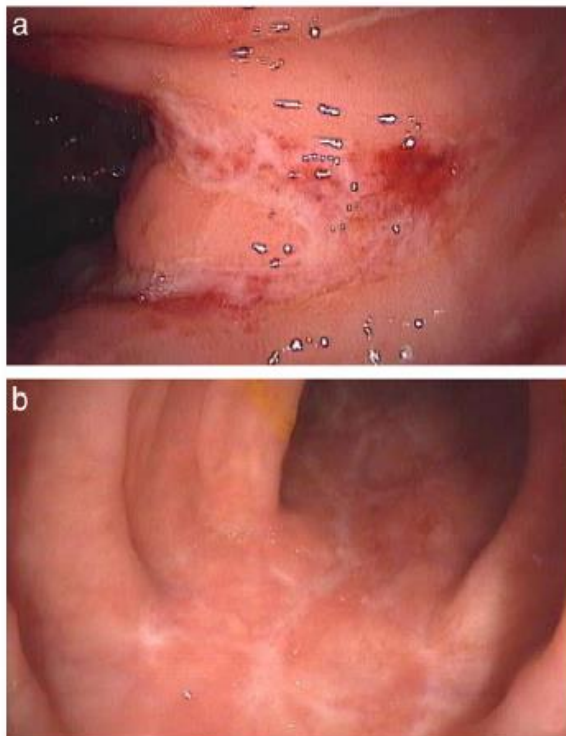


Figura 10. Imagen endoscópica basal (a) y un año después del tratamiento biológico (b).

Hallazgos ecográficos

La ecografía fue técnicamente posible en todos los pacientes incluidos en el estudio tanto en la fase del estudio previa al inicio del tratamiento como en la postterapéutica. En ambas fases del estudio se pudo valorar el total de los 178 segmentos intestinales disponibles para la exploración. En 22 pacientes se administró contraste en las EA pre y postratamiento.

Los hallazgos ecográficos pre y postratamiento se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Cambios ecográficos inducidos por el tratamiento con fármacos inmunomodulares y/o biológicos en 30 pacientes con enfermedad de Crohn.

	Pretratamiento	Postratamiento	p
Nº segmentos valorados [n (%)]	178 (100)	178 (100)	
Nº segmentos afectados [n (%)]	75 (42.1)	29 (16.3)	< 0.001 ^{McN}
Grosor de la pared intestinal [mm; mediana (rango)]	5 (4-9)	2 (1-8)	< 0.001 ^W
Doppler color grado 2-3 [n (%)]	27 (76.7)	6 (20.0)	< 0.001 ^{McN}
Incremento de realce de la pared intestinal tras administración de contraste [%; mediana (rango)]	65.0 (29.0-100)	44.0 (0.0-100)	< 0.001 ^W
Complicaciones [n (%)]			
Fístulas [n (%)]	4	0	

W: test de Wilcoxon; McN: test de McNemar

Todos los pacientes presentaron al menos una un segmento anormal en la EA inicial. Todas las variables ecográficas evaluadas (espesor del mural, grado Doppler color, porcentaje de aumento de realce parietal) mostraron una mejoría estadísticamente significativa después del tratamiento (Fig. 11).

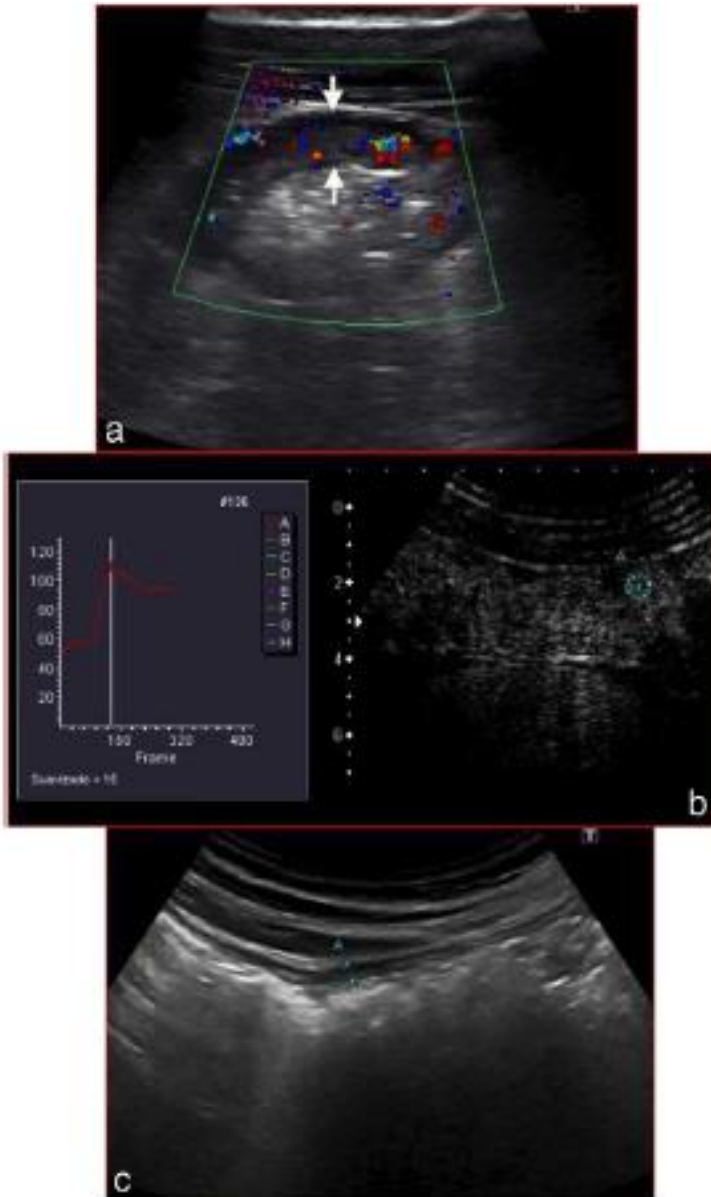


Figura 11. (a) La ecografía transversal pretratamiento del colon ascendente muestra un marcado flujo Doppler color en la pared engrosada (entre flechas). (b) Imagen longitudinal tras contraste antes del tratamiento con el fármaco anti-TNF muestra un realce notable de las paredes. Un porcentaje del 82% de aumento del realce en el brillo de la pared se obtuvo en la curva brillo-tiempo (ROI en la pared intestinal). (c) Sección ecográfica longitudinal del colon ascendente del mismo paciente muestra una pared normal (< 3 mm) (A) después de 1 año de tratamiento con anti-TNF.

Análisis de la capacidad de la ecografía abdominal para valorar los cambios endoscópicos

La EA mostró anomalías en 62 de los 77 segmentos intestinales afectados en la ileocolonoscopía, con 15 segmentos falsos negativos (6 en el recto, 2 en el colon sigmoide, 2 en el colon descendente, 4 en el colon transverso y 1 en el colon ascendente-ciego; 7 de estos segmentos presentaba úlceras superficiales y el resto eritema). Además, la EA reveló anomalías en 13 segmentos que no pudieron ser evaluados por la ileocolonoscopía. La sensibilidad y especificidad de la EA en la detección de la afectación colónica por EC antes del tratamiento fueron 80,5% y 100%, respectivamente.

Valoración por segmentos

El análisis comparativo por segmentos entre endoscopia y la ecografía antes del inicio del tratamiento mostró una buena correlación, especialmente en los segmentos intestinales más proximales, con puntuaciones de índice κ de 0,47, 0,85, 0,82, 0,80, 0,9 y 1,0 para el recto, colon sigmoide, colon descendente, colon transverso, colon ascendente-ciego e íleon, respectivamente.

Se evaluaron 59 segmentos con úlceras con ambas técnicas. Se observó curación de las lesiones endoscópicas en 42 de estos segmentos, 37 de los cuales también normalizaron los hallazgos ecográficos, lo que supuso una buena correlación entre los hallazgos de ambas técnicas (índice κ : 0,76; $p < 0,001$). Los valores de SE, ES, VPP, VPN y OR de la EA para predecir la curación mucosa endoscópica se muestran en la tabla 15. La EA mostró un área bajo la curva ROC de 0.88 (Fig.12) y una precisión del 89,8% (IC del

Presentación de las publicaciones

95%: 79,5-95,3) para predecir la curación mucosa en la endoscopia. La variable ecográfica con la mejor correlación con la endoscopia en la evaluación de curación de la mucosa fue el grado Doppler color de la pared intestinal ($\kappa = 0,82$, $p < 0,001$); el grosor de la pared intestinal y la captación parietal de contraste mostraron una correlación con la curación mucosa endoscópica de 0,76 ($p < 0,001$) y 0,67 ($p < 0,001$), respectivamente.

Tabla 15. Utilidad de las distintas variables ecográficas utilizadas para valorar la curación endoscópica de la mucosa, analizada por segmentos intestinales, inducida por fármacos inmunomoduladores y/o biológicos en 30 pacientes con enfermedad de Crohn. Los valores son % (intervalo de confianza 95%).

Variables	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Odds ratio
Grosor de la pared intestinal < 3 mm	88.1 (75.0-94.8)	94.1 (73.0-99.0)	97.4 (86.5-99.5)	76.2 (54.9-89.4)	118.4 (12.8-1096.4)
Grado Doppler color 0 ó 1 de la pared intestinal	97.6 (87.7-99.6)	82.4 (59.0-93.8)	93.2 (81.8-97.7)	93.3 (70.2-98.8)	191.33 (18.4-1992.5)
Porcentaje de incremento de realce parietal tras administración de contraste < 46%	85.2 (67.5-94.1)	84.6 (57.8-95.7)	92.0 (75.0-97.8)	73.3 (48.0-89.1)	31.63 (5.1-199.7)
Grosor <3 mm+ Grado Doppler color 0-1 + Realce <46%	83.0 (69.4-91.7)	94.1 (73.0-99.0)	97.2 (85.8-99.5)	69.6 (49.1-84.4)	80-0 (9.0-705.7)

Para determinar la variable con mayor capacidad para predecir la curación de la mucosa en la colonoscopia, realizamos un análisis de regresión logística binaria con la curación como variable dependiente (para colonoscopia No vs. Sí). Con todas las variables evaluadas se obtuvo un buen nivel de correlación y un nivel de predicción estadísticamente significativo. Se realizó un análisis multivariante de regresión logística binomial de pasos sucesivos hacia adelante mostrando que la variable grosor de la pared intestinal fue la que mejor ayudó a predecir la curación endoscópica (92.5%).

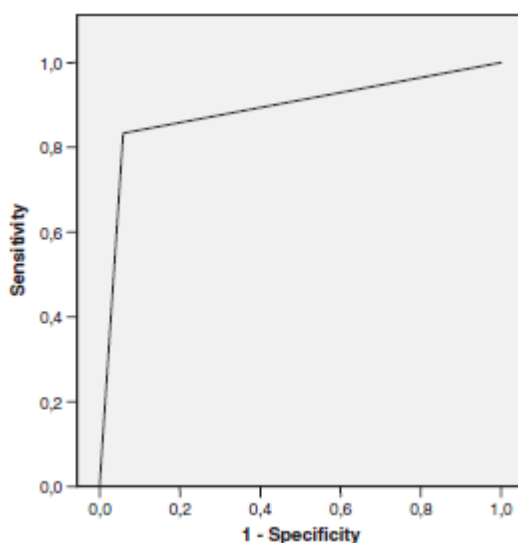


Figura 12. Curva ROC de la ecografía abdominal para el diagnóstico de curación mucosa endoscópica analizada por segmentos, inducida por fármacos inmunomoduladores y/o biológicos en 30 pacientes con enfermedad de Crohn. El área media bajo la curva fue 0.88.

Valoración global

La utilidad de la EA para la valoración global de la afectación intestinal se realizó calculando la puntuación del CDEIS. De los 18 (60%) pacientes que mostraron remisión endoscópica (CDEIS < 6 puntos), 15 (83,3%) pacientes normalizaron los hallazgos ecográficos. La correlación entre la remisión endoscópica y la normalización de la EA fue buena ($\kappa = 0,73$, $p < 0,001$). Los valores de SE, ES, VPP, VPN y OR de la EA para predecir la remisión endoscópica se muestran en la Tabla 16. La EA mostró un área bajo la curva ROC de 0,87 (Figura 13) y una precisión del 86,4% (IC del 95%: 75,5 a 93,0) para predecir la remisión endoscópica.

La variable ecográfica que mostró la mejor correlación con la endoscopia para predecir la remisión endoscópica fue el grosor de la pared intestinal <3 mm ($\kappa = 0,86$, $p < 0,001$); el Doppler color de la pared y el realce parietal tras la administración del contraste mostraron una correlación con la remisión endoscópica de 0,85 ($p < 0,001$) y 0,76 ($p < 0,001$), respectivamente.

Una vez más realizamos un análisis de regresión logística binaria para ver qué variable era el mejor predictor de curación; los valores de la OR de cada uno de los estimadores no fueron calculados, ya que éstos originaron modelos inestables debido a una fuerte colinealidad. Al realizar el nuevo análisis multivariante de regresión logística binomial de pasos sucesivos hacia delante, se evidenció que la variable con el mejor valor pronóstico fue el grosor parietal < 3 mm (95.5%).

Tabla 16. Utilidad de las distintas variables ecográficas para valorar la remisión endoscópica (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity inferior a 6 puntos) inducida por fármacos inmunomoduladores y/o biológicos en 30 pacientes con enfermedad de Crohn. Los valores son % (intervalo de confianza del 95%).

Variables	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Odds ratio
Grosor de la pared intestinal < 3 mm	86.8 (65.5-95.8)	96.2 (71.7-99.6)	97.1 (77.1-99.7)	83.3 (58.4-94.7)	165 (7.3-3752)
Grado Doppler color 0 ó 1 de la pared intestinal	97.4 (79.1-99.7)	80.8 (53.7-93.8)	88.1 (68.2-96.2)	95.5 (97.9-99.5)	155.4 (6.8-3552.6)
Porcentaje de incremento de realce parietal tras administración de contraste < 46%	68.2 (39.3-87.6)	96.2 (71.7-99.6)	93.8 (59.8-99.3)	78.1 (53.7-91.7)	53.6 (2.4-1187.3)
Grosor <3 mm+ Grado Doppler color 0-1 + Realce <46%	83.3 (60.8-94.2)	91.7 (64.6-98.5)	93.8 (71.7-98.9)	78.6 (52.4-92.4)	55 (5.02-602.2)

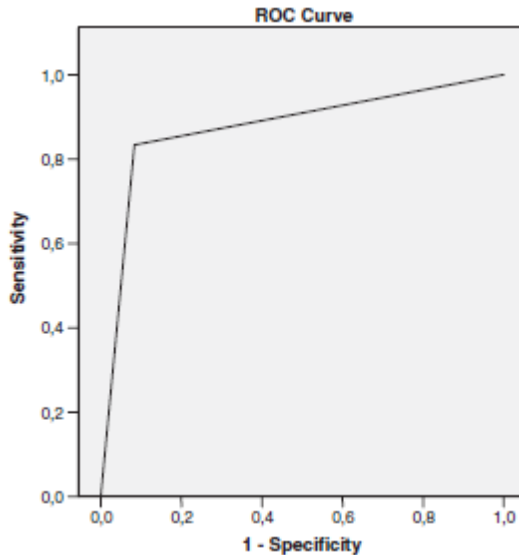


Figura 13. Curva ROC de la ecografía abdominal para el diagnóstico de remisión endoscópica (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity inferior a 6 puntos) inducida por fármacos inmunomoduladores y/o biológicos en 30 pacientes con enfermedad de Crohn. El área media bajo la curva fué 0.87.

Correlación entre la curación mucosa, el estado clínico y la concentración sérica de proteína C reactiva.

La correlación entre la curación mucosa (remisión endoscópica) y la remisión clínica (CDAI < 150 puntos) fue pobre ($\kappa= 0.28$); 7 (23.3%) pacientes en remisión clínica no presentaron curación mucosa. La correlación con los valores séricos de PCR también fue débil ($\kappa= 0.1$); 11 (36.6%) pacientes con valores séricos de PCR dentro de la normalidad (<10mg/L) no presentaron curación mucosa.

PUBLICACIÓN 2

Clinical impact of sonographic transmural healing after anti-TNF antibody treatment in patients with Crohn's disease.

RESUMEN

Materiales y Métodos

Este estudio prospectivo incluyó consecutivamente a 36 pacientes que experimentaron EA en la semana previa a iniciar el tratamiento anti-TNF, a las 12 semanas y 1 año después de comenzar el tratamiento. Se evaluó la respuesta clínica al tratamiento utilizando el índice de actividad de la enfermedad de Crohn y los valores de la proteína C reactiva (PCR). La curación transmural se definió como la normalización del espesor de la pared del intestino en la EA. Se consideró que los pacientes tratados tenían un buen resultado si no presentaban ninguna de las siguientes situaciones: necesidad de reintroducir corticosteroides o intensificar la terapia de mantenimiento y/o necesidad de cirugía.

Resultados

Después del régimen de inducción, 29 pacientes (80,6%) lograron la remisión clínica y los valores de PCR sérica volvieron a la normalidad en 20 pacientes (55,6%). En la EA a las 12 semanas, el tratamiento indujo una reducción estadísticamente significativa del grosor de la pared ($p < 0,001$) y grado Doppler color ($p < 0,001$), así como resolución de complicaciones en el 66,7% de los pacientes ($p < 0,03$). La EA después de un año de terapia biológica mostró curación transmural en 14/33 pacientes (42,4%). Durante el seguimiento (mediana 48,5 meses), 23 de los 33 (69,7%) pacientes en remisión o respuesta después de la terapia de inducción presentaron un buen resultado. La curación transmural ecográfica se relacionó significativamente con mejores resultados, con solo 1/14 pacientes teniendo

Presentación de las publicaciones

un mal resultado en comparación con 9/19 sin curación transmural (OR 11,7, IC del 95%: 1,2–108,2 p = 0,01, prueba de chi cuadrado).

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Realizamos un estudio prospectivo que consecutivamente incluyó pacientes con EC tratados en nuestro hospital entre enero de 2010 y diciembre de 2012, quienes cumplieron con los siguientes requisitos / criterios: diagnóstico de EC basado en el Lennard-Criterios de Jones **(132)**, mayores de 17 años e indicación de comenzar con el tratamiento biológico **(133)**. Fueron excluidos, aquellos pacientes que se negaron a participar en el estudio, mujeres embarazadas, y los que presentaban comorbilidad grave, infección documentada, cultivo de heces positivo para patógenos, y test positivo de la tuberculina o signos radiológicos compatibles con tuberculosis.

Se recopilaron datos demográficos, clínicos y biológicos al inicio del tratamiento; extensión y comportamiento de la enfermedad, índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI), niveles séricos de PCR, historia previa de tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes. La respuesta al tratamiento se determinó en controles posteriores, basados en la práctica clínica habitual (CAI y PCR).

Tratamiento anti-TNF y valoración de la respuesta

El tratamiento anti-TNF se realizó con infliximab o adalimumab, comenzando con un régimen de inducción. En el caso de infliximab, la inducción consistió en administrar tres dosis intravenosas de 5 mg / kg en las semanas 0, 2 y 6; con adalimumab, las dosis de inducción fueron 160 mg, 80 mg y 40 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 2 y 4, respectivamente.

Presentación de las publicaciones

La respuesta al tratamiento se evaluó clínica y biológicamente, calculando el CDAI y determinando la concentración sérica de PCR; ambos fueron evaluados antes y después del tratamiento (a las 12 semanas y en las siguientes visitas realizadas según la condición de cada paciente). Después de la inducción, a todos los pacientes con respuesta se les mantuvo el tratamiento de mantenimiento (infliximab 5 mg / kg cada 8 semanas o adalimumab 40 mg cada 2 semanas). Los pacientes sin respuesta clínica después del régimen de inducción fueron excluidos del análisis final.

La respuesta clínica al tratamiento de inducción se clasificó en tres categorías: (a) ausencia de respuesta cuando el CDAI aumentó o no cambió, (b) respuesta parcial cuando el CDAI descendió más de 100 puntos (sin descender por debajo de 150 puntos), sin tratamiento con corticosteroides, y (c) remisión cuando el CDAI cayó por debajo de 150 puntos sin tratamiento con corticosteroides.

Durante el período de tratamiento de mantenimiento, se consideró que los pacientes tenían una evolución favorable cuando no presentaban ninguna de las siguientes situaciones durante el seguimiento: recibir tratamiento con corticoides, necesidad de intensificación del tratamiento (añadir un inmunomodulador, aumentar la dosis o reducir el intervalo de tiempo entre la administración de dosis de anti-TNF), o requerir tratamiento quirúrgico. El resultado se consideró malo cuando sucedió alguna de las situaciones antes mencionadas.

Protocolo de ecografía abdominal

La EA se realizó mediante una unidad de ecografía (Aplio 80; Toshiba, Tokio, Japón), inicialmente con un transductor de 3-6 MHz y luego con una sonda

Presentación de las publicaciones

de 6 a 10 MHz para una evaluación detallada. Los pacientes habían ayunado durante la noche y no se realizó utilización de preparación intestinal **(82)**.

Las pruebas fueron realizadas por dos radiólogos con al menos 10 años de experiencia en EA. El radiólogo no estaba al tanto de los hallazgos clínicos de la respuesta del paciente. Se realizaron un mínimo de tres exámenes: uno en la semana anterior al inicio del tratamiento anti-TNF, el segundo 12 semanas después de su inicio, y el tercero 1 año después de comenzar el tratamiento.

En los exámenes ultrasonográficos se evaluaron los siguientes parámetros: (1) grosor de la pared del segmento afectado: una pared de grosor > 3 mm se consideró anormal **(92)**; (2) vascularización de la pared estimada mediante Doppler color, con clasificación en los siguientes grados: grado 0 (ausencia de vascularización), grado 1 (vascularización apenas visible), grado 2 (vascularización moderadamente visible) y grado 3 (vascularización notablemente visible) **(135)**; y (3) presencia de complicaciones (estenosis o fístulas) **(76)**.

En general, los cambios en la ultrasonografía intestinal se clasificaron como:

1. Curación transmural: grosor parietal ≤ 3 mm y Doppler color grado 0 ó 1 **(136)**.
2. Mejoría ecográfica: disminución del grosor de la pared intestinal > 2 mm y disminución de un grado en el Doppler color.
3. Sin cambios o empeoramiento: cuando los hallazgos iniciales no cambiaron o incluso empeoraron después del tratamiento.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva básica, que incluyó la media y desviación estándar para variables continuas y frecuencia absoluta y porcentajes para

variables discretas. Las diferencias entre CDAI, PCR, grosor de la pared intestinal, y grado Doppler color antes y después del tratamiento se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon. La prueba de McNemar se utilizó para evaluar el grado Doppler color y la presencia de complicaciones. Para valorar la relación entre una evolución favorable del paciente y la normalidad de la EA, utilizamos la prueba de Chi-cuadrado y la Odds Ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se utilizó el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15.0.1 para describir y analizar los datos, considerando como significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Situación basal

Hallazgos clínico biológicos

Durante el periodo de estudio (entre enero de 2010 y diciembre de 2012), 36 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, cuyas características clínicas y demográficas se muestran en la tabla 17. Previo al inicio del tratamiento, todos los pacientes presentaban un CDAI por encima de 150 excepto en cuatro casos, dos de ellos en tratamiento con pauta descendente de corticoides (dependencia a corticosteroides no controlada con inmunosupresores). La PCR era mayor de 10mg/L en 22/36 pacientes (61.1%).

Hallazgos ecográficos:

La EA fue técnicamente posible en los 36 pacientes incluidos tanto en la valoración basal como en la final. En la ecografía inicial todos los pacientes presentaron un grosor de la pared intestinal $>3\text{mm}$. En 28 (77.8%) existía un

Presentación de las publicaciones

flujo Doppler color moderado-marcado (grado 2 ó 3) y en 9 (25%) pacientes se detectaron complicaciones: 7 fístulas y dos estenosis.

Tabla 17: Características clínicas y demográficas de los 36 pacientes incluidos en el estudio.

VARIABLES	FRECUENCIAS ABSOLUTAS N (%)
Sexo masculino	21 (58.3)
Edad (mediana y rango)	40.0 (67-22)
Localización	
Ileon (L1)	11 (30.6)
Colon (L2)	7 (19.4)
Ileon y colon (L3)	18 (50)
Comportamiento	
Inflamatorio (B1)	25 (69.4)
Estenosante (B2)	3(8.3)
Fistulizante (B3)	8 (22.2)
Edad de diagnóstico	
< 16 años (A1)	2 (5.6)
17-40 años (A2)	27 (75)
>40 años (A3)	7 (19.4)
Afectación perianal	4 (11.1)
Cirugía previa	11 (30.6)
Tratamiento biológico	
Infliximab	13 (36.1)
Adalimumab	23 (63.9)
Monoterapia	14 (38.9)
Tratamiento combinado	22 (61.1)
Azatioprina	19 (52.8)
Mercaptopurina	2 (5.6)
Metotexato	1 (2.8)

Valoración de la respuesta al tratamiento

Respuesta clínico-biológica tras tratamiento

Tras el tratamiento de inducción, 33 pacientes se encontraban en remisión o respuesta: 29 pacientes (87.9%) estaban en remisión clínica (cuatro con CDAI basal <150 puntos continuaban con CDAI <150 puntos, pero sin necesidad de corticoterapia), y 4 pacientes (12.1%) tuvieron una respuesta parcial.

Entre estos 33 pacientes, la PCR sérica se normalizó en 19 pacientes de los 20 (86.3%) pacientes en los que previamente al tratamiento estaba elevada, su valor disminuyó en un paciente, y 13 (39.4%) continuaron con valores normales. Los resultados de los estudios clínicos, biológicos y ecográficos tras el tratamiento anti-TNF se muestran en la Tabla 18. Tanto la PCR como el CDAI disminuyeron significativamente después del tratamiento.

Tabla 18: Cambios clínicos, biológicos y ecográficos a las 12 semanas del inicio de la terapia biológica en 33 pacientes con Enfermedad de Crohn y respuesta al tratamiento anti-TNF.

	Pre- tratamiento	Post- tratamiento	P
CDAI (mediana y rango)	259,50 (50-500)	100 (50-212)	<0.001 ^W
PCR serica (mg/l) (mediana y rango)	13 (1-232)	1 (1-51)	< 0.001 ^W
Grosor pared (mm) (mediana y rango)	6.2 (4-9)	4.7 (1-8)	< 0.001 ^W
Pacientes con grado 2 o 3 Doppler (n%)	28 (77.8%)	11 (30.6%)	<0.001 ^{McN}
Complicaciones transmurales o estenosis	9 (25%)	3 (8.3%)	0.031 ^{McN}

W: test de Wilcoxon; McN: test de McNemar

Cambios en la EA tras el tratamiento

Tras el tratamiento biológico, a las 12 semanas, hubo una reducción estadísticamente significativa tanto del grosor de la pared intestinal y del flujo Doppler color (Tabla 18) en los 33 pacientes que presentaron algún grado de respuesta clínica. Un año después del inicio del tratamiento, en 14 (42.4%) de los 33 pacientes que presentaron respuesta clínica se consiguió la curación transmural ecográfica (en 7 [50%] pacientes a las 12 semanas y en 7 [50%] en la revisión al año) (Figura 14), en 6 (18.18%) pacientes mejoraron los hallazgos ecográficos, y en 13 (39.4%) pacientes no se evidenciaron cambios en la EA.

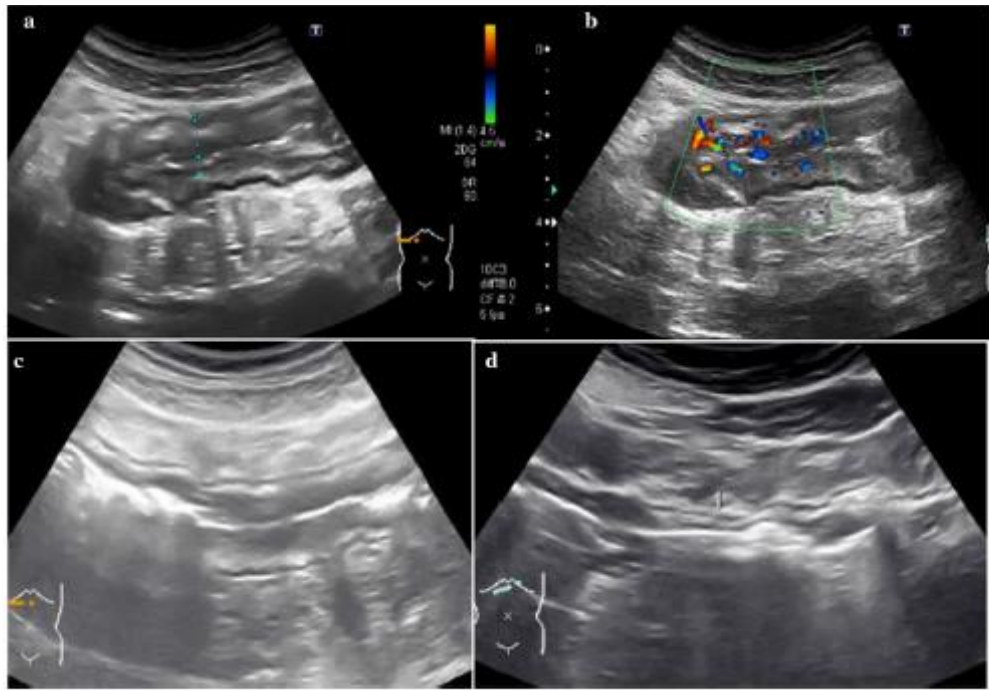


Figura 14. Mujer de 25 años diagnosticada recientemente de enfermedad de Crohn. a Imagen longitudinal del colon transverso con marcado engrosamiento de la pared. b Ecografía Doppler color que muestra hiperemia grado 2. c En la visita de las 12 semanas, se puede observar una ligera reducción del grosor de la pared y menos extensión de la enfermedad. d Ecografía al año que muestra el colon transverso con espesor de pared <3 mm

Los 3 pacientes que no respondieron clínicamente a la inducción no mostraron cambios en la EA practicada en la semana 12 con la ecografía y fueron excluidos del seguimiento definitivo.

Evolución durante el tratamiento de mantenimiento.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 48.5 meses (rango: 25-91 meses). Entre los 33 pacientes que se encontraban en remisión o respuesta clínica, 23 (69.7%) tuvieron buena evolución durante el seguimiento. Los 10 (30.3%) pacientes restantes no cumplieron los criterios de buena evolución (4 pacientes precisaron un aumento de la dosis del biológico; 2 pacientes precisaron terapia con corticoides; otro necesitó introducir un inmunomodulador; y 3 fueron intervenidos quirúrgicamente).

Todos los pacientes con curación transmural ecográfica en la semana 12, permanecieron con curación transmural un año después del inicio del tratamiento; 13 de los 14 (92.8%) pacientes con curación transmural al año presentaron una buena evolución durante el seguimiento; solo 1 paciente presentó criterios de mala evolución (se asoció al tratamiento anti-TNF un fármaco inmunomodulador por experimentar recaída clínica). Entre los 19 pacientes sin curación transmural, 9 (47%) presentaron mala evolución: 5 pacientes precisaron intensificar el tratamiento biológico (por pérdida secundaria de respuesta); 3 pacientes se sometieron a una intervención quirúrgica por cuadros oclusivos recurrentes (2 pacientes con afectación de la anastomosis ileocolónica previa y otro con una estenosis en sigma, en los que previamente se había intensificado el tratamiento), y el tratamiento con corticoide tuvo que ser reintroducido en los otros 2 pacientes.

La curación transmural ecográfica tras el tratamiento se relacionó significativamente con una mejor evolución (OR 11.7; IC95%: 1.2-108.2-;

Presentación de las publicaciones

p=0.01, Chi-cuadrado). En la tabla 19 se muestra la evolución de los pacientes que alcanzan la curación transmural frente a los que no.

Tabla 19: Relación entre los cambios en la ecografía abdominal al año y la evolución durante el tratamiento anti-TNF en 33 pacientes con enfermedad de Crohn.

	Corticoterapia N (%)	Intensificación del tratamiento N (%)	Cirugía N (%)	Resultado Mediocre N (%)
Curación transmural N=14	0 (0)	1 (3.0)	0 (0)	1 (7)
No curación transmural N=19	2 (10.5) ^a	5* (26.3) ^b	3* (15.7) ^c	9 (47) ^d

Resultados test chi cuadrado de Pearson: ^a p= 0.21; ^b p=0.9; ^c p=0.119; ^d p=0.01

*El tratamiento de mantenimiento se intensificó en un paciente antes de la cirugía

PUBLICACIÓN 3

Treatment of abdominal fistulas in Crohn's disease and monitoring with abdominal ultrasonography

RESUMEN

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes con enfermedad de Crohn en los que se detectó una fístula en la ecografía abdominal entre 2010-2018. Se incluyó en el estudio a pacientes que recibieron tratamiento médico tras el diagnóstico de esta complicación y se les realizó seguimiento ecográfico de la respuesta terapéutica. Investigamos factores asociados con la respuesta al tratamiento médico o la necesidad de cirugía.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 46 pacientes. La fístula enteromesentérica (69,6%) fue el tipo de fístula más común y se detectaron abscesos asociados en 14 (30,4%) pacientes. Las fístulas se clasificaron como complejas en 20 pacientes. En 14 (30,4%) casos se inició tratamiento con inmunosupresores y en 18 (39,1%) pacientes se añadió un fármaco biológico. El cierre completo de la fístula abdominal se observó con ecografía en 24 (52,2%) de los 46 pacientes. El único factor relacionado con el cierre de la fístula fue el tipo de fístula y fue más probable en pacientes con fístula enteromesentérica. Trece (28%) de los 46 pacientes necesitaron resección quirúrgica. El único factor que tuvo una correlación significativa con menor necesidad de cirugía fue el cierre de la fístula después del tratamiento (8,3% vs. 50%, $p = 0,002$).

MATERIAL Y MÉTODOS

Características del estudio

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de los datos recogidos de la historia clínica informatizada de los pacientes con EC atendidos en nuestro centro. Solo se incluyeron los datos de los pacientes en los que se detectó una fístula en los estudios de imagen y que recibieron tratamiento médico tras el diagnóstico de esta complicación.

Criterios de selección de los pacientes

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de EC basado en los criterios de Lennard-Jones (132), edad mayor de 18 años y al menos una fístula abdominal detectada mediante estudios de imagen, con tratamiento de su patología intestinal de al menos 12 semanas de duración.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de nuestro centro para la realización del estudio. Antes de su inclusión en el estudio, los pacientes fueron informados de su naturaleza y dieron su consentimiento por escrito.

Valoración clínica/recopilación de los datos

Se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios de selección y cuyos datos estaban disponibles desde enero de 2010 (cuando se introdujo la historia clínica electrónica en nuestro centro) hasta junio de 2018. Se recogieron datos demográficos y epidemiológicos de los pacientes, así como los datos clínicos relacionados con la enfermedad registrados en el momento de la detección de la fístula, el tratamiento previo, el tratamiento administrado tras el diagnóstico de la fístula, la necesidad de drenaje de abscesos y una descripción morfológica de las fístulas.

Valoración radiológica

El diagnóstico y seguimiento de las fístulas se realizó mediante las técnicas de imagen habituales en la práctica clínica de nuestro centro para el estudio de la EC. Estas incluyeron la EA como técnica de primera elección y la enterografía por resonancia magnética (ERM) en caso de duda con la exploración inicial en el diagnóstico de la fístula o para descartar colección asociada.

El protocolo para EA y ERM se ha descrito previamente **(80)**. La EA suele ser la primera técnica de imagen que se realiza y la ERM se realiza cuando no está clara la presencia de la complicación.

Tanto en la EA como en la ERM, una fístula abdominal se definió como un tracto tubular que se extiende desde la pared intestinal afectada hasta otras estructuras anatómicas (pared abdominal, mesenterio u otras vísceras). En la ecografía, estos se ven como tractos hipoeoicos con atrapamiento de líquido o aire **(81, 137)**. En ERM, se visualizan como tractos lineales que se realzan en secuencias T1 con contraste e hiperintensos en T2 debido a su contenido líquido **(138)**.

Las fístulas se clasificaron según su estructura anatómica: enterocutáneas (conectada a la pared abdominal), enteromesentéricas (tracto sinusal o masa inflamatoria mesentérica), enteroenterales (entre dos asas intestinales), enterocolónicas (entre intestino delgado y colon), enterovesicales (entre intestino delgado/colon y la vejiga). Las fístulas también se clasificaron como complejas si presentaban varios tractos, afectaban varias asas intestinales o si se observaba una colección estructurada que englobaba asas intestinales y fístulas **(81)**.

Presentación de las publicaciones

En la EA, las masas inflamatorias se definieron como lesiones hipo o anecoicas en la grasa mesentérica. Se administró un contraste de ultrasonido de segunda generación (Sonovue B ®, Bracco) para distinguir entre un flemón y un absceso **(89)**. En la ERM, un absceso abdominal se definió como una masa de contenido líquido o heterogéneo, con realce de la pared después de la inyección de contraste **(137)**. El cierre de las fístulas internas se definió como la desaparición del trayecto observada durante el seguimiento en los estudios ecográficos.

Estudio estadístico

Se utilizó estadística descriptiva básica, que incluyó la media y la desviación estándar para las variables continuas y la frecuencia absoluta y los porcentajes para las cualitativas. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher (cuando fue necesario), para comparar las proporciones entre muestras independientes, y se calcularon las odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron 46 pacientes con un diagnóstico de EC y hallazgo de fístula en las técnicas de imagen. La tabla 20 muestra las características demográficas y clínicas en el momento del diagnóstico de la fístula abdominal.

Tabla 20: Características clínicas y demográficas de los 46 pacientes incluidos en el estudio

VARIABLES	FRECUENCIAS N (%)
Mujeres	26 (56.5)
Edad (mediana y rango)	40.0 (67-22)
Localización	
Íleon	34 (74.0)
Colon	2 (4.3)
Íleon y colon	10 (21.7)
Comportamiento en el momento del diagnóstico	
Inflamatorio	29 (63.0)
Fistulizante	17 (37.0)
Edad de diagnóstico	
< 16 años (A1)	3 (6.5)
17-40 años (A2)	40 (87.0)
>40 años (A3)	3 (6.5)
Afectación perianal	4 (11.1)
Cirugía previa	11 (30.6)
Índice de Harvey (puntuación) (mediana y rango)	6.0 (0-11)
Proteína C reactiva sérica (mgr/dl) (mediana y rango)	20.0 (4-91)
Tratamiento basal	
Sin tratamiento	15 (32.6)
Corticoides	13 (28.3)
Inmunomoduladores	18 (39.1)

Presentación de las publicaciones

En 31 pacientes (67.4%) el diagnóstico de la fístula se realizó como complicación de la EC diagnosticada previamente. En estos pacientes, la mediana de tiempo entre el diagnóstico y la detección de la fístula fue de 88 (rango 2-348) meses. En 15 (32,6%) casos, la fístula se detectó en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Cuando se diagnosticó la fístula abdominal, el 60,9% de los pacientes presentaba masa abdominal a la palpación, el 67,4% presentaba enfermedad moderada-grave en el índice de Harvey- Bradshaw y el 78,2% presentaba niveles elevados de proteína C reactiva (> 10 mg / dl). Ninguno de los pacientes estaba recibiendo fármacos biológicos en el momento del diagnóstico de la fístula abdominal.

Hallazgos en los estudios de imagen:

En los 15 pacientes que debutaron con fístula, ésta se detectó con EA realizada durante el estudio diagnóstico inicial. En los 31 (67,4%) pacientes restantes en los que se diagnosticó la fístula durante el curso de la enfermedad, la indicación para realizar el estudio de imagen fue un cambio en el estado clínico. En 16 (34,7%) pacientes, se realizó ERM después de EA para descartar abscesos profundos en la cavidad abdominal u otras complicaciones asociadas. La ERM confirmó la presencia de un tracto fistuloso descrito en la EA en todos los casos y no detectó complicaciones transmurales adicionales. En la tabla 21 se describen los hallazgos radiológicos en el momento de detectar la fístula abdominal.

Tabla 21. Hallazgos radiológicos en relación con las fístulas abdominales detectadas en 46 pacientes incluidos en el estudio

VARIABLES	FRECUENCIAS N (%)
Tipo de fístula	
Enteromesentérica	32 (69.6)
Enteroentérica	8 (17.4)
Enterocutánea	3 (6.5)
Enterocolónica	2 (4.3)
Enterovesical	1 (2.2)
Clasificación de la fístula	
Simple	26 (56.5)
Compleja	20 (43.5)
Colección	
Flemón	18 (39.1)
Absceso	14 (30.4)
Absceso en fístulas enteromesentéricas	12 (37.5%)
Absceso en fístulas no enteromesentéricas	2 (14.3%)

El tipo de fístula más común (69,6%) fue la enteromesentérica (Figura 15). Se detectaron masas inflamatorias asociadas a la fístula en 32 (69,6%) pacientes, de las cuales 14 (30,4%) fueron abscesos, 9 (64,3%) con un diámetro mayor de 3 cm. Las masas inflamatorias restantes se diagnosticaron como flemón. Las fístulas enteromesentéricas se asociaron más comúnmente con un absceso abdominal (62,5% de los casos). Las fístulas se clasificaron como complejas en 20 pacientes; en 14 (30,4%) por la presencia de múltiples tractos, y en 6 (13,0%) por la afectación de múltiples asas intestinales.

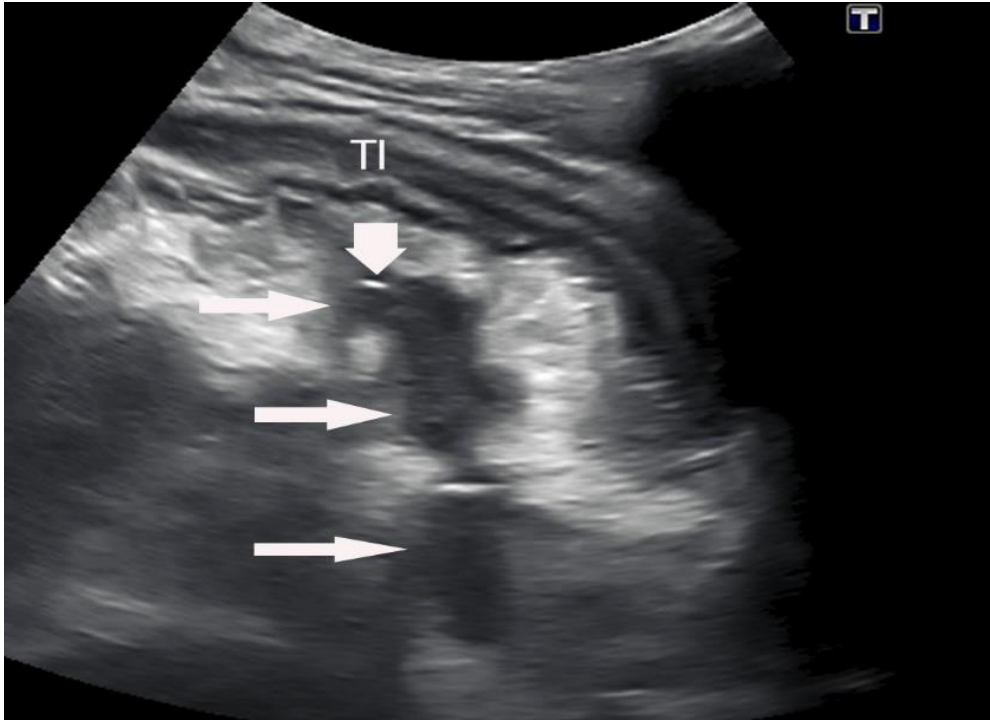


Figura 15. Varón de 27 años con enfermedad de Crohn. La ecografía longitudinal del cuadrante inferior derecho muestra un trayecto hipoecoico de extremo ciego (flechas) que se origina en el íleon terminal engrosado (TI; del inglés: *terminal ileum*) que representa una fisura que penetra en el mesenterio. Hay burbujas hiperecoicas de gas extraluminal en el tracto (punta de flecha).

Tratamiento médico

Las fístulas se trataron con antibioterapia en todos los pacientes. En 9 (19,6%) pacientes, inicialmente se drenó el absceso. Treinta y dos (69,6%) pacientes recibieron corticosteroides después de que se resolvieron los síntomas sépticos.

En 14 (30,4%) casos se inició tratamiento con inmunosupresores (tiopurina en 10 pacientes y metotrexato en 4 pacientes) en el momento del diagnóstico de la fístula abdominal, y en 18 (39,1%) pacientes que ya estaban tomando inmunosupresores (15 tiopurina y 3 metotrexato) se

añadió un fármaco biológico (infliximab en 8 pacientes y adalimumab en 10). En el momento del diagnóstico de la fístula abdominal, 8 (17,5%) pacientes comenzaron con una combinación de inmunosupresores y biológicos (infliximab y metotrexato en 1 paciente; infliximab y tiopurina en 6 pacientes; y adalimumab y tiopurina 1 en el paciente), y 6 (13,0%) recibieron un fármaco biológico en monoterapia (2 infliximab y 4 adalimumab). Se repitió la EA para confirmar la resolución del absceso en todos los pacientes antes del inicio de la terapia biológica.

Respuesta clínica y radiológica al tratamiento médico

Durante el seguimiento, que duró una mediana de 30 (rango 4-48) meses, se observó el cierre completo de la fístula abdominal en 24 (52,2%) de los 46 pacientes (Figura 16). El tiempo medio hasta el cierre de la fístula fue de 6 meses (rango de 3 a 12 meses).

En la tabla 22 se muestra el porcentaje de resolución de la fístula después del tratamiento médico. En cuanto al tipo de fístula, las 3 (100%) fístulas enterocutáneas, 20 de las 32 (62,5%) enteromesentéricas y 1 de las 8 (12,5%) enteroentéricas se cerraron tras el tratamiento médico. Ninguna de las fístulas enterocolónicas o enterovesicales se cerró. Con respecto al tratamiento administrado, no se observó correlación entre la tasa de cierre de la fístula y el tratamiento con corticoides; tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron terapia combinada (inmunosupresores y biológicos) versus monoterapia con inmunomoduladores (37,5% de cierre) o biológicos (66,6% de cierre).

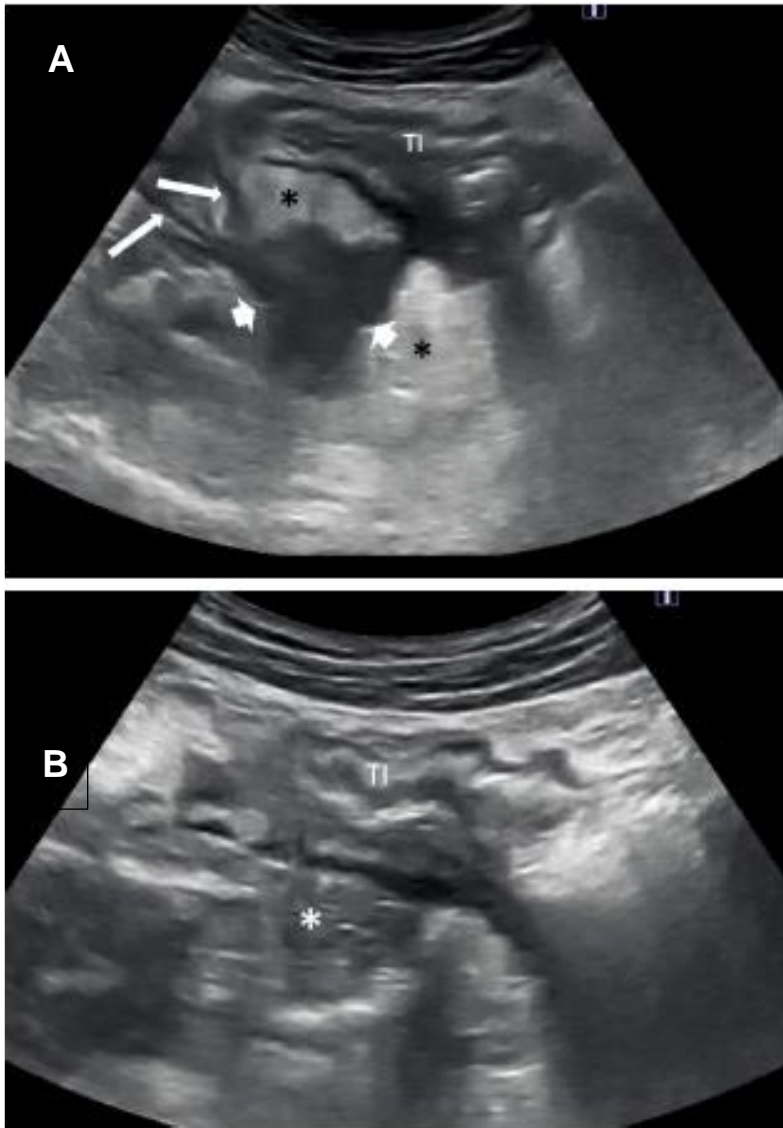


Figura 16. Mujer de 31 años diagnosticada recientemente de enfermedad de Crohn. A) La ecografía abdominal transversal del cuadrante inferior derecho muestra una masa hipoeoica inflamatoria irregular (flechas cortas) que se origina en el íleon terminal engrosado (TI; del inglés: *terminal ileum*) que penetra en el mesenterio hipertrofiado ecogénico (*). Nótese otros dos trayectos sinusales hipoeogénicos lineales (flechas largas) que penetran en la grasa mesentérica ecogénica. B) Ecografía abdominal transversal de cuadrante inferior derecho a los 6 meses de tratamiento que muestra persistencia del engrosamiento del TI pero ecogenicidad grasa normal (*), sin complicaciones transmurales.

El único factor relacionado con el cierre de la fístula fue el tipo de fístula (tabla 22). El cierre de la fístula fue más probable en pacientes con un tipo de fístula enteromesentérico y en aquellos que presentaban absceso en el momento del diagnóstico (generalmente asociado a fístulas enteroentéricas) que aquellos con otro tipo de fístulas. Al final del seguimiento, los hallazgos radiológicos se habían normalizado en solo 6 (13%) pacientes (grosor de la pared intestinal menor de 3 mm sin evidencia de fístulas).

Tabla 22. Factores asociados con el cierre de la fístula abdominal en 46 pacientes incluidos en el estudio

Factor	Cierre	Odds Ratio (IC)	P
Enfermedad < 2 años	50.0%		
Enfermedad > 2 años	53.8%	1.1 (0.36-3.74)	0.79
Fístula al diagnóstico	40.0%		
Fístula como complicación	48.3%	2.0 (0.59-7.28)	0.25
Absceso asociado	78.5%		
Sin absceso	40.6%	5.3 (1.24-23.04)	0.01
Fístula enteromesentérica	62.5%		
Fístula no enteromesentérica	28.5%	4.1 (1.06-16.27)	0.03
Fístula simple	57.6%		
Fístula compleja	45.0%	0.6 (0.18-1.94)	0.39
Tratamiento con corticoides	50.0%		
No tratamiento con corticoides	57.1%	0.7 (0.21-2.65)	0.65
Tratamiento combinado	60.0%		
Monoterapia	42.8%	2.0 (0.61-6.49)	0.24

Necesidad de cirugía

Trece (28%) de los 46 pacientes necesitaron resección quirúrgica durante el seguimiento. El tiempo medio desde el diagnóstico de la fístula hasta la necesidad de cirugía fue de 9 meses (desviación estándar \pm 3,7 meses). El único factor con una correlación significativa con menor necesidad de cirugía fue el cierre de la fístula después del tratamiento (8,3% vs. 50%, $p = 0,002$; OR 0,09 [0,01-0,48]). Dos pacientes que presentaron cierre de fístula tras el tratamiento requirieron resección intestinal durante el seguimiento por aparición de estenosis intestinal con síntomas de obstrucción.

Todas las fístulas enterocolónicas y enterovesicales requirieron tratamiento quirúrgico. El análisis de las piezas quirúrgicas confirmó la presencia de la fístula descrita en la EA excepto en un caso que mostró una fisura profunda y flemón.

DISCUSIÓN

Discusión

Los beneficios de lograr la curación mucosa en la EC se han evaluado en varios estudios **(14-16)**. Ahora se establece que tanto inmunomoduladores y fármacos biológicos comparten la capacidad de lograr este objetivo terapéutico en pacientes con EC **(14)**.

En la práctica, es importante saber cuánto tiempo después de iniciar el tratamiento debe transcurrir para hasta alcanzar la curación mucosa, ya que esto puede tener implicaciones importantes para el pronóstico de la enfermedad y la estrategia terapéutica a seguir. Sin embargo, el momento preciso en que los pacientes deben ser evaluados para valorar la cicatrización de la mucosa no está claramente establecido todavía, lo cual es un serio inconveniente dado que la ileocolonoscopia, técnica diagnóstica de elección, no se puede realizar repetidamente en el mismo paciente debido a que es una técnica invasiva y a los riesgos involucrados, especialmente en pacientes con EII **(70,71)**.

En el primer estudio, analizamos si los cambios endoscópicos producidos tras el tratamiento con inmunomoduladores o fármacos biológicos pueden predecirse mediante la evaluación con EA. La EA permitió una evaluación muy precisa (89,8% en el análisis segmentario y 84,6 en el análisis por paciente) de la curación de la mucosa inducida por el tratamiento con inmunomoduladores y/o fármacos biológicos. Basado en este estudio, se podría considerar la normalización de los resultados de los hallazgos ecográficos como un fuerte predictor de la curación de la mucosa detectado en la colonoscopia, por lo que esto podría reducir la necesidad de seguimiento con la ileocolonoscopia. Por lo tanto, los resultados muestran que la EA, una técnica no invasiva, es eficaz para el seguimiento de los cambios morfológicos intestinales en la EC tras el tratamiento de inducción. Esto conlleva dos importantes implicaciones para la práctica clínica habitual:

Discusión

en primer lugar, los hallazgos ecográficos abdominales pueden ser útiles para decidir cuándo se debe solicitar una ileocolonoscopia para confirmar la cicatrización de la mucosa y en segundo lugar, con la EA se obtiene una valoración intestinal más completa que con la endoscopia ya que permite explorar todos los segmentos intestinales, incluidos aquellos a los que no se puede acceder con ileocolonoscopia; de hecho, en el estudio, la EA fue capaz de explorar el 100% de los segmentos intestinales, mientras que solo el 88% pudo evaluarse mediante la ileocolonoscopia inicial.

Al igual que en nuestro estudio en el que obtuvimos una buena correlación entre remisión endoscópica y la normalización ecográfica con un índice Kappa de 0.73, el estudio de Castiglione et al (**136**) encontró una buena concordancia entre cicatrización transmural y cicatrización mucosa con un índice Kappa de 0,63. Sin embargo, en el estudio de Castiglione los ecografistas sólo evaluaron el grosor de la pared intestinal, mientras que en nuestro estudio también fueron evaluados el grado Doppler color y el realce parietal tras la administración de contraste. Por otro lado, aunque la cicatrización de la mucosa se definió de forma similar a nuestro estudio (ausencia de ulceración en cualquier segmento), en el estudio de Castiglione los resultados se evaluaron por paciente, mientras que en nuestro estudio se evaluó la curación de la mucosa segmento por segmento. Finalmente, el artículo de Castiglione enfatiza la diferencia en el porcentaje de curación de la mucosa entre diferentes tratamientos; sin embargo, nuestro trabajo destaca la correlación entre la curación endoscópica de la mucosa y la curación transmural ecográfica, valorados segmentariamente con un índice kappa de 0,76.

En nuestro estudio, la variable ecográfica que mejor detectó la curación de la mucosa por segmentos fue el flujo Doppler color (la más alta sensibilidad:

97,6%) y la variable que mejor detectó la ausencia de ulceración fue el grosor de la pared intestinal (la mayor especificidad: 94,1%; solo un paciente con un grosor de < 3 mm no mostró curación de la mucosa). En general, la variable ecográfica que demostró ser mejor para predecir la curación mucosa fue la presencia de un grosor de la pared intestinal de menos de 3 mm, con una buena correlación con la curación mucosa, tanto en el análisis por segmentos como en el análisis general basado en la puntuación CDEIS. En el análisis multivariante, el grosor de la pared también resultó superior a otras variables de ecográficas evaluadas (flujo de grado Doppler color y realce parietal después de la administración de contraste).

En base a nuestros resultados, la respuesta al tratamiento endoscópico puede ser evaluada de forma segura con la EA en modo B, sin contraste. Este hallazgo conlleva una simplificación del uso de la ecografía en la práctica clínica, ya que la valoración del grosor de la pared es técnicamente más fácil y rápida que la evaluación con otros parámetros ecográficos. Además, en nuestra experiencia, no es posible evaluar, incluso con el ecógrafo más moderno, el realce si la pared intestinal no está claramente identificada o si es demasiado fina (grosor parietal <3 mm). Por otra parte, los artefactos de movimiento producidos por peristaltismo o contenido intestinal complican la evaluación del grado Doppler color. Según los criterios utilizados en artículos anteriores, en este estudio se consideró la desaparición endoscópica de úlceras como curación mucosa pero los cambios histológicos inducidos por el tratamiento no fueron evaluados **(29,134)**. Algunos autores sugieren que la ausencia de actividad histológica es necesaria para establecer la existencia de remisión profunda de la EC, a diferencia de la curación macroscópica de la mucosa **(139)**. La capacidad de la EA para evaluar los cambios histológicos queda por analizar y debería ser el foco de estudios futuros.

Discusión

El realce de la pared intestinal produjo varios falsos positivos (pacientes con cicatrización de la mucosa y realce parietal superior al 46%). Este hallazgo podría estar relacionado con la persistencia de actividad microscópica y aumento de la microvascularización en áreas que son macroscópicamente normales. La curación transmural o la inflamación persistente idealmente deberían ser evaluadas en estudios que revisen la respuesta histológica de la EC en piezas quirúrgicas, analizando los resultados de las diferentes variables ecográficas. Esta discordancia se puede aplicar a otras técnicas de imagen transversales (TC, RM). En nuestra opinión, una ventaja significativa de EA sobre la endoscopia para la evaluación de la EC es que, excluyendo el recto, el examen ecográfico siempre es completo. Teóricamente el asa intestinal evaluada con la EA. podría no haber correspondido a la región evaluada en la colonoscopia. Los casos de falsos positivos o falsos negativos podrían surgir de mediciones de la ecografía de segmentos intestinales diferentes de los segmentos evaluados en la colonoscopia. Como se indicó anteriormente, en un significativo porcentaje de nuestros pacientes, la ileocolonoscopia inicial falló al explorar todos los segmentos intestinales, como ha sucedido en otros estudios que compararon los hallazgos endoscópicos con los obtenidos utilizando técnicas de imagen transversal **(140,141)**. En nuestro estudio, las ileocolonoscopias preterapéuticas fueron incompletas en el 40% de los pacientes, y aunque esta cifra fue menor para endoscopias postratamiento, todavía llegaba al 23% de los pacientes. La principal razón por la que algunas endoscopias no pudieron ser completas fue la presencia de una estenosis intestinal que impedía el paso del colonoscopio que en el 62,5% de los casos fueron causadas por recurrencias graves de la enfermedad con estenosis en la anastomosis quirúrgica e incapacidad para explorar el íleon neoterminal. A pesar de que se observó estenosis en la endoscopia, ningún

paciente mostró síntomas de obstrucción intestinal al inicio del estudio o durante el seguimiento, ni la ecografía reveló signos de obstrucción en cualquiera de los pacientes.

Las tasas de curación mucosa logradas en nuestra serie de pacientes, tanto en el análisis por segmentos intestinales (70%) como en el análisis general utilizando el CDEIS (60%), fueron mayores que los reportados por otros autores que varían entre un 38 y un 45%. La diferencia podría estar motivada por los diferentes tiempos de seguimiento, con mayor tasa de curación en nuestro caso al ser un seguimiento más breve, que puede en su caso estar relacionado con la pérdida de respuesta a los fármacos biológicos.

Una limitación de nuestro estudio es que los criterios que se han utilizado para definir la normalidad para dos de los parámetros ecográficos (flujo Doppler color y realce de contraste parietal) no están firmemente establecidos, dado que se basan en los resultados de estudios de series de casos **(106,126)**, que pueden haber afectado a los resultados obtenidos con estas dos variables. Sin embargo, esta consideración no afecta a la variable del grosor de la pared intestinal, que fue el parámetro que mejores resultados obtuvo en nuestro estudio y que en un metaanálisis previo **(92)** ya mostró su valor para detectar la presencia de EC. Otras de las limitaciones de este estudio incluyen el tamaño limitado de la muestra y la dificultad de utilizar la EA para evaluar ciertos segmentos como el recto. Además, aunque el uso de la EA no está validado para su utilización en ensayos clínicos, se puede utilizar en la práctica clínica habitual, al menos por radiólogos con experiencia.

Para concluir, en nuestra experiencia existe una alta correlación entre los cambios detectados por la EA y la endoscopia después de tratamiento con

Discusión

inmunomoduladores y/o fármacos biológicos, que apoyan el uso de la EA como una técnica útil para la evaluación de la curación de la mucosa intestinal.

En la actualidad, la estrategia más sólidamente establecida de tratamiento en la EC es el "tratamiento por objetivos". Esta estrategia terapéutica tiene como objetivo prevenir el daño estructural del intestino causado por la persistencia de actividad inflamatoria, a través de una intervención eficaz y temprana en el curso de la enfermedad. Esto requiere un seguimiento integral del paciente **(47)**. Uno de sus objetivos es lograr la curación mucosa debido a sus beneficios comprobados **(14-16)**, pero un seguimiento riguroso de la curación de la mucosa implica endoscopias repetidas.

Las técnicas de imagen transversales han demostrado una buena correlación para valorar los cambios inducidos en las lesiones endoscópicas tras el tratamiento en la EC. El estudio de Castiglione et al. **(136)** definió la curación transmural ecográfica como la normalización del grosor de la pared intestinal (<3 mm) después del tratamiento, y demostró que la curación transmural se correlaciona bien con la curación de la mucosa. Aun así, no existen muchos trabajos sobre los beneficios clínicos de la curación transmural detectados con la EA en pacientes con EC. En el estudio de Sauer et al. de una cohorte de niños, se utilizó la ausencia de signos de inflamación en la ERM como diagnóstico de curación transmural **(142)**; en este estudio, los pacientes con remisión en la ERM presentaron una necesidad significativamente menor de cambios de tratamiento y cirugía. En otro estudio de Deepak et al. **(143)**, se evaluó el beneficio clínico obtenido tras la respuesta radiológica mediante ERM o ETC, observando que los pacientes con respuesta radiológica (37% completa y 26% parcial) mostraron reducción del riesgo a largo plazo de uso de corticosteroides,

ingresos hospitalarios y cirugía. En el estudio de Fernandes et al. **(117)**, también se observó que los pacientes que presentaban curación transmural en la ERM (definida como normalización del grosor de la pared intestinal) presentaron menores tasas de ingreso hospitalario, cirugía y necesidad de intensificación de tratamiento. Aunque la información disponible sobre los beneficios de la curación transmural, proviene de técnicas distintas a la EA, Castiglione et al. **(136)** han mostrado una buena correlación entre la EA y la ERM para evaluar la cicatrización de la mucosa durante el tratamiento de mantenimiento con medicamentos anti-TNF, lo que respalda que la EA pueda ser utilizada como una técnica de imagen transversal para detectar curación transmural.

En nuestro estudio, se valora la evolución de 33 pacientes con buena respuesta clínica al tratamiento con anti-TNF en un periodo de tiempo de 48.5 meses de mediana (con un rango de 25 a 91 meses) y se relaciona con los cambios morfológicos ecográficos inducidos por este tratamiento. Como hemos mostrado, las variables ecográficas mejoraron significativamente después del tratamiento (disminución del grosor de la pared intestinal 1,5 mm, el grado de flujo Doppler fue normal en el 69,7% de los pacientes y las complicaciones se resolvieron en el 66,7% de los pacientes). Sin embargo, la EA mostró normalización del grosor de la pared intestinal en solo 14 pacientes (42,4%), destacando la falta de correlación entre la respuesta clínica (87,9% de remisión) y morfológica. La curación transmural, por el contrario, mostró relación con una buena evolución del paciente, definida como una menor necesidad de tratamiento médico (corticoides e intensificación de la terapia biológica) y quirúrgico. Entre los pacientes que alcanzaron curación transmural, sólo uno de ellos presentó mala evolución posterior (hubo que añadirle un inmunomodulador), por lo que, según lo determinado por la EA, la técnica tiene un alto valor predictivo positivo

Discusión

(92,9%) para predecir un buen resultado durante el seguimiento del tratamiento anti-TNF. Es decir, cuando el examen de ultrasonido es normal, la probabilidad de tener un buen resultado a medio plazo es casi del 100%. Estos resultados muestran que la curación transmural se asocia con un mejor resultado, independientemente de la situación clínica, similar a la evolución observada en pacientes con curación mucosa **(15)**. La buena relación mostrada entre las técnicas de imagen transversales y la endoscopia para valorar los cambios inducidos por el tratamiento, muestra que estas técnicas no invasivas podrían ser una herramienta muy útil para el seguimiento del tratamiento en la EC.

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral. Debido a esto, no hubo diferencias significativas entre pacientes con curación transmural o sin ella con respecto a la necesidad de corticosteroides, intensificación del tratamiento o necesidad de cirugía. Esta fue también la causa del gran intervalo de confianza (1,2-108,2) de la OR. Este hecho obliga a la necesidad de realizar más estudios que permitan valorar la evolución de los pacientes según los cambios morfológicos que el tratamiento produce en las técnicas de imagen.

En conclusión, la curación transmural valorada con EA, está significativamente relacionada con mejores resultados durante el tratamiento anti-TNF (con/sin inmunomoduladores). La EA es, por lo tanto, una técnica útil para la monitorización del paciente durante el tratamiento con biológicos, aunque se necesitan estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

En nuestro centro se utilizan técnicas de imagen transversales (principalmente EA) para clasificar el fenotipo de la enfermedad en el

momento del diagnóstico, monitorizar la respuesta al tratamiento y volver a examinar en caso de cambios en el estado clínico del paciente. Este hecho explica en parte el elevado porcentaje de fístulas enteromesentéricas detectadas en nuestra serie (69%). Otras series publicadas antes del uso de EA y ERM en EC presentaron un porcentaje menor de fístulas enteromesentéricas (25% de todas las fístulas detectadas en 51 pacientes) **(144)**. Sin embargo, en una serie publicada a principios de 2000, la EA detectó más fístulas enteromesentéricas (36%) cuando se compararon los hallazgos con la pieza quirúrgica **(145)**. Algunos autores afirman que la fistulización en el mesenterio es una etapa inicial de la enfermedad penetrante **(81)**. Por tanto, creemos que nuestro alto porcentaje de fístulas enteromesentéricas se debe al uso precoz y más frecuente de técnicas de imagen transversal en la EC.

No hay sospecha clínica previa hasta en el 50% de los casos en los que se diagnostica enfermedad fistulizante mediante técnicas de imagen **(146)**. En nuestra serie, aunque un alto porcentaje de pacientes presentó signos de actividad inflamatoria, no se sospechó enfermedad fistulizante tras la palpación abdominal en un tercio de los casos. Todo ello subraya la importancia de utilizar técnicas de imagen para detectar complicaciones, tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento del tratamiento incluso cuando no existen cambios clínicos.

También es importante identificar los abscesos para controlar el proceso séptico antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresores **(147)**. En nuestra serie, se detectaron abscesos en 14 de 46 (30,4%) pacientes, porcentaje similar al informado por Maconi (36,1%) **(145)**. Nueve de los 14 pacientes presentaron abscesos de más de 3 cm de diámetro y requirieron drenaje percutáneo. Durante el tratamiento, no se observaron signos de

Discusión

complicaciones sépticas abdominales o empeoramiento de la enfermedad en pacientes con absceso abdominal o flemón. Aunque la terapia anti-TNF ha estado tradicionalmente contraindicada en pacientes con un absceso abdominal, 2 series recientes utilizaron estos fármacos de forma segura en pacientes con abscesos abdominales de menos de 2 cm de diámetro **(148, 149)**.

En nuestra serie, el cierre de la fístula se logró con el tratamiento médico prescrito en el 52% de los pacientes. Se sabe que las fístulas internas responden mal al tratamiento médico **(150)**; sin embargo, existe escasa información sobre la eficacia del tratamiento médico de este tipo de fístulas. Se ha incluido un gran número de pacientes con enfermedad perianal en ensayos con fármacos anti-TNF en la EC fistulizante, pero muy pocos de ellos (7%) tenían fístulas enterocutáneas **(151)**. Un estudio reciente que evaluó los resultados clínicos en pacientes con fístulas enterocutáneas informó una tasa de cierre del 33% con fármacos anti-TNF **(152)**. En nuestra serie solo se incluyeron 3 fístulas enterocutáneas y las 3 se cerraron tras el tratamiento prescrito. Un gran estudio publicado recientemente que evaluó el tratamiento de las fístulas enterovesicales informó una remisión sostenida; entre los pacientes tratados con fármacos anti-TNF, el 45% presentó cierre de fístula **(153)**, confirmado por estudios de imagen (ERM o tomografía computarizada). Sin embargo, nuestro estudio solo muestra una fístula enterovesical que no se cerró con tratamiento.

En nuestro estudio, las fístulas más frecuentes fueron las enteromesentéricas que también fueron las que mejor respondieron al tratamiento. Probablemente esto se deba a que representan una etapa más temprana de la enfermedad fistulizante **(80)**, aunque esta hipótesis debería confirmarse en estudios prospectivos con un mayor número de casos. En

nuestro estudio, el tipo de fístula fue el único factor que se correlacionó significativamente con la tasa de cierre. No encontramos correlación entre la tasa de cierre y el tratamiento administrado (monoterapia versus combinación; anti-TNF versus inmunomoduladores), probablemente debido al pequeño tamaño de los subgrupos.

A pesar de estos buenos resultados con el tratamiento médico, la tasa de cirugía (resección intestinal) fue alta; casi un tercio de nuestros pacientes necesitaron una resección intestinal de forma relativamente precoz en el seguimiento (mediana de 30 meses). Estos resultados concuerdan con los hallazgos de 2 series recientes en las que se utilizaron frecuentemente fármacos anti-TNF para tratar fístulas abdominales, enterocutáneas y enterovesicales, con una tasa de cirugía también elevada (54% y 81%, respectivamente) **(152,153)**. Curiosamente, muy pocos pacientes lograron la normalización de los hallazgos ecográficos (curación transmural) (13%). Esto es menor que la tasa reportada en otras series donde el fenotipo predominante fue inflamatorio **(126)**.

Las limitaciones de este estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra de los subgrupos de tratamiento. Otra limitación es el período de seguimiento relativamente corto para evaluar la tasa de cirugía. Aunque la mediana de seguimiento fue de 30 meses, solo 23 (50%) pacientes fueron seguidos durante 3 a 4 años. El tiempo de seguimiento en los pacientes restantes fue de 1-2 años, lo que fue insuficiente para confirmar un buen resultado.

En conclusión, el tratamiento médico consigue el cierre de la fístula interna en más de la mitad de los pacientes con EC; sin embargo, casi un tercio requiere tratamiento quirúrgico durante el seguimiento. La EA puede

Discusión

detectar fístulas abdominales en una etapa más temprana y permitir cambios de tratamiento rápidos en muchos pacientes; también se pueden utilizar para controlar la respuesta al tratamiento médico.

CONCLUSIONES

Conclusiones

Conclusiones

1. La ecografía abdominal es una técnica no invasiva, sencilla, de fácil aplicación, inocua y fiable. Todo ello permite su aplicación repetida sin apenas limitaciones.
2. La ecografía es una técnica útil para la valoración de la curación de la mucosa intestinal que ocurre tras el tratamiento con inmunomoduladores y/o fármacos biológicos en la enfermedad de Crohn.
3. La técnica tiene un buen rendimiento para la monitorización de los cambios morfológicos intestinales producidos por el tratamiento en la enfermedad de Crohn.
4. En la enfermedad de Crohn, la curación transmural valorada mediante ecografía abdominal se relaciona significativamente con una mejor evolución durante el tratamiento con fármacos biológicos (anti-factor de necrosis tumoral).
5. En los pacientes con enfermedad de Crohn, la ecografía abdominal permite detectar las fístulas abdominales de una forma precoz condicionando cambios en el tratamiento en muchos casos, y permitiendo la monitorización de la respuesta de las fístulas al tratamiento médico.
6. La ecografía abdominal permite la toma de decisiones clínicas en tiempo real tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.
7. La ecografía abdominal podría ser considerada como un objetivo útil para la monitorización estrecha de la respuesta al tratamiento adecuado para ser incluido en la estrategia terapéutica actual de la enfermedad de Crohn de tratamiento por objetivos.

Conclusiones

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, O Lindsay J, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3-25.
2. de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of etiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:739-49.
3. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting inflammatory bowel disease: pathology, treatment, challenges and emerging therapeutics including drug leads from natural products. *J. Clin. Med*. 2020;1273.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390:2769-78.
5. Hou Jk, El-Serag H, Thirumurthi S. Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics and African Americans: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2100-2109.
6. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7:322-337.
7. Park KT, Ehrich OG, Allen J, Meadows P, Szigethy EM, Henrichsen K, et al. The cost of inflammatory bowel disease: an initiative from the Crohn's & Colitis Foundation. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:1–10.

Bibliografía

8. Roda G, Chien S, Kotze P, Panaccione R, Spinelli A, Kaser A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):22
9. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:244–250.
10. Casellas F, Arenas Ji, Baudet Js, Fabregas S, García N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:488-496
11. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
12. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49:777–82.
13. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Seksik P. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut*. 2012;61:1140-45.
14. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:433-42.

15. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:463-68.
16. Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
17. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-656.
18. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol*. 2008;43:948-954.
19. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD000067.
20. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:344–54.
21. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14:4-22

Bibliografía

22. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332:292–7.
23. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD006884.
24. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1541–9.
25. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 2009;58:492-500
26. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Sandborn, Reinisch W, Gerassimos J, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383-95.
27. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut.* 2010;59:1363-8.
28. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;1-106.

29. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142:1102-11.
30. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:414-22.
31. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bitton A, Lakatos PL, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1632-41.
32. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Löwenberg M, D'Haens GR. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1128-34.
33. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.
34. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618-27.

Bibliografía

35. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:412-424.
36. Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med*. 2012;14:253-62.
37. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946-60.
38. Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G et al. Development of the Lémnnann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;148:52–63.
39. Baars JE, Nuiji VJ, Oldenburg B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical remission have mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1634-40.
40. Gonczi L, Bessissow T, Laszlo P. Disease monitoring strategies in inflammatory bowel diseases: What do we mean by "tight control"? *World J Gastroenterol*. 2019;25:6172-6189
41. Sambuelli AM, Negreira SAN, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, et al. Manejo de la enfermedad infamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2019;49:9-265.

42. Zittan E, Gralnek IM, Berns MS. The new proactive approach and precision medicine in Crohn's disease. *Biomedicines*. 2020;8:193
43. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-67.
44. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1825-34
45. Nuñez FP, Mahadevan U, Quera R, Bay C, Ibañez P. Treat-to-target approach in the management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.032. Online ahead of print.
46. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324-38.
47. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to Target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1042-50.

Bibliografía

48. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:2779-89.

49. Fraquelli M, Castiglione F, Calabrese E, Maconi G. Impact of intestinal ultrasound on the management of patients with inflammatory bowel disease: how to apply scientific evidence to clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2020;52:9-18

50- Castele NV, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320–1329.

51- De Cruz PA, Kamm M, Hamilton AL, Ritchie KJ, O Krejany E, Gorelik, A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015;385:1406–1417

52. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.

53. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1: 514.

54. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014;63:88-95.

- 55- Khanna R, Zou G, D'Haens G, Sandborn WJ, Vandervoort MK, Rolleri RL et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:77-86.
- 56- Guyatt G, Mitchell A, Irvine Ej, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96:804-810.
- 57- Gower-Rousseau C, Sarter H, Savoye G, et al. Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. *Gut* 2017;66:588-596.
58. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Role of biological markers in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:117-29
59. Yang DH, Yang SK, Park SH, Lee HS, Boo SJ, Park JH, et al. Usefulness of C-reactive protein as a disease activity marker in Crohn's disease according to the location of disease. *Gut Liver*. 2014;9:80-86.
60. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661-65.
61. Jones, J, Loftus, E.V, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008;6:1218–1224.

Bibliografía

62. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:40-6.
63. Porter AC, Aubrecht J, Birch C, Braun J, Cuff C, Dasgupta S, et al. Biomarkers of Crohn's disease to support the development of new therapeutic interventions. *Inflam Bowel Dis.* 2020;26:1498-1508
64. Mazor Y, Almog R, Kopylov U, Ben Hur D, Blatt A, Dahan A, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:620-28
65. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1133-1139
66. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:736-43.
67. López-Ibáñez M, Marín-Jiménez I. Niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en el manejo clínico del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39:265-272.

68. Hommes DW, van Deventer SJH. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126:1561-73.
69. Chan G, Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopic assessment of inflammatory bowel disease: colonoscopy/esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterol Clin*. 2012;41:271-90.
70. Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG, Trikudanathan G, Shen B. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2011;5:189-95.
71. Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, Venkatesh PG, Remzi FH, Kiran RP, et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2012;6:470-5.
72. Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA, Rabeneck L. Factors associated with incomplete colonoscopy: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007;132:2297–303.
73. Benell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn disease. *Ann Surg*. 2000;231:38-45.
74. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*. 1989;30: 983-989.

Bibliografía

75. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505-512.

76. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:125-45.

77. Bruining DH, Loftus EV, Ehman EC, Siddiki HA, Nguyen DL, Fidler JL, et al. Computed tomography enterography detects intestinal wall changes and effects of treatment in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:679- 83.

78. Bruining DH, Siddiki AH, Fletcher GJ, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Prevalence of penetrating disease and extraintestinal manifestations of Crohn's disease detected with CT enterography. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1701-06.

79. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:1325-32.

80. Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Martí-Bonmatí L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging.* 2009;34:141-8.

81. Herrmann KA, Michaely HJ, Zech CJ, Seiderer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Internal fistulas in Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging*. 2006;31:675-87.
82. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, Ripolles T, Pallotta N, Higginson A, et al. Recommendations and guidelines for gastrointesinal ultrasound. *Ultraschall Med*. 2017;38:273-84.
83. Poza-Cordon J, Ripollès-Gonzalez T. Utility of abdominal ultrasonography in the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106:395-408.
84. Muradali D, Goldberg DR. US of gastrointestinal tract disease. *Radiographics*. 2015;35:50-68.
85. Gecse kB, Bemelman W, Kamm M, Stoker J, Khanna R, Ng SC. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn`s disease *Gut*. 2014;63:1391-92
86. Bor R, Farkas K, Bálint A, Szűcs M, Ábrahám S, Milassin Á, et al. Prospective comparison of magnetic resonance imaging, transrectal and transperianal sonography, and surgical findings in complicated perianal Crohn disease. *J Ultrasound Med*. 2016;35:2367-72.
87. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W, Lochs H. Evaluation of criteria for the activity of Crohn´s disease by power Doppler sonography. *Dig Dis*. 2004;22:67-72.

Bibliografía

88. Calabrese E, Kucharzik T, Maaser C, Maconi G, Strobel D, Wilson SR et al. Real-time interobserver agreement in bowel ultrasonography for diagnostic assessment in patients with Crohn's disease: An international multicenter study. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2001-6.

89. Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, Vizquete J, García-Martínez E, Jiménez-Restrepo DH. Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in Crohn's disease and other abdominal conditions. *Eur J Radiol.* 2013;82:525-31.

90. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, et al. Bowel ultrasonography in the management of Crohn's disease. A review with recommendations of an international panel of experts. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1168-83.

91. Fraquelli M, Branchi F, Criabu FM, Orlando S, Casazza G, Magarotto A, et al. The role of ultrasound elasticity imaging in predicting ileal fibrosis in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2605-12.

92. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn's disease: meta-analysis. *Radiology.* 2005;236:95-101.

93. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, Scintigraphy, and CT: metaanalysis of prospective studies. *Radiology.* 2008;247:64-79.

94. Maconi G, Bolzoni E, Giussani A, Friedman AB, Duca P. Accuracy and cost of diagnostic strategies for patients with suspected Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1684-92.
95. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13:144-64.
96. Aloï M, Di Nardo G, Romano G, Casciani E, Civitelli F, Oliva S, et al. Magnetic resonance enterography, small-intestine contrast US, and capsule endoscopy to evaluate the small bowel in pediatric Crohn's disease: a prospective, blinded, comparison study. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:420-7.
97. Carter D, Katz LH, Bardan E, Salomon E, Goldstein S, Ben Horin S, et al. The accuracy of intestinal ultrasound compared with small bowel capsule endoscopy in assessment of suspected Crohn's disease in patients with negative ileocolonoscopy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1-7.
98. Allocca M, Fiorino G, Bonifacio C, Furfaro F, Gilardi D, Argollo M, et al. Comparative accuracy of bowel ultrasound versus magnetic resonance enterography in combination With colonoscopy in assessing Crohn's disease and guiding clinical decision-making. *J Crohns Colitis*. 2018;12:1280-7.
99. Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G, Baldwin-Cleland R, Bloom S, Gupta A, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed

Bibliografía

Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:548-58.

100. Castiglione F, Mainenti PP, De Palma GD, Testa A, Bucci L, Pesce G, et al. Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: direct comparison of bowel sonography and magnetic resonance enterography. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:991-8.

101. Maconi G, Nylund K, Ripolles T, Calabrese E, Dirks K, Dietrich CF, et al. EFSUMB recommendations and clinical guidelines for intestinal ultrasound (GIUS) in inflammatory bowel diseases. *Ultraschall Med.* 2018;39:304-17.

102. Rieder F, Latella G, Magro F, Yuksel ES, Higgins PD, Di Sabatino A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:873-85.

103. Ripollés T, Rausell N, Paredes JM, Grau E, Martínez MJ, Vizuete J. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in Crohn's disease: a comparison with surgical histopathology análisis. *J Crohns Colitis.* 2013;7:120-8.

104. Di Mizio R, Maconi G, Romano S, D'Amario F, Bianchi Porro G, Grassi R. Small bowel Crohn disease: sonographic features. *Abdom Imaging.* 2004;29:23-35.

105. Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Bollani S, Cristaldi M, Parente F, et al. The vascularity of internal fistulae in Crohn's disease: an in vivo power Doppler ultrasonography assessment Gut. 2002;50:496-500.
106. Ripollés T, Martínez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. Radiology. 2009;253:241-48.
107. Migaleddu V, Scanu AM, Quايا E, Roca CP, Dore MP, Scanu D, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. Gastroenterology. 2009;137:43-61.
108. Zorzi F, Ghosh S, Chiamonte C, Lolli E, Ventura M, Onali S, et al. Response assessed by ultrasonography as target of biological treatment for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18:2030-7
109. Domenech E, Lopez-Sanroman A, Nos P, Vera M, Chaparro M, Esteve M, et al., Recommendations of the Spanish working group on Crohn's disease and ulcerative colitis (GETECCU) on the monitoring, prevention and treatment of post-operative recurrence in Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol. 2017;40:472-83.
110. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology. 1990;99:956-63.
111. Rispo A, Imperatore N, Testa A, Nardone OM, Luglio G, Caporaso N, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography in the detection of postsurgical

Bibliografía

recurrence in Crohn's disease: a systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:977-88.

112. Paredes JM, Ripollés T, Cortes X, Moreno N, Martínez MJ, Bustamante-Balén M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:192-201.

113. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Condino G, Zorzi F, Pallone F, et al. Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1635-42.

114. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031. Online ahead of print.

115. Sollelis E, Minet Quinard R, Bouguen G, Goutte M, Goutorbe F, Bouvier D. et al. Combined evaluation of biomarkers as predictor of maintained remission in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2019; 25: 2354-64.

116. Panes J, Jairath V, Levesque BG. Advances in use of endoscopy, radiology, and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2017;152:362-73

117. Fernandes SR, Rodrigues RV, Bernardo S, Cortez-Pinto J, Rosa I, da Silva JP, et al. Transmural healing is associated with improved long-term outcomes of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1403-9.

118. Castiglione F, Imperatore N, Testa A, De Palma GD, Nardone OM, Pellegrini L, et al. One-year clinical outcomes with biologics in Crohn's disease: transmural healing compared with mucosal or no healing. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1026–39.

119. Messadeg L, Hordonneau C, Bouguen G, Goutorbe F, Reimund JM, Goutte M, et al. Early transmural response assessed using magnetic resonance imaging could predict sustained clinical remission and prevent bowel damage in patients with Crohn's disease treated with anti-tumour necrosis factor therapy. *J Crohns Colitis.* 2020;14:1524-34.

120. Lafeuille P, Hordonneau C, Vignette J, Blayac L, Dapoigny M, Reymond M, et al. Transmural healing and MRI healing are associated with lower risk of bowel damage progression than endoscopic mucosal healing in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53:577–86.

121. Serban ED. Treat-to-target in Crohn's disease: will transmural healing become a therapeutic endpoint? *World J Clin Cases.* 2018;6: 501-13.

122. Allocca M, Danese S, Laurent V, Peyrin-Biroulet L. Use of cross-sectional imaging for tight monitoring of inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1309–23.

Bibliografía

123. Puylaert CAJ, Tielbeek JAW, Bipat S, Stoker J. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2015;25:3295-313.

124. Bryant RV, Friedman AB, Wright EK, Taylor KM, Begun J, Maconi G, et al. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application. *Gut.* 2018;67:973–85.

125. Novak K, Tanyingoh D, Petersenb F, Kucharzik T, Panaccione R, Ghosh S, et al. Clinic-based point of care transabdominal ultrasound for monitoring Crohn's disease: impact on clinical decision making. *J Crohns Colitis.* 2015;9:795–801.

126. Paredes JM, Ripollés T, Cortes X, Martínez MJ, Barrachina M, Gómez F, et al. Abdominal sonographic changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55:404-10.

127. Zorzi F, Stasi E, Bevivino G, Scarozza P, Biancone L, Zuzzi S, et al. A sonographic lesion index for Crohn's disease helps monitor changes in transmural bowel damage during therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:2071–77.

128. Saevik F, Nylund K, Hausken T, Ødegaard S, Gilja OH. Bowel perfusion measured with dynamic contrast-enhanced ultrasound predicts treatment outcome in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2029–37.

129. Ripollés T, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Rimola J, Jauregui-Amezaga A, Bouzas R, et al. Ultrasonographic changes at 12 weeks of anti-TNF drugs predict 1-year sonographic response and clinical outcome in Crohn's disease: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2465–73.
130. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S, et al. Use of intestinal ultrasound to monitor Crohn's disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:535–42.
131. Muñoz F, Ripollés T, Poza Cordón J, de las Heras Páez de la Cadena B, Martínez-Pérez MJ, de Miguel E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el empleo de la ecografía abdominal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:158-74.
132. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24:2-6.
133. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel J.F, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4:28–62.
134. Hebuterne X, Lemann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL, Mross M, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut*. 2013;62:201-8.

Bibliografía

135. Patriquin HB, Garcier JM, Lafortune M, Yazbeck S, Russo P, Jequier S, et al. Appendicitis in children and young adults: Doppler sonographic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:629–33.

136. Castiglione F, Testa A, Rea M, De Palma GD, Diaferia M, Musto D, et al. Transmural healing evaluated by bowel sonography in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with biologics. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1928–34.

137. Maconi G, Radice E, Greco S, Bianchi Porro G. Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:93-112.

138. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, Panés J. Colonic Crohn's disease: value of magnetic resonance colonography for detection and quantification of disease activity. *Abdom Imaging.* 2010;35:422-7.

139. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619–35.

140. Thomson M, Rao P, Berger L, Rawat D. Graded compression and power Doppler ultrasonography versus endoscopy to assess paediatric Crohn disease activity pre- and posttreatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:404–8.

141. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1113–20.

142. Sauer CG, Middleton JP, McCracken C, Loewen J, Braithwaite K, Alazraki A, et al. Magnetic resonance enterography (MRE) healing and MRE remission predicts improved outcome in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:378–83.
143. Deepak P, Fletcher JG, Fidler JL, Barlow JM, Sheedy SP, Kolbe AB, et al. Radiological response is associated with better long-term outcomes and is a potential treatment target in patients with small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:997–1006.
144. Greenstein AJ, Kark AE, Dreiling DA. Crohn's disease of the colon. I. Fistula in Crohn's disease of the colon, classification presenting features and management in 63 patients. *Am J Gastroenterol* 1974;62:419-29
145. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, Pompili G, Russo A, Cristaldi M, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1545-55.
146. Booya F, Akram S, Fletcher JG, Huprich JE, Johnson CD, Fidler JL, et al. CT enterography and fistulizing Crohn's disease: clinical benefit and radiographic findings. *Abdom Imaging.* 2009;34:467-75.
147. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39.

Bibliografía

148. Cullen G, Vaughn B, Ahmed A, Peppercorn MA, Smith MP, Moss AC, et al. Abdominal phlegmons in Crohn's disease: outcomes following antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:691-6.
149. Ibáñez-Samaniego L, Díaz-Fontenla F, Miranda-Bautista J, Acosta C, Barceló I, Flores V, et al. Safety and efficacy of anti-TNF α treatment in Crohn's disease patients with abdominal abscesses. *Hepatogastroenterology*. 2015;62:647-52.
150. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, Connor JT, Brzezinski A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:445-9.
151. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-8.
152. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, Allez M, Treton X, De Vos M, et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1443-49.
153. Taxonera C, Barreiro-de-Acosta M, Bastida G, Martinez-Gonzalez J, Merino O, García-Sánchez V, et al. Outcomes of medical and surgical therapy for entero-urinary fistulas in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:657-62.

APÉNDICE: PUBLICACIONES

Apéndice

Publicación 1. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies

Apéndice

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect



Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: Changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies



Nadia Moreno*, Tomás Ripollés, José María Paredes, Inmaculada Ortiz, María Jesús Martínez, Antonio López, Fructuoso Delgado, Eduardo Moreno-Osset

Servicios de Medicina Digestiva y Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, Universidad de Valencia, Spain

Received 30 September 2013; received in revised form 15 January 2014; accepted 11 February 2014

KEYWORDS

Crohn's disease;
Mucosal healing;
Abdominal ultrasound

Abstract

Objective: The objective of this study was to analyze the accuracy of abdominal ultrasonography (AUS) in the assessment of mucosal healing in patients with Crohn's disease (CD) receiving immunomodulators and/or biological treatment, with ileocolonoscopy as the reference standard.

Materials and Methods: Thirty patients were included in a prospective longitudinal study. All patients underwent ileocolonoscopy and AUS before and after a minimum of one year of treatment. The Crohn's Disease Endoscopic Inflammatory Index of Severity (CDEIS) was used for endoscopic assessment whereas AUS was analyzed by means of bowel wall thickness, color Doppler grade and percentage of increase of parietal enhancement after contrast injection.

Results: In the segmental analysis, endoscopic healing was found in 71.2% of the segments and AUS findings were normalized in 62.8%, with a significant correlation between the two techniques ($\kappa = 0.76$, $p < 0.001$). In the overall assessment performed after treatment, 18 (60%) patients exhibited endoscopic remission (CDEIS < 6 points); of these patients, 15 (83.3%) had normalized sonographic

Abbreviations: AUS, abdominal ultrasonography; CDEIS, Crohn's Disease Endoscopic Inflammatory Index of Severity; CD, Crohn's disease; CEUS, contrast-enhanced ultrasonography; CI, confidence interval; CRP, serum C-reactive protein; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; NPV, negative predictive value; OR, odds ratio; PPV, positive predictive value; SE, sensitivity; SP, specificity; SPSS, Statistical Package for Social Sciences.

* Corresponding author at: C/Marqués de Zenete 11, 1, 46007 Valencia, Spain. Tel.: +34 630053636.

E-mail addresses: nadiapa88@hotmail.com (N. Moreno), ripolles_tom@gva.es (T. Ripollés), paredes_jos@gva.es (J.M. Paredes), ortiz_inmpol@gva.es (I. Ortiz), chusjmartinez@gmail.com (M.J. Martínez), lopez_antser@gva.es (A. López), frudeldgado@gmail.com (F. Delgado), moreno_edu@gva.es (E. Moreno-Osset).

findings, with a good correlation between endoscopic remission and sonographic normalization ($\kappa = 0.73$, $p < 0.001$). Of the three variables assessed by AUS, parietal thickness was the best variable to predict mucosal healing in both analyses, segmental and global.

Conclusion: Abdominal ultrasonography is a useful and reliable technique for the assessment of the endoscopic response to treatment with immunomodulators and/or biological drugs in Crohn's disease. AUS is a highly accurate technique for evaluating the healing of the intestinal mucosa. © 2014 European Crohn's and Colitis Organisation. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The introduction of immunomodulators and biological drugs on the Crohn's disease (CD) treatment scene has signified an important change in terms of the disease's treatment objectives. Simple clinical improvement, which for many years was considered the primary therapeutic goal, has given way to more ambitious objectives, most notably the induction of the disappearance of intestinal mucosal lesions. This mucosal healing, usually defined as the resolution of intestinal ulcerations,¹ needs to be assessed by ileocolonoscopy.^{2,3}

Mucosal healing has a significant clinical relevance, since current evidence suggests that patients in whom this is achieved exhibit less inflammatory activity, decreased need for corticosteroids, as well as fewer hospitalizations and surgeries.^{1,4,5}

In clinical practice, this therapeutic target has a serious drawback linked to the need for endoscopic examination to assess mucosal healing, given that it is an invasive examination that requires uncomfortable preparation and is not without its risks, which are more common in patients with inflammatory bowel disease.^{6,7} Moreover, colonoscopy is technically more challenging in subjects who have undergone abdominal surgeries, an eventuality which is often present in the CD patient population as a result of the natural course of the disease.^{8,9}

Cross-sectional imaging techniques have been used successfully in the assessment of multiple aspects of CD; moreover, compared to endoscopy, these techniques have the advantage of not being invasive.¹⁰ Although computed tomography (CT) is widely used in the imaging work-up for Crohn's disease, it carries a high radiation burden, so it cannot be used repeatedly. It is preferable to use a non-ionizing modality such as magnetic resonance (MR) imaging or abdominal ultrasonography (AUS) for follow-up evaluations. Magnetic resonance imaging (MRI) has the disadvantages of requiring specific preparation for the proper study of the small intestine and colon, as well as having a high cost and limited availability.

Abdominal ultrasound (AUS), both B-mode and contrast-enhanced US, is a technique which has already proven its usefulness in the diagnosis of CD¹¹ having the advantages over the other cross-sectional imaging techniques of not using radiation, being easily accessible and having a lower cost.^{10–12} The AUS has also proven effective in assessing endoscopic lesions associated with CD and their severity.^{13–17} However, its usefulness in the assessment of post-therapeutic endoscopic changes in CD has only been evaluated in a previous study.¹⁸

The objective of this study was to analyze the accuracy of the AUS, including contrast-enhanced US (CEUS), in the assessment of mucosal healing in patients with CD receiving immunomodulators and/or biological treatment, using ileocolonoscopy as the reference standard.

2. Materials and methods

2.1. Patients and study design

The study was conducted among patients with CD (in all patients, the diagnosis of CD was based on the Lennard-Jones criteria¹⁹) treated in the Department of Gastrointestinal Medicine of our hospital between March 2008 and December 2011. Since January 2008, information has been prospectively collected (at baseline and during follow-up) from patients with CD who had begun treatment with immunomodulators and/or biological drugs. Patients were included consecutively as long as they met the inclusion criteria, both recently diagnosed patients and patients with known Crohn's disease. We evaluated epidemiological characteristics, CD phenotype, CD Activity Index (CDAI), laboratory values, including serum C-reactive protein (CRP) levels determined by immunonephelometry (Dade Behring, Marburg, Germany; normal value ≤ 10 mg/L), results of baseline and follow-up endoscopies and of the imaging techniques. Routine clinical practice checks were performed during clinical visits scheduled every 3 months.

Patients were only included in the study if they met the following criteria: being older than 17 years of age, indication to begin immunomodulators and/or biological treatment,²⁰ and maintenance of treatment response for at least one year without receiving any other treatment during that time. Patients who declined to participate in the study and pregnant women were excluded from the study.

As is common practice in our Department, all patients underwent an ileocolonoscopy two weeks prior to the start of immunomodulators or biological therapy and AUS two weeks before treatment initiation. Both exploratory procedures were repeated after a minimum of one year from the start of treatment. In all cases, ileocolonoscopy and AUS were performed at a maximum interval of 7 days.

The approval of our center's Ethics Committee was obtained in order to conduct of the study. Prior to their inclusion in the study, patients were informed of its nature and gave their written consent.

2.2. Endoscopic protocol

All ileocolonoscopies were performed under sedation controlled by an anesthesiologist after the use of a polyethylene glycol electrolyte solution. The colonoscope used was a Pentax EC-380 LKP 4.2. All colonoscopies were performed by only one endoscopist who was unaware of the AUS findings.

The endoscopic findings were evaluated by calculating the Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS).²¹ The CDEIS evaluates the severity of endoscopic lesions in CD, obtaining a score based on the division of the bowel explored by ileocolonoscopy into segments (rectum, sigmoid and left colon, transverse colon, right colon and ileum) and the presence of four findings in each segment (deep ulcers, superficial ulcers, surface of the segment affected by disease, surface of the segment affected by ulcers) and stenosis (ulcerated or non-ulcerated). The CDEIS score covers a range of values between 0 and 44 points, where a higher score indicates a greater severity of disease activity.

The findings of the ileocolonoscopies were assessed both separately for each of the six intestinal segments explored (rectum, sigmoid colon, descending colon, transverse colon, ascending colon–cecum and ileum) and globally, for the whole of the bowel explored. In the second endoscopy performed after at least one year of treatment, mucosal healing was considered to have occurred when ulcers had disappeared in the different intestinal segments explored. In the overall assessment, the treatment was considered to have induced endoscopic remission from the disease when the CDEIS score was less than 6 points.²²

2.3. Ultrasonographic protocol

US examinations were performed by using a US unit (Aplio 80; Toshiba, Tokyo, Japan), initially employing a 3–6 MHz convex-array transducer and then a 6–10 MHz probe for a detailed examination.

Each patient underwent AUS specifically for the intestine, beginning with an initial gray-scale. Bowel wall vascularity determined by color Doppler US with a special preset optimized for slow flow detection was then evaluated. The intensity of the color Doppler flow was subjectively graded as absent (grade 0), barely-visible vascularity (grade 1), moderate vascularity (grade 2) and marked vascularity (grade 3).²³

CEUS was performed with a 3–4 MHz convex probe in wideband harmonic contrast mode (pulse inversion – Toshiba Aplio) at low MI (MI < 0.10). The second generation echosignal enhancer SonoVue® (Bracco, Milan, Italy) was injected as a bolus in units of 1.2 mL, followed immediately by injection of 10 mL of normal saline solution (0.9% NaCl). To assess the vascularization of the involved bowel loop, the contrast uptake was measured over a period of 40 s by means of quantitative analysis of the brightness in regions of interest (ROIs) located in the intestinal wall using the software installed in the Aplio 80 system. Quantitative analysis of the enhancement after contrast agent injection was calculated by the percentage of increase in wall brightness by using the following formula: [(brightness post-contrast – brightness pre-contrast) × 100] / brightness pre-contrast, and this was used for data analysis.¹³

Patients were examined following an overnight fasting period, with no special bowel preparation. A radiologist with 15 years of experience in ultrasonography of intestinal bowel diseases (experience exceeding >3000 examinations of the bowel) and 5 years of experience in CEUS performed all the examinations. The radiologist was unaware of the patient's endoscopic findings.

The ultrasound examination assessed: 1) Thickness of the wall of the affected segment; 2) Vascularization of the wall by

color Doppler US, and 3) Percentage of increase of enhancement in wall brightness after contrast agent injection. Abnormal parietal thickness was >3 mm (positive AUS was defined as the presence of concentric and regular increased BWT >3 mm).¹²

In the second scan, ultrasound remission was considered to have occurred when intestinal wall thickness was ≤3 mm, color Doppler flow in the intestinal wall was 0 or 1, and the percentage of parietal enhancement increase was less than 46%.^{13,24}

2.4. Statistical analysis

Basic descriptive statistics were used (absolute frequency, percentages, median and range). The correlation between the ultrasound and endoscopic variables used to estimate intestinal wall involvement before and after treatment was analyzed using the Kappa (κ) index. The ability of ultrasonography to assess endoscopic mucosal healing was determined by calculating sensitivity (SE), specificity (SP), positive and negative predictive values (PPV and NPV), accuracy and odds ratio (OR); the 95% confidence interval (95% CI) was calculated for every single value. We also calculated the areas under the ROC curves and their respective 95% CI.

The differences between the number of affected segments, the segments with ulcers and the Doppler flow before and after treatment were analyzed using the Wilcoxon test. The assessment of treatment-induced changes using the CDEIS, intestinal wall thickness and parietal contrast enhancement was analyzed by means of the McNemar test.

The determination of the best predictor variables of endoscopic mucosal healing was achieved using a univariate binary logistic regression analysis, followed by a forward and stepwise multivariate binary logistic regression analysis.

We used the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 15.0.1 to describe and analyze the data, considering $p < 0.05$ as significant values.

3. Results

During the study period, thirty patients whose clinical and demographic characteristics are shown in Table 1 met the requisites. Across the 30 patients included in the study, a total of 178 bowel segments were available for ileocolonoscopy and ultrasonographic assessments, as two patients had previously undergone surgical resection of the ileum, cecum and ascending colon as a result of their illness.

Endoscopic and ultrasonographic post-treatment studies were performed after a median duration of 14 months (range: 13–25 months) counting from the time of administration of the first doses of the immunomodulators and/or biological drugs. At the time these studies were performed, 25 (83.3%) patients were in clinical remission (CDAI < 150 points) while the remaining 5 (16.7%) patients exhibited clinical improvement evidenced by a decrease in the CDAI score of more than 100 points. Moreover, the median serum CRP concentration after the treatment period was 1 mg/L (range: 1–50 mg/L); in all patients who achieved clinical remission, CRP values were below 10 mg/L, while among those who exhibited clinical improvement, CRP was greater than 10 mg/L in only one patient.

Table 1 Clinical and demographic characteristics of the 30 patients with Crohn's disease included in the study.

Variables	N (%)
Sex	
Men	14 (46.7)
Disease location	
Ileum	7 (23.3)
Colon	6 (20.0)
Ileum and colon	17 (56.7)
Behavior of the disease	
Inflammatory	24 (80.0)
Fistulising	6 (20.0)
Age at diagnosis	
<16 years old	1 (3.3)
17–40 years old	20 (66.7)
>40 years old	9 (30.0)
Perianal disease	2 (6.7)
Previous surgery	16 (53.3)
Treatment	
Azathioprine	7 (23.3)
Infliximab	4 (13.3)
Adalimumab	10 (33.3)
Mercaptopurine and Infliximab	1 (3.3)
Azathioprine and Adalimumab	5 (16.7)
Azathioprine and Infliximab	3 (10.0)
CDAI score before treatment [median and range]	300 (241–360)
Serum CRP concentration (mg/L) before treatment [median and range]	12.5 (7.3–53.3)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CRP: C-reactive protein.

3.1. Endoscopic findings

The ileocolonoscopies performed before and after treatment in the 30 patients included in the study were carried out without complications in all cases. The initial ileocolonoscopies were completed (colon and ileum exploration) in 18 (60%) patients; in the 12 (40%) remaining patients, endoscopic examinations failed to be completed either due to the presence of stenosis that precluded the passage of the colonoscope (colonic stenosis in 3 [10%] patients and narrowing of the ileocolonic anastomosis in 5 [16.7%] patients) or the presence of severe lesions which made it necessary to suspend the examination (4 [13.3%] patients). The number of complete endoscopies increased to 23 (76.7%) patients in the post-treatment phase; of the 7 (23.3%) patients in whom the ileocolonoscopy could not be completed at this stage, persistent stenosis was the reason preventing the examination from being completed in 5

(16.6%) patients, the appearance of a new stenosis not present during the pre-treatment ileocolonoscopy was the reason in 1, and in another the ileocolonoscopy could not be completed for technical reasons.

Endoscopic findings before and after treatment are shown in Table 2. All patients had at least one segment with ulcers. Prior to treatment, 100% of the patients had a CDEIS score greater than 6 points. In the post-treatment ileocolonoscopy, 18 (60%) patients showed endoscopic remission (CDEIS < 6 points) (Fig. 1).

3.2. Ultrasound findings

Ultrasonography was technically possible in all patients, both before treatment and during post-therapeutic follow-up, making it possible to evaluate all the 178 intestinal segments available for examination. Contrast agent was administered in 22 patients in the pre- and post-treatment examination.

Sonographic findings before and after treatment are shown in Table 3. All patients presented at least one abnormal segment on the initial AUS. All ultrasound variables evaluated (mural thickness, color Doppler grade, percentage of increase of parietal enhancement) showed statistically significant improvement after treatment (Fig. 2).

4. Analysis of the abdominal ultrasonography to predict endoscopic changes

The AUS showed abnormalities only in 62 out of the 77 intestinal segments involved in the ileocolonoscopy, with 15 false-negative segments (6 in the rectum, 2 in the sigmoid colon, 2 in the descending colon, 4 in the transverse colon and 1 in the ascending colon–cecum; 7 of these segments exhibited superficial ulcers and the rest erythema). Furthermore, AUS revealed abnormalities in 13 segments which could not be assessed by ileocolonoscopy. The sensitivity and specificity of the AUS in detecting CD involvement before treatment were 80.5% and 100%, respectively.

4.1. Segmental assessment

The comparative analysis by segments between endoscopy and sonography before the start of treatment showed a good correlation, especially in the more proximal intestinal segments, with κ index scores of 0.47, 0.85, 0.82, 0.80, 0.9 and 1.0 for the rectum, sigmoid colon, descending colon, transverse colon, ascending colon–cecum and ileum, respectively.

Fifty-nine segments with ulcers were evaluated with both techniques. Healing of endoscopic lesions was observed in 42 of these segments, 37 of which also exhibited normalized

Table 2 Endoscopic changes induced by treatment with immunomodulators and/or biological drugs in 30 patients with Crohn's disease.

	Pre-treatment	Post-treatment	p
No. of segments explored [n (%)]	157 (88.2)	168 (93.3)	
Segments affected [n (%)]	77 (49.0)	43 (25.6)	<.001 ^{McN}
Segments with ulcers [n (%)]	67 (87.0)	18 (41.9)	<.001 ^{McN}
CDEIS score [median (range)]	15.9 (7–25)	6.8 (0–25)	<.001 ^W

Mc: McNemar test; W: Wilcoxon test.

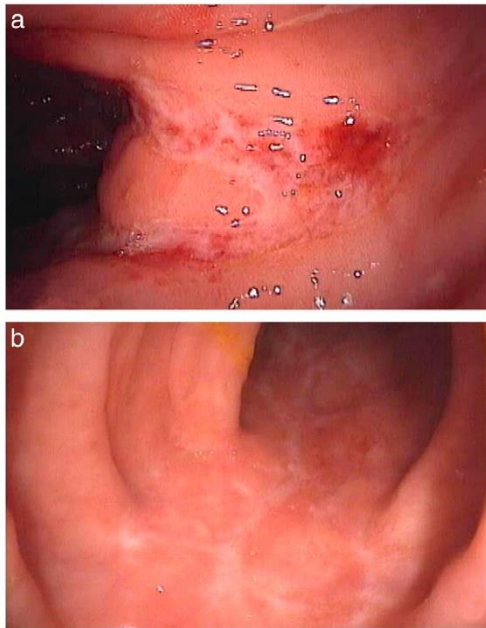


Figure 1 Endoscopic picture at baseline (a) and one year after biological treatment (b).

sonographic findings, showing a good correlation between both techniques (κ index: 0.76; $p < 0.001$). The SE, SP, PPV, NPV and OR values of the AUS for predicting endoscopic mucosal healing are shown in Table 4. The AUS had an area under the ROC curve of 0.88 (Fig. 3) and an accuracy of 89.8% (95% CI: 79.5–95.3) in predicting the presence of mucosal healing on endoscopy. The sonographic variable with the best correlation with endoscopy in the assessment of mucosal healing was the color Doppler grade of the intestinal wall ($\kappa = 0.82$, $p < 0.001$); intestinal wall thickness and parietal contrast enhancement showed a correlation with endoscopic mucosal healing of 0.76 ($p < 0.001$) and 0.67 ($p < 0.001$), respectively.

To determine the variable with the greatest ability to predict mucosal healing on colonoscopy, we performed a binary logistic regression analysis with healing as the dependent

variable (for colonoscopy No vs. Yes). A good level of correlation and a statistically significant level of prediction were obtained with all variables evaluated. We therefore performed a forward and stepwise multivariate binary logistic regression analysis which found intestinal wall thickness < 3 mm to be the variable which best helped predict endoscopic healing (92.5%).

4.2. Overall assessment

The usefulness of the AUS in the overall assessment of intestinal involvement was performed by calculating the CDEIS score. Of the 18 (60%) patients showing endoscopic remission (CDEIS < 6 points), 15 (83.3%) patients exhibited normalized sonographic findings. The correlation between endoscopic remission and a normal ultrasound was good ($\kappa = 0.73$, $p < 0.001$). The SE, SP, PPV, NPV and OR values of the abdominal US for predicting endoscopic remission are shown in Table 5. The AUS had an area under the ROC curve of 0.87 (Fig. 4) and an accuracy of 86.4% (95% CI: 75.5–93.0) in predicting endoscopic remission.

The ultrasound variable which showed the best correlation with endoscopy for predicting endoscopic remission was intestinal wall thickness < 3 mm ($\kappa = 0.86$, $p < 0.001$); intestinal wall color Doppler and parietal contrast enhancement showed a correlation with endoscopic remission of 0.85 ($p < 0.001$) and 0.76 ($p < 0.001$), respectively.

We once again performed a binary logistic regression analysis to see which variable was the best predictor of healing; the OR values for each estimator were not calculated, as these yielded unstable models due to strong collinearity. A newly performed forward and stepwise multivariate binary logistic regression analysis found that the variable with the best prognostic value was intestinal wall thickness < 3 mm (95.5%).

4.3. Correlation between mucosal healing, clinical status and the serum concentration of C-reactive protein

The correlation between mucosal healing (endoscopic remission) and clinical remission (CDAI < 150 points) was poor ($\kappa = 0.28$); 7 (23.3%) patients in clinical remission exhibited no mucosal healing. The correlation with serum CRP values was also weak ($\kappa = 0.1$); 11 (36.6%) patients with serum CRP values within the normal range (< 10 mg/L) exhibited no mucosal healing.

Table 3 Ultrasound changes induced by treatment with immunomodulators and/or biological drugs in 30 patients with Crohn's disease.

	Pre-treatment	Post-treatment	p
No. of segments assessed [n (%)]	178 (100)	178 (100)	
No. of segments affected [n (%)]	75 (42.1)	29 (16.3)	$< 0.001^{McN}$
Intestinal wall thickness [mm; median (range)]	5 (4–9)	2 (1–8)	$< 0.001^W$
Patients with color Doppler flow grade 2–3 [n (%)]	27 (76.7)	6 (20.0)	$< 0.001^{McN}$
Percentage of increase of intestinal wall enhancement [%; median (range)] (n = 22)	65 (29.0–100)	44 (0.0–100)	$< 0.001^W$
Complications			
Fistulas [n (%)]	4 (13.3)	0	

W: Wilcoxon test; McN: McNemar test.

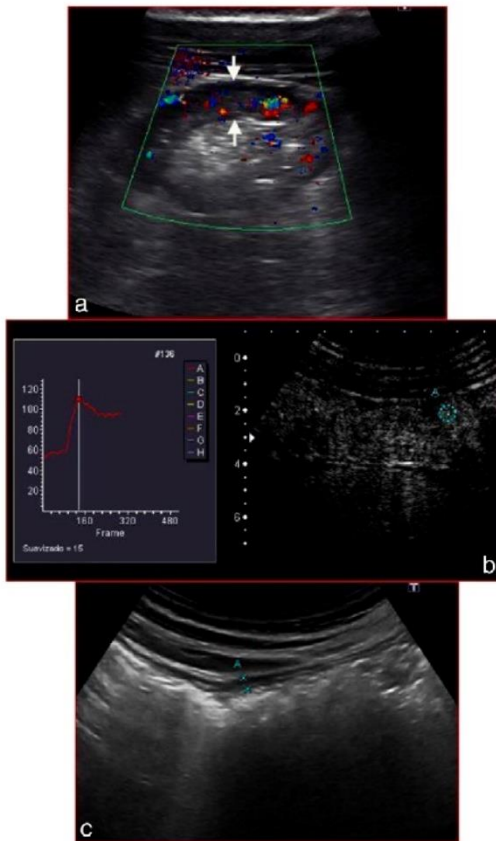


Figure 2 (a) Pre-treatment transverse US scan of the ascending colon shows marked color Doppler flow in the thickened wall (between arrows). (b) Post-contrast agent longitudinal image before treatment with the anti-TNF drug shows marked enhancement of the walls. An 82% percentage of enhancement increase in wall brightness was measured in the brightness-time curve (ROI in bowel wall). (c) Longitudinal US section of the ascending colon of the same patient depicts normal wall (<3 mm) (A) after 1 year of the treatment with anti-TNF.

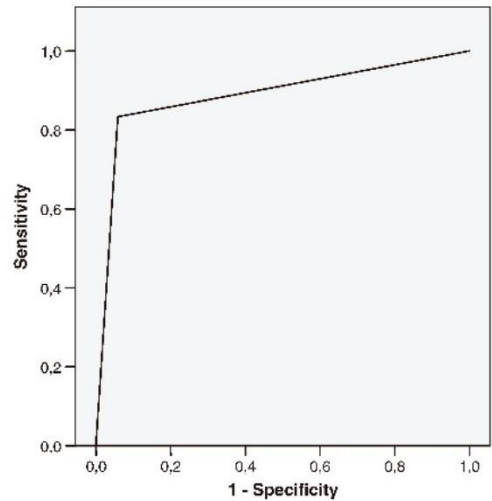


Figure 3 ROC curve for performance of abdominal ultrasound analyzed segment-by-segment for the diagnosis of endoscopic mucosal healing induced by immunomodulators and/or biological drugs in 30 patients with Crohn's disease. Mean area under the curve was 0.88.

5. Discussion

The benefits of achieving mucosal healing in CD have been assessed in several studies.^{1,4,5} It is now established that both immunomodulators and biological drugs share the ability to achieve this therapeutic goal in patients with CD.^{1,25} In clinical practice, it is important to know how long after starting the treatment $\leftarrow\rightarrow$ was mucosal healing achieved, as this has important implications for disease prognosis and the therapeutic strategy to be followed. However, the precise time that patients should be evaluated to assess mucosal healing is not clearly established yet,²⁵ which is a serious drawback given that ileocolonoscopy, the diagnostic technique of choice, cannot be performed repeatedly in the same patient due to its invasive nature and the risks involved, especially in patients with inflammatory bowel disease.^{6,7}

Table 4 Results by intestinal segments for the ultrasound variables used to evaluate endoscopic mucosal healing induced by immunomodulators and/or biological drugs in 30 patients with Crohn's disease. Values are % (confidence interval of 95%).

Variables	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Odds ratio
Intestinal wall thickness <3 mm	88.1 (75.0–94.8)	94.1 (73.0–99.0)	97.4 (86.5–99.5)	76.2 (54.9–89.4)	118.4 (12.8–1096.4)
Color Doppler flow grade 0 or 1	97.6 (87.7–99.6)	82.4 (59.0–93.8)	93.2 (81.8–97.7)	93.3 (70.2–98.8)	191.33 (18.4–1992.5)
Percentage of increase of enhancement <46%	85.2 (67.5–94.1)	84.6 (57.8–95.7)	92.0 (75.0–97.8)	73.3 (48.0–89.1)	31.63 (5.1–199.7)
Thickness <3 mm + color Doppler flow grade 0–1 + enhancement <46%	83.0 (69.4–91.7)	94.1 (73.0–99.0)	97.2 (85.8–99.5)	69.6 (49.1–84.4)	80–0 (9.0–705.7)

Table 5 Results of the different ultrasound variables to assess endoscopic remission (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity <6 points) induced by immunomodulators and/or biological drugs in 30 patients with Crohn's disease. Values are % (confidence interval of 95%).

Variables	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Odds ratio
Intestinal wall thickness <3 mm	86.8 (65.5–95.8)	96.2 (71.7–99.6)	97.1 (77.1–99.7)	83.3 (58.4–94.7)	165 (7.3–3752)
Color Doppler flow grade 0 or 1	97.4 (79.1–99.7)	80.8 (53.7–93.8)	88.1 (68.2–96.2)	95.5 (97.9–99.5)	155.4 (6.8–3552.6)
Percentage of increase of enhancement <46%	68.2 (39.3–87.6)	96.2 (71.7–99.6)	93.8 (59.8–99.3)	78.1 (53.7–91.7)	53.6 (2.4–1187.3)
Thickness < 3 mm + color Doppler flow grade 0–1 + enhancement <46%	83.3 (60.8–94.2)	91.7 (64.6–98.5)	93.8 (71.7–98.9)	78.6 (52.4–92.4)	55 (5.02–602.2)

In our study, we analyzed whether the endoscopic changes produced by treatment with immunomodulators or biological drugs could be predicted using sonographic evaluation. The AUS allowed a highly accurate assessment (89.8% in the segmental analysis and 84.6 in the analysis by patient) of mucosal healing induced by treatment with immunomodulators and/or biological drugs. Based on our results normalization of ultrasound findings could be considered as a strong predictor of mucosal healing detected at endoscopy, so this could reduce the need for follow-up endoscopy. Thus, our results show that AUS, a non-invasive technique, is effective for the monitoring of treatment-induced intestinal morphological changes in CD, which has two important implications for routine clinical practice. First, abdominal US findings can be helpful in deciding when ileocolonoscopy should be ordered to confirm mucosal healing. Second, the AUS can be used to explore all intestinal segments,

including those not reachable with ileocolonoscopy; in fact, in our study, AUS was able to explore 100% of the intestinal segments, while only 88% could be assessed by means of the initial ileocolonoscopy.

Our results agree with a sonographic study published recently.¹⁸ The study of Castiglione et al. included 133 patients (66 patients with CD treated with biologics and 67 patients receiving thiopurines) and evaluated transmural healing by sonography. Similar to our study good agreement was found between transmural healing and mucosal healing ($k = 0.63$); all but 2 cases of transmural healing were associated with mucosal healing. However, in this study sonographers only evaluated thickness of the intestinal wall, whereas in our study were also evaluated the color Doppler grade and the enhancement of the bowel wall. On the other hand, although mucosal healing was defined similar to our study as the absence of ulceration in any segment in Castiglione's study, results were evaluated per patient, whereas in our study mucosal healing was evaluated segment-by-segment. Finally, Castiglione's article emphasizes the difference in the percentage of mucosal healing between different treatments, however our article highlights the correlation between endoscopic mucosal healing and transmural ultrasonographic healing.

In our study, the ultrasound variable which best detected mucosal healing by segments was color Doppler flow (highest sensitivity, 97.6%), and the variable that best detected the absence of healing was intestinal wall thickness (greatest specificity, 94.1%; only one patient with a thickness <3 mm did not exhibit mucosal healing). Overall, the US variable which proved to be the best for predicting mucosal healing was the presence of an intestinal wall thickness of less than 3 mm, correlating well with mucosal healing both in the segmental analysis and the overall analysis based on the CDEIS score. In the multivariate analysis, wall thickness also proved superior to the other US variables evaluated (color Doppler grade flow and parietal enhancement after contrast administration). On the basis of our results, endoscopic treatment response can be securely assessed with B-mode ultrasound without contrast agent administration or the use of special software for interpretation. This entails a simplification of the use of ultrasonography in the clinical practice, since the assessment of wall thickness is technically easier and faster than the evaluation of other US parameters. Moreover, in our experience it is not possible, even with the newer machine, to evaluate the enhancement if the bowel wall is not clearly identified or if it is too thin (<3 mm). Moreover, motion artifacts produced by

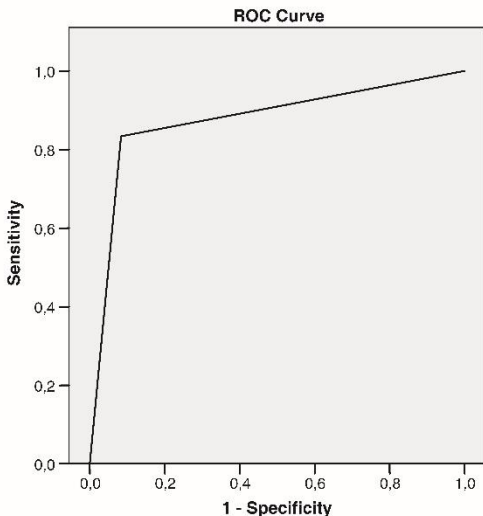


Figure 4 ROC curve for performance of the abdominal ultrasound for the diagnosis of endoscopic remission (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity <6 points) induced by immunomodulators and/or biological drugs in 30 patients with Crohn's disease. Mean area under the curve was 0.87.

peristalsis or intestinal contents complicate the evaluation of color Doppler grade.

According to the criteria used in previous articles, in this study the endoscopic disappearance of ulcers was considered mucosal healing and treatment-induced histological changes were not assessed.^{22,26} Some authors suggest that the absence of histological activity is required to establish the existence of deep remission of CD, as opposed to only macroscopic healing of the mucosa.²⁵ A recent study showed a good correlation between CEUS and the histological parameters of CD,²⁷ while another study appears to suggest that the AUS is correlated with the histological changes produced after treatment.²⁴ The ability of the AUS to assess histological changes remains to be analyzed and should be the focus of future studies. Enhancement of the intestinal wall yielded several false positives (patients with mucosal healing and parietal enhancement greater than 46%). This could be related to the persistence of microscopic activity and microvascularization in areas that are macroscopically normal. Transmural healing or persistent inflammation should be evaluated in studies assessing the histological response of CD in surgical specimens, by analyzing the results of the different ultrasound variables. This limitation can be applied to other cross-sectional imaging techniques (CT, MRI).

In our opinion a significant advantage of AUS over endoscopy for assessment of CD is that, excluding the rectum, the sonographic exam is always complete. Theoretically, bowel loop assessed at US might not have corresponded to the region assessed at colonoscopy. Cases of false-positive or false-negative results could arise from US measurements localized in bowel segments different from bowel segments seen at colonoscopy. As indicated above, in a significant percentage of our patients, the initial ileocolonoscopy failed to explore all intestinal segments, as it has happened in other studies which compared endoscopic findings with those obtained using cross-sectional imaging techniques in CD.²⁸ In our study, pre-therapeutic ileocolonoscopies were incomplete in 40% of patients, and although this figure was lower for post-treatment endoscopies, it still reached 23% of patients. The main reason why some endoscopies could not be completed was the presence of intestinal stenosis that could not be passed by the endoscopy, which in 62.5% of cases were caused by severe disease recurrences with surgical anastomosis stenosis and the inability to explore the neoterminal ileum. Despite stenosis being observed on endoscopy, none of the patients showed symptoms of intestinal obstruction at baseline or during follow-up, nor did the ultrasound reveal signs of obstruction in any of the patients.

The mucosal healing rates achieved in our series of patients, both in the analysis by intestinal segment (70%) as in the overall analysis using the CDEIS (60%), were higher than those reported by other authors.^{25,18} In our view, this difference can be due to our selection criteria, based on the fact that repeated colonoscopy and AUS were performed focused to patients with clinical remission and long-term maintenance therapy without receiving any other treatment. It can be an important bias that can make the real percentage of mucosal healing difficult to determine.

A limitation of our study is that the criteria that have been used to define normality for two of the US parameters (color Doppler flow and parietal contrast enhancement) are not firmly established, given that they are based on the results of case series studies,^{24,13} which may have affected

the results obtained with these two variables. However, this consideration does not affect the intestinal wall thickness variable, which was the parameter that yielded the best results in our study, because a meta-analysis¹² demonstrated its value in detecting the presence of CD. Other limitations of this study include the limited sample size and the difficulty in using AUS to assess certain segments such as the rectum. Furthermore, although the use of AUS is difficult in clinical trials, it can be used in clinical practice at least by operators with experience.

To conclude, in our experience there is a high correlation between changes detected by AUS and endoscopy after treatment with immunomodulators and/or biological drugs, so that AUS could constitute as a useful technique for the assessment of intestinal mucosal healing.

References

1. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;**63**:433–42.
2. Hommes DW, Van Deventer SJH. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;**126**:1561–73.
3. Chan G, Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopic assessment of inflammatory bowel disease: colonoscopy/esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterol Clin* 2012;**41**:271–90.
4. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;**138**:463–8.
5. Frøstlie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;**133**:412–22.
6. Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG, Trikudanathan G, Shen B. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011;**5**:189–95.
7. Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, Venkatesh PGK, Remzi FH, Kiran RP, et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2012;**6**:470–5.
8. Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA, Rabeneck L. Factors associated with incomplete colonoscopy: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;**132**:2297–303.
9. Benell O, Lapidus A, Hellers G. Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:647–54.
10. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**34**:125–45.
11. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;**247**:64–79.
12. Fraquelli M, Colli A, Cassaza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;**236**:95–101.
13. Ripollés T, Martínez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology* 2009;**253**:241–8.

14. Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137:43–61.
15. Rispo A, Buccì L, Pesce G, Sabbatini F, De Palma GD, Grassia R, et al. Bowel sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:486–90.
16. Castiglione F, Buccì L, Pesce G, De Palma GD, Camera L, Cipolletta F, et al. Oral contrast-enhanced sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1240–5.
17. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Condino G, Zorzi F, Pallone F, Biancone L severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1635–42.
18. Castiglione F, Testa A, Rea M, De Palma GD, Diaferia M, Musto D, et al. Transmural healing evaluated by bowel sonography in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1928–34.
19. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;170:2–6.
20. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28–62.
21. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;30:983–9.
22. Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL, Mross M, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* 2013;62:201–8.
23. Patriquin HB, Garcier JM, Lafortune M, Yazbeck S, Russo P, Jequier S, et al. Appendicitis in children and young adults: Doppler sonographic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:629–33.
24. Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, Martínez MJ, Barrachina M, Gómez F, et al. Abdominal sonographic changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:404–10.
25. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619–35.
26. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND Trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102–11.
27. Thomson M, Rao P, Berger L, Rawat D. Graded compression and power Doppler ultrasonography versus endoscopy to assess paediatric Crohn disease activity pre- and posttreatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:404–8.
28. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1113–20.

Apéndice

Publicación 2. Clinical impact of sonographic transmural healing after anti TNF antibody treatment in patients with Crohn's disease

Apéndice

Clinical Impact of Sonographic Transmural Healing After Anti-TNF Antibody Treatment in Patients with Crohn's Disease

José María Paredes, Nadia Moreno, Patricia Latorre, Tomás Ripollés, María Jesús Martínez, José Vizquete & Eduardo Moreno-Osset

Digestive Diseases and Sciences

ISSN 0163-2116

Dig Dis Sci

DOI 10.1007/s10620-019-05567-w



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



Clinical Impact of Sonographic Transmural Healing After Anti-TNF Antibody Treatment in Patients with Crohn's Disease

José María Paredes¹ · Nadia Moreno¹ · Patricia Latorre¹ · Tomás Ripollés² · María Jesús Martínez² · José Vizuete² · Eduardo Moreno-Osset¹

Received: 15 September 2018 / Accepted: 26 February 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Aim To assess the clinical benefits of transmural healing (TH) shown on intestinal ultrasound (IUS) after treatment with tumor necrosis factor- α antibodies (anti-TNF) in patients with Crohn's disease.

Materials and Methods This prospective study included consecutively 36 patients who underwent IUS in the week prior to start anti-TNF treatment, at 12 weeks, and 1 year after starting treatment. The clinical response to treatment was assessed using the Crohn's disease activity index and C-reactive protein (CRP) values. TH was defined as the normalization of bowel wall thickness on IUS. Treated patients were considered to have a good outcome if none of the following situations presented: need to reintroduce corticosteroids or intensify maintenance therapy and/or need for surgery.

Results After the induction regimen, 29 patients (80.6%) achieved clinical remission, and serum CRP values returned to normal in 20 patients (55.6%). In the IUS at 12 weeks, treatment induced a statistically significant reduction in the wall thickness ($p < 0.001$) and color Doppler grade ($p < 0.001$), as well as resolution of complications in 66.7% of patients ($p < 0.03$). IUS after 1 year of biological therapy showed TH in 14/33 patients (42.4%). During the follow-up (median 48.5 months), 23 of the 33 (69.7%) patients in remission or response after induction therapy presented a good outcome. Sonographic TH was significantly related with better outcomes, with only 1/14 patients having a poor outcome compared to 9/19 without TH (OR 11.7, 95% CI 1.2–108.2 $p = 0.01$, Chi-squared test).

Conclusion Patients who achieve TH on IUS with biological treatment have better clinical outcomes.

Keywords Crohn's disease · Abdominal ultrasound · Transmural healing · Biological therapy

Introduction

Biological drugs (antitumor necrosis factor- α monoclonal antibodies—anti-TNF) have recently been shown to be effective in the treatment of Crohn's disease (CD) [1], resulting in improved clinical outcomes (steroid-free clinical remission), a lower rate of hospital admissions and surgery, improved quality of life, and increased work productivity, mainly among patients who achieve mucosal healing [1–11].

Although these treatments are effective, there is an annual risk of loss of response, which in the case of infliximab is approximately 13% per patient year [12]. The cost of biologics is high, and furthermore, they are not free of side effects (some of them serious). Accordingly, this means that strict monitoring of the inflammatory activity is necessary in order to make therapeutic decisions, such as the need to start treatment, modify the dose, or switch or discontinue the drug. However, so far, there is no general consensus on the optimal strategy for monitoring these therapeutic outcomes [13]. Mucosal healing seems to be an objective predictor of the benefits of long-term biological therapy [10], but its detection is problematic since it requires an ileocolonoscopy [14], which is not without risks [15, 16]; additionally, the disease is located beyond the reach of conventional endoscopes in a significant number of patients.

CD is a transmural disease, with intestinal complications such as fistulas, abscesses, and stenosis that needs imaging

✉ José María Paredes
paredes_jos@gva.es

¹ Department of Digestive Medicine, Hospital Universitario Dr. Peset, University of Valencia, Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain

² Department of Diagnostic Radiology, Hospital Universitario Dr. Peset, Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain

evaluation to detect them and monitor the response to different treatments. Intestinal ultrasound (IUS) is a noninvasive, ionizing radiation-free, accessible, and low-cost technique that is ideal for comprehensive monitoring of patients with CD [17–19]. Nevertheless, to date, few studies have assessed the response to treatment using IUS [20–24], although two recent publications described its usefulness for assessing treatment-induced changes in endoscopic lesions in CD [23, 24]. The term sonographic transmural healing (TH) has been defined as normalization of the bowel wall thickness (<3 mm) after treatment [23]. However, the clinical benefits in patients who achieve TH have not yet been studied.

The aim of our study was to assess the clinical benefits of TH shown on IUS after treatment with anti-TNF in patients with CD.

Materials and Methods

Patients

We conducted a prospective study that consecutively included patients with CD treated at our hospital between January 2010 and December 2012, who met the following requirements/criteria: diagnosis of CD based on the Lenard-Jones criteria [25], over 17 years old, and indication to begin with biological treatment [26].

Patients who declined to participate in the study, pregnant women, and those with severe comorbidity, documented infection, fecal culture positive for pathogens, and positive tuberculin tests or radiological signs consistent with tuberculosis were excluded.

Demographic, clinical, and biological data were collected at the start of treatment, including the extension and behavior of the disease, Crohn's disease activity index (CDAI), serum C-reactive protein (CRP) levels (normal serum values < 10 mg/L), patients' medical treatment, and surgical history. The response to treatment was determined at the subsequent check-ups, based on routine clinical practice (CDAI and CRP).

Anti-TNF Treatment and Assessment of Response

Anti-TNF treatment was carried out with infliximab or adalimumab, starting with an induction regimen. In the case of infliximab, the induction consisted of administering three 5 mg/kg intravenous doses at weeks 0, 2, and 6; with adalimumab, the induction doses were 160 mg, 80 mg, and 40 mg subcutaneously at weeks 0, 2, and 4, respectively.

The response to treatment was assessed clinically and biologically, calculating the CDAI and determining the serum CRP concentration; both were assessed before and after treatment (12 weeks and at the following visits carried

out according to each patient's condition). After induction, all patients with response or remission were kept on maintenance treatment (infliximab 5 mg/kg every 8 weeks or adalimumab 40 mg every 2 weeks). Patients with no clinical response after the induction regimen were excluded from the final analysis.

The clinical response to induction treatment was classified into three categories: (a) no response when the CDAI increased or did not change, (b) partial response when the CDAI fell more than 100 points (without falling below 150 points), without corticosteroid treatment, and (c) remission when the CDAI fell below 150 points without corticosteroid treatment.

During the maintenance treatment period, patients were considered to have a good outcome when they did not present any of the following scenarios during follow-up: received corticosteroid treatment, treatment intensification (addition of an immunomodulator, dose increase or decreased time interval between anti-TNF doses), or required surgical treatment. The outcome was considered poor when any of the aforementioned situations happened.

Abdominal Ultrasound Protocol

The IUS was performed using an ultrasound unit (Aplio 80; Toshiba, Tokyo, Japan), initially with a 3–6-MHz transducer and then with a 6–10-MHz probe for a detailed evaluation. Patients had fasted overnight, and no bowel preparation was used [27].

The tests were conducted by two radiologists with at least 10 years of experience in IUS. The radiologist was unaware of the clinical findings of patient response.

A minimum of three examinations were performed: one in the week prior to starting anti-TNF treatment, the second 12 weeks after its initiation, and the third 1 year after starting treatment.

The following were assessed in the ultrasound examinations: (1) wall thickness of the affected segment: a wall thickness > 3 mm was considered abnormal [19]; (2) vascularization of the wall using color Doppler, with classification into the following grades: grade 0 (absent vascularization), grade 1 (barely visible vascularization), grade 2 (moderately visible vascularization), and grade 3 (markedly visible vascularization) [28]; and (3) presence of complications (stenosis or fistulas) [17].

Overall, changes in the IUS were classified as:

1. Transmural healing: thickness \leq 3 mm, and color Doppler grade 0 or 1 [23].
2. Sonographic improvement: decrease in bowel wall thickness > 2 mm, and one-grade decrease in color Doppler grade.

3. No change or worsening: when the baseline findings did not change or even worsened after treatment.

Statistical Analysis

We used basic descriptive statistics, which included the mean and standard deviation for continuous variables and absolute frequency and percentages for discrete variables.

Differences between the CDAI, CRP, bowel wall thickness, and color Doppler grade before and after treatment were analyzed using the Wilcoxon test. The McNemar test was used to assess the color Doppler grade and the presence of complications.

To assess the relationship between good patient outcome and normality of the IUS, we used the Chi-squared test and the Odds Ratio (OR) with their corresponding 95% confidence interval (95% CI).

The *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) was used to describe and analyze the data, considering *p* values < 0.05 as significant.

Results

Baseline

Clinical and Biological Findings

During the study period (between January 2010 and December 2012), 36 patients met the inclusion criteria; clinical and demographic characteristics are shown in Table 1. Prior to starting treatment, all patients presented a CDAI above 150, except for 4 cases, 2 of them on treatment with a corticosteroid tapering regimen (corticosteroid dependence not controlled with immunosuppressants). The CRP was greater than 10 mg/L in 22/36 patients (61.1%).

Ultrasound Findings

IUS was technically possible in all 36 patients, both at baseline and in the final assessment. In the initial ultrasound, all patients presented a bowel wall thickness > 3 mm, 28 (77.8%) had moderate marked (grade 2 or 3) color Doppler flow, and complications were detected in 9 patients (25%); 7 fistulas and 2 stenoses.

Assessment of Treatment Response

Clinical and Biological Response After Treatment

After the induction treatment, 33 patients were in remission or response: 29 patients (87.9%) were in clinical remission (4 with baseline CDAI < 150 points continued to have

Table 1 Clinical and demographic characteristics of the 36 patients included in the study

Variables	Absolute frequencies (%)
Male	21 (58.3)
Age (median and range)	40.0 (67–22)
Location	
Ileum (L1)	11 (30.6)
Colon (L2)	7 (19.4)
Ileum and colon (L3)	18 (50)
Behavior	
Inflammatory (B1)	25 (69.4)
Stenosing (B2)	3 (8.3)
Fistulizing (B3)	8 (22.2)
Age at diagnosis	
< 16 years (A1)	2 (5.6)
17–40 years (A2)	27 (75)
> 40 years (A3)	7 (19.4)
Perianal involvement	4 (11.1)
Previous surgery	11 (30.6)
Biological treatment	
Infliximab	13 (36.1)
Adalimumab	23 (63.9)
Monotherapy	14 (38.9)
Combined treatment	22 (61.1)
Azathioprine	19 (52.8)
Mercaptopurine	2 (5.6)
Methotrexate	1 (2.8)

CDAI < 150 points, but did not require corticosteroid therapy), and 4 patients (12.1%) had a partial response.

Among these 33 patients, serum CRP returned to normal values in 19 of the 20 (86.3%) patients who had elevated CRP prior to treatment, the value decreased in 1 patient, and 13 (39.4%) continued to have normal values.

The results of the clinical, biological, and ultrasound changes after anti-TNF treatment are shown in Table 2. Both CRP and CDAI decreased significantly after treatment.

Changes in the IUS post-treatment

Following the biological treatment, at 12 weeks, there was a statistically significant reduction in both the bowel wall thickness and color Doppler flow (Table 2) in the 33 patients who presented some degree of clinical response. One year after the start of treatment, sonographic TH was achieved in 14 (42.4%) of the 33 patients who presented clinical response (in 7 patients [50%] at 12 weeks and 7 [50%] at 1-year check-up) (Fig. 1); ultrasound findings improved in 6 patients (18.2%); and no changes were observed in 13 patients (39.4%). The 3 patients who failed to respond

Table 2 Clinical, biological, and ultrasound changes 12 weeks after starting biological therapy in 33 patients with Crohn's disease, and response to anti-TNF treatment

	Pre-treatment	Post-treatment	<i>p</i>
CDAI (points) (median and range)	259.50 (50–500)	100 (50–212)	<0.001 ^W
Serum CRP (mg/L) (median and range)	13 (1–232)	1 (1–51)	<0.001 ^W
Wall thickness (mm) (median and range)	6.2 (4–9)	4.7 (1–8)	<0.001 ^W
Patients with color Doppler grade 2 or 3 (<i>n</i> %)	28 (77.8%)	11 (30.6%)	<0.001 ^{McN}
Transmural complications or stenosis	9 (25%)	3 (8.3%)	0.031 ^{McN}

W Wilcoxon test; *McN* McNemar test

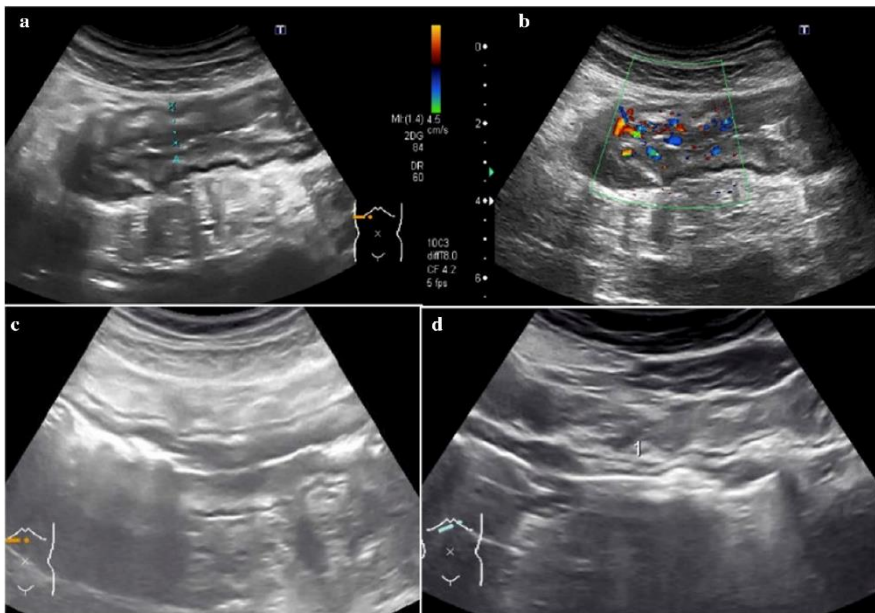


Fig. 1 25-year old woman recently diagnosed with CD. **a** Longitudinal image of the transverse colon with marked wall thickening. **b** Color Doppler ultrasound showing grade 2 hyperemia. **c** At the

12-week visit, a slight reduction in the wall thickness and less disease extension can be observed. **d** Ultrasound at 1 year showing the transverse colon with wall thickness <3 mm

clinically to the induction showed no changes in the 12-week IUS and were excluded from the definitive follow-up.

Evolution During the Maintenance Treatment

During the maintenance treatment, the median follow-up time was 48.5 months (range: 25–91 months). Among the 33 patients who achieved remission or presented clinical response, 23 (69.7%) had a good outcome during the follow-up. The 10 remaining patients (30.3%) did not meet the criteria for good outcome (4 patients required an increase in the dose of the biologic; 2 patients required corticosteroid therapy; another needed to introduce an immunomodulator; and 3 underwent surgery).

All patients with TH at 12 weeks remained TH 1 year after the start of treatment; 13 out of the 14 (92.8%) patients with TH at 1 year had a good outcome during the follow-up; only one patient presented criteria for poor outcome (an immunomodulatory drug was added to the anti-TNF treatment due to clinical relapse). Among the 19 patients without TH, 9 (47%) had a poor outcome: 5 patients required biological treatment intensification (for secondary loss of response); 3 patients had to undergo surgery for recurrent occlusive symptoms (2 patients with ileocolonic anastomosis involvement and another with a sigmoid stenosis in whom treatment had previously been intensified), and corticosteroid treatment had to be reintroduced in the other 2 patients.

TH on IUS at 1 year after treatment was significantly related with a better outcome (OR 11.7, 95% CI: 1.2–108.2; $p=0.01$, Chi-squared test). Table 3 shows the outcomes of patients who achieved TH compared with those who did not.

Discussion

One of the current ways of treating CD is “treat-to-target.” This therapeutic strategy aims to prevent the structural damage to the intestine caused by the persistence of inflammatory activity, through effective and early intervention in the course of the disease. This requires comprehensive patient monitoring [29]. One of its aims is to achieve mucosal healing, due to its proven benefits [1–11], but rigorous monitoring of mucosal healing involves repeated endoscopies. Cross-sectional imaging techniques have recently shown good correlation with treatment-induced changes in endoscopic lesions in CD [23, 24]. The study by Castiglione et al. defined sonographic transmural healing as the normalization of bowel wall thickness (< 3 mm) after treatment [23], and recent studies have shown that transmural healing correlates well with mucosal healing [23, 24]. Even so, to our knowledge, clinical benefits of TH detected with IUS in patients with CD have not been assessed. There is a recent study in a cohort of children that used the absence of inflammatory signs on magnetic resonance enterography (MRE) as diagnostic of TH [30]; in this study, patients with MRE remission presented significantly less need for treatment changes and surgery. More recently, Deepak et al. assessed the clinical benefit obtained after the radiological response using MRE or computed tomography enterography [31]. In this study, patients with radiological response (37% complete and 26% partial) showed long-term risk reductions in corticosteroid usage, hospital admissions, and surgery. A recent study by Fernandes et al. [4] using MRE reported that patients presenting TH (defined as normalization of bowel wall thickness) presented lower rates of hospital admission, surgery, and therapy escalation than patients with only mucosal healing or no healing [32]. Other authors have assessed the extra-mural healing,” defined as the radiological remission of all signs of inflammation beyond mural findings (e.g., increased

mesenteric fat density, mesenteric fat proliferation, comb’s sign, lymphadenopathies) to monitor the response to treatment with computed tomography enterography [33]. Lopes et al. found that endoscopic remission at 1-year follow-up significantly correlated only with improvement in mural hyperenhancement, mesenteric fat density, comb’s sign, and strictures, but they did not find any significant improvement in bowel wall thickness. Although the available information on the benefits of TH comes from techniques other than IUS, Castiglione et al. have showed a good correlation between IUS and MRE to assess mucosal healing during maintenance treatment with anti-TNF drugs, supporting that US could be used as a cross-sectional imaging technique to detect TH [34]. This information shows the lack of consensus in the definition of transmural healing, as discussed in several papers [35–37].

In our study, the outcome of 33 patients with a good clinical response to anti-TNF treatment in a median time of 48.5 months (with a range of 25–91 months) was assessed and related with the sonographic morphological changes induced by this treatment.

As we have shown, ultrasound variables improved significantly after treatment (bowel wall thickness decreased 1.5 mm, Doppler flow grade was normal in 69.7% of patients, and complications resolved in 66.7% of patients). However, IUS showed normalization of bowel wall thickness in only 14 patients (42.4%), highlighting the lack of correlation between clinical (87.9% remission) and morphological responses.

TH, in contrast, showed a relationship with good patient outcome, defined as reduced need for surgery and medical treatment (corticosteroids and intensification of biological therapy). Among the patients who achieved TH, only one presented a subsequent poor outcome (requiring addition of an immunomodulator), so TH, as determined by IUS, has a high positive predictive value (92.9%) for predicting a good outcome during follow-up of anti-TNF treatment. That is, when ultrasound examination is normal, the probability of having a good medium-term outcome is almost 100%. These results show that TH is associated with a better outcome, regardless of clinical situation, similar to the evolution observed in patients with mucosal healing [11].

Table 3 Relationship between changes in the intestinal ultrasound at 1 year and evolution during anti-TNF treatment in 33 patients with Crohn’s disease

	Corticosteroid therapy N (%)	Treatment intensification N (%)	Surgery N (%)	Poor outcome N (%)
Transmural healing N= 14	0 (0)	1 (3.0)	0 (0)	1 (7)
No transmural healing N= 19	2 (10.5) ^a	5* (26.3) ^b	3* (15.7) ^c	9 (47) ^d

^aMaintenance treatment was intensified in one patient prior to surgery
Results Pearson’s Chi-squared test: ^a $p=0.21$; ^b $p=0.9$; ^c $p=0.119$; ^d $p=0.01$

The good relationship demonstrated between the imaging techniques and endoscopy for assessing treatment-induced changes shows that these noninvasive techniques could be a very useful tool for monitoring treatment in CD.

The main limitation of our study is its small sample size. Because of this, there were no significant differences between patients with TH or without TH regarding the need for corticosteroids, intensification of treatment, or individual surgery. This was also the cause of the large OR confidence interval (1.2–108.2) of the outcome at 1 year associated with TH on US. Further larger studies are warranted that can assess patient outcomes according to treatment-induced morphological changes assessed by imaging techniques.

In conclusion, TH assessed by IUS is significantly related with better outcomes during anti-TNF treatment. IUS is therefore a useful technique for patient monitoring during biological treatment, although larger studies are needed to confirm these findings.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical statement The approval of our center's Ethics Committee was obtained in order to conduct of the study (ECRAYM 2008). Prior to their inclusion in the study, patients were informed of its nature and gave their written consent.

References

- Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2009;135:1182–1197.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–1549.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398–1405.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876–885.
- Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology*. 2008;135:1493–1499.
- Feagan BG, Vreeland MG, Larson LR, Bala MV. Annual cost of care for Crohn's disease: a payor perspective. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1955–1960.
- Colombel J-F, 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.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142:1102–1111.
- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:433–442.
- Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:463–468.
- Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412–422.
- Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760–767.
- Burri F, Beglinger C, Lehmann FS. Monitoring of therapy for inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86:1–5.
- Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*. 2012;61:1619–1635.
- Navaneethan U, Parasa S, Venkatesh PG, Trikanathan G, Shen B. Prevalence and risk factors for colonic perforation during colonoscopy in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2011;5:189–195.
- Navaneethan U, Kochhar G, Phull H, et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2012;6:470–475.
- Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:125–145.
- Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247:64–79.
- Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;236:95–101.
- Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, et al. Abdominal sonographic changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:404–410. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0759-7>.
- Thomson M, Rao P, Berger L, Rawat D. Graded compression and power Doppler ultrasonography versus endoscopy to assess paediatric Crohn disease activity pre- and posttreatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:404–408.
- Quaia E, Migaleddu V, Baratella E, et al. The diagnostic value of small bowel wall vascularity after sulphur hexafluoride-filled microbubble injection in patients with Crohn's disease. Correlation with the therapeutic effectiveness of specific anti-inflammatory treatment. *Eur J Radiol*. 2009;69:438–444.
- Castiglione F, Testa A, Rea M, et al. Transmural healing evaluated by bowel sonography in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1928–1934.
- Moreno N, Ripollés T, Paredes JM, et al. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1079–1087.
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2–6.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28–62.

27. Nylund K, Maconi G, IJollerweger A, et al. EFSUMB recommendations and guidelines for gastrointestinal ultrasound. *Ultraschall Med.* 2017;38:273–284.
28. Patriquin HB, Garcier JM, Lafortune M, et al. Appendicitis in children and young adults: Doppler sonographic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:629–633.
29. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1042–1050.
30. Sauer CG, Middleton JP, McCracken C, et al. Magnetic resonance enterography (MRE) healing and MRE remission predicts improved outcome in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:378–383.
31. Deepak P, Fletcher JG, Fidler JL, et al. radiological response is associated with better long-term outcomes and is a potential treatment target in patients with small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:997–1006.
32. Fernandes SR, Rodrigues RV, Bernardo S, et al. Transmural healing is associated with improved long-term outcomes of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1403–1409.
33. Lopes S, Andrade P, Cunha R, Magro F. Transmural healing in Crohn's disease: beyond mural findings. *Dig Liver Dis.* 2018;50:103–104.
34. Castiglione F, Mainenti P, Testa A, et al. Cross-sectional evaluation of transmural healing in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with anti-TNF α agents. *Dig Liver Dis.* 2017;49:484–489.
35. Yuksel I, Kilincalp S. Cross-sectional evaluation of transmural healing in Crohn's disease: mural and mesenteric parameters. *Dig Liver Dis.* 2018;50:105.
36. Castiglione F, Testa A, Imperatore N, Rispo A. Transmural healing in Crohn's disease: beyond mural findings—Authors' reply. *Dig Liver Dis.* 2018;50:104–105.
37. Castiglione F, Testa A, Imperatore N, Rispo A. Cross-sectional evaluation of transmural healing in Crohn's disease: mural and mesenteric parameters—Authors' reply. *Dig Liver Dis.* 2018;50:211–212.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Apéndice

Publicación 3. Treatment of abdominal fistulas in Crohn's disease and monitoring with abdominal ultrasonography

Apéndice

ORIGINAL PAPERS

Treatment of abdominal fistulas in Crohn's disease and monitoring with abdominal ultrasonography

Nadia Moreno¹, José María Paredes¹, Tomás Ripollés², Javier Sanz¹, Patricia Latorre¹, María Jesús Martínez², José Richart³, José Vizuete² and Eduardo Moreno-Osset¹

Departments of ¹Gastrointestinal Medicine, ²Radiology and ³General Surgery, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, Spain

Received: 23/01/2020 · Accepted: 04/05/2020

Correspondence: Nadia Moreno Sánchez. Department of Gastrointestinal Medicine. Hospital Universitario Dr. Peset. Av. de Gaspar Aguilar, 19. 46017 Valencia, Spain. e-mail: nadiapms83@gmail.com

ABSTRACT

Objective: to assess the usefulness of medical treatment to achieve closure of internal fistulas detected on abdominal ultrasound in a series of patients with fistulizing Crohn's disease.

Material and methods: a retrospective analysis was performed of the medical records of patients with Crohn's disease with a fistula detected on abdominal ultrasound from 2010 to 2018. The study included patients who received medical treatment after the diagnosis of this complication and underwent ultrasonographic monitoring of the therapeutic response. The factors associated with the response to medical treatment or the need for surgery were investigated.

Results: forty-six patients were included in the study. Enteromesenteric (69.6 %) was the most common type of fistula and associated abscesses were found in 14 (30.4 %) patients. Fistulas were classified as complex in 20 patients. Treatment with immunosuppressants was started in 14 (30.4 %) cases and a biologic drug was added in 18 (39.1 %) patients. Complete closure of the abdominal fistula was observed with ultrasonography in 24 (52.2 %) of the 46 patients. The only factor related to fistula closure was the type of fistula and was more likely to occur in patients with an enteromesenteric fistula. Thirteen (28 %) of the 46 patients needed a surgical resection. The only factor with a significant correlation with a lower need for surgery was fistula closure after treatment (8.3 % vs 50 %, $p = 0.002$).

Conclusion: medical treatment achieves internal fistula closure in more than half of cases and almost a third require

surgical treatment. Abdominal ultrasound can detect abdominal fistulas at an earlier stage and allow prompt treatment changes.

Keywords: Crohn's disease. Abdominal fistulas. Abdominal ultrasound.

INTRODUCTION

The clinical course of Crohn's disease (CD) is often complicated by the development of fistulas, consisting of abnormal tracts formed between the intestine and other anatomical structures (1). Fistulas are classified as internal or external, depending on where they terminate. Internal fistulas include enteroenteric, gastrocolic, enterovaginal, enterovesical and enteromesenteric fistulas (also called "sinus tracts") and external fistulas are termed enterocutaneous or perianal (2). A population study reported 88 fistulas in 51 patients with CD; 61 % were external and 39 % internal (3).

Both enterocutaneous and internal fistulas are considered as abdominal fistulas because they originate in the abdominal cavity and can cause limiting symptoms. In the case of internal fistulas, these symptoms can become severe, depending on their location and the amount of bowel bypassed (1). Internal fistulas are difficult to diagnose when endoscopy and barium X-rays are used for the study of CD and were usually detected incidentally during surgery (1,4). Cross-sectional imaging techniques give a clearer picture of

Ethical statement: all authors of the manuscript declare that they have no conflicts of interest.

The approval of our center's Ethics Committee was obtained in order to conduct the study. Prior to their inclusion in the study, patients were informed of its nature and gave their written consent. The work has not been funded by any entity.

Moreno N, Paredes JM, Ripollés T, Sanz J, Latorre P, Martínez MJ, José Richart J, Vizuete J, Moreno-Osset E. Treatment of abdominal fistulas in Crohn's disease and monitoring with abdominal ultrasonography. Rev Esp Enferm Dig 2021;113(4):240-245

DOI: 10.17235/reed.2020.6884/2020

the intestinal wall and adjacent anatomical structures and are now the techniques of choice for the initial assessment and monitoring of these complications (5).

Despite the availability of more effective drugs for the treatment of CD, little is known about their therapeutic efficacy in abdominal fistulas. Nearly all studies to date have focused on the management of external fistulas, primarily perianal (6-8). There are few reports in the literature about the benefits of treating internal fistulas (1,9-13).

The main objective was to assess the usefulness of medical treatment to achieve closure of internal fistulas in a series of patients with abdominal fistulas detected on abdominal ultrasound (AUS). The secondary objectives were to evaluate the need for surgical treatment in patients with abdominal fistulas and to identify the factors associated with response to medical treatment or the need for surgery.

MATERIAL AND METHODS

Study characteristics

A descriptive, observational and retrospective study of data collected from the computerized medical records of patients with CD treated in our center was performed. Data was only included from patients with a fistula detected on imaging studies and who received medical treatment after a diagnosis of this complication.

Patient selection criteria

Inclusion criteria were: diagnosis of CD based on the Leonard-Jones criteria (14), age over 18 years and at least one abdominal fistula detected using imaging studies and treatment for their bowel pathology that lasted at least 12 weeks.

Approval was obtained from our center's Ethics Committee in order to perform the study. Prior to their inclusion in the study, patients were informed of its nature and gave their written consent.

Clinical assessment/data collection

All patients who met the selection criteria, with available data from January 2010 (when electronic clinical records were introduced in our center) until June 2018, were included. Patient demographics and epidemiological data, disease-related clinical data recorded at the time of detecting the fistula, prior treatment, treatment given after diagnosing the fistula, the need for abscess drainage and a morphological description of the fistulas were collected.

Radiological evaluation

Diagnosis and follow-up of fistulas were performed using the imaging techniques routinely used in the clinical practice in our center for the study of CD. This included AUS as a first choice technique and magnetic resonance enterography (MRE) when there was a doubt with the initial explo-

ration about the diagnosis of the fistula or to discard an associated collection.

The protocol for AUS and MRE have been previously described (15,16). AUS is usually the first imaging technique performed and MRE is performed if the presence of the complication is unclear.

In both AUS and MRE, an abdominal fistula was defined as a tubular tract extending from the affected intestinal wall to other anatomical structures (abdominal wall, mesentery or other viscera). On ultrasound, these are seen as hypochoic tracts with fluid or air trapping (17,18). On MRE, they are seen as linear tracts that are enhanced on T1 sequences with contrast and hyperintense on T2 due to their liquid content (19).

The fistulas were classified according to their anatomical structure: enterocutaneous (connected to the abdominal wall), enteromesenteric (sinus tract or mesenteric inflammatory mass), enteroenteral (between two intestinal loops), enterocolonic (between the small intestine and colon) and enterovesical (between the intestine and bladder). They were also classified as complex if they had several tracts, involved several intestinal loops, or if a structured collection that encompassed intestinal loops and fistulas was observed (18).

On AUS, inflammatory masses were defined as hypo- or anechoic lesions in the mesenteric fat. Second-generation ultrasound contrast was administered (Sonovue[®], Bracco) to distinguish between a phlegmon and an abscess (20). On MRE, an abdominal abscess was defined as a mass with liquid or a heterogeneous content, with wall enhancement after contrast injection (17). Closure of internal fistulas was defined as the disappearance of the tract that was observed during follow-up in ultrasonography studies.

Statistical study

Basic descriptive statistics were used, which included the mean and standard deviation for continuous variables and the absolute frequency and percentages for qualitative variables. The Chi-squared test or Fisher's exact test (when necessary) were used to compare the proportions between independent samples, and the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval were calculated.

RESULTS

Forty-six patients were included in the study and table 1 shows the demographic and clinical characteristics at the time of diagnosis of the abdominal fistula. The diagnosis of a fistula was made as a complication of a previously diagnosed CD in 31 patients (67.4 %). In these patients, the median time between diagnosis and fistula detection was 88 months (range 2-348). In 15 (32.6 %) cases, the fistula was detected at the time of diagnosis of the disease. When the abdominal fistula was diagnosed, 60.9 % of patients presented abdominal mass on palpation, 67.4 % presented moderate-severe disease on the Harvey-Bradshaw index and 78.2 % presented elevated C-reactive protein levels (> 10 mg/dl). None of the patients were

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the 46 patients included in the study

Variables	Frequencies n (%)
Females	26 (56.5)
Age (years) (median and range)	40.0 (22-67)
<i>Location</i>	
Ileum	34 (74.0)
Colon	2 (4.3)
Ileum and colon	10 (21.7)
<i>Behavior at the time of diagnosis</i>	
Inflammatory	29 (63.0)
Fistulizing	17 (37.0)
<i>Age at diagnosis</i>	
< 16 years (A1)	3 (6.5)
17-40 years (A2)	40 (87.0)
> 40 years (A3)	3 (6.5)
Perianal involvement	4 (11.1)
Previous surgery	11 (30.6)
Harvey index (score) (median and range)	6.0 (0-11)
Serum C-reactive protein (mg/dl) (median and range)	20.0 (4-91)
<i>Baseline treatment</i>	
No treatment	15 (32.6)
Corticosteroids	13 (28.3)
Immunomodulators	18 (39.1)

receiving biologic drugs at the time of diagnosis of the abdominal fistula.

Imaging study findings

The fistula was detected with AUS performed during the initial diagnostic workup in the 15 patients who debuted with the fistula. In the remaining 31 (67.4 %) patients in whom the fistula was diagnosed during the course of the disease, the indication to perform the imaging study was a change in clinical status. In 16 (34.7 %) patients, MRE was performed after AUS to rule out deep abscesses in the abdominal cavity or other associated complications. MRE confirmed the presence of a fistulous track described on AUS in all cases and additional transmural complications were not found. Table 2 describes the radiological findings at the time of detecting the abdominal fistula.

The most common (69.6 %) type of fistula (Fig. 1) was enteromesenteric. Inflammatory masses associated with the fistula were detected in 32 (69.6 %) patients, of which 14 (30.4 %) were abscesses and nine (64.3 %) had a diameter greater than 3 cm. The remaining inflammatory masses were diagnosed as phlegmon. Enteromesenteric

Table 2. Radiological findings of abdominal fistulas detected in 46 patients included in the study

Variables	Frequencies n (%)
<i>Type of fistula</i>	
Enteromesenteric	32 (69.6)
Enterocenteric	8 (17.4)
Enterocutaneous	3 (6.5)
Enterocolonic	2 (4.3)
Enterovesical	1 (2.2)
<i>Fistula classification</i>	
Simple	26 (56.5)
Complex	20 (43.5)
Collections	32 (69.6)
Phlegmon	18 (39.1)
Abscess	14 (30.4)
Abscess in enteromesenteric fistulas	12 (37.5)
Abscess in fistulas other than enteromesenteric fistulas	2 (14.3)

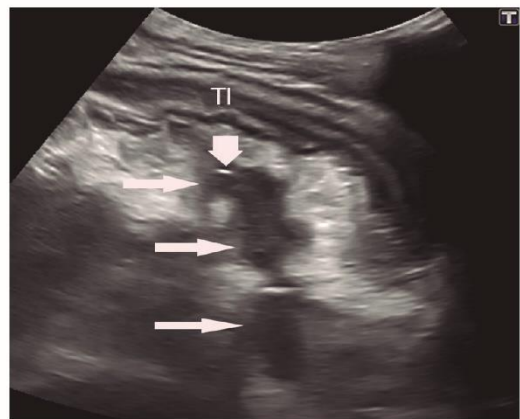


Fig. 1. A 27-year-old male with Crohn's disease. Longitudinal AUS scan of the right lower quadrant shows a blind-end hypoechoic tract (arrows) originating from the thickened terminal ileum (TI), which represents a fissure penetrating the mesentery. Note the hyperechoic bubbles of extraluminal gas in the tract (arrowhead).

fistulas were most commonly associated with an abdominal abscess (62.5 % of cases). Fistulas were classified as complex in 20 patients, which was due to the presence of multiple tracts in 14 (30.4 %) and due to the involvement of multiple intestinal loops in six cases (13.0 %).

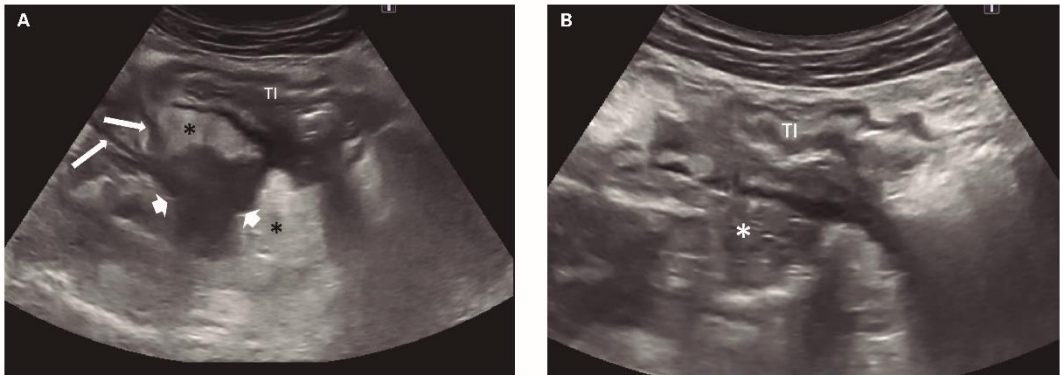


Fig. 2. A 31-year-old female recently diagnosed with Crohn's disease. A. Transversal AUS scan of the right lower quadrant depicts an irregular inflammatory hypoechoic mass (short arrows) originating from the thickened terminal ileum (TI), penetrating the echogenic hypertrophied mesentery (*). Note another two lineal hypoechoic sinus tracts (long arrows) penetrating the echogenic mesenteric fat. B. Transversal AUS scan of the right lower quadrant after six months of treatment showing persistence of the thickening of TI but normal fat echogenicity (*), without transmural complications.

Medical treatment

Fistulas were treated with antibiotic therapy in all patients and the abscess was initially drained in nine (19.6 %) patients. Thirty-two (69.6 %) patients received corticosteroids after the septic symptoms were resolved.

Treatment with immunosuppressants (thiopurine in ten patients and methotrexate in four patients) was started at the time of diagnosis of the abdominal fistula in 14 (30.4 %) cases. A biologic drug was added (infliximab in eight patients and adalimumab in ten) in 18 (39.1 %) patients who were already taking immunosuppressants (15 thiopurine and three methotrexate). At the time of diagnosis of the abdominal fistula, eight (17.5 %) patients were started on a combination of immunosuppressants and biologics. Infliximab and methotrexate was used in one patient, infliximab and thiopurine in six patients and adalimumab and thiopurine in one patient. Furthermore, six patients (13.0 %) were given a biologic as monotherapy (two infliximab and four adalimumab). AUS was repeated to confirm the resolution of the abscess in all patients prior to the starting the biologic therapy.

Clinical and radiological response to medical treatment

Complete closure of the abdominal fistula during follow-up of a median of 30 (range 4-48) months was observed in 24 (52.2 %) of the 46 patients (Fig. 2). The mean time to fistula closure was six months (range 3-12 months).

Table 3 shows the percentage of fistula resolution after medical treatment. In terms of the type of fistula, all three (100 %) enterocutaneous fistulas, 20 of the 32 (62.5 %) enteromesenteric and one of the eight (12.5 %) enteroenteric fistulas closed after medical treatment. None of the entero-colonic or enterovesical fistulas closed. With regard to the treatment given, no correlation was observed between

the rate of fistula closure and treatment with corticosteroids. Furthermore, there were no significant differences between patients receiving combination therapy (immunosuppressants and biologics) vs monotherapy with immunomodulators (37.5 % closure) or biologics (66.6 % closure).

The only factor related to fistula closure was the type of fistula (Table 3). Fistula closure was more likely to occur in

Table 3. Factors associated with abdominal fistula closure in 46 patients included in the study

Factor	Closure	Odds ratio (95 % confidence interval)	p
Disease < 2 years	50.0 %	1.1 (0.36-3.74)	0.79
Disease > 2 years	53.8 %		
Fistula at diagnosis	40.0 %	2.0 (0.59-7.28)	0.25
Fistula as a complication	48.3 %		
Associated abscess	78.5 %	5.3 (1.24-23.04)	0.01
No abscess	40.6 %		
Enteromesenteric fistula	62.5 %	4.1 (1.06-16.27)	0.03
Non-enteromesenteric fistula	28.5 %		
Simple fistula	57.6 %	0.6 (0.18-1.94)	0.39
Complex fistula	45.0 %		
Corticosteroid therapy	50.0 %	0.7 (0.21-2.65)	0.65
No corticosteroid therapy	57.1 %		
Combination therapy	60.0 %	2.0 (0.61-6.49)	0.24
Monotherapy	42.8 %		

patients with an enteromesenteric type and those with an abscess at the time of diagnosis (usually associated with enteroenteric fistulas) compared to those with other types of fistulas. By the end of the follow-up, radiological findings had normalized in only six (13 %) patients (intestinal wall thickness less than 3 mm with no evidence of fistulas).

Need for surgery

Thirteen (28 %) of the 46 patients needed a surgical resection during follow-up. The mean time from fistula diagnosis to the need for surgery was nine months (standard deviation \pm 3.7 months). The only factor with a significant correlation with a lower need for surgery was fistula closure after treatment (8.3 % vs 50 %, $p = 0.002$; OR 0.09 [0.01-0.48]). Two patients with a fistula closure after treatment required bowel resection during follow-up, due to the appearance of intestinal stenosis with symptoms of obstruction.

All enterocolonic and enterovesical fistulas required surgical treatment. The analysis of the surgical pieces confirmed the presence of the fistula described in the AUS, except in one case that showed a deep fissure and phlegmon.

DISCUSSION

In our center, cross-sectional imaging techniques (mainly AUS) are used to classify the disease phenotype at the time of diagnosis, monitor response to treatment and for re-examination in the event of changes in the patient's clinical status. This fact partly explains the high percentage of enteromesenteric fistulas found in our series (69 %). Other series published before the use of AUS and MRE in CD reported a lower percentage of enteromesenteric fistulas (25 % of all fistulas detected in 51 patients) (2). However, a series published at the beginning of 2000 showed that AUS detected more enteromesenteric fistulas (36 %) when findings were compared with the surgical specimen (21). Some authors claim that fistulizing into the mesentery is an initial stage of penetrating disease (18). Therefore, we believe that the high percentage of enteromesenteric fistulas in our study was due to early and more frequent use of cross-sectional imaging techniques in CD.

There is no prior clinical suspicion in up to 50 % of cases in which fistulizing disease was diagnosed using imaging techniques (22). In our series, although a high percentage of patients presented signs of inflammatory activity, fistulizing disease was not suspected after abdominal palpation in one third of all cases. All this highlights the importance of using imaging techniques to detect complications, both at the time of diagnosis and when monitoring treatment, even when there are no clinical changes.

It is also important to identify abscesses in order to control the septic process prior to starting treatment with immunosuppressants (23). In our series, abscesses were detected in 14 of 46 (30.4 %) patients, which is similar to that reported by Maconi (36.1 %) (21). Nine of the 14 patients had abscesses measuring over 3 cm in diameter and required percutaneous drainage. No signs of abdominal septic complications or disease worsening were observed during treatment in patients with abdominal abscess or phleg-

mon. Although anti-TNF therapy has traditionally been contraindicated in patients with an abdominal abscess (20), two recent series used these drugs safely in patients with abdominal abscesses measuring less than 2 cm in diameter (24,25).

In our series, fistula closure was achieved with prescribed medical treatment in 52 % of patients. Internal fistulas are known to respond poorly to medical treatment (12,26). However, there is little information on the effectiveness of medical treatment for abdominal fistulas. A large number of patients with perianal disease have been included in trials with anti-TNF drugs in fistulizing CD, but very few of these (7 %) had enterocutaneous fistulas (6-8). A recent study evaluated clinical outcomes in patients with enterocutaneous fistulas and reported a closure rate of 33 % with anti-TNF drugs (13). Only three enterocutaneous fistulas were included in our series and all three closed after the prescribed treatment. A large recently published study evaluated the treatment of enterovesical fistulas and reported a sustained remission. Among the patients treated with anti-TNF drugs, 45 % presented fistula closure (27) that was confirmed by imaging studies (MRE or computed tomography). However, in our study, there was only an enterovesical fistula that did not close with treatment.

The most common fistulas in our study were enteromesenteric, which also responded best to the treatment. This is probably because they represent an earlier stage of fistulizing disease (16), although this hypothesis should be confirmed in prospective studies with a larger number of cases. In our study, fistula type was the only factor that correlated significantly with the closure rate. There was no correlation between closure rate and treatment given (monotherapy vs combination and anti-TNF vs immunomodulators), probably due to the small size of the subgroups.

Despite these good outcomes with medical treatment, the surgery rate (bowel resection) was high. Almost one third of our patients needed a bowel resection relatively early during follow-up (median 30 months). These results are consistent with the findings of two recent series in which anti-TNF drugs were frequently used to treat abdominal, enterocutaneous and enterovesical fistulas, with a high surgery rate (54 % and 81 %, respectively) (13,27). Interestingly, very few patients achieved normalization of ultrasound findings (transmural healing) (13 %). This is lower than the rate reported in other series where the predominant phenotype was inflammatory (28).

The limitations of this study include the small sample size of the treatment subgroups. Another limitation is the relatively short follow-up period to evaluate the rate of surgery. Although the median follow-up was 30 months, only 23 (50 %) patients were followed up for three to four years. Follow-up time in the remaining patients was 1-2 years, which was insufficient to confirm a good outcome.

In conclusion, medical treatment achieves internal fistula closure in more than half of patients with CD. However, almost a third require surgical treatment during follow-up. AUS can detect abdominal fistulas at an earlier stage and allow prompt treatment changes in many patients. Furthermore, they can also be used to monitor the response to medical treatment.

REFERENCES

- Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:106-11. DOI: 10.1097/00054725-200203000-00007
- Greenstein AJ, Kark AE, Dreiling DA. Crohn's disease of the colon. I. Fistula in Crohn's disease of the colon, classification presenting features and management in 63 patients. *Am J Gastroenterol* 1974;62:419-29.
- Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80. DOI: 10.1053/gast.2002.32362
- Panéš J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125-45. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x
- Panéš J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7:556-85. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.02.020
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405. DOI: 10.1056/NEJM199905063401804
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85. DOI: 10.1056/NEJMoa030815
- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-8. DOI: 10.1136/gut.2008.159251
- Glass RE, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Internal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1985;28:557-61. DOI: 10.1007/BF02554140
- Nunes J, Santos PM, Tavares L. Complete resolution of enterocolic fistulas with infliximab. *Biodrugs* 2010;24:28-30. DOI: 10.2165/11586260-000000000-00000
- Jeong SY, Moon JS, Park KJ, et al. Successful treatment of postoperative fistula with infliximab in a patient with Crohn's disease. *Intest Res* 2014;12:74-7. DOI: 10.5217/ir.2014.12.1.74
- Uza N, Nakase H, Ueno S, et al. The effect of medical treatment on patients with fistulizing Crohn's disease: a retrospective study. *Intern Med* 2008;47:193-9. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0537
- Amiot A, Setakhr V, Seksik P, et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1443-9. DOI: 10.1038/ajg.2014.183
- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:2-6. DOI: 10.3109/00365528909091339
- Moreno N, Ripollés T, Paredes JM, et al. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *J Crohns Colitis* 2014;8:1079-87. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.02.008
- Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, et al. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging* 2009;34:141-8. DOI: 10.1007/s00261-008-9365-y
- Maconi G, Radice E, Greco S, et al. Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:93-112. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.09.001
- Herrmann KA, Michaely HJ, Zech CJ, et al. Internal fistulas in Crohn's disease: magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging* 2006;31:675-87. DOI: 10.1007/s00261-005-0400-y
- Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, et al. Colonic Crohn's disease: value of magnetic resonance colonography for detection and quantification of disease activity. *Abdom Imaging* 2010;35:422-7. DOI: 10.1007/s00261-009-9545-4
- Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in Crohn's disease and other abdominal conditions. *Eur J Radiol* 2013;82:525-31. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.043
- Maconi G, Sampietro GM, Parente F, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1545-55. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07521.x
- Booya F, Akram S, Fletcher JG, et al. CT enterography and fistulizing Crohn's disease: clinical benefit and radiographic findings. *Abdom Imaging* 2009;34:467-75. DOI: 10.1007/s00261-008-9419-1
- Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.006
- Cullen G, Vaughn B, Ahmed A, et al. Abdominal phlegmons in Crohn's disease: outcomes following antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:691-6. DOI: 10.1002/ibd.21783
- Ibáñez-Samaniego L, Díaz-Fontena F, Miranda-Bautista J, et al. Safety and efficacy of anti-TNF α treatment in Crohn's disease patients with abdominal abscesses. *Hepatogastroenterology* 2015;62:647-52.
- Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, et al. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:445-9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04083.x
- Taxonera C, Barreiro-de-Acosta M, Bastida G, et al. Outcomes of medical and surgical therapy for entero-urinary fistulas in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(6):657-62. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw016
- Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, et al. Abdominal sonographic changes after antibody to tumor necrosis factor (anti-TNF) alpha therapy in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:404-10. DOI: 10.1007/s10620-009-0759-7