

Tesis
Doctoral

Facultat de Medicina
i Odontologia

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA



Exactitud diagnóstica de la
resonancia magnética
preoperatoria en la
determinación de la
extensión y grado de
actividad inflamatoria de la
enfermedad de Crohn
yeyuno-ileal

Salvador Pous Serrano

2014

Dirigida por:

Dr. Eduardo García-Granero Ximénez

Dra. Pilar Nos Mateu



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Cirugía

TESIS DOCTORAL

**EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA RESONANCIA
MAGNÉTICA PREOPERATORIA EN LA
DETERMINACIÓN DE LA EXTENSIÓN Y GRADO DE
ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD DE
CROHN YEYUNO-ILEAL**

Tesis presentada por: **SALVADOR POUS SERRANO**

Licenciado en Medicina y Cirugía

Dirigida por:

Eduardo García-Granero Ximénez

Pilar Nos Mateu

2014



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

Doctorado de Medicina

Departamento de Cirugía

Programa de doctorado regulado Real Decreto 1393/2007

**EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA RESONANCIA
MAGNÉTICA PREOPERATORIA EN LA
DETERMINACIÓN DE LA EXTENSIÓN Y GRADO DE
ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD DE
CROHN YEYUNO-ILEAL**

Autor: Salvador Pous Serrano

Dirigida por:

Eduardo García-Granero Ximénez

Pilar Nos Mateu

D. **EDUARDO GARCÍA-GRANERO XIMÉNEZ**, Doctor en Medicina, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valencia, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

D^a. **PILAR NOS MATEU**, Doctora en Medicina, Jefe de Servicio de Medicina Digestivo y Hepatología, Directora del Área de Enfermedades Digestivas del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

CERTIFICAN

Que el licenciado en Medicina y Cirugía **SALVADOR POUS SERRANO** ha realizado bajo nuestra dirección, en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, el trabajo titulado: **“EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA PREOPERATORIA EN LA DETERMINACIÓN DE LA EXTENSIÓN Y GRADO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y EYUNO-ILEAL”** que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia a 30 de Abril de 2014.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'E. García-Granero Ximénez', written in a cursive style.

E. García-Granero Ximénez

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'P. Nos Mateu', written in a cursive style.

P. Nos Mateu

A Elena

A Guillermo y Sara

A mis padres y

hermanas

A Elena, por su cariño, paciencia y generosidad. Por sus sacrificios profesionales. Por creer siempre en mí de forma incondicional.

A mis hijos, por aguantar mis ausencias sin apenas rechistar.

A mis padres y hermanas por apoyarme en todo, por alegrarse más que nadie de mis triunfos y alegrías y por sufrir más que nadie con mis fracasos y penas. A mis padres por ser como son, buenas personas. Siempre os estaré eternamente agradecido.

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de un grupo de personas a las que quiero transmitir mi más sincero agradecimiento.

A Eduardo García-Granero Ximénez, mi director de tesis, por “empujarme” y “embarcarme” en este proyecto, por pensar que podía llegar a buen puerto. Me ha transmitido su pasión por la investigación y, por supuesto, gracias por sus horas de dedicación, esfuerzo, asesoramiento y cariño. Gracias de todo corazón y siento que nuestras vidas no se hayan cruzado antes.

A Pilar Nos Mateu, mi directora de tesis, por su confianza, por su ofrecimiento a todo, por su dedicación pese a su abultada agenda. Siempre ha confiado que saldría adelante el proyecto y con resultados muy interesantes.

Al equipo completo de Coloproctología, todos ellos buenos compañeros y grandes amigos.

A Francisco José Dolz Lago por todas sus enseñanzas a lo largo de más de dos décadas.

A Matteo Frasson por su disponibilidad y paciencia en el asesoramiento y procesamiento estadístico de los datos.

Al equipo de Medicina Digestiva, en especial a la Dra. Belén Beltrán, Dra. Marisa Iborra y Dr. Guillermo Bastida, gracias por su inestimable ayuda e importante participación activa en esta tesis.

Al equipo de Radiodiagnóstico, Dr. Gonzalo Sánchez Jordá, Dra. Icíar Puchades, Dra. Carolina Ramírez y Dr. José Pámies. Por su espíritu colaborador y ya que sin ellos no hubiera sido posible este estudio.

A la Dra. Gemma Llavador del servicio de Anatomía Patológica que acepto participar y colaborar activamente en el estudio pese a la distancia y a la sobrecarga de trabajo.

A David Hervás Marín, responsable de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, por su ayuda y consejos.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, con quienes he compartido tantas vivencias.

A mis maestros en mis inicios quirúrgicos. Me enseñaron, de forma generosa, todo lo que sabían sobre la cirugía y la vida. Ellos saben quiénes son y no necesito nombrarlos.

A todo el personal sanitario, enfermería de quirófano y hospitalización, que han colaborado en este proyecto.

Espero no olvidarme nombrar a nadie, y si lo hago, mis más sinceras disculpas.

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

| | |
|-------------------|---|
| EC: | Enfermedad de Crohn |
| RM: | Resonancia Magnética |
| MRI: | Magnetic Resonance Imaging |
| EnteroRM: | Enterografía mediante Resonancia Magnética |
| EICI: | Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal |
| TC: | Tomografía computarizada |
| Entero TC: | Enterografía mediante Tomografía computarizada |
| TAC: | Tomografía computarizada |
| TCMD: | Tomografía computarizada multidetector |
| ECO: | Ecografía |
| CEUS: | Contrast-enhanced ultrasound |
| NE: | Nivel de evidencia* |
| GR: | Grado de Recomendación* |
| T: | Tesla (Unidad de Magnetismo) |
| Curva ROC: | Receiver Operating Characteristic |
| ABC: | Área bajo la curva |
| PCR: | Proteína C reactiva |
| CPT fecal: | Calprotectina fecal |

| | |
|------------------|---|
| VSG: | Velocidad de sedimentación globular |
| MaRIA: | Magnetic Resonance Index of Activity |
| Anti-TNF: | medicamentos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral |
| CDAI: | Crohn's Disease Activity Index |
| PDAI: | Perianal Disease Activity Index |
| CDEIS: | Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity |
| SES-CD: | Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease |
| RCE: | Relative Contrast Enhancement |
| WSI: | Wall Signal Intensity |
| VIBE: | Volumetric Interpolated Breath-hold Examination |
| SD: | Desviación Estándar |
| mSv: | mili Sievert |
| mg: | miligramo |
| mg/Kg: | miligramo por kilogramo |
| mm; | milímetro |
| i.v.: | intravenoso |
| ml: | mililitro |
| cm: | centímetro |

| | |
|-------------------|--|
| ml/s: | mililitro por segundo |
| g: | gramo |
| ° C: | grado Celsius |
| µl : | picolitro |
| µg/g : | picogramo por gramo |
| mcl : | microlitro |
| ng/ml : | nanogramo por mililitro |
| ELISA: | Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay |
| Fr : | French (escala francesa de Charrière) |
| kTrans: | Constante de Transferencia |
| Ve: | Fracción de volumen extracelular |
| IAUCs: | Área Inicial bajo las Curvas |
| True-FISP: | fast imaging with steady precession |
| T2-HASTE: | half-Fourier single-shot turbo spin-echo |
| SSFSE: | Single Shot Fast Spin Echo |
| FIESTA: | Fast Imaging Employing Steady State Acquisition |
| SSFSE-FS: | Single Shot Fast Spin Echo con saturación de la grasa |
| DWI: | Diffusion Weithed Imaging |

| | |
|-----------------|---|
| LAVA–XV: | Liver Acquisition with Volume Acceleration – Extended Volume |
| IN-FS: | In Phase Fat Saturation |
| IC: | Intervalo de Confianza |
| VPP: | Valor Predictivo Positivo |
| VPN: | Valor Predictivo Negativo |
| OR: | Odds ratio |
| ECCO: | European Crohn's and Colitis Organisation |

*El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron de acuerdo con el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>)

ÍNDICE

I. RESUMEN

II. INTRODUCCION

- 1. Clínica**
- 2. Diagnóstico**
- 3. Clasificación de la EC**
- 4. Valoración de la actividad. Índices de actividad**
 - 4.1. Índices clínicos de la EC
 - 4.2. Índices endoscópicos en la EC
 - 4.3. Los marcadores serológicos en la EC
 - 4.4. Índices radiológicos
- 5. Pruebas de imagen**
 - 5.1. Radiología simple de abdomen
 - 5.2. Radiología baritada
 - 5.3. Ecografía
 - 5.4. Tomografía computarizada
 - 5.5. Resonancia magnética
 - 5.5.1. Enterografía frente enterocclisis
 - 5.5.2. Preparación paciente antes de la prueba
 - 5.5.3. Administración contraste oral
 - 5.5.4. Contraste rectal

5.5.5. Fármacos espasmolíticos

5.5.6. Protocolo de enteroRM: secuencias

5.5.7. Hallazgos de imagen para valorar la actividad de la EC

a) Valoración de la pared intestinal

Engrosamiento mural

Grado de realce parietal

Patrón de realce

Hiperintensidad de señal en T2

Alteraciones de la mucosa

Distensibilidad y peristalsis

b) Hallazgos extramurales

Alteraciones en el tejido fibrograso mesentérico

Vascularización mesentérica

Realce de los ganglios linfáticos locales

Otros hallazgos extraparietales

c) Estudios de difusión

d) Estudios dinámicos de captación

6. Cápsula endoscópica

7. Cirugía

7.1. Indicaciones

7.2. Vías de abordaje

7.3. Técnicas quirúrgicas

7.4. Exploración con esferas de calibración

8. Anatomía Patológica

8.1. Aspecto macroscópico

8.2. Características microscópicas

8.3. Clasificaciones histológicas

III. JUSTIFICACIÓN

IV. HIPÓTESIS

V. OBJETIVOS

VI. MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño del estudio

1.1 Selección de Pacientes

1.2. Criterios de inclusión y exclusión

1.2.1. Criterios de inclusión

1.2.2. Criterios de exclusión

1.3. Grupo de estudio

2. Evaluación y Clasificación clínica

3. Indicación quirúrgica

4. Protocolo de enteroRM

4.1. Preparación y condiciones generales

4.2. Materiales utilizados

4.3. Protocolo de enteroRM

4.4. Informes radiológicos

5. Protocolo quirúrgico

6. Informe anatomo-patológico

7. Método estadístico

VII. RESULTADOS

1. Datos demográficos

2. Cirugía

3. Extensión y grado de actividad de la enfermedad

3.1. Detección de lesiones

3.2. Número de lesiones por paciente

3.3. Lesiones por tramos

3.4. Exploración con esferas de calibración

3.5. Correlación del tamaño de las lesiones

- 3.6. Correlación marcadores biológicos con grado de inflamación en la anatomía patológica
- 3.7. Características de la lesión
- 3.8. Úlceras en la enteroRM y anatomía patológica
- 3.9. Edema en la enteroRM y anatomía patológica
- 3.10. Engrosamiento de pared y anatomía patológica
- 3.11. Tipo de realce en la enteroRM y anatomía patológica
- 3.12. Tipo de patrón de curva en los estudios dinámicos de captación y gradación histológica
- 3.13. MaRIA y clasificación histológica de Chiorean modificada
- 3.14. MaRIA y grado de inflamación

VIII. DISCUSIÓN

- 1. Consideraciones respecto del diseño del estudio**
- 2. Consideraciones relacionadas con el material y los métodos**
- 3. Consideraciones relacionadas con los resultados**

IX. CONCLUSIONES

X. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

Introducción: La correcta identificación de la localización y cuantificación de la actividad inflamatoria de las lesiones de la enfermedad de Crohn es necesaria para establecer cuál es el manejo más adecuado para cada paciente

Métodos: Estudio prospectivo observacional consecutivo. El diagnóstico según criterios de Lennard-Jones y clasificación de Montreal. Se realizó una resonancia magnética mediante enterografía, con el mismo protocolo y secuencias, en los tres meses previos a la cirugía. Durante la intervención quirúrgica se realizó en todos los casos una exploración minuciosa de todo el intestino delgado incluso con esferas de calibración. Se empleó la clasificación histológica de Chiorean.

Resultados: Se incluyen 38 pacientes con 83 lesiones. La resonancia tiene una exactitud para la localización de la lesión del 90 % (Sensibilidad 75 % y especificidad 95.7 %). La calprotectina fecal presenta el punto de corte de inflamación moderada o grave en 185 μ g. El 8,6% de las lesiones se detectaron solo con esferas, pasando desapercibidas macroscópicamente. Las curvas de captación de los estudios dinámicos se correlaciona con la histológica con una precisión del 80.9 %. A medida que aumenta el grado de inflamación se obtienen, de forma significativa (p intergrupos < 0.05), valores mayores del MaRIA.

Conclusiones:

Es necesaria la calibración con esferas durante el acto quirúrgico. La calprotectina fecal es un excelente marcador biológico de actividad inflamatoria. El índice MaRIA tiende a sobrestadear la inflamación de

las lesiones de intestino delgado (propuesta de MaRIA-small con punto de corte en 16 y 20 para inflamación moderada y grave respectivamente). La clasificación histológica de Chiorean debería modificarse subclasificando las lesiones mixtas en leves y graves ya que su actividad inflamatoria es muy diferente. Existe una elevada correlación de los estudios dinámicos de captación con el grado de actividad inflamatorio. La resonancia es una herramienta de gran utilidad para diferenciar lesiones inflamatorias vs. fibrosas y por lo tanto imprescindible para decidir el tratamiento más adecuado.

INTRODUCCIÓN

El término enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) engloba una amplia gama de trastornos inflamatorios del intestino; unos de etiología conocida (infecciosa, química, física o por sensibilidad inmunológica específica) y otros en los que no se ha logrado evidenciar un factor causal. En este último grupo, denominado de etiología no filiada, inespecífico o idiopático se incluyen una serie de entidades clínicas cuyos exponentes principales son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (EC) ¹. La primera descripción de la EC la realizan los doctores Crohn, Ginzburg y Oppenheimer del Hospital Mount Sinaí de Nueva York en 1932, describiendo una entidad clínica y anatomopatológica diferente que afecta, de forma subaguda y crónica, predominantemente el íleon de pacientes jóvenes ².

La incidencia de la enfermedad está aumentando ³⁻¹⁰, diagnosticándose en los países europeos entre 5 y 10 casos nuevos al año por 100.000 habitantes. En el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia se diagnostican de EC 20 pacientes cada año aproximadamente y esta tendencia se mantiene estable en los últimos 10 años. Se atienden una media de 60 pacientes a la semana con esta enfermedad. Pese a los esfuerzos realizados para

su control, el curso clínico es, en ocasiones, una incógnita imprevisible ¹¹⁻¹⁶.

La causa de la enfermedad permanece desconocida y en la última década se ha generado una auténtica revolución en el conocimiento de los aspectos etiopatogénicos que la desencadenan ¹⁷⁻²². Ello ha supuesto la realización de estudios con nuevos fármacos que pretenden el bloqueo de la descontrolada cascada inflamatoria o la potenciación de mecanismos antiinflamatorios ²³⁻³⁶. La introducción de los fármacos denominados biotecnológicos, con el anti-TNF como primer exponente, ha modificado sustancialmente la pauta de tratamiento clásico y ha supuesto un auténtico avance en el control de la enfermedad ³⁷⁻⁴¹. A la vez, los intentos para establecer una adecuada clasificación fenotípica han visto su consolidación, por el momento, en la clasificación de Viena ⁴², modificada en Montreal ^{43, 44}.

El tratamiento clásico de la enfermedad contempla el uso de corticoides en los brotes e inmunosupresores tiopurínicos como tratamiento de mantenimiento ⁴⁵. Para los pacientes refractarios el tratamiento de elección suelen ser los fármacos biológicos. Sin

embargo, en el escenario actual se propone una inversión de la pirámide terapéutica con la introducción precoz de inmunosupresores y fármacos anti-TNF en situaciones con mayor potencial de gravedad o peor pronóstico ^{46, 47}.

La EC es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante del intestino que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, de forma segmentaria y discontinua ⁴⁸.

De carácter transmural, se localiza preferentemente en el íleon terminal e íleon terminal y colon. El diagnóstico de la enfermedad se establece con la combinación de los datos clínicos y biológicos, los hallazgos proporcionados por las técnicas de imagen (endoscopia, radiología baritada, tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía, cápsula endoscópica) y el estudio histológico.

El curso clínico de esta enfermedad es en forma de brotes de actividad (durante los cuales el grado de inflamación aumenta y se agudiza), siendo imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de éstos. Estos brotes de actividad se siguen (espontáneamente o inducido por el tratamiento) de períodos de remisión de duración variable ⁴⁹⁻⁵¹.

La evaluación de las lesiones inflamatorias intestinales por técnicas de imagen es esencial para el manejo de los pacientes con EC. La identificación de la localización y la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico es necesaria para establecer un plan de manejo adecuado. Las técnicas de imagen son también el referente aceptado para la detección de complicaciones incluyendo estenosis y lesiones penetrantes tales como fístulas y abscesos ⁵².

1. Clínica

La EC es una patología muy heterogénea tanto en su forma de presentación como en su localización por lo que la clínica puede variar de un paciente a otro ⁵³.

La presencia de fiebre puede ser expresión del propio proceso inflamatorio, pero también puede aparecer como consecuencia de la existencia de alguna complicación como, por ejemplo, la abscesificación, perforación o sobreinfección bacteriana.

La pérdida de peso es una manifestación sistémica de la EICI, en relación con los déficits nutricionales acontecidos ante las alteraciones de la absorción (afectación del intestino delgado) y con

una actividad catabólica incrementada como consecuencia de la actividad inflamatoria.

La afectación perianal es más típica de la EC, pero también puede estar presente en pacientes con Colitis Ulcerosa. De todas formas, en colitis pendientes de clasificar, la presencia de una afectación perianal nos debe de hacer sospechar que estamos ante una EC ⁵⁴.

Entre las manifestaciones sistémicas o extraintestinales cabe destacar: pérdida de peso, retraso del crecimiento en niños, aftas y ulceraciones en boca, lesiones dérmicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), oculares (epiescleritis o iritis), articulares (artritis seronegativa, sacroileitis o espondilitis anquilopoyética) y hepáticas (colangitis esclerosante primaria) ⁵⁵.

2. Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad de Crohn se realiza según la definición de Lennard-Jones, que incluye 4 grupos de criterios diagnósticos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos ⁴⁸. Se requieren, al menos, la presencia de 2 criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el

definitivo. Es obligatorio para el diagnóstico haber excluido causas infecciosas, isquémicas o vasculares, neoplásicas y actínicas.

Criterios clínicos: dolor abdominal intercurrente, diarrea, pérdida de peso, masa abdominal, fiebre/febrícula, enfermedad perianal, fístulas, manifestaciones extraintestinales.

Criterios radiológicos:

- Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosas, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes.

- Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones.

Criterios endoscópicos:

- En afectación de colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotes de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos. Lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne.

- En afectación de íleon: aftas, úlceras y/o estenosis.

Criterios anatomopatológicos:

- Mayores: Inflamación transmural. Granulomas no caseificantes. Agregados linfoides (sin centro germinal)
- Menores: Inflamación de carácter discontinuo. Inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada. Retención de moco con inflamación mínima. Fisuras.

Criterios de Lennard-Jones:

Los criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la EICI se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones ⁴⁸.

| PIEZA | CLÍNICA O ENDOSCOPIA | RADIOLOGÍA | BIOPSIA | QUIRÚRGICA |
|---------------------------------|----------------------|------------|---------|------------|
| Lesión Digestiva Alta | + | + | + | + |
| Lesión Anal | + | | + | + |
| Distribución Segmentaria | + | + | + | + |
| Lesión Transmural | | | | |
| - Fisura | | + | | + |
| - Absceso | + | + | | + |
| - Fístula | + | + | | + |
| Estenosis | + | + | | + |
| Hallazgos Histológicos | | | + | + |
| - Úlcera | | | + | + |
| - Agregados linfoides | | | + | + |
| - Granulomas | | | | |

Se considera EC definida la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, la

existencia de tres criterios. Se define la enfermedad como probable con dos criterios en ausencia de granulomas.

Enfermedad perianal ^{54, 56-58}

Se entiende como tal la presencia de anomalías anorrectales en pacientes con EICI, habitualmente enfermedad de Crohn, cuyo significado es el de afectación anal por la enfermedad. Se incluyen lesiones primarias (fisuras anales, úlceras cavitadas y colgajos cutáneos edematosos) y secundarias (abscesos, fístulas y estenosis anal).

Enfermedad perianal definitiva

Según la clasificación de Lennard-Jones se entiende como tal la presencia de lesiones características adyacentes o cercanas al canal anal en un paciente que cumple, al menos, dos de los criterios clínicos, radiológicos o histológicos de enfermedad de Crohn ⁴⁸.

Enfermedad perianal probable

Presencia de lesiones perianales típicas que muestran granulomas en las biopsias tomadas de colgajos cutáneos (*skin tags*), úlceras o abscesos.

Ante lesiones sugestivas de enfermedad perianal en un paciente sin enfermedad de Crohn conocida debe descartarse la presencia de

afectación de otro tramo del tracto digestivo. La enfermedad perianal es más frecuente cuando existe afectación cólica de la enfermedad: iniciar el estudio con la realización de una colonoscopia; posteriormente, considerarse la necesidad de tránsito intestinal baritado para conocer la existencia de enfermedad intestinal y su extensión precisa. La tipificación adecuada de la enfermedad perianal conlleva la realización de exploración de la zona bajo anestesia general o bien la realización de ecoendoscopia y resonancia magnética del canal anal ⁵⁹.

Ante sospecha formal de enfermedad de Crohn que no ha podido ser demostrada con métodos estándar (tránsito intestinal, colono, ecografía) está indicada la solicitud exploraciones radiológicas tales como la enterografía mediante resonancia magnética (enteroRM) o enterografía por TC o técnicas de imagen como la capsuloendoscopia o enteroscopia ⁶⁰.

En los estudios endoscópicos deben tomarse muestras para anatomía patológica, aun en ausencia de lesiones, si existen dudas respecto a la etiología, también se tomaran muestras para cultivo de virus. Existen determinadas exploraciones complementarias útiles

que deben realizarse según las características del paciente, entre ellas la edad, para establecer el diagnóstico diferencial ⁶¹⁻⁶³.

3. Clasificación de la EC

Se clasifican los pacientes según la edad al diagnóstico, la localización y el comportamiento evolutivo (Clasificación de Montreal) ^{43, 44}.

Edad de al diagnóstico (A):

A1 16 años o menos

A2 17-40 años

A3 >40 años

Localización (L):

Se definen los siguientes **patrones clínicos de enfermedad**, que presentan algunas características sintomáticas distintivas. Es deseable conocer el patrón clínico de enfermedad, especialmente si van a utilizarse fármacos con acción local y / o de liberación selectiva y antes de considerar la cirugía. La mínima lesión requerida

en una localización (L) para considerar su afectación es la lesión aftoide o la úlcera; la presencia de eritema o edema mucoso no es suficiente.

L1) Ileal: Se considera como tal la enfermedad limitada al íleon terminal, entendiendo como tal el tercio distal del intestino delgado, con o sin participación del polo cecal en continuidad. Puede debutar como un cuadro agudo de fosa ilíaca derecha. Se suele complicar con la aparición de estenosis y, tardíamente, con fístulas. Tras la cirugía se observa una recurrencia casi constante en el íleon neo terminal.

L2) Cólica: Supone la afectación de cualquier localización entre recto y ciego sin participación del intestino delgado ni del tracto gastrointestinal superior. La enfermedad limitada al colon se asocia con frecuencia a rectorragias, enfermedad perianal y manifestaciones articulares. Suele respetar el recto. Después de la colectomía se produce la recurrencia ileal en un 20% de los casos.

L3) Ileocólica: Enfermedad que afecta al íleon terminal, con o sin participación de ciego en continuidad, y a cualquier localización de colon entre ascendente y recto. Suele presentarse clínicamente con

diarrea, dolor abdominal y/o febrícula. Se asocia a obstrucción, fístulas, abscesos y frecuente necesidad de cirugía.

L4) Gastrointestinal alta: Se considera como tal la enfermedad que afecta a cualquier localización proximal al íleon distal. Suele cursar con un cuadro dispéptico al que se asocian vómitos retencionistas si existe compromiso de la luz. L4 puede coexistir con cualquiera de las otras localizaciones:

Localización (L)

- L1** Íleon terminal
- L2** Colon
- L3** Ileocólica
- L4** Tracto digestivo alto

Evolución (B):

El denominado **patrón evolutivo o de comportamiento** (B: behavior en inglés) de la enfermedad se relaciona con el grado de afectación transmural y refleja más fielmente la variedad de comportamientos clínicos, su agresividad y la necesidad de cirugía.

La clasificación de Viena, modificada en Montreal, propone tres patrones evolutivos:

B1) No obstructivo no fistulizante (Inflamatorio): Las lesiones mucosas iniciales consisten en ulceraciones superficiales de pequeño tamaño (aftas) que progresan a úlceras profundas lineares rodeadas de una mucosa en empedrado. Cursa en forma de brotes de actividad. No existen fístulas ni estenosis. La resección se indica por fallo del tratamiento médico. Es frecuente la recurrencia postquirúrgica.

B2) Obstructivo (Fibroestenósante): Se caracteriza por la disminución constante del calibre de la luz intestinal demostrada por radiología, endoscopia o pieza quirúrgica con dilatación preestenótica o signos de suboclusión sin evidencia de fístulas y en ausencia de actividad inflamatoria. Suele presentar una evolución indolente con necesidad tardía de cirugía y con baja tasa de recurrencia generalmente también de tipo obstructivo. La sintomatología más frecuente es la presencia de cuadros suboclusivos.

B3) Fistulizante: Se asocia con el desarrollo de fístulas intraabdominales y/o masas inflamatorias y/o abscesos en el curso

de la enfermedad. Es la forma más agresiva, con necesidad precoz de cirugía y rápida recurrencia.

La forma perianal se elimina como subtipo de la penetrante, y a cambio se introduce el epígrafe p cuando en cualquiera de los fenotipos (inflamatorio, estenosante o fistulizante) haya enfermedad perianal.

Patrón clínico (B)

B1 No estenosante, no fistulizante o inflamatorio

B2 Estenosante

B3 Fistulizante (o penetrante)

B1p Inflamatorio con afección perianal asociada

B2p Estenosante con afección perianal asociada

B3p Fistulizante con afección perianal asociada

4. Valoración de la actividad. Índices de actividad

La EC se caracteriza clínicamente por presentar un curso crónico recidivante que alterna periodos de exacerbación o reactivación con

periodos de quiescencia. La actividad de la enfermedad la marca el proceso inflamatorio, puede objetivarse por técnicas de imagen e, indirectamente, está reflejada por determinados parámetros bioquímicos ⁶⁴. La gravedad de la enfermedad la define el estado sintomático del paciente y, por lo tanto, viene expresada por los datos clínicos. La cuantificación de la actividad de la enfermedad ha sido imprescindible para definir los objetivos primarios de los ensayos clínicos ⁶⁵.

Durante años, se ha intentado cuantificar o medir la actividad de la enfermedad mediante la elaboración de índices. Así, en una primera etapa, se intentó realizar una gradación cualitativa de los diferentes estados de la enfermedad eligiendo parámetros, generalmente clínicos, que permitieran elaborar categorías desde la inactividad al brote grave. En una etapa posterior, se intentaron determinar las variables con mayor precisión para definir la actividad mediante técnicas estadísticas de regresión múltiple. A cada variable significativa se le asigna su peso correspondiente y se establece un índice cuantitativo. El ejemplo más representativo de este tipo de índices es el de Best (1976) para la EC ⁶⁶. El índice de Best inicial fue modificado y validado con el análisis de más de 1000 pacientes,

quedando establecido el índice de actividad del grupo cooperativo nacional de EEUU, más conocido como CDAI (*Crohn's disease activity index*).

El seguimiento de los pacientes con EC exige información acerca de la gravedad de sus síntomas, de la intensidad del proceso inflamatorio, de la longitud intestinal afectada y de la presencia de complicaciones. No siempre existe una adecuada correlación entre la semiología clínica, los parámetros de laboratorio y los exámenes endoscópicos y radiológicos. Es decir, actividad inflamatoria y gravedad clínica no siempre van parejas; ello obedece al hecho de que pueden aparecer complicaciones (estenosis, enfermedad perianal) y síntomas (por ejemplo diarrea postoperatoria) que en ocasiones no se relacionan con la actividad inflamatoria. Como se ha comentado en apartados anteriores, la EC es una enfermedad heterogénea y con una expresión fenotípica diferenciada en patrones evolutivos para los que se precisarán índices de actividad específicos.

Además de los índices clínicos comentados, existen índices específicos utilizados para la cuantificación de las lesiones endoscópicas e histológicas, alguno de ellos elaborado y validado para situaciones clínicas concretas. También existen índices que valoran la

repercusión de la enfermedad en la calidad de vida del paciente mediante cuestionarios específicos.

4.1. Índices clínicos en la EC

La búsqueda de instrumentos de medida de la actividad inflamatoria en la EC ha sido ardua. Pese a que han transcurrido más de 30 años desde su diseño, el índice de Best o CDAI sigue siendo el más utilizado en los ensayos clínicos controlados ⁶⁶. Tal y como se recoge en la **tabla 2**, el índice incluye ocho variables, siete de ellas clínicas (número de deposiciones, dolor abdominal, estado general, presencia de manifestaciones extraintestinales, ingesta de antidiarreicos, masa abdominal, peso) y solo un parámetro analítico (hematocrito). Por ello, es un índice más de severidad clínica que de actividad inflamatoria. La puntuación final obtenida establece una gradación numérica de la enfermedad que permite discernir pequeños cambios dentro de una misma categoría, algo de lo que adolecen los índices cualitativos.

Tabla 2. Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn
(*Crohn's Disease Activity Index (CDAI)*).

| Días | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Suma x factor | Subtotal |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|----------|
| 1. Número de heces líquidas o muy blandas | | | | | | | | x 2 = | |
| 2. Dolor abdominal (no=0, leve=1, moderado=2, grave=3) | | | | | | | | x 5 = | |
| 3. Estado general (bueno=0, regular=1, malo=2, muy malo=3, terrible=4) | | | | | | | | x 7 = | |
| 4. Número de las siguientes 6 manifestaciones clínicas: - Artritis/artralgia - Iritis/uveítis - Eritema nudoso/pioderma/aftas - Fisura anal/fístula/absceso - Otras fistulas - Fiebre > 38,5 °C en la última semana | | | | | | | | x 20 = | |
| 5. Toma de antidiarreicos (no=0, sí=1) | | | | | | | | x 30 = | |
| 6. Masa abdominal (no=0, dudosa=2, sí=5) | | | | | | | | x 10 = | |
| 7. Hematocrito (47% - hematocrito actual en varones) (43% - hematocrito actual en mujeres) | | | | | | | | x 6 = | |
| 8. Peso corporal Porcentaje por debajo del peso estándar | | | | | | | | x 1 = | |

Entre las muchas críticas recibidas por el CDAI está su elevada subjetividad y por ello su elevada variabilidad interobservador. Se ha observado que la puntuación asignada a un mismo caso por distintos facultativos sufre importantes oscilaciones. Además, la cuantificación de la EC por el CDAI precisa de 7 días y resulta poco simple para ser aplicada al enfermo ingresado. Como variables objetivas, no incluye la VSG, la PCR ni la albúmina, que podrían ser importantes para cuantificar la actividad inflamatoria. El dolor abdominal y el estado general, datos demasiado subjetivos y por lo tanto mal cuantificables, tienen un peso del 39% del valor de la ecuación.

En 1980 Van Hees y su grupo elaboran un nuevo índice de actividad para la EC que incluye 9 variables clínicas y además valora la existencia de resección intestinal previa ⁶⁷. Este índice presenta 2 objeciones importantes; su diseño fue retrospectivo y el tamaño de la muestra pequeño (68 pacientes). Del mismo año, es el índice de Harvey y Bradshaw que puntúa cinco variables, todas ellas clínicas (estado general, dolor abdominal, número de heces líquidas diarias, presencia de masa abdominal y número de complicaciones) ⁶⁸. Fue diseñado de forma prospectiva con una muestra de 112 pacientes y tiene una correlación positiva con el CDAI. Una puntuación en el índice

de Harvey igual o superior a 7 puntos tiene una probabilidad de tener un CDAI superior a 150 del 94%.

Los índices comentados (CDAI, Van Hess y Harvey) valoran el patrón no estenótico no fistulizante o inflamatorio de la EC ⁴³. El índice de actividad más utilizado en los ensayos clínicos que valoran enfermedad perianal es el PDAI (*perianal disease activity index*) ⁶⁹ y para la cuantificación del drenaje fistuloso, el utilizado por Present en 1999 para la valoración de la respuesta terapéutica al infliximab en la EC fistulizante ⁷⁰. El CDAI en el patrón inflamatorio y los dos índices comentados en la enfermedad fistulizante son los recomendados para la inclusión de pacientes y para la valoración de eficacia en los ensayos clínicos controlados ⁶⁵.

4.2. Índices endoscópicos en la EC

La valoración endoscópica de la EC es más compleja que la de la colitis ulcerosa y hasta 1989 no se establece un índice endoscópico preciso para las formas con afectación cólica, el CDEIS (*Crohn's disease endoscopic index of severity*) ^{71, 72}. El cálculo del índice incluye la valoración de cuatro variables en los distintos segmentos intestinales explorados (**Tabla 3**). Los mismos autores demuestran

que no es necesario el control endoscópico de las lesiones durante el tratamiento, ya que los pacientes en los que se logra la remisión de las lesiones endoscópicas no tienen un curso evolutivo distinto, por lo que el CDEIS tampoco tiene valor pronóstico ⁷³. Este concepto ha cambiado actualmente, la curación endoscópica de las lesiones parece ser el objetivo terapéutico más relevante del tratamiento en la enfermedad puesto que previene la aparición de complicaciones y significa una más completa y adecuada remisión ⁷⁴. Puesto que el CDEIS requiere un cálculo complejo, recientemente se ha desarrollado un índice simple, reproducible, fácil de aplicar y con una adecuada correlación con el CDEIS, el SES-CD (*simplified endoscopic activity score for Crohn's disease*) ⁷⁵. Actualmente, estos índices no tienen especial aplicabilidad clínica y su utilidad se limita a la valoración de la actividad endoscópica y de la remisión en el contexto de ensayos clínicos controlados.

Tabla 3. Índice endoscópico en la EC: CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity).

| | Recto | Sigma y colon | Colon Transverso | Colon derecho | Íleon | Total |
|--|---|---------------|------------------|---------------|---------|-----------|
| Úlceras profundas (12 si está presente, 0 si está ausente en el segmento). | _____ + | _____ + | _____ + | _____ + | _____ + | Total 1 + |
| Úlceras superficiales (6 si está presente, 0 si está ausente en el segmento). | _____ + | _____ + | _____ + | _____ + | _____ + | Total 2 + |
| Superficie afectada | _____ + | _____ + | _____ + | _____ + | _____ + | Total 3 + |
| Superficie ulcerada (cm) | _____ + | _____ + | _____ + | _____ + | _____ + | Total 4 = |
| | | | | | | Total A |
| | Número de segmentos total o parcialmente explorados (1-5) | | | | | n |
| | Total A/n = | | | | | Total B |
| | Si estenosis ulcerada, sumar 3 = | | | | | C |
| | Si estenosis no ulcerada, sumar 3 = | | | | | D |
| | TOTAL B + C + D = CDEIS | | | | | |

En la valoración de la recurrencia postquirúrgica, el índice endoscópico utilizado es el índice de Rutgeerts (**Tabla 4**). Se sabe que la reaparición de lesiones endoscópicas en la vertiente ileal de la anastomosis es de aproximadamente el 80% al año de la intervención y la presencia de aftas es la más precoz y frecuente ⁷⁶. La gravedad de las nuevas lesiones mucosas del neoíleon se correlaciona con la aparición de síntomas y complicaciones ^{77, 78}. La aplicación de este índice tiene significado pronóstico y puede modificar la actitud terapéutica en los pacientes intervenidos ⁷⁹.

Tabla 4. Índice endoscópico para valorar la recurrencia post-quirúrgica en EC: Índice de Rutgeerts.

| Índice endoscópico de Rutgeerts para la cuantificación de la recurrencia en la vertiente ileal de la anastomosis tras una resección ileocólica | |
|--|---|
| <u>Grado</u> | <u>Hallazgo endoscópico</u> |
| 0 | Sin lesiones |
| 1 | < 5 aftas |
| 2 | > 5 aftas o lesiones ulceradas < 1 cm de la anastomosis |
| 3 | Ileitis aftosa difusa en mucosa inflamada |
| 4 | Úlceras, nódulos o estenosis |

4.3. Los marcadores serológicos en la EC

No existe en la EC un marcador serológico que refleje la extensión y el grado de inflamación de la pared intestinal y, a diferencia de lo que sucede en la Colitis Ulcerosa, la correlación de los parámetros serológicos con la actividad clínica no es excesivamente buena. Uno de los marcadores serológicos es el valor de la proteína C reactiva que ha mostrado una correlación adecuada con el CDAI y que también se ha sugerido que podría ser un indicador de recidiva y, además, se ha indicado su valor para diferenciar pacientes activos en los ensayos

clínicos controlados que valoran la eficacia de fármacos biológicos ⁸⁰⁻

⁸⁵.

Los marcadores fecales tales como lactoferrina o la calprotectina son muy específicos para diferenciar la EICI de los trastornos funcionales, aunque no son específicos de la EICI ya que su aumento también puede aparecer en neoplasias, abuso de antiinflamatorios no esteroideos, infecciones y pólipos. Son técnicas sencillas y baratas; es conocido el valor de la calprotectina como marcador de actividad inflamatoria y se ha sugerido tanto como predictor de recidiva como indicador fiable de curación endoscópica ^{86, 87}.

Mediante un análisis de regresión, se ha determinado que el orosomucoide y la VSG son los parámetros de laboratorio con mayor correlación con el CDAI ⁸⁸, aunque existen datos discordantes en la literatura y hay autores para los que la correlación de la VSG con el estado general del paciente no es demasiado buena, sobre todo en la afectación de intestino delgado ⁸⁹.

Los marcadores fecales tales como lactoferrina o la calprotectina son muy específicos para diferenciar la EICI de los trastornos funcionales, aunque no son específicos de la EICI ya que su aumento también

puede aparecer en neoplasias, abuso de antiinflamatorios no esteroideos, infecciones y pólipos. Son técnicas sencillas y baratas; es conocido el valor de la calprotectina como marcador de actividad inflamatoria y se ha sugerido tanto como predictor de recidiva como indicador fiable de curación endoscópica ^{86, 87}.

4.4 Índices radiológicos

Desde el punto de vista radiológico también se han descrito Índices que permitieran describir el grado de actividad que presentaba la enfermedad y de esta manera poder ayudar en el manejo de estos pacientes.

Existe solo un índice radiológico de actividad basado en la TC descrito en la literatura, que valora el engrosamiento de pared, el tipo de realce mucoso o de pared, la estratificación de la pared, el signo del peine y la presencia de adenopatías. Este mismo autor también propone un índice de estenosis basado en la identificación de engrosamiento de pared no captante, estenosis luminal y dilatación pre-estenótica ⁹⁰.

Utilizando parámetros ultrasonográficos tales como el engrosamiento de pared, Doppler, pérdida de estratificación, disminución del

peristaltismo y disminución de la compresibilidad se han descrito índices que permiten evaluar la gravedad de la EC ⁹¹⁻⁹⁴.

Sin embargo, son numerosos los estudios que intentan relacionar los hallazgos radiológicos de la RM con la actividad y gravedad de la EC. Habitualmente se valoran el engrosamiento de pared, la captación, presencia de estenosis, irregularidades de la mucosa, úlceras, empedrado, edema (signo de la diana), hipervascularización (signo del peine), adenopatías, abscesos y/o fístulas, proliferación fibrograsa, realce en capas, dilatación pre-estenótica, estudios de difusión, etc. Se han descrito índices radiológicos basados en estos hallazgos para evaluar la actividad y gravedad de la EC ⁹⁴⁻¹⁰⁹. El más interesante de todos ellos es el Índice de Actividad de Resonancia Magnética conocido por sus siglas como MaRIA (*Magnetic Resonance Index of Activity*), descrito por Rimola J y colaboradores en 2009 y que es el único que se ha validado externamente, mostrando una buena correlación con el CDEIS, por los mismos autores en 2011 ^{100, 101}. Estos autores realizan una estimación de la actividad de cada segmento utilizando un módulo de coeficientes simplificados, realizando por tanto un análisis multivariante, como queda reflejado en la siguiente fórmula:

$$\text{MaRIAs} = 1,5 * \text{grosor pared (mm)} + 0.02 * \text{CRC} + 5 * \text{Edema} + 10 * \text{Úlceras}$$

CRC= Captación relativa de contraste (*relative contrast enhancement* (RCE)) y se calcula aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{RCE} = ((\text{WSI postgadolinium} - \text{WSI pregadolinium}) / (\text{WSI pregadolinium})) \times 100 \times (\text{SD noise pregadolinium} / \text{SD noise postgadolinium})$$

WSI (*wall signal intensity*) es la determinación cuantitativa de la intensidad de señal en la pared después de la administración del contraste intravenoso en las secuencias VIBE (*volumetric interpolated breath-hold examination*).

Y donde *SD noise pregadolinium* corresponde a la media de tres desviaciones estándar de la intensidad de la señal medida en el exterior del cuerpo antes de la inyección de gadolinio, y *SD noise postgadolinium* corresponde a desviación estándar de la misma intensidad de señal después de la administración de gadolinio.

El valor obtenido para cada segmento se encuentra entre un rango de 3,4 a 35. Su protocolo de adquisición de imágenes de RM incluye las siguientes secuencias/planos:

- True-FISP (*fast imaging with steady precession*) / plano coronal
- T2-HASTE (*half-Fourier single-shot turbo spin-echo*) con saturación grasa / plano axial
- T2-HASTE (*half-Fourier single-shot turbo spin-echo*) / plano coronal
- VIBE (*volumetric interpolated breath-hold examination*) / plano coronal

El estudio inicial de Rimola et al.¹⁰⁰ analiza 50 pacientes (35 con enfermedad activa clínicamente y 15 con enfermedad inactiva) donde predomina la localización ileocolónica con 24 casos, seguida de la colónica con 15 casos y la ileal pura solo con 11 casos. La actividad endoscópica se midió con el CDEIS y se clasificaron las lesiones en ausentes, moderadas si existía inflamación sin úlceras y graves si se evidenciaba presencia de úlceras.

El índice MaRIA, para los autores, tiene una elevada fiabilidad en la determinación de la actividad de la enfermedad (sensibilidad 0.81 y especificidad 0.89) y en la detección de lesiones ulcerosas (sensibilidad 0.95 y especificidad 0.91)¹⁰⁰.

Los autores validan el índice y concluyen que valores de MaRIA iguales o superiores a 7 indican enfermedad activa y mayores o iguales a 11 indican enfermedad grave ¹⁰¹.

Además, este mismo grupo de trabajo, ha comprobado que la RM es un método preciso para evaluar la respuesta terapéutica en la EC, ya que los valores del índice MaRIA son sensibles a los cambios en la gravedad de la lesión, y son capaces de determinar la curación de la mucosa ¹¹⁰.

Otro índice cualitativo interesante es el descrito por Steward et al. que valora el engrosamiento de pared, la captación en T2 de la pared, la captación perimural en T2, el tipo de patrón de captación, la captación comparada con un asa normal, la presencia de adenopatías y el tipo de captación de las mismas y el signo de la cuerda ¹⁰⁹. Este índice se ha correlacionado con sistemas de puntuación histológicos de la pieza quirúrgica y con los valores de calprotectina fecal ¹¹¹.

5. Pruebas de Imagen

La evaluación de las lesiones inflamatorias intestinales por técnicas de imagen es esencial para el manejo de los pacientes con EC. La identificación de la localización y la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico es necesario para establecer un plan de manejo adecuado. Las técnicas de imagen son también el referente aceptado para la detección de complicaciones incluyendo estenosis y lesiones penetrantes tales como fístulas y abscesos ⁵².

Pese al gran número de técnicas diagnósticas de las que disponemos hoy en día, está por definir la rentabilidad que cada una de ellas ofrece en el diagnóstico, seguimiento, valoración de la extensión y detección de complicaciones en la EC, debiendo tener en cuenta que la elección de cada prueba debe ser individualizada, dependiendo de las condiciones clínicas del enfermo y de la localización de las lesiones, lo que requiere una estrecha colaboración entre radiólogos, gastroenterólogos y cirujanos.

No debemos caer en el error de pensar que a mayor número de pruebas realizadas el diagnóstico será más completo, sino que debe realizarse el menor número de exploraciones posibles, teniendo en

cuenta, no solo la sensibilidad y especificidad de cada prueba, sino también el coste/beneficio de cada una de ellas, debiendo primar las que tengan menos inconvenientes para el paciente ¹¹². Las ventajas e inconvenientes de las pruebas radiológicas más utilizadas en esta enfermedad se describen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Ventajas y limitaciones de las pruebas radiológicas

| | Ventajas | Limitaciones |
|------------------------|---|---|
| Radiología baritada | Ampliamente disponible Menor coste Visualiza lesiones superficiales | Radiaciones ionizantes Superposición de asas No imagen sección transversal |
| ECO | Imágenes de sección transversal Ampliamente disponible Menor coste Alto detalle en asas superficiales No radiaciones ionizantes | Operador dependiente Menos reproductibilidad Limitaciones en planos profundos o interposición de gas Curva de aprendizaje más lenta |
| RM | Imágenes de sección transversal Alta resolución tisular Reproducible Lectura centralizada (se pueden re-evaluar los casos) Mayor seguridad del contraste i.v. No radiaciones ionizantes | Disponibilidad Heterogeneidad en los protocolos Artefactos Intolerancia oral |
| TC | Imágenes de sección transversal Ampliamente disponible Reproducible Lectura centralizada | Reacciones al contraste iodado Radiaciones ionizantes |

5.1 Radiología simple de abdomen

No debe utilizarse de forma rutinaria en pacientes con EC. Solo existen dos circunstancias en las que su empleo está justificado: en el manejo de la suboclusión/obstrucción intestinal y ante la sospecha de perforación.

5.2 Radiología Baritada

Incluye el Enema Opaco y el tránsito intestinal. En los últimos años, el auge creciente de la endoscopia y la posibilidad de ésta de tomar biopsias y visualizar directamente la mucosa, ha relegado la realización de Enemas Opacos a aquellos casos en los que complementa a la endoscopia, cuando ésta sea incompleta por intolerancia o por la presencia de estenosis.

El tránsito de intestino delgado ha ocupado un papel fundamental en la valoración de los pacientes con EC, tanto para la valoración de las lesiones de íleon terminal en las colonoscopias incompletas como en el estudio de extensión del resto del intestino. En ocasiones su interpretación es complicada debido a la longitud del tubo digestivo, la superposición de asas y sobre todo a la especial anatomía de la mucosa intestinal. Su principal desventaja, al igual que pasa con el enema opaco, es la emisión de radiaciones ionizantes, lo que limita su

utilización de forma rutinaria y durante el embarazo. Otra desventaja importante, frente a TC y RM, es su baja sensibilidad (32-37 %) en la identificación de lesiones extraentéricas ¹¹³.

Para algunos autores sigue siendo una prueba útil para evaluar estenosis y fístulas internas antes de la cirugía, necesitando otras pruebas más complejas solo aquellos pacientes con masas abdominales ¹¹⁴.

Al comparar los resultados de esta prueba con los hallazgos quirúrgicos se confirma que no detecta un tercio de las lesiones estenosantes de intestino delgado lo que podría explicar por qué algunos pacientes siguen precisando tratamiento con corticoides después de la cirugía ¹¹⁵.

5.3 Ecografía (ECO)

La ecografía intestinal de alta resolución ha aparecido como una técnica de imagen alternativa para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EC siendo tan precisa como la TC y la RM en la detección de la extensión intramural y extramural de la enfermedad. La ECO en modo B permite evaluar la localización de los segmentos afectados y su longitud, permitiendo identificar complicaciones transmurales, estenosis y obstrucción intestinal. La técnica con Doppler

color permite visualizar y cuantificar la vascularización del segmento afecto. La novedosa técnica de ecografía con contraste (CEUS = *Contrast-enhanced ultrasound*) implica la administración de un contraste intravenoso ultrasónico con examen en tiempo real y proporciona una descripción exacta de la microvascularización de la pared intestinal y los tejidos perientéricos ¹¹⁶. Esta utilidad de la ECO en el manejo de la EC ha sido reflejada en numerosos artículos publicados donde describen como hallazgos ecográficos el engrosamiento de pared mayor de 4 mm., la disminución de la compresibilidad del asa engrosada, estrechamiento de la luz intestinal, conglomerado de asas y lesiones extraintestinales como fístulas o abscesos ^{52, 116-120}. Incluso se ha descrito su utilidad en la valoración de la recurrencia postquirúrgica ¹²¹⁻¹²³.

La ECO se puede utilizar como la técnica de imagen de elección para la evaluación inicial de pacientes con sospecha clínica de EC por su amplia disponibilidad, por tratarse de una técnica no invasiva y por la ausencia de radiaciones ionizantes [NE 2b, GR B] ^{52, 124}. Como la exactitud de la ECO es muy dependiente de factores como el nivel de experiencia del radiólogo y la localización y gravedad de la enfermedad, en pacientes con resultados ecográficos negativos y una

alta sospecha clínica de EC se deberán realizar otras exploraciones [NE2b GR C] ⁵².

La ECO permite detectar engrosamientos de la pared intestinal en pacientes con EC con una sensibilidad del 85 % (95% IC 83–87%) y una especificidad de 98 % (95% IC 95–99%) ⁵². Por otra parte, varios grupos han encontrado una correlación entre los hallazgos ecográficos del Doppler color con la extensión y grado de actividad, incluso describen una reducción del espesor de la pared y en el grado de color en aquellos pacientes que han recibido un tratamiento efectivo ^{125, 126}.

En algunos grupos con gran experiencia en la ECO de los pacientes con EC obtienen resultados comparables a los obtenidos en la RM. La ecografía es muy sensible para localizar los segmentos intestinales afectados y para detectar las complicaciones transmurales en pacientes con EC. Además encuentran una correlación significativa entre el Doppler con flujo en color y el realce de la pared detectado en la RM de estos pacientes. El engrosamiento ecográfico de la pared, el Doppler con flujo en color y el realce de la pared en la RM se relacionan con la actividad inflamatoria y la clínica de los pacientes con EC ¹¹⁹.

La especial sensibilidad de la ECO en la demostración de colecciones líquidas la convierte en una técnica muy útil en el diagnóstico de los abscesos pudiendo incluso utilizarse como guía en radiología intervencionista para el drenaje de los mismos previo a la cirugía. Los abscesos se definen como imágenes hipoecogénicas de morfología redondeada u oval, con paredes de bordes irregulares y contenido moderadamente ecogénico correspondiente a detritus y esfacelos. En el 30-50 % de los casos puede contener gas, produciendo áreas ecogénicas con sombra acústica con reverberación, lo que en ocasiones dificulta su diagnóstico ¹¹².

5.4 Tomografía computarizada (TC)

Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de aparatos con mayor resolución y tiempos de exposición más cortos. La tomografía computarizada multidetector, también llamada multicorte o *multislice* (TCMD), corresponde al último desarrollo en la generación de tomógrafos y a versiones más desarrolladas de los tomógrafos helicoidales simples que solo cuentan con una fila de detectores. A partir del 2004 surgen los de 64 filas de detectores que permiten una mayor velocidad (resolución temporal) con apneas más cortas, menos volumen de contraste, menor radiación y cortes

más finos (resolución espacial) permitiendo reconstrucciones multiplanares, tridimensionales y la endoscopía virtual.

El contraste endoluminal con metilcelulosa (enteroTC) mejora significativamente la capacidad de diferenciar las estructuras de la pared del tubo digestivo entre sí y de la propia luz. El contraste endovenoso (positivo) acentuará aún más la mucosa, la submucosa y otras estructuras vascularizadas.

El principal hallazgo en esta enfermedad es el engrosamiento de pared mayor a 4 mm. que puede ser homogéneo tras la administración de contraste o bien heterogéneo dando una imagen “en diana” o “doble halo”. Esta imagen es debida al nivel de atenuación alto de la mucosa y muscular-serosa y al nivel bajo, por edema y acúmulo linfático, en la submucosa. También pueden aparecer otros hallazgos, como el aumento de la vascularización mesentérica, proliferación grasa, estenosis de la luz, signo del peine, dilatación pre-estenótica, etc.^{90, 127-129}.

La precisión de la TC para el diagnóstico de EC en pacientes con un diagnóstico de sospecha no ha sido debidamente evaluada en estudios prospectivos⁵².

Sin embargo, sí que se ha descrito su utilidad en la evaluación de la extensión de la enfermedad en un estudio prospectivo, donde presenta cifras de sensibilidad y especificidad del 88 %¹³⁰.

La fiabilidad de la TC para evaluar la actividad del íleon terminal es similar al de la RM y ECO [NE 1b, RGA]. No existe suficiente información para saber su utilidad en EC colónica. También presenta una elevada sensibilidad y especificad en la detección de complicaciones de la enfermedad, similar a la ECO y la RM [NE 2b, GR B]⁵².

La principal limitación de esta prueba es que utiliza radiaciones ionizantes^{131, 132}. En un estudio que abarca un periodo de 15 años se demuestra que existe un incremento del número de estudios radiológicos que se solicitan a los pacientes con EC, y que esto ocurre sobre todo a expensas de la TC, lo que aumenta las dosis de irradiación acumulada. De tal manera que, un grupo de pacientes, aquellos con un debut precoz y con lesiones más graves (15,5 %), presentan dosis de irradiación acumulada mayores de 75 mSv. lo que representa un aumento del 7.3 % del riesgo de muerte por cáncer¹³³.

La segunda limitación de esta prueba es la posibilidad de alergia a contrastes yodados, así como su limitación en pacientes con insuficiencia renal.

5.5 Resonancia Magnética (RM)

En los últimos años, las técnicas enterográficas por RM han demostrado precisión diagnóstica similar a la de la TC gracias a su alta resolución tisular, al desarrollo de nuevas secuencias ultrarrápidas y al empleo de diversos tipos de contraste por vía oral, y además tienen la importante ventaja de evitar el uso de radiaciones ionizantes [NE 1] ^{134, 135}. Además, una publicación de nuestro entorno con 54.909 estudios con RM estudiados frente a 12.791 estudios con medios de contraste yodados, demuestra un perfil de seguridad mayor del gadolinio frente a los contrastes yodados ¹³⁶.

La RM es una técnica fiable para el diagnóstico de sospecha de EC y tiene una elevada exactitud en la evaluación de la extensión y actividad (sensibilidad 93 % y especificidad 90 %), con la ventaja sobre la ECO que es menos dependiente del radiólogo y de la localización del asa afecta [NE2b GR B] ⁵². Aunque según un meta-

análisis presenta una mayor fiabilidad en los casos de EC franca y esta es menor en casos leves o en remisión ¹³⁷.

Con la descripción de subgrupos clínicos de la enfermedad, como el early-Crohn, la RM adquiere todavía una mayor relevancia ya que diagnosticaría la enfermedad y permitiría el tratamiento con anti-TNF en fases tempranas ¹³⁸.

5.5.1. Enterografía frente a enteroclis

En la enterografía el contraste se ingiere vía oral mientras que en la enteroclis se administra con sonda nasoyeyunal. Se obtiene una mejor definición de las alteraciones mucosas con técnica de enteroclis que con enterografía, pero no existen diferencias en la detección de la afectación transmural ni en las complicaciones extramurales. La enteroclis obtiene una mejor distensión de las asas de intestino delgado, aunque ésta no se traduce en una mejoría significativa en la sensibilidad diagnóstica. Los pacientes aceptan mucho mejor el uso de técnicas enterográficas que de enteroclis. Por ello, la literatura más reciente prefiere el uso de la enterografía por RM a la enteroclis ^{139, 140}.

5.5.2. Preparación del paciente antes de la prueba

Se suele necesitar un ayuno entre 4-6 horas previas a la realización de la prueba para obtener un peristaltismo homogéneo y favorecer la ingesta del contraste por vía oral. No se requiere preparación intestinal con laxantes previa a la exploración. La presencia de heces impide en algunos estudios la correcta valoración intraluminal de menos de un 10% de los segmentos de colon en ausencia de preparación intestinal, lo cual es aceptable. Cuando fuese necesario el estudio complementario del marco cólico, se puede aplicar un enema con suero templado. El estudio de RM fluoroscópico o multifase SSFSE (*modo cine*) permite valorar las asas intestinales de un modo dinámico siguiendo la columna de contraste oral, reduciendo el porcentaje de segmentos no valorables y falsos positivos.

5.5.3. Administración del contraste por vía oral

Existen descritos en la literatura tres grupos de contrastes por vía oral empleados en estudios de entero-RM para obtener una columna uniforme que permita una homogénea distensión intestinal: contrastes negativos (baja intensidad de señal tanto en secuencias T1 como en T2); contrastes positivos (alta intensidad de señal en T1

y en T2), y contrastes bifásicos (alta intensidad de señal en secuencias T2 y baja en secuencias T1) ¹⁴¹. El último grupo, que incluye agentes osmóticos como el manitol y agentes no osmóticos como polietilenglicol y preparados con metilcelulosa, es el más numeroso y de uso más frecuente (mayor accesibilidad, mejor definición de imagen y bajo coste). Obtener la «luz intestinal negra» en T1 es fundamental para valoración de la mucosa intestinal y el realce parietal en el estudio con contraste intravenoso. Los más usados y descritos en la literatura científica son el manitol y el polietilenglicol ¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Otros factores a considerar para realizar estas técnicas son la cantidad de contraste administrado y el tiempo de administración, lo cual depende del contraste utilizado.

5.5.4. Contraste rectal

Algunos autores recomiendan realizar enema de suero templado complementario para mejor valoración de todo el marco cólico y conseguir una mayor distensión del íleon distal ¹⁰⁰.

5.5.5. Fármacos espasmolíticos

El uso de antiperistálticos no interfiere de forma significativa la valoración de la dinámica intestinal y mejora la valoración del estudio

dinámico con contraste por vía intravenosa, más susceptible a artefactos de movimiento ¹³⁴.

La mayoría de los autores emplean butilbromuro de hioscina o glucagon intravenoso o intramuscular. Muchos administran 20 mg de butilbromuro de hioscina (Buscapina® Boehringer, Ingelheim, Alemania) intravenoso inmediatamente antes del inicio de la prueba ^{113, 139, 143-146}. La dosis varía en la literatura científica, incluso algunos duplican la dosis y otros la dividen en una dosis inmediatamente antes del inicio de la exploración y otra previa al estudio dinámico con contraste ^{100, 101, 147, 148}.

Otra posibilidad ampliamente utilizada por su acción más rápida y menor vida media es el uso de entre 0,2 hasta 1mg de glucagón (GlucaGen®, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dinamarca), administrado bien al inicio de la exploración, bien durante el transcurso de la prueba previo a la inyección de contraste intravenoso y tras el estudio en modo cine, o repartida en 2 dosis, según el mismo régimen comentado anteriormente, para no interferir en la valoración de la distensión y peristaltismo intestinal ^{144, 149}. También se puede reservar el uso del glucagón para aquellos casos en que exista una contraindicación para el empleo del butilbromuro de hioscina, tales

como el glaucoma, arritmias cardiacas o hipertrofia benigna de próstata.

Para mejorar el rendimiento de la exploración se han propuesto diversas técnicas tales como el uso de eritromicina IV para un vaciado más homogéneo del estómago ¹⁵⁰ o la posición en prono para la reducción de artefactos de movimiento y una mejor separación de las asas de intestino ¹³⁹. Otros autores consideran el estudio en prono, generalmente molesto para el paciente y además combinado con el uso de espasmolíticos, puede reducir la peristalsis intestinal de forma excesiva, limitando la valoración de la motilidad de las asas ¹³⁴.

5.5.6. Protocolo de resonancia magnética: secuencias

Los protocolos varían según los equipos disponibles y las preferencias personales ^{134, 141-144, 149, 151}. Sin embargo, a pesar de las diferencias en equipos de resonancia magnética y software, algunos elementos básicos son comunes a la mayoría de los protocolos de imagen de EC.

Las secuencias utilizadas más frecuentemente son:

- *Single Shot Fast Spin Echo* (SSFSE). Coronal

- *Fast Imaging Employing Steady State Acquisition (FIESTA)*. Coronal
- *Single Shot Fast Spin Echo (SSFSE)*. Axial
- *Single Shot Fast Spin Echo with Fat Saturation (SSFSE- FS)*. Axial.
- *Diffusion Weighed Imaging (DWI)*. Axial
- *Liver Acquisition with Volume Acceleration–Extended Volume (LAVA-XV)*. Coronal
- T1 2D “en fase” con saturación de la grasa tras contraste. Axial
- Estudio multifase tras administración de contraste LAVA-XV.

Una explicación técnica detallada de las diferentes secuencias va más allá del objetivo de este estudio.

5.5.7. Hallazgos de imagen por RM para valorar la actividad de la EC

a) Valoración de la pared intestinal

Engrosamiento mural

El engrosamiento mural es uno de los signos indicativos que mejor se correlacionan con afectación por EC. Diversos estudios han demostrado que un grosor parietal > 4 mm en un plano ortogonal al

asa es un buen predictor de la actividad de la enfermedad, y que existe una significativa reducción del grosor parietal en respuesta al tratamiento ^{112, 152}. Sin embargo, los segmentos afectados que responden al tratamiento persisten engrosados respecto a las asas normales en sujetos controles sanos y existe una baja correlación entre el grosor parietal y la actividad de la enfermedad. Además, la valoración del grosor parietal se puede encontrar limitada por el grado de distensión intestinal, por lo que para definir el límite de la normalidad se requiere una distensión intestinal óptima.

Los datos sobre la correlación del grado de engrosamiento parietal y el grado de actividad inflamatoria son escasos y discordantes ^{146, 153}.

Grado de realce parietal

En segmentos intestinales afectos con inflamación activa, el realce parietal es significativamente superior al de segmentos intestinales normales, siendo útil para identificar la afectación segmentaria con una elevada especificidad ¹⁵⁴. Los estudios que han comparado los segmentos intestinales inflamados antes y después del tratamiento también han demostrado que el pico de intensidad de señal descende en relación con la respuesta al tratamiento de forma significativa ^{112, 152}. La correlación del realce parietal con respecto a

los índices clínicos de actividad es variable según los artículos publicados pero, en general, se considera buena ^{145, 147, 154-156}.

Existe una amplia evidencia para considerar el realce parietal como el parámetro que más se relaciona con el grado de inflamación ¹⁵².

Patrón de realce

Se han descrito varios patrones de realce parietal:

- ✓ Realce en capas o estratificado (signo de la diana): patrón debido al edema en la submucosa y muscularis propia que aparece en fases tempranas de la EC en asas con inflamación activa, dando una imagen de mayor realce en las capas mucosa y serosa. Es útil para discriminar asas con inflamación activa de aquellas asas donde el realce es homogéneo, sin EC activa ^{139, 145, 154}.
- ✓ Realce exclusivamente de la capa mucosa, que puede ser la única expresión de inflamación activa precoz.
- ✓ Realce homogéneo parietal, presente en casos de enfermedad crónica o quiescente, sin actividad de la enfermedad.

- ✓ Ausencia de realce mucoso con realce homogéneo y tenue del resto de capas, también indica enfermedad crónica no activa.

El realce en capas tiene una elevada sensibilidad (aproximadamente 100%), especificidad (87%) y exactitud diagnóstica (93,75%) en la detección de inflamación activa ¹⁴⁵.

Algunas publicaciones, aunque con un número de casos muy pequeño, han demostrado diferencias significativas entre los patrones de realce estratificado, realce mucoso exclusivo y realce parietal homogéneo en correlación con índices histológicos de actividad aguda; el realce estratificado se asocia a un mayor componente inflamatorio en el análisis histológico, mientras que el patrón homogéneo con la escasa presencia de inflamación aguda ^{145, 146}. En otros trabajos estos hallazgos no se han confirmado ¹⁵⁷.

Hiperintensidad de señal en T2

Las asas intestinales inflamadas muestran una alta intensidad de señal por la presencia de edema en la submucosa. En varios artículos se ha encontrado una buena correlación entre la hiperintensidad de señal en T2 en las asas afectas y la presencia de actividad inflamatoria, así como diferencias significativas respecto a

controles sanos y en pacientes con respuesta al tratamiento ^{109, 146, 149, 158}.

Alteraciones de la mucosa

Constituyen un hallazgo clásico de los estudios de enteroclinis. Y se ha considerado como el signo más sensible para determinar la presencia de actividad en la EC¹⁴⁴. Las lesiones mucosas comienzan como úlceras aftoides o superficiales que progresan hacia lesiones más profundas que pueden llegar a ser transmurales. Las manifestaciones precoces (aftas o úlceras superficiales) no suelen ser evidenciadas en RM ¹⁵⁹, aunque en ocasiones se manifiestan como alteraciones sutiles de la imagen ¹⁴⁴. Para detectarlas, siguen siendo claramente superiores la colonoscopia con ileoscopia, la cápsula endoscópica o los estudios baritados convencionales ¹⁶⁰.

Cuando progresan en profundidad, conforman fisuras longitudinales y transversales que finalmente confieren a la mucosa el aspecto típico en adoquinado (*cobblestoning*). La visualización de úlceras profundas en los estudios de RM se correlaciona endoscópicamente con lesiones más importantes en los segmentos afectados ¹⁰⁰.

Distensibilidad y peristalsis

La valoración dinámica en modo cine permite demostrar la actividad peristáltica de las asas, evaluar segmentos intestinales no distendidos, especialmente proximales como el yeyuno, y diferenciar entre estenosis en segmentos fibróticos o inflamatorios ¹⁴⁴. La entero-RM es un método de imagen muy útil para diferenciar las posibles causas de obstrucción intestinal, incluyendo la EC. También permite diferenciar entre segmentos estenóticos fijos o contracciones espásticas transitorias, si la estenosis es inflamatoria o fibrosa, y si se trata de un proceso obstructivo grave o suboclusivo reversible, gracias al estudio dinámico y el patrón de realce ¹⁴⁹.

b) Hallazgos extramurales

Alteraciones en el tejido fibrograso mesentérico

Algunos autores consideran que la señal en T2 en el tejido fibrograso mesentérico se encuentra elevada en prácticamente todos los casos con patología inflamatoria biológicamente activa, relacionándolo con la probable presencia de mesenteritis, con edema e hiperemia vascular local. Por otro lado, el aumento del componente fibrograso, englobando y separando las asas involucradas, puede estar presente tanto en casos de enfermedad

activa como inactiva. Una importante cantidad de tejido fibrograso puede estar presente en casos inactivos, pero generalmente aparece progresivamente más hipointensa en secuencias potenciadas en T2 con supresión grasa por la presencia de un mayor contenido fibroso ¹⁶¹.

Vascularización mesentérica

El incremento de la vascularización mesentérica corresponde a la conocida imagen del “signo del peine” en el borde mesentérico del asa inflamada. Este signo tiene una alta sensibilidad diagnóstica para detección de enfermedad activa, pero una baja especificidad, no alcanzando significación estadística ¹⁵⁴. Se ha sugerido que la ingurgitación vascular puede persistir claramente aumentada durante largos periodos en casos de enfermedad inactiva o quiescente a consecuencia de los cambios fibróticos mesentéricos crónicos ¹⁰⁷.

Realce de los ganglios linfáticos locales

La presencia de un realce homogéneo moderado o intenso de los ganglios regionales es altamente sugestiva de actividad en la EC, aunque también puede existir un moderado realce ganglionar en el 50% de casos inactivos ¹⁰⁷. Por otro lado, el tamaño de las

adenopatías regionales presenta una débil correlación con el grado de actividad inflamatoria ¹⁶².

Otros hallazgos extraparietales

La presencia de abscesos o fistulas activas, que ocurre a lo largo de la evolución de la enfermedad en un 35% de los pacientes con EC, es muy específica para determinar actividad inflamatoria ^{144, 153}.

c) Estudios de difusión

La difusión es la propiedad física que describe el movimiento browniano de las moléculas de agua en un tejido, como respuesta a una energía térmica. Esto hace que los tejidos con componente inflamatorio presenten una difusión restringida (disminución del valor del coeficiente de difusión) y por lo tanto se muestren como una señal hiperintensa. Este comportamiento también lo presentan los tejidos con gran celularidad como tumores malignos y abscesos. Por el contrario, los tejidos sanos, con poca celularidad, los tumores benignos o cuando existe necrosis tumoral no presentan restricción de la difusión y se muestran como señales hipointensas ^{163, 164}.

La imagen potenciada en difusión (*diffusion weighted image* DWI) permite la valoración del grado de la actividad de la EC ¹⁶⁵ aunque parece ser que es más útil en la colitis ulcerosa ¹⁰⁸. Entre las ventajas

adicionales de la DWI-RM destaca la no necesidad de utilizar contraste paramagnético, por lo que se puede realizar el estudio en pacientes con insuficiencia renal. Otra ventaja es la corta duración de la secuencia de difusión por lo que apenas incrementa el tiempo de exploración de la RM abdominal ¹⁶⁴.

d) Estudios dinámicos de captación

Algunas publicaciones han descrito la utilidad de la RM dinámica en otras patologías tales como la sinovitis y la artritis reumatoide ^{166, 167}. La utilidad de este tipo de estudio en la EC ha mostrado resultados diversos.

La descripción inicial de parámetros cinéticos como el coeficiente de transferencia de volumen (kTrans o constante de transferencia) y la fracción de volumen extracelular (Ve) ¹⁶⁸ han permitido que otros autores describieran más parámetros relacionados con la actividad inflamatoria, tales como la pendiente de captación, el tiempo de máximo realce, porcentaje de realce, ratio entre la captación máxima y la captación final, etc. ^{143, 147, 156, 169-171}

Estos parámetros presentan limitaciones importantes ya que no existen referencias estándar, las mediciones de la intensidad de señal tienen un valor limitado, se utilizan aparatos distintos, la

cantidad de líquido necesario para la distensión es variable y se producen artefactos por el movimiento ^{147, 170}.

Para algunos autores los porcentajes de captación basados en imágenes estáticas y el engrosamiento de la pared son los mejores parámetros para evaluar la actividad, por lo que las mediciones dinámicas no aportan información relevante ^{143, 147}. Sin embargo, los análisis semicuantitativos de varios estudios concluyen que en los segmentos inflamados existe una mayor captación de contraste, una mayor área inicial bajo las curvas o IAUCs y una pendiente de captación más empinada ^{145, 147, 152, 155, 156, 162, 169}. Incluso algunos han mostrado una correlación entre la actividad clínica de la EC y el nivel de captación de la pared del intestino ^{147, 152, 155, 162, 171}. Por lo tanto, cuantificando el grado de inflamación real con escalas categóricas subjetivas ^{97, 107, 161} o bien con una ratio de realce ^{155, 162} se demuestra que existe más captación en zonas inflamadas que en las normales e incluso que existe una relación entre el grado de realce y la actividad de la enfermedad.

El análisis cuantitativo de la RM dinámica es una técnica aceptada para el control del efecto antiangiogénico de fármacos contra el cáncer en otras patologías (próstata, musculatura pélvica, etc.) ¹⁷².

Algunos parámetros de los estudios dinámicos se correlacionan con la enfermedad crónica y con la angiogénesis de la EC, pero no con marcadores clínicos ni histológicos de inflamación. Estos datos apoyan la hipótesis de que la permeabilidad de los vasos aumenta con la cronicidad y que la densidad microvascular esta inversamente relacionada con el flujo de sangre de la pared ¹⁴³.

La RM dinámica permite el análisis cuantitativo de la captación de contraste al describir una serie de parámetros y, gráficamente, mediante la obtención de curvas de intensidad señal-tiempo ^{145, 155-157, 171}.

Las curvas de intensidad señal-tiempo se obtienen de forma automática en la estación de trabajo lo que permite el reajuste automático para minimizar errores de los movimientos del paciente o del peristaltismo. Permiten la obtención de dos tipos de curva que se han correlacionado con una elevada sensibilidad y especificidad, con el grado de actividad de la EC ¹⁷¹.

5.5.8. Índices de actividad por RM en la EC

Los índices más utilizados en RM, entre ellos el MaRIA, para intentar cuantificar la actividad inflamatoria han sido descritos en un capítulo anterior (1.4.4 Índices radiológicos)

6. Cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica inalámbrica ha surgido como una alternativa para la visualización directa del intestino delgado en los últimos años. Puede identificar la enfermedad de la mucosa del intestino delgado que no se objetiva con radiología convencional, endoscopia o RM ^{105, 160, 173, 174} pero es incapaz de identificar la enfermedad extra-luminal. Además, las lesiones pueden pasarse por alto, dependiendo de la preparación del intestino y la orientación de la cápsula ¹⁷⁵. La importancia de la erosión de la mucosa no siempre está clara ¹⁷⁶. Tiene un coste elevado y consume mucho tiempo de investigación, en particular para la interpretación de las imágenes, además no está universalmente disponible. También hay un riesgo de impactación de la cápsula en las estenosis, lo que limita su uso en un número significativo de pacientes con enfermedad de Crohn.

7. Cirugía

Los primeros intentos de tratamiento quirúrgico de la EC en las décadas de 1930 y 1940 incluyeron procedimientos de bypass que estaban gravados por serias complicaciones, entre ellas sepsis,

desarrollo de cáncer y un aumento de la frecuencia de recidivas. Hacia la década de 1950, la resección se transformó en la operación preferida; sin embargo, rápidamente surgieron controversias acerca de la cantidad de intestino que debía ser extirpado. Algunos autores apoyaban la escisión radical, en la cual se extirpaba todo el intestino enfermo con un amplio margen de tejido aparentemente normal a cada lado de la resección. Otros encontraron más seguras las resecciones menos radicales, dado que conservaban el intestino y además no tenían efecto aparente sobre la frecuencia de las recidivas de la enfermedad. El balance se ha inclinado claramente, con el paso de los años, a favor de la cirugía conservadora ¹⁷⁷.

Varios estudios realizados por la Cleveland Clinic, con un número muy elevado de pacientes y con un seguimiento prolongado, valoraron el valor predictivo de la distribución anatómica de la enfermedad sobre el comportamiento clínico y la frecuencia e indicación de cirugía. La afectación del intestino delgado aislada ocurre con una frecuencia del 29 % de los casos y requiere cirugía el 66 % de los mismos. La afectación ileocólica representa el 41 % de la serie y la necesidad de cirugía fue del 92 %. La afectación exclusiva colónica y la oral/grastroduodenal son menos frecuentes ¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

7.1 Indicaciones

Decidir si se debe operar a un paciente con EC puede ser relativamente fácil ante estenosis claramente establecidas. En una no desdeñable proporción de casos la indicación de cirugía puede ser realmente complicada. En estos casos complejos, es necesaria una organización basada en equipos multidisciplinares y en la que se tenga en cuenta la opinión de los pacientes. Solo de esta manera se lograrán los mejores resultados posibles, que son, sin duda, mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Por lo tanto, la cirugía debe ser vista como otra opción más de tratamiento y no como una alternativa a evitar a toda costa. Decidir cuándo es el mejor momento para la cirugía dependerá esencialmente de una serie de factores médicos como la "intratabilidad", la gravedad de los síntomas, el tipo de complicaciones, los efectos adversos relacionados con los fármacos y la valoración adecuada, en un momento dado, de la relación riesgo / beneficio de la cirugía. Una visión de conjunto de la situación clínica con el análisis de cada uno de los factores descritos nos permitirá adoptar la medida más adecuada ¹⁸¹.

Las indicaciones quirúrgicas de la EC siguen siendo más o menos las mismas que cuando se hizo su primera descripción en 1932. Al tratarse de una enfermedad muy heterogénea en cuanto a localización, complicaciones específicas, curso clínico y recurrencias resulta difícil establecer indicaciones uniformes o generalizadas, aunque de modo global podríamos decir que la indicación más frecuente de la cirugía viene dada por el fracaso del tratamiento médico o por la aparición de complicaciones. **(Tabla 6)**³.

Entre un 70-90 % de pacientes con EC serán intervenidos y casi la mitad de éstos acabarán reinterviniéndose por recurrencia^{3, 178-180}.

Su gran heterogeneidad clínica hace necesario que tengamos que individualizar cada caso para poder seleccionar mejor a los pacientes candidatos a cirugía y establecer el momento más idóneo para la intervención en las mejores condiciones preoperatorias posibles.

Más del 50 % de los pacientes con EC presentan afectación del íleon terminal, con o sin extensión a colon proximal, y alrededor del 90 % de ellos requerirán cirugía en algún momento de su vida.

En general, un 74 % de pacientes con EC de cualquier localización necesitarán cirugía dentro de los primeros 13 años de su enfermedad y

las recurrencias que precisarán cirugía suelen llegar al 50 % dentro de los 10 años de seguimiento tras la primera intervención¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ .

La cirugía precoz prolonga la remisión clínica comparada con la cirugía durante el curso de la enfermedad pero no modifica la historia natural de la misma (necesidad de inmunosupresores o de cirugía de la recurrencia)¹⁸² .

Existe una amplia variedad de indicaciones quirúrgicas que rara vez constituyen una urgencia inmediata (**Tabla 6**). En general, una gran mayoría de pacientes con EC se intervienen cuando el tratamiento médico ha fracasado o, lo que es lo mismo, cuando la enfermedad es intratable. Es decir, cuando se produce una de estas tres situaciones:

- a) Persistencia o empeoramiento de los síntomas a pesar del correcto tratamiento
- b) Aparición de complicaciones inaceptables debidas al tratamiento farmacológico sin otra alternativa médica eficaz.
- c) Determinadas situaciones de corticodependencia

Tabla 6. Indicaciones quirúrgicas generales en la EC

| Indicaciones quirúrgicas generales en la EC |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Fracaso del tratamiento médico o intratabilidad:<ul style="list-style-type: none">- Respuesta inadecuada- Complicaciones farmacológicas- Corticodependencia- Corticorresistencia |
| <ul style="list-style-type: none">• Complicaciones específicas:<ul style="list-style-type: none">- Obstrucción- Sepsis (absceso)- Fístula interna o externa- Hemorragia masiva- Perforación- Uropatía obstructiva |
| <ul style="list-style-type: none">• Prevención o tratamiento del cáncer |
| <ul style="list-style-type: none">• Retraso de crecimiento en niños |

7.2 Vías de abordaje

La vía quirúrgica de acceso tradicional ha sido la laparotomía media. Actualmente, y siempre que el caso lo permita, se opta por la vía laparoscópica que ha demostrado ser una opción segura y aceptable para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con EC [NE 2a GR B]

¹⁸³⁻¹⁸⁸. Los beneficios de la resección laparoscópica en la EC incluyen

disminución de la estancia hospitalaria, reducción de la morbilidad, reducción el uso de sondas nasogástricas, disminución del íleo paralítico con reanudación precoz de la dieta y sobre todo tamaños de la herida más pequeños con la mejoría estética que esto lleva implícito, disminución de la formación de adherencias y reincorporación más rápida a la vida laboral^{184-186, 189, 190}. Estos últimos tres puntos son de gran importancia en estos pacientes ya que se trata, habitualmente, de personas jóvenes. Las tasas de conversión publicadas varían del 0 % al 40 %. La existencia de adherencias previas, masas inflamatorias, abscesos, fístulas o múltiples estenosis suelen ser la causa de estas conversiones. También es importante, en este punto, la habilidad y experiencia del cirujano.

7.3 Técnicas quirúrgicas (habituales y de las complicaciones)

Cuando la EC afecta al íleon terminal se realiza una resección ileocecal simple del segmento anormal de intestino con anastomosis ileocólica del intestino aparentemente normal. Si existen lesiones estenosantes adyacentes, y siempre que no sea necesario extirpar más de 50 cm de intestino, se incluyen en la resección. No son necesarios márgenes de resección amplios y la afectación

microscópica de los bordes de resección no influye en la recurrencia^{191, 192}. La estenoplastia o estricturoplastia se reserva, normalmente, para las siguientes circunstancias: 1) Recidiva después de la resección inicial, cuando existen estenosis fibrosas únicas o múltiples de intestino delgado; 2) Estenosis duodenales; 3) Lesiones aisladas proximales al borde de la resección en pacientes que han sido sometidos a resección local del íleon y 4) Estenosis largas continuas (de hasta 30 cm) en pacientes con intestino corto como consecuencia de resecciones previas¹⁷⁷.

La estricturoplastia es un procedimiento seguro y eficaz para pacientes con EC yeyunoileal, incluyendo la recurrencia ileocólica. Esta especialmente indicada en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar un síndrome de intestino corto tras resecciones anteriores extensas y/o múltiples^{185, 193}. Su papel en las lesiones duodenales o cólicas está peor definido¹⁸⁵.

En ciertas circunstancias, pacientes inmunodeprimidos, altas dosis de corticoides, presencia de peritonitis, abscesos, hipoproteinemias severas, etc. es recomendable realizar la resección del segmento afecto sin la realización de anastomosis que serían de altísimo riesgo de dehiscencia, tales como estomas y fístulas mucosas, dejando la

restauración del tránsito para cuando el paciente se encuentre en mejores condiciones clínicas.

7.4 Métodos de calibración de la luz intestinal

Alexander Williams ha propuesto que antes de suturar la estenoplastia se controle el diámetro de la luz del resto del intestino delgado insertando una sonda vesical estándar con balón de 18 Fr a través de la enterotomía inicial. En su técnica se introduce en toda la longitud del intestino, primero en dirección proximal y luego en dirección distal, con ayuda de un mandril. A continuación el balón de la sonda introducida totalmente se infla con 8 ml de agua, para obtener un diámetro de 25 mm y el balón se retira hacia atrás a través del intestino hasta que es retenido por alguna estenosis. Después se desinfla progresivamente para determinar con exactitud el diámetro de la estenosis que se marca con un punto. Una vez superada la estenosis, el balón se infla nuevamente y se examina la totalidad del intestino delgado. Todas las estenosis menores de 20 mm son corregidas quirúrgicamente ^{177, 194, 195}. Posteriormente otros autores han demostrado la utilidad de estas maniobras al realizar exploraciones quirúrgicas con catéteres con balón en los pacientes

con EC y detectar que un tercio de lesiones estenosantes habían pasado desapercibidas en los tránsitos baritados ¹¹⁵.

Bijnen et al. describen una técnica similar utilizando una bola estándar de 16,5 mm ¹⁹⁶. También se han utilizado bolas de cristal o similar.

En el Hospital Clínico Universitario de Valencia empezó a utilizarse en los años 80, por el Dr. José Planelles, una esfera de madera de 2,5 cm de diámetro, conocida como “bola de Don José” que fue posteriormente sustituida por esferas de polímeros de acetato, que permiten la esterilización y que se aplique directamente diatermia sobre ellas ¹⁹⁷. **Figuras 1-4.**

Figura 1.- Descripción original de la técnica descrita por Dr. García-Granero et al.

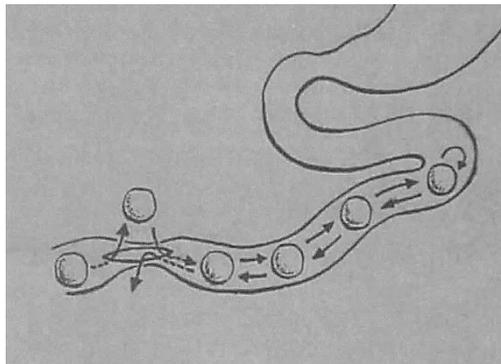
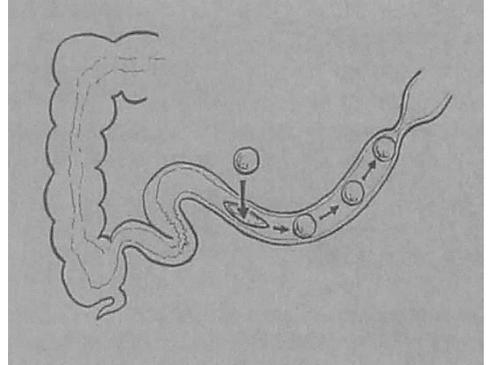
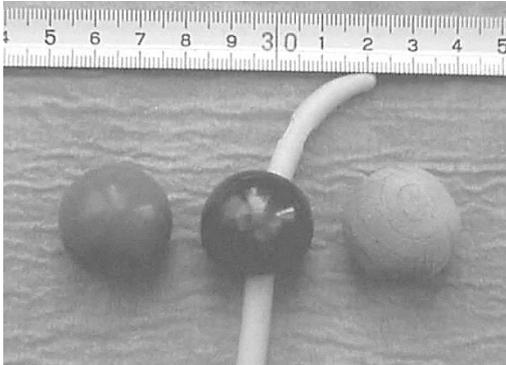


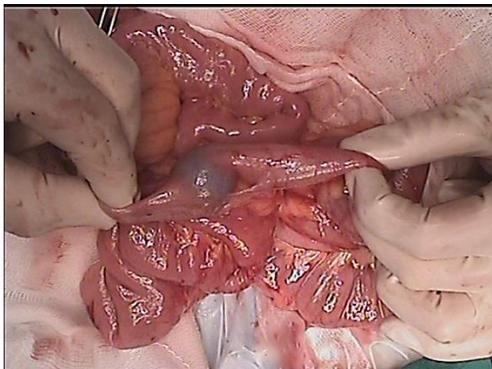
Figura 2.- Esferas de polímeros de acetato con las tres medidas disponibles (verde, azul y roja de 2,5 cm, 2,25 cm y 2 cm de diámetro respectivamente).



Figura 3.- Exploración intestinal con esferas de calibración en cirugía laparoscópica tras la realización de la minilaparotomía.



Figura 4.- Exploración intestinal con esferas de calibración en cirugía laparotómica



8. Anatomía Patológica

8.1 Aspecto macroscópico

Los cambios macroscópicos se observan más a menudo en el íleon terminal. En ocasiones se encuentran zonas lesionadas separadas de la lesión principal por medio de un segmento aparentemente sano de intestino. La lesión se caracteriza por un engrosamiento edematoso intenso de la pared intestinal. La submucosa es la zona más afectada. Suele producirse un acentuado estrechamiento de la luz intestinal. Se detecta invariablemente una ulceración de la mucosa edematosa, la cual a menudo adopta una forma lineal ofreciendo un aspecto típico

en “empedrado”. Son características las fisuras que penetran dentro de todo el espesor de la pared y que, en ocasiones, pueden convertirse en fístulas. El mesenterio suele aparecer engrosado y edematoso, con ganglios aumentados de tamaño ¹⁹⁸.

8.2 Características microscópicas

Es una característica de la EC que los cambios inflamatorios se extiendan a través de todo el espesor de la pared intestinal. El cambio más constante es el de un infiltrado linfocitario focal, que suele ser más prominente a nivel de la submucosa. La presencia, en alrededor del 60 % de los casos, de granulomas de células epiteloides posee un valor diagnóstico mucho más importante. La obstrucción de los linfáticos produce un edema importante de la submucosa, y sería el principal responsable del engrosamiento de la pared intestinal y del mesenterio en las fases iniciales de la enfermedad. Los cambios fibróticos, sin embargo, se hacen cada vez más prominentes en los casos crónicos. Otro cambio de valor diagnóstico es la presencia de fisuras, que se inician desde las bases de las úlceras y pueden perforar la totalidad del espesor de la pared intestinal ¹⁹⁸.

8.3 Clasificaciones histológicas

Una de las primeras clasificaciones histológicas de la EC se realiza en la publicación de Fazio et al de 1996 donde agrupa a los pacientes en cuatro categorías según los hallazgos microscópicos¹⁹¹. Modificaciones posteriores han aplicado sistemas de puntuación semicuantitativos (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderado y 3 = grave) para el edema de la mucosa y submucosa, infiltrado inflamatorio crónico, infiltrado de neutrófilos intraepitelial e intersticial, abscesos de criptas, erosiones mucosas, úlceras de pared, agregados linfocitarios y fibrosis de la muscularis mucosa y submucosa. Y sistemas binarios (0 = ausente; 1 = presente) para valorar la existencia de inflamación transmural, úlceras y granulomas no necrotizantes¹⁹⁹.

Borley et al. describen en el año 2000 un método de cuantificación de los hallazgos inflamatorios de la enfermedad. Presentan un sistema de puntuación para inflamación aguda, con un máximo de puntuación de 13, basado en el grado de ulceración mucosa, edema, cantidad y profundidad de infiltración de neutrófilos²⁰⁰. Los autores también incluyen un sistema de puntuación para las

características de la inflamación crónica realmente complejo y que algunos autores han intentado simplificar al aplicarlo en sus estudios, dejando como máximo una puntuación de 7 puntos, que se obtiene de sumar la profundidad de los agregados linfocitarios (de 0 a 4 puntos) y la inflamación perineural (de 0 a 3 puntos) ^{143, 200, 201} .

La última clasificación publicada esta descrita por Chiorean et al. en el 2007 y permite puntuar tanto las características inflamatorias como las fibroestenóticas ⁹⁰. Para clasificar las lesiones se describen como predominantemente inflamatorias si la puntuación de las características inflamatorias es > 1 y la puntuación de fibroestenosis ≤ 1 , predominantemente fibroestenósante si la puntuación de fibroestenosis es >1 y la puntuación de inflamatoria es ≤ 1 . Las lesiones mixtas presentan una diferencia entre las puntuaciones ≤ 1 . **Tabla 7.**

Esta clasificación está siendo utilizada por numerosos autores, bien como clasificación única ^{195, 202} o bien la utilizan para la clasificación de la fibroestenosis y mantienen la de Borley et al para la inflamación ^{117, 146, 157} . Al utilizar clasificaciones de distintos autores tienen que delimitar como clasifican las lesiones, que sería como se describe a continuación: predominio de fibroestenosis si clasificación

de Chiorean de fibroesterosis mayor a 1, predominio de inflamatorio si clasificación de Borley de inflamatorio agudo es mayor o igual a 5 y mixtas si la clasificación de Chiorean de fibroesterosis es mayor a 1 y la clasificación de Borley de inflamación aguda mayor o igual a 5
117 .

Tabla 7. Clasificación histológica de Chiorean et al.

| Score Inflamación | Hallazgos anatomo-patológicos* |
|-----------------------------|---|
| Leve (1) | Úlceras aftosas afectan la superficie en < 50% Criptitis < 50 % Inflamación limitada a la mucosa |
| Moderada (2) | Úlceras superficiales grandes (0,5-2 cm) Superficie ulcerada < 50 % Superficie afectada 50 – 100 % Criptitis > 50 % Abscesos de criptas Inflamación de la submucosa |
| Grave (3) | Úlceras profundas o mayores de 2 cm Úlceras circunferenciales Inflamación transmural Fisuras profundas |
| Score Fibroestenosis | Hallazgos anatomo-patológicos |
| Ninguna (0) | No fibrosis o mínima limitada a la submucosa (<25 % del espesor) |
| Leve/Moderada (1) | Leve estenosis (>15 mm) sin dilatación pre-estenótica Fibrosis de la submucosa e hiperplasia de la muscular > 25% con capas preservadas |
| Grave (2) | Fibrosis transmural masiva Desaparición de las capas normales Estenosis severa |

* Se deben de cumplir dos o más criterios para calificar la gravedad, con la excepción de la inflamación de la submucosa y la inflamación transmural que son necesarios y suficientes para el diagnóstico de inflamación moderada y grave, respectivamente.

JUSTIFICACIÓN

Un reto en esta enfermedad sería encontrar un “marcador ideal”, que nos permitiera, con una elevada sensibilidad y especificidad, cuantificar la actividad inflamatoria para poder administrar el tratamiento más adecuado y monitorizar la respuesta del mismo, sin necesidad de repetir pruebas diagnósticas, la mayoría de veces invasivas, con efectos secundarios y de un alto coste económico. Este marcador diagnóstico debería, a su vez, tener capacidad para discriminar procesos inflamatorios de los fibrosos, y predecir, no solo la posibilidad de recidiva clínica o recurrencia postquirúrgica, sino la de seleccionar en qué grupo de pacientes va a ser necesaria la cirugía.

Desafortunadamente, en la actualidad no disponemos de dicho marcador, sino de un grupo de técnicas diagnósticas que, de forma individual, tienen indicaciones determinadas en el diagnóstico y seguimiento, aunque cada una de ellas por separado presentan unas carencias que se suplen al complementarse unas y otras. Es por tanto decisión del médico elegir cada prueba en función del estado del enfermo y el momento de la enfermedad, debiendo siempre primar aquellas que, con menos efectos secundarios y menor coste, ofrezcan la mayor rentabilidad diagnóstica para lo que fueron solicitadas.

La demanda de solicitudes de enteroRM para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EC ha crecido en nuestro medio. Ello es debido a dos motivos. El primero es que los avances tecnológicos han permitido nuevas secuencias, con tiempos de adquisición más cortos y la obtención de imágenes de gran calidad. El segundo sería la descripción de índices de actividad radiológicos que en la práctica clínica diaria podrían ser de gran utilidad en el manejo de estos pacientes.

Por este motivo, parece interesante la realización de este trabajo, en el que se intenta valorar la exactitud de esta prueba diagnóstica en aquellos pacientes que han precisado intervención quirúrgica comparando sus resultados con los obtenidos en la cirugía y anatomía patológica posterior.

HIPÓTESIS

La actividad inflamatoria en enfermedad de Crohn, se cuantifica clásicamente mediante índices clínicos, endoscópicos y radiológicos así como con marcadores biológicos de actividad inflamatoria, entre ellos la PCR y la calprotectina. La calprotectina parece posicionarse como un marcador fecal adecuado para el seguimiento de estos pacientes por su correlación con la actividad endoscópica. La enteroRM posee una alta sensibilidad para la detección de lesiones murales y extramurales y es una herramienta diagnóstica y de seguimiento muy aceptada, superando a los clásicos estudios baritados. Uno de los índices radiológicos propuesto para evaluar la actividad en el patrón inflamatorio es el MaRIA que parece tener una buena correlación con la gravedad de las lesiones endoscópicas, especialmente para las lesiones localizadas en colon.

No se conoce la correlación entre los parámetros clásicos de valoración de la actividad inflamatoria, entre ellos la PCR ni de los más recientes: calprotectina y enteroRM con las lesiones detectadas en la pieza quirúrgica y cuantificadas mediante índices histológicos

que son considerados el “patrón oro” en la valoración de las lesiones.

Esta “laguna de desconocimiento” es especialmente trascendente en dos situaciones:

- En el paciente con afectación ileal, donde la valoración morfológica habitualmente no es directa como en la colonoscopia. Además pueden haber varios segmentos afectados en un porcentaje alto de casos y algunas de estas lesiones pueden pasar desapercibidas en la cirugía.
- En la decisión terapéutica de someter a un paciente a la resección del intestino afecto frente a realizar una escalada terapéutica o una intensificación de tratamiento

La hipótesis general de este estudio es que la información aportada por los marcadores biológicos y los índices radiológicos obtenidos en entero-RM en la enfermedad de Crohn de intestino delgado no es tan fidedigna como los hallazgos quirúrgicos y el estudio de la pieza de resección por lo que se deben redefinir las variables que se deben incluir y el peso clínico que deben tener.

Las cuestiones que nos planteamos en este estudio son:

1. Las variables analizadas actualmente en los índices de actividad radiológicos obtenidos en la enteroRM son insuficientes para definir el estado real de la inflamación tisular. Es necesario redefinir las variables estudiadas y valorar nuevos datos que nos puede aportar la prueba (estudios dinámicos de captación, patrones de captación, etc.)
2. La exploración minuciosa quirúrgica y la calibración de las asas intestinales es necesaria para la valoración de la totalidad de lesiones del intestino delgado.
3. La calprotectina podría sustituir a la PCR y otros marcadores clásicos en la detección de actividad inflamatoria en la enfermedad de Crohn de intestino delgado.

El manejo de los pacientes con EC precisa de la utilización de unos recursos sanitarios muy elevados. El coste económico de los fármacos empleados y su nada desdeñable toxicidad así como la necesidad en muchos de estos pacientes de cirugía, en ocasiones

incluso en varias ocasiones a lo largo de la evolución de la enfermedad, hace que sea de una gran utilidad definir la exactitud de las pruebas diagnósticas, tanto para la extensión de la enfermedad como para su grado de actividad inflamatoria, ya que nos permitirán establecer el tratamiento más efectivo en cada caso minimizando efectos secundarios, secuelas postquirúrgicas y abaratando el procedimiento.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Valorar la utilidad de la enteroRM para:

- 1) Determinación de la actividad inflamatoria mediante la determinación de la intensidad de señal tras la administración de gadolinio, MaRIA, determinación de patrones de captación, estudios de perfusión con curvas de captación, etc. y su comparación con los resultados anatómo-patológicos que incluyen el estudio de la pared intestinal completa de la pieza quirúrgica.
- 2) Determinación de la extensión de la enfermedad describiendo la localización de los segmentos patológicos, el grosor de la pared de las lesiones, diámetro de la luz, etc. y su comparación con los hallazgos encontrados en la intervención quirúrgica incluida la exploración con esferas de calibración de la luz del intestino.

OBJETIVO SECUNDARIOS:

- 1) Obtener la correlación entre los índices de actividad biológicos y el grado de actividad inflamatoria detectado en la histología.
- 2) Valorar la necesidad de calibración intraoperatoria de la luz intestinal.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico prospectivo observacional consecutivo de 30 meses de duración (desde Marzo 2011-Septiembre 2013).

El estudio obtuvo un dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Fe (registro 2011/0491) y de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria – Fundación para la Investigación Hospital La Fe.

1.1 Selección de Pacientes

Los pacientes de este estudio fueron seleccionados del grupo de pacientes con el diagnóstico de EC atendidos en la Unidad Multidisciplinar del Área de Enfermedades Digestivas del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

1.2. Criterios de inclusión y exclusión

1.2.1. Criterios de inclusión

- Mayores de 14 años.
- Diagnóstico de EC con afectación de intestino delgado que precisen cirugía por fracaso tratamiento médico o presencia de complicaciones.

- RM realizada los 3 meses previos a la cirugía (1 mes previo si tratamiento con antiTNF).
- Autorización del paciente para formar parte del estudio con consentimiento informado.

1.2.2. Criterios de exclusión

- Contraindicación RM (marcapasos, clips vasculares en Sistema Nervioso Central, implantes cocleares, determinadas válvulas cardíacas, primer trimestre embarazo, etc.)

1.3. Grupo de estudio

De total de pacientes atendidos en el Área de Enfermedades Digestivas durante el periodo de estudio, diagnosticados de enfermedad de Crohn, solo 38 cumplieron todos los criterios de inclusión. En ellos se detectaron 83 lesiones que son las analizadas en este estudio.

2. Evaluación y Clasificación clínica

El diagnóstico de enfermedad de Crohn se realizó aplicando los criterios de Lennard-Jones y tras haber excluido causas infecciosas, isquémicas o vasculares, neoplásicas y actínicas⁴⁸.

Los pacientes se clasificaron según la edad al diagnóstico, la localización y el patrón de comportamiento de la enfermedad según la Clasificación de Montreal ^{43, 44}.

En todos los pacientes se realizó colonoscopia para descartar afectación cólica, determinación del CDEIS y siempre que fue posible la ileoscopia con toma de biopsias ⁷². En aquellos casos en que fue necesario evaluar recurrencia postquirúrgica se empleó el índice endoscópico de Rutgeerts ⁷⁶.

Como índice clínico para cuantificar la actividad de la enfermedad se ha empleado el Índice de Harvey-Bradshaw ⁶⁸. Con la puntuación obtenida se agruparon los pacientes, considerando que presentaban actividad leve si tenían menos de 6 puntos, actividad moderada si el valor se encontraba entre 6 - 12 puntos y actividad grave si era mayor de 12 puntos.

Como reactantes de fase aguda relacionados con la actividad de la enfermedad se cuantificó la VSG, PCR, leucocitos en sangre periférica y calprotectina fecal.

La determinación de calprotectina fecal se realizó por el servicio de análisis clínicos de nuestro centro mediante técnica de ELISA (Calprest®, Eurospital) automatizada en un equipo best 2000 de

biokit Elisa system. Calprest es un ensayo inmunoenzimático con anticuerpos policlonales. Se toman entre 40-100 mg de heces y se diluyen con buffer de extracción (relación peso/volumen 1/50), el homogeneizado se centrifuga 20 minutos a 10000 g y se recoge 1 ml del sobrenadante que se congela a -20°C hasta su determinación antes de 1 mes. Cuando se va a llevar a cabo la técnica se deja descongelar este extracto y la muestra es diluida 1/200 con buffer de extracción. En la microplaca se colocan primero 100 µL de tampón diluyente y 100 µL de muestra, estándar o control. Se incuba 45 minutos. Se lava 4 veces con solución de lavado y se añaden 100 µL de conjugado (Ac IgG anti-calprotectina humana obtenida de conejo marcado con fosfatasa alcalina) incubándose 45 minutos más. Se vuelve a lavar y se añaden 100µL de reactivo sustrato, incubándose 30 minutos y leyéndose por colorimetría a 405 nm. La intensidad del color desarrollado es proporcional a la concentración de calprotectina de la muestra. La lectura de las muestras se realiza comparando con la curva estándar y corrigiendo con la dilución. Los resultados se expresan en mg/kg de heces. La sensibilidad de la técnica es de 6.25 ng/ml. Se considerarán valores

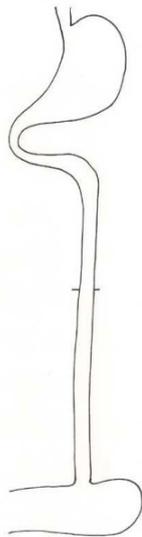
normales aquellos inferiores a 50 $\mu\text{g/g}$ de heces, según el rango establecido por la casa comercial.

La hoja de recogida de datos se muestra en la **Figura 5**.

Figura 5.- Hoja de recogida de datos clínicos y biológicos

| <u>Características clínicas y biológicas</u> | |
|---|--|
| Fecha de inclusión:/...../..... | |
| Sexo Hombre / Mujer | |
| Duración enfermedad en años: | |
| Cirugía previa Si / No | |
| Análisis preoperatoria: | PCR: Leucocitos: |
| | VSG: Calprotectina heces: |
| Tratamiento concomitante: | |
| 5 ASA <input type="checkbox"/> | Inmunosupresores <input type="checkbox"/> |
| Corticoides <input type="checkbox"/> | Anticuerpos anti-TNF <input type="checkbox"/> |
| CLASIFICACIÓN MONTREAL | |
| Edad al diagnóstico : | A1 (16 años o menos) <input type="checkbox"/> |
| | A2 (17-40 años) <input type="checkbox"/> |
| | A3 (> 40 años) <input type="checkbox"/> |
| Localización | |
| L1 Íleon distal incluido ciego por continuidad <input type="checkbox"/> | |
| L2 Cólica <input type="checkbox"/> | |
| L3 Íleon distal y colon <input type="checkbox"/> | |
| L4 se añade a cualquiera de las anteriores si se afecta tubo digestivo alto <input type="checkbox"/> | |
| Patrón clínico /Comportamiento | |
| B1 Ni estenosante ni perforante <input type="checkbox"/> | B1p Inflamatorio con enfermedad perianal <input type="checkbox"/> |
| B2 Estenosante <input type="checkbox"/> | B2p Estenosante con enfermedad perianal <input type="checkbox"/> |
| B3 Perforante (incluye masa abdominal) <input type="checkbox"/> | B3p Fistulizante con enfermedad perianal <input type="checkbox"/> |
| ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW : (Puntuación: <6 leve, 6-12 moderada, >12 grave) | |
| Bienestar General (0 = muy bueno, 1 = regular, 2 = mal, 3 = muy malo, 4 = malísimo) | |
| Dolor abdominal (0 = no; 1 = ligero; 2 = moderado; 3 = intenso) | |
| Número de deposiciones blandas o líquidas por día (n puntos) | |
| Masa abdominal (0 = no; 1 = dudosa; 2 = definida; 3= definida y dolorosa) | |
| Complicaciones (1 punto por ítem) Artralgia, uveítis, eritema nodoso, úlceras aftoides, pioderma gangrenoso, fisura anal, fistula nueva, abscesos | |
| CDEIS | |
| CDEIS < 3.5 <input type="checkbox"/> | |
| CDEIS 3.5 - 7 <input type="checkbox"/> | |
| CDEIS > 7 <input type="checkbox"/> | |

Etiqueta



3. Indicación quirúrgica

La indicación quirúrgica se estableció, en todos los pacientes, tras ser valorados en el Comité de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Se consideró como fracaso del tratamiento médico o intratabilidad:

- ✓ la falta de respuesta al tratamiento
- ✓ las complicaciones farmacológicas
- ✓ corticodependencia
- ✓ corticorresistencia

Así mismo se consideró como complicación la presencia de obstrucción, absceso intraabdominal, fístula, hemorragia masiva, perforación intestinal, etc.

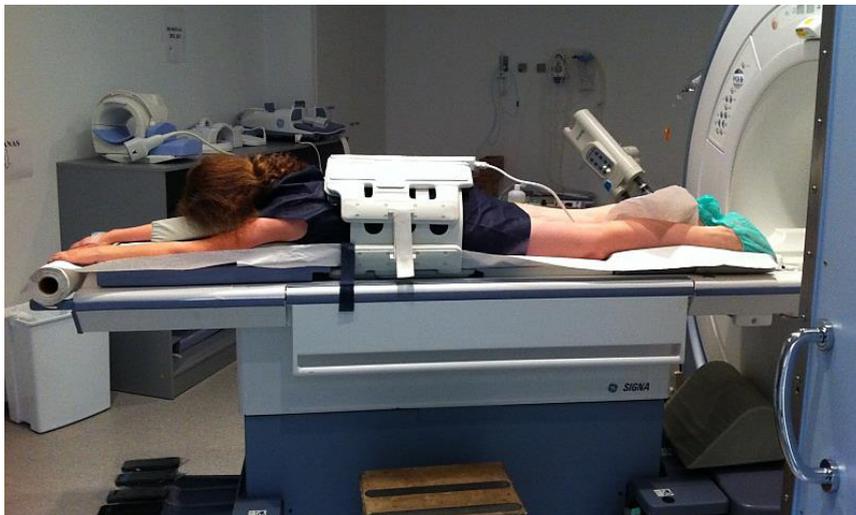
4. Protocolo de enteroRM

4.1. Preparación y condiciones generales

El paciente acude a su cita con un mínimo de 6 horas de ayuno. Una vez en la unidad de resonancia magnética, se le entrega una solución de agua con manitol al 5% que se administra por vía oral, comenzando su administración 45 minutos antes de la realización de la técnica.

El paciente se coloca en decúbito prono sobre la camilla del aparato radiológico. (**Figura 6**).

Figura 6.- Colocación del paciente



4.2. Materiales utilizados

Se administran 10 mg de N-butilbromuro de hioscina (Buscopan[®]; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany) por vía intravenosa antes de empezar la prueba, y otros 10 mg antes de la administración de gadolinio. En caso de contraindicación (glaucoma, HBP, arritmia), se administra 1mg de glucagón (Glucagen[®]; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) por vía intravenosa en dosis única al principio de la prueba.

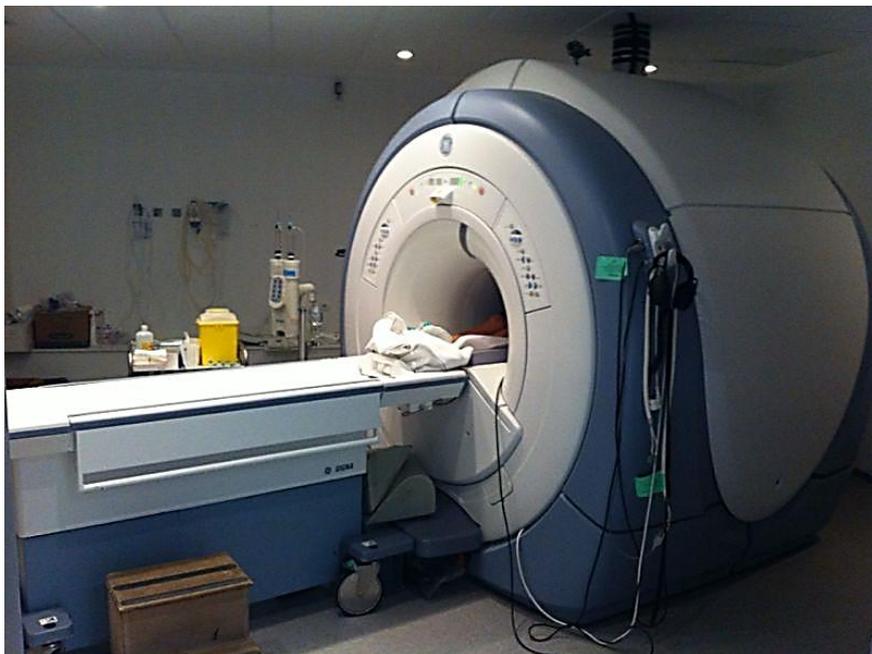
En todos los casos se administra contraste intravenoso para la realización de estudio dinámico en fases, para lo que se usó

gadobenato de dimeglumina (MultiHance[®]; Bracco Diagnostics Inc., Milan, Italy), a dosis de 0.2 ml/Kg de peso, a un flujo de 2 ml/s.

4.3. Protocolo de enteroRM

Realizamos los estudios en equipos de RM de 1,5 T o 3T indistintamente (HD-TX (1.5 T/ 3T); GE MedicalSystems, Milwaukee, WI, USA) con antena Torsopa phased array de 8 canales, que permite el estudio de todo abdomen y la pelvis en la misma exploración (**Figura 7**). El tiempo medio de la prueba fue aproximadamente de 40 minutos (rango de 35 a 45 min).

Figura 7.- Equipo de RM utilizado



Utilizamos las siguientes secuencias con sus correspondientes parámetros en la máquina de 1'5 T:

- **SSFSE (Single Shot Fast Spin Echo)** adquirido en coronal (TR 1500/ TE 120; Receiver Bandwidth 50; FOV 440 x 440; matriz 384 x 224; Phase FOV 1.00; grosor de corte 4 mm / 0 gap;).
- **Fast Imaging Employing Steady State Acquisition (FIESTA)**, en plano coronal (TE Min Full; flip angle 75°; Receiver Bandwidth 125.00; FOV 440 x 440; matriz 384 x 320; Phase FOV 1.00; grosor de corte 4 mm / 0 gap; 1 NEX).
- **Single Shot Fast Spin Echo (SSFSE)** adquirido en transversal (TR 1500/ TE 120; Receiver Bandwidth 50; FOV variable; matriz 384 x 224; Phase FOV 0.90; grosor de corte 5 mm / 1 gap).
- **Single Shot Fast Spin Echo con saturación de la grasa (SSFSE-FS)** adquirido en transversal (TR 1500/ TE 120; Receiver Bandwidth 50; FOV variable; matriz 384 x 320; Phase FOV 0.90; grosor de corte 5 mm / 1 gap;)

- ***Diffusion Weighted Imaging (DWI) adquirido en axial*** (TE Minimum; Number of Shots 1; FOV variable; matriz 132 x 132; Phase FOV 1.00; grosor de corte 5 mm / 1 gap; 8 NEX).
- ***Liver Acquisition with Volume Acceleration – Extended Volume (LAVA – XV)*** adquirido en coronal (Flip Angle 12°; Receiver Bandwidth 62.50; FOV 440 x 440; matriz 320 x 224; Phase FOV 1.00; grosor de corte 2 mm / 0 gap).

Esta secuencia se utiliza como estudio basal en vacío, repitiéndola posteriormente tras la administración de gadolinio intravenoso a los 30, 70, 120 y 420 segundos. En caso de usar N-butilbromuro de hioscina como antiperistáltico, antes de la inyección del quilato de gadolinio se inyecta la segunda dosis de 10 mg.

- ***In Phase Fat Saturation (IN-FS)*** adquirido en axial (TR 135.00 / TE In Phase; Flip Angle 80° ; Number of Echoes 1; Receiver Bandwidth 31.25; FOV variable; Matriz 256 x 180; Phase FOV 1.00; grosor de corte 5 mm / 1 gap; 1 NEX).

Utilizamos las siguientes secuencias con sus correspondientes parámetros en la máquina de 3 T:

- **SSFSE (Single Shot Fast Spin Echo)** adquirido en coronal (TR Minimum/ TE 95.0; Receiver Bandwidth 83.33; FOV 440 x 440; matriz 448 x 320; Phase FOV 1.00; grosor de corte 4 mm / 0 gap;).
- **Fast Imaging Employing Steady State Acquisition (FIESTA)**, en plano coronal (TE Minimum; flip angle 65°; Receiver Bandwidth 125.00; FOV 440 x 440; matriz 384 x 320; Phase FOV 1.00; grosor de corte 4 mm / 0 gap; 1 NEX).
- **Single Shot Fast Spin Echo (SSFSE)** adquirido en transversal (TR Minimum/ TE 95; Receiver Bandwidth 83.33; FOV variable; matriz 448 x 320; Phase FOV 0.80; grosor de corte 5 mm / 1 gap).
- **Single Shot Fast Spin Echo con saturación de la grasa (SSFSE-FS)** adquirido en transversal (TR Minimum/ TE 95; Receiver Bandwidth 83.33; FOV variable; matriz 384 x 320; Phase FOV 0.80; grosor de corte 5 mm / 1 gap;)
- **Diffusion Weighted Imaging (DWI)** adquirido en axial (TR 9000 / TE Minimum; FOV variable; matriz 132 x 132; Phase FOV 1.00; grosor de corte 5 mm / 1 gap; 8 NEX).

- ***Liver Acquisition with Volume Acceleration – Extended Volume (LAVA – XV)*** adquirido en coronal (Flip Angle 12°; Receiver Bandwidth 62.50; FOV 440 x 440; matriz 320 x 224; Phase FOV 1.00; grosor de corte 2 mm / 0 gap).

Esta secuencia se utiliza como estudio basal en vacío, repitiéndola posteriormente tras la administración de gadolinio intravenoso a los 30, 70, 120 y 420 segundos. En caso de usar N-butilbromuro de hioscina como antiperistáltico, antes de la inyección del quilato de gadolinio se inyecta la segunda dosis de 10 mg.

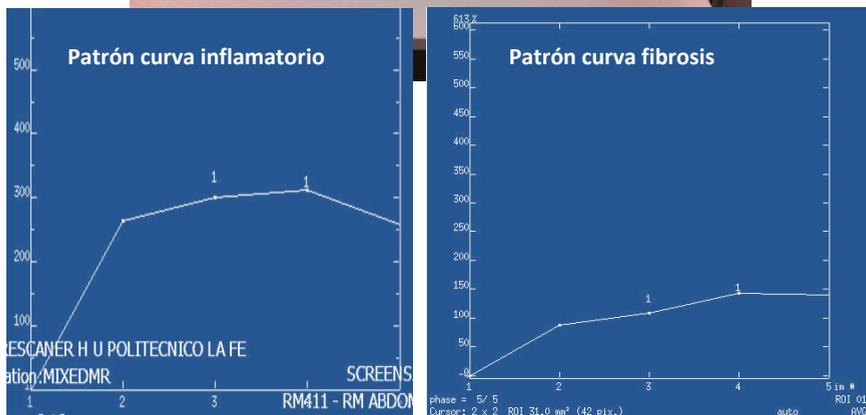
- ***In Phase Fat Saturation (IN-FS) adquirido en axial (TR 185.00 / TE In Phase; Flip Angle 70° ; Number of Echoes 1; Receiver Bandwidth 125.00; FOV variable; Matriz 256 x 180; Phase FOV 1.00 grosor de corte 5 mm / 1 gap; 1 NEX).***

Para la obtención y el análisis del patrón de curvas de captación, el estudio dinámico mediante secuencias LAVA-XV en vacío y tras administración de gadolinio se procesan los datos en la consola

Windows versión 4.8 (GE MedicalSystems, Milwaukee, WI, USA), utilizando la herramienta FuncTool®. **(Figura 8)**

El radiólogo identifica dos patrones de curva de captación distintos. El patrón de curva tipo inflamatorio con una pendiente inicial elevada, un ascenso rápido por encima del 200 % de la captación basal de captación, con meseta ascendente y un descenso progresivo al final. El patrón de curva tipo fibrosis muestra un ascenso lento, siempre por debajo del 200%, con meseta en ascenso leve sin descenso al final, pudiendo encontrarse, incluso, un ascenso al final.

Figura 8.- Equipo informático de procesamiento de datos obtenidos en la RM y los distintos patrones de curva obtenidos.



4.4. Informes radiológicos

Para la cuantificación de las variables del estudio todas las exploraciones han sido revisadas por dos radiólogos con más de 10 años de experiencia en RM pertenecientes al grupo multidisciplinar.

En caso de discrepancia la decisión fue tomada por consenso entre ellos.

Las variables radiológicas analizadas se recogieron en una hoja de recogida de datos. (**Figura 9**)

Figura 9.- Hoja de recogida de datos radiológicos

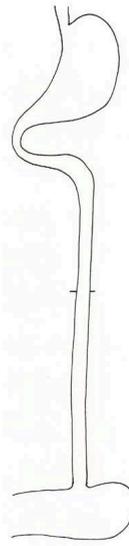
Hallazgos radiológicos enteroRM - Crohn

Fecha: / /

Radiólogo:

Etiqueta

| Nº lesiones | Localización | Longitud (mm) | Grosor de la pared (mm) | Luz (mm) | Edema | Tipo Realce | Úlceras | AFECTACIÓN MESENTERICA | | MeRIA |
|-------------------------------------|---|---------------|---------------------------|--------------------------|---|--|---|------------------------|--------------|-------|
| Lesión 1 (Más próxima a válvula) | Neo-ileon <input type="checkbox"/> | | | | SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> | Estratificado <input type="checkbox"/> Homogéneo <input type="checkbox"/> Estudio dinámico SI / No Patrón de curva: Inflamatorio <input type="checkbox"/> Fibrosis <input type="checkbox"/> | SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> | Líquido libre | SI / No / NC | |
| | Ileocólica <input type="checkbox"/> | | | Masa-Flemón | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon distal <input type="checkbox"/> | | | Absceso | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon medio <input type="checkbox"/> | | | Fistulas penetrantes | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon proximal <input type="checkbox"/> | | | Adenopatias mesentéricas | | | | SI / No / NC | | |
| | Yeyuno <input type="checkbox"/> | | | Hipervascularización | | | | SI / No / NC | | |
| | | | Proliferación fibrograsa | SI / No / NC | | | | | | |
| | | | Dilatación pre-estenótica | SI / No / NC | | | | | | |
| Lesión 2 | Neo-ileon <input type="checkbox"/> | | | | SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> | Estratificado <input type="checkbox"/> Homogéneo <input type="checkbox"/> Estudio dinámico SI / No Patrón de curva: Inflamatorio <input type="checkbox"/> Fibrosis <input type="checkbox"/> | SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> | Líquido libre | SI / No / NC | |
| | Ileocólica <input type="checkbox"/> | | | Masa-Flemón | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon distal <input type="checkbox"/> | | | Absceso | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon medio <input type="checkbox"/> | | | Fistulas penetrantes | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon proximal <input type="checkbox"/> | | | Adenopatias mesentéricas | | | | SI / No / NC | | |
| | Yeyuno <input type="checkbox"/> | | | Hipervascularización | | | | SI / No / NC | | |
| | | | Proliferación fibrograsa | SI / No / NC | | | | | | |
| | | | Dilatación pre-estenótica | SI / No / NC | | | | | | |
| Lesión 3 | Neo-ileon <input type="checkbox"/> | | | | SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> | Estratificado <input type="checkbox"/> Homogéneo <input type="checkbox"/> Estudio dinámico SI / No Patrón de curva: Inflamatorio <input type="checkbox"/> Fibrosis <input type="checkbox"/> | SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> | Líquido libre | SI / No / NC | |
| | Ileocólica <input type="checkbox"/> | | | Masa-Flemón | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon distal <input type="checkbox"/> | | | Absceso | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon medio <input type="checkbox"/> | | | Fistulas penetrantes | | | | SI / No / NC | | |
| | Ileon proximal <input type="checkbox"/> | | | Adenopatias mesentéricas | | | | SI / No / NC | | |
| | Yeyuno <input type="checkbox"/> | | | Hipervascularización | | | | SI / No / NC | | |
| | | | Proliferación fibrograsa | SI / No / NC | | | | | | |
| | | | Dilatación pre-estenótica | SI / No / NC | | | | | | |



5. Protocolo quirúrgico

Todos los pacientes han sido intervenidos por los miembros de la Unidad de Cirugía Colorrectal con criterios quirúrgicos homogéneos. En todos los pacientes se aplicaron los mismos protocolos de prescripción farmacoterapéuticos electrónicos donde se incluye la profilaxis anti-trombótica, la profilaxis antibiótica, analgesia postoperatoria, cura de heridas, control de drenajes, fisioterapia

respiratoria y todos los demás aspectos necesarios para una recuperación precoz multimodal.

La indicación de vía de abordaje laparoscópica se decidió de forma selectiva según las características del paciente (patología asociada, obesidad, intervenciones previas, etc.) y las características de la enfermedad intestinal (segmentos muy largos, patrón fistulizante, abscesos, etc.).

Durante la intervención quirúrgica se realizó en todos los casos una exploración minuciosa de todo el intestino delgado, incluida en muchos de ellos la búsqueda de posibles lesiones estenosantes intraluminales mediante esferas de calibración de diferentes calibres. Para ello se utilizaron las esferas de polímeros de acetato con las tres medidas disponibles (verde, azul y roja de 2,5 cms, 2,25 cms. y 2 cms. de diámetro respectivamente) comercializadas por la empresa Lafitt® (**Figuras 2 a 4**). La decisión de la utilización de un determinado diámetro la tomó el cirujano según las características del intestino y las características morfológicas y fenotípicas del paciente.

Todas las lesiones se enumeraron empezando por la más próxima a válvula ileocecal aunque no fuera la más extensa ni la más estenosante.

En todas se midió estrictamente su distancia a válvula y su longitud en centímetros, así como sus características morfológicas.

Todas las piezas resecaadas se remitieron a Anatomía Patológica indicando si incluían una o más lesiones, su numeración y su localización en la pieza.

En aquellas lesiones donde se decidió realizar estricturoplastias se obtuvieron muestras de pared completa y se remitieron para estudio histológico informando de su numeración.

La decisión de realizar resección intestinal o plastias intestinales se toma por el cirujano en base al tipo de lesiones encontradas, número, proximidad entre ellas y proximidad a válvula, la cantidad de intestino residual, etc.

Los hallazgos quirúrgicos fueron recogidos como se detalla en la **Figura 10.**

Figura 10.- Hoja de recogida de datos del protocolo quirúrgico

Hallazgos operatorios - Crohn

Fecha: / /

Cirugía intestinal previa: SI No

Cir: Ay:

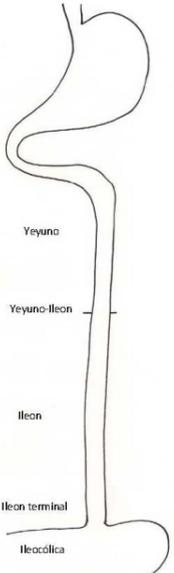
Via abierta Laparoscópica Conversión

Intestino restante (cms):

Etiqueta

| Nº lesiones | Localización | Distancia Válvula (cms) | Longitud lesión (cms) | Características | Detección | Tratamiento |
|---|---|-------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Lesión 1 <small>(Más próxima a válvula)</small> | Ileocólica <input type="checkbox"/> | | | Estenosante Si / No / NC | Macroscópica Si / No | Resección ileocecal <input type="checkbox"/> |
| | Ileon terminal <input type="checkbox"/> | | | Inflamatorio-Flemón Si / No / NC | Esferas calibración Si / No | Resección intestinal <input type="checkbox"/> |
| | Ileon <input type="checkbox"/> | | | Fistulizante Si / No / NC | Realizada prueba Si / No | Estricturoplastia <input type="checkbox"/> |
| | Yeyuno-ileon <input type="checkbox"/> | | | Absceso Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2.5 cm (verde) | <input type="checkbox"/> Heineke-Mikulicz |
| | Yeyuno <input type="checkbox"/> | | | Adenopatías mesos Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2.25 cm (azul) | <input type="checkbox"/> Finney |
| | | | Líquido libre Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2 cm (rojo) | Hemicolectomía derecha <input type="checkbox"/> | |
| Lesión 2 | Ileocólica <input type="checkbox"/> | | | Estenosante Si / No / NC | Macroscópica Si / No | Resección ileocecal <input type="checkbox"/> |
| | Ileon terminal <input type="checkbox"/> | | | Inflamatorio-Flemón Si / No / NC | Esferas calibración Si / No | Resección intestinal <input type="checkbox"/> |
| | Ileon <input type="checkbox"/> | | | Fistulizante Si / No / NC | Realizada prueba Si / No | Estricturoplastia <input type="checkbox"/> |
| | Yeyuno-ileon <input type="checkbox"/> | | | Absceso Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2.5 cm (verde) | <input type="checkbox"/> Heineke-Mikulicz |
| | Yeyuno <input type="checkbox"/> | | | Adenopatías mesos Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2.25 cm (azul) | <input type="checkbox"/> Finney |
| | | | Líquido libre Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2 cm (rojo) | Hemicolectomía derecha <input type="checkbox"/> | |
| Lesión 3 | Ileocólica <input type="checkbox"/> | | | Estenosante Si / No / NC | Macroscópica Si / No | Resección ileocecal <input type="checkbox"/> |
| | Ileon terminal <input type="checkbox"/> | | | Inflamatorio-Flemón Si / No / NC | Esferas calibración Si / No | Resección intestinal <input type="checkbox"/> |
| | Ileon <input type="checkbox"/> | | | Fistulizante Si / No / NC | Realizada prueba Si / No | Estricturoplastia <input type="checkbox"/> |
| | Yeyuno-ileon <input type="checkbox"/> | | | Absceso Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2.5 cm (verde) | <input type="checkbox"/> Heineke-Mikulicz |
| | Yeyuno <input type="checkbox"/> | | | Adenopatías mesos Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2.25 cm (azul) | <input type="checkbox"/> Finney |
| | | | Líquido libre Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2 cm (rojo) | Hemicolectomía derecha <input type="checkbox"/> | |
| Lesión 4 <small>(Más alejada de válvula)</small> | Ileocólica <input type="checkbox"/> | | | Estenosante Si / No / NC | Macroscópica Si / No | Resección ileocecal <input type="checkbox"/> |
| | Ileon terminal <input type="checkbox"/> | | | Inflamatorio-Flemón Si / No / NC | Esferas calibración Si / No | Resección intestinal <input type="checkbox"/> |
| | Ileon <input type="checkbox"/> | | | Fistulizante Si / No / NC | Realizada prueba Si / No | Estricturoplastia <input type="checkbox"/> |
| | Yeyuno-ileon <input type="checkbox"/> | | | Absceso Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2.5 cm (verde) | <input type="checkbox"/> Heineke-Mikulicz |
| | Yeyuno <input type="checkbox"/> | | | Adenopatías mesos Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2.25 cm (azul) | <input type="checkbox"/> Finney |
| | | | Líquido libre Si / No / NC | <input type="checkbox"/> 2 cm (rojo) | Hemicolectomía derecha <input type="checkbox"/> | |

a) Normal



6. Informe anatómo-patológico

La pieza se fotografía en fresco y se fija con formol al 10 % durante 24 horas. En caso de no tratarse de una lesión única se adjunta un dibujo explicativo de la localización y numeración de las lesiones.

La pieza se lava con agua fría y posteriormente se obtienen los cortes de los sitios más representativos de cada lesión. Cada bloque se fija con solución salina con formalina al 4 % y se incluye en

parafina. Se tiñen con hematoxilina-eosina y se examinan x10, x20 y x40 con el microscopio óptico clasificando cada lesión según la clasificación propuesta por Chiorean et al.⁹⁰ **(Tabla 7)**

Para realizar este estudio se ha modificado la clasificación de Chiorean desglosando el grupo mixto en mixto leve (inflamación ausente o leve y fibrosis leve o moderada) y mixto grave (inflamación moderada o grave y fibrosis grave) **(Tabla 8)**.

Todas las piezas han sido evaluadas por dos patólogos dedicados en exclusiva a patología digestiva y que pertenecen al Área de Enfermedades Digestivas. Ambos acumulan más de 10 años de experiencia en este campo. En caso de discrepancia en la valoración de los datos la decisión fue tomada por consenso entre ellos.

Tabla 8. Clasificación histológica de Chiorean modificada por los autores

| Puntuación grado inflamación (0 = ninguna ; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = grave) | Puntuación grado fibrosis (0 = ninguna ; 1 = leve o moderada ; 2 = grave) | Lesión con predominio de componente: |
|--|--|--|
| >1 | ≤ 1 | INFLAMATORIO |
| ≤ 1 | >1 | FIBRÓTICO |
| Diferencia ≤ 1 | | MIXTO |
| 1 ó 0 | 1 | MIXTA LEVE |
| 3 ó 2 | 2 | MIXTA GRAVE |

7. Método estadístico

Los datos se han analizado por pacientes y por lesiones.

El análisis por lesiones se ha realizado correlacionando las lesiones identificadas por RM y las obtenidas en la intervención y estudiadas por anatomía patológica. Se han excluido del análisis las lesiones que no se han confirmado en la cirugía.

También se ha diseñado una base de datos en Microsoft Office Access 2007 para la introducción de los datos y posterior tratamiento

estadístico de los mismos con el programa IBM® SPSS® *Statistical Program for Social Science* versión 22.0 (**Figuras 11-14**)

En el análisis univariante, las variables continuas fueron expresadas mediante las medias y las desviaciones estándar, mientras que las categóricas lo fueron mediante frecuencias y porcentajes (número de pacientes o lesiones y el porcentaje).

En el análisis bivalente se utilizó el análisis de la varianza o ANOVA como test paramétrico de comparación de medias de varios grupos. Cuando fue necesario un análisis no paramétrico se utilizó el test de Kruskal-Wallis para varias muestras independientes y la prueba de Chi cuadrado de Pearson para una muestra con variables categóricas.

Para el análisis de los resultados dicotómicos de la RM se realiza una tabla de 2x2 y se obtienen los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica calculando intervalos de confianza al 95 % para todas las estimaciones. Para valorar el grado de concordancia de dos pruebas se ha utilizado el índice kappa. Para medir la efectividad global de la prueba utilizamos el índice de Youden, que cuanto más se aproxima su valor a 1 mayor es la calidad del resultado obtenido al realizar la prueba.

Cuando la variable a estudiar era una variable cualitativa ordinal o cuasicuantitativa, por ejemplo el grado de inflamación histológico, se realizó un estudio de regresión ordinal para relacionarla con variables cuantitativas continuas como los valores de calprotectina fecal o el MaRIA.

Para mostrar asociaciones entre dos variables binarias se utilizó la razón de probabilidades u odds ratio (OR). Se calculó el intervalo de confianza al 95% para la OR proporcionando así un rango de valor verdadero esperado.

Para analizar la fiabilidad de variables radiológicas (MaRIA) o analíticas (determinación calprotectina fecal) como posibles test diagnósticos para la determinación del grado de inflamación anatomopatológica, se analizaron las curvas ROC (receiver operating characteristic curve) y se calculó el área bajo la curva (ABC) para cada una de las dichas variables.²⁰³

Según la clasificación de Swets se ha considerado test no diagnóstico aquel que presente un ABC de 0.5, test poco fiable cuando se presente entre 0.5 y 0.7, moderadamente fiable entre 0.7 y 0.9, muy fiable entre 0.9 y 1, y test perfecto cuando el ABC sea igual a 1.²⁰⁴

El mejor valor como punto de corte fue seleccionado mediante el índice de Youden (sensibilidad + especificidad -1).²⁰⁵

Una $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

Figura 11.- Formulario informatizado de datos clínicos y biológicos

EnteroRM

Número Caso: 1 NHC: 3222639

Nombre: BURRILL BERNARD CROHN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS | HALLAZGOS RADIOLÓGICOS ENTERO-RM | HALLAZGOS OPERATORIOS | ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cirugía Previa Tipo cirugía previa: RESECCIÓN ILEOCECAL

ANALÍTICA PREOPERATORIA

PCR: 30
Leucocitos: 12600
VSG: 9
Calproteína heces: 610

CLASIFICACIÓN MONTREAL

Edad: A2 (17-40 años)
Localización: L4 cualquiera de las anteriores más
Patrón clínico / Comportamiento: B3 perforante (incluye masa abdomi)

TRATAMIENTO

5-ASA
 Corticoides
 Inmunosopresores
 Anticuerpos anti-TNF

HARVEY-BRADSHAW 10
Puntuación: < 6 leve; 6-12 moderada; >12 grave

Bienestar general (0 = muy bueno; 1 = regular; 2 = malo; 4 = muy malo; 5 = malísimo)
Dolor abdominal (0 = No; 1 = ligero; 2 = moderado; 3 = intenso)
Número de deposiciones blandas o líquidas por día (n puntos)
Masa abdominal (0 = No; 1 = dudosa; 2 = definida; 3 = definida y dolorosa)
Complicaciones (1 punto por ítem) Artralgia; uretitis; eritema nodoso; úlceras aftoides; pioderma gangrenoso; fisura anal; fistula nueva; abscesos

CDEIS: 3,5-7

CLLLEYENDECKER JR: Inflamación activa con fistula y/o absceso

NOTAS:

Registro: 1 de 28 Sin filtro Buscar

Figura 12.- Formulario informatizado de los datos radiológicos

EnteroRM

Número Caso: 1 NHC: 3222639

Nombre: BURRILL BERNARD CROHN

LaFe Hospital Intermodal 11000

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS HALLAZGOS RADIOLOGICOS ENTERO-RM HALLAZGOS OPERATORIOS ANATOMIA PATOLOGICA

Fecha RM: 15/09/2010 NOTAS:

RM Nº lesiones: 2

Lesión 1

Localización: ileon distal Longitud: 119 Grosor pared: 6 Luz: 1 Edema: No Dilatación pre-estenótica: No

Tipo realce: Estratificado Úlceras: No Líquido libre: No Masa-Flemón: No Absceso: No

Estudio dinámico: Patrón de curva: Inflamatorio Fístulas penetrantes: No Adenopatías mesentéricas: Si Hipervascularización: No

MaRIA: 25 RM-LEYENDECKER 01: Inflamación activa sin complicaciones Proliferación fibrograsa: No

Lesión 2

Localización: ileon medio Longitud: 301 Grosor pared: 7 Luz: 2 Edema: No Dilatación pre-estenótica: No

Tipo realce: Homogéneo Úlceras: Si Líquido libre: No Masa-Flemón: No Absceso: No

Estudio dinámico: Patrón de curva: Inflamatorio Fístulas penetrantes: No Adenopatías mesentéricas: Si Hipervascularización: Si

MaRIA: 15 RM-LEYENDECKER 02: Alto grado de estenosis con máxima inflamación activa Proliferación fibrograsa: Si

Lesión 3

Localización: Longitud: Grosor pared: Luz: Edema: Dilatación pre-estenótica:

Tipo realce: Úlceras: Líquido libre: Masa-Flemón: Absceso:

Estudio dinámico: Patrón de curva: Fístulas penetrantes: Adenopatías mesentéricas: Hipervascularización:

MaRIA: RM-LEYENDECKER 03: Proliferación fibrograsa:

Lesión 4

Localización: Longitud: Grosor pared: Luz: Edema: Dilatación pre-estenótica:

Tipo realce: Úlceras: Líquido libre: Masa-Flemón: Absceso:

Estudio dinámico: Patrón de curva: Fístulas penetrantes: Adenopatías mesentéricas: Hipervascularización:

Registro: 1 de 28 Sin filtro Buscar

Figura 13.- Formulario informatizado de los datos quirúrgicos

EnteroRM

Número Caso: 1 NHC: 3222639

Nombre: BURRILL BERNARD CROHN

LaFe Hospital Español Fundación

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS | HALLAZGOS RADIOLOGÍCOS ENTERO-RM | HALLAZGOS OPERATORIOS | ANATOMÍA PATOLÓGICA

Fecha cirugía: 07/03/2012 Via abordaje: abierta CIR Nº lesiones: 7 NOTAS: Las lesiones de la 3 a la 7 se resecan en la misma pieza. Las lesiones estenosantes se detectan macroscópicamente y también con esferas.

Tipo cirugía previa: RESECCIÓN ILEOCECAL

LESIÓN 1 ileon terminal Distancia Válvula(cms): 0 Longitud Lesión: 15

Características: Estenosante: Si Inflamatorio-Flemon: Si Fistulizante: No Absceso: No Adenopatía mesos: No Líquido libre: No

Detección: Macroscópica Esfera calibración Realizada prueba Diámetro esfera:

Tratamiento: Resección ileocecal CIR-LEYENDECKER 01: Alto grado de estenosis con máxima inflamación activa

LESIÓN 2 ileon Distancia Válvula(cms): 75 Longitud Lesión: 3

Características: Estenosante: Si Inflamatorio-Flemon: No Fistulizante: No Absceso: No Adenopatía mesos: No Líquido libre: No

Detección: Macroscópica Esfera calibración Realizada prueba Diámetro esfera: azul

Tratamiento: Heinecke-Mikulicz CIR-LEYENDECKER 02: Alto grado de estenosis con mínima inflamación activa

LESIÓN 3 yeyunoileon Distancia Válvula(cms): 193 Longitud Lesión: 2

Características: Estenosante: Si Inflamatorio-Flemon: No Fistulizante: No Absceso: No Adenopatía mesos: No Líquido libre: No

Detección: Macroscópica Esfera calibración Realizada prueba Diámetro esfera: azul

Tratamiento: Resección intestinal CIR-LEYENDECKER 03: Alto grado de estenosis con mínima inflamación activa

LESIÓN 4 yeyunoileon Distancia Válvula(cms): 200 Longitud Lesión: 2

Características: Estenosante: Si Inflamatorio-Flemon: No Fistulizante: No Absceso: No Adenopatía mesos: No Líquido libre: No

Detección: Macroscópica Esfera calibración Realizada prueba Diámetro esfera: azul

Tratamiento: Resección intestinal CIR-LEYENDECKER 04: Alto grado de estenosis con mínima inflamación activa

LESIÓN 5 yeyunoileon Distancia Válvula(cms): 212 Longitud Lesión: 3

Características: Estenosante: Si Inflamatorio-Flemon: No Fistulizante: No Absceso: No Adenopatía mesos: No Líquido libre: No

Detección: Macroscópica Esfera calibración Realizada prueba Diámetro esfera: azul

Tratamiento: Resección intestinal CIR-LEYENDECKER 05: Alto grado de estenosis con mínima inflamación activa

Registro: 1 de 28 Sin filtro Buscar

Figura 14.- Formulario informatizado de los datos anatómo-patológicos

EnteroRM

Número Caso: 1 NHC: 3222639

Nombre: BURRILL BERNARD CROHN

LaFe Hospital General de Fribourg

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS | HALLAZGOS RADIOLÓGICOS ENTERO-RM | HALLAZGOS OPERATORIOS | ANATOMÍA PATOLÓGICA

| | Pieza enviada | Score Inflamación | Grado Fibrosis | Notas |
|----------|-------------------------------------|-------------------|---------------------|---|
| Lesión 1 | <input checked="" type="checkbox"/> | 3 - Severo | 1 - Leve o moderado | ILEOTIFLOECTOMIA |
| Lesión 2 | <input checked="" type="checkbox"/> | 1 - Leve | 2 - Severo | ESTRICTUROPLASTIA |
| Lesión 3 | <input checked="" type="checkbox"/> | 3 - Severo | 1 - Leve o moderado | RESECCIÓN INTESTINAL DESDE LESION 3 A 7 |
| Lesión 4 | <input checked="" type="checkbox"/> | 3 - Severo | 1 - Leve o moderado | RESECCIÓN INTESTINAL DESDE LESION 3 A 7 |
| Lesión 5 | <input checked="" type="checkbox"/> | 3 - Severo | 1 - Leve o moderado | RESECCIÓN INTESTINAL DESDE LESION 3 A 7 |
| Lesión 6 | <input checked="" type="checkbox"/> | 3 - Severo | 1 - Leve o moderado | RESECCIÓN INTESTINAL DESDE LESION 3 A 7 |
| Lesión 7 | <input checked="" type="checkbox"/> | 3 - Severo | 1 - Leve o moderado | RESECCIÓN INTESTINAL DESDE LESION 3 A 7 |
| Lesión 8 | <input type="checkbox"/> | | | |

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

RESULTADOS

1) Datos demográficos

Las características de los pacientes analizados en este estudio se muestran en la Tabla 9.

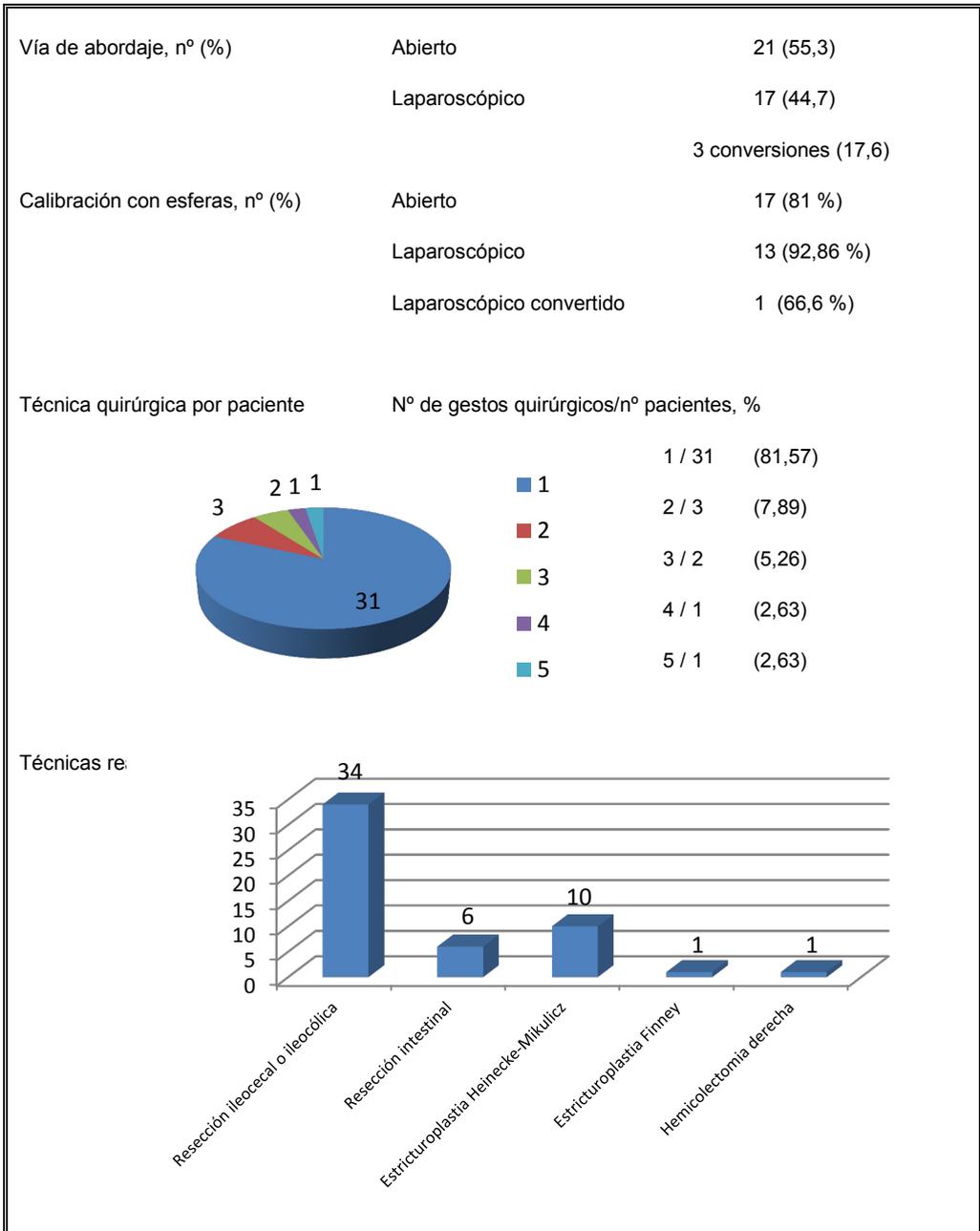
2) Cirugía

Casi la mitad de los pacientes se intervinieron por vía laparoscópica con tasas de conversión del 17,6%. El 18,4 % de los pacientes necesitaron más de un gesto quirúrgico durante la intervención. La técnica quirúrgica más empleada fue la resección ileocecal o, si los pacientes previamente ya la tenían realizada, la resección ileocólica de la anastomosis previa. Todos estos datos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 9. Datos demográficos de los pacientes.

| | | | | |
|--|----------------------|---|-----------|---------------------|
| Sexo, n° (%) | Hombres 22 (57,9) | Datos laboratorio, | Media | Desviación Estándar |
| | Mujeres 16 (42,1) | CPT fecal | 854,6 | 1433,2 |
| Duración enfermedad, años (%) | | PCR | 20,6 | 47,5 |
| < 5 | 21 (55,3) | VSG | 21,6 | 15,0 |
| 5-10 | 5 (12,2) | Leucocitos | 9878,9 | 5298,2 |
| 10-20 | 10 (26,3) | Intervenciones previas: 7 pacientes (18,4 %) | | |
| >20 | 2 (5,3) | Resección ileocecal +/- estricturoplastias: 4 | | |
| Edad inclusión, años (%) | | Resección intestinal +/- estricturoplastias: 2 | | |
| < 18 | 1 (2,6) | Colectomía total con ileorrectal: 1 | | |
| 18-30 | 9 (23,7) | Tratamiento previo | | |
| 31-40 | 12 (31,6) | Nº medicaciones /paciente | | |
| >40 | 16 (42,1) | 3 / 2 pacientes | | |
| Clasificación Montreal | | 2 / 11 pacientes | | |
| Edad diagnóstico, n° (%) | | 1 / 17 pacientes | | |
| A1 | 1 (2,6) | 0 / 8 pacientes | | |
| A2 | 30 (78,9) | Medicación | | |
| A3 | 7 (18,4) | 5 ASA | 1 (2,6) | |
| Localización, n° (%) | | Corticoides | 18 (47,4) | |
| L1 | 30 (78,9) | Inmunosupresores | 14 (36,8) | |
| L3 | 3 (7,9) | AntiTNF | 12 (31,6) | |
| L4 | 5 (13,2) | Indicación quirúrgica | | |
| Patrón clínico/Comportamiento, n° (%) | | Nº indicaciones / pacientes | | |
| B1 | 3 (2 + 1 p) (7,9) | 1 / 17 pacientes | | |
| B2 | 27 (20 + 7 p) (71,1) | 2 / 19 pacientes | | |
| B3 | 8 (7 + 1 p) (21,1) | 3 / 2 pacientes | | |
| Índice de Harvey, n° (%) | | Indicación, n° (%) | | |
| < 6 (leve) | 11 (28,9%) | Fracaso tratamiento médico | | |
| 6-12 (moderado) | 27 (71,1%) | Falta respuesta | 22 (57) | |
| > 12 (grave) | 0 | Complicaciones médicas | 3 (7,9) | |
| | | Corticodependencia | 3 (7,9) | |
| | | Corticorresistencia | 0 (0) | |
| | | Complicaciones | | |
| | | Obstrucción | 17 (44,7) | |
| | | Absceso | 3 (7,9) | |
| | | Fistula | 7 (18,4) | |
| | | Hemorragia | 0 | |
| | | Perforación | 0 | |
| | | Otras | 6 (15,8) | |

Tabla 10. Vías de abordaje y técnicas realizadas.



3) Extensión y grado de actividad de la enfermedad

Detección de lesiones

La RM diagnosticó correctamente 69 casos de las 83 lesiones de este estudio (Exactitud: 83,13% IC 95% 73,7 a 89,7). En dos casos la lesión solo se describió en la RM pero no se confirmó en la cirugía posterior, por lo que el porcentaje de falsos positivos es del 2,41 %.

En el acto quirúrgico se descubrieron 12 lesiones que no se habían descrito en la RM (proporción falsos negativos: 14,46 % IC 95% 8,7 a 24,1). En el análisis posterior se confirmó que estas lesiones son fundamentalmente fibrosas (1 inflamatoria, 4 mixtas leves y 7 fibrosas).

La utilidad de la prueba radiológica para detectar las lesiones o sensibilidad de la misma es del 85,2 % (IC 95% 75,9 a 91,3).

Nº lesiones por paciente

En 32 pacientes la RM detecta el número de lesiones correcto (84,21%).

En 6 pacientes la RM describe menos lesiones de las que realmente existen (15,79%).

Lesiones por tramos

Para el estudio de la localización de las lesiones se ha dividido el intestino delgado en 5 segmentos (íleocólico, íleon distal o neo-íleon, íleon medio, íleon proximal y yeyuno) tanto para los hallazgos radiológicos como los quirúrgicos.

La probabilidad de que la enteroRM clasifique correctamente la localización de una lesión es del 90 %, con una sensibilidad del 75 % y una especificidad el 95.7 %. (Tabla 11)

Para valorar el grado de concordancia de las dos pruebas se ha utilizado el índice kappa que en este apartado tiene un valor de 0.74 (IC 95% 0.63 – 0.85) lo que indica que existe una buena concordancia.

Al realizar el mismo estudio pero para cada segmento obtenemos una sensibilidad y especificidad muy distinta para cada segmento mostrando una baja utilidad para identificar lesiones en tramos proximales. (Tabla 12)

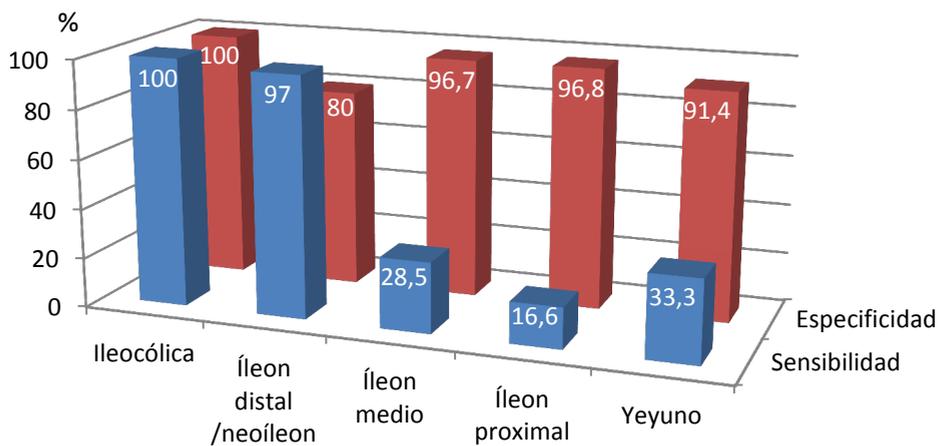
Tabla 11. Concordancia enteroRM y cirugía por tramos.

| | CIRUGIA + | CIRUGIA - | |
|------|-----------|-----------|-----|
| RM + | 39 | 6 | 45 |
| RM - | 13 | 132 | 145 |
| | 52 | 138 | 190 |

| | | IC 95% |
|--------------------------------|--------------|---------------|
| Sensibilidad | 75,0% | 61,8% a 84,8% |
| Especificidad | 95,7% | 90,8% a 98,0% |
| Valor predictivo positivo | 86,7% | 73,8% a 93,7% |
| Valor predictivo negativo | 91,0% | 85,3% a 94,7% |
| Proporción de falsos positivos | 4,3% | 2,0% a 9,2% |
| Proporción de falsos negativos | 25,0% | 15,2% a 38,2% |
| Exactitud | 90,0% | 84,9% a 93,5% |

Tabla 12. Concordancia enteroRM y cirugía para cada tramo estudiado.

| | Enfermedad identificada está presente | | | Enfermedad identificada está ausente | | |
|-----------------------|---------------------------------------|---------|--------------|--------------------------------------|---------|---------------|
| | RM | CIRUGÍA | SENSIBILIDAD | RM | CIRUGÍA | ESPECIFICIDAD |
| ILEOCÓLICA | 3 | 3 | 100 | 35 | 35 | 100 |
| ÍLEON DISTAL/NEOÍLEON | 32 | 33 | 97 | 4 | 5 | 80 |
| ÍLEON MEDIO | 2 | 7 | 28.5 | 30 | 31 | 96.7 |
| ÍLEON PROXIMAL | 1 | 6 | 16.6 | 31 | 32 | 96.8 |
| YEYUNO | 1 | 3 | 33.3 | 32 | 35 | 91.4 |



Exploración con esferas de calibración

Se realizó en 31 casos de 38 pacientes incluidos en el estudio (81,6 %). (Tabla 10)

Cuando se pudo finalizar el procedimiento por vía laparoscópica el porcentaje de calibración con esferas asciende al 92.86 %. En todos los casos de abordaje laparoscópico con incisión mini-laparotómica de asistencia para extracción de la pieza se realizó la calibración. El único caso de abordaje laparoscópico donde no se realizó la exploración fue un NOSE (Natural Orifice Specimen Extraction), ya que al extraer la pieza quirúrgica por vagina y realizar la anastomosis intracorpórea se imposibilita su realización.

La tasa de exploración en cirugía abierta laparotómica fue del 81 %. Si consideramos los tres casos de abordaje laparoscópico que precisaron conversión a laparotomía como cirugía abierta la calibración se realizó en el 75 % de los casos de cirugía abierta.

En 7 casos de 81 (8,6%) se detectó la lesión solo con esferas, pasando desapercibida macroscópicamente. El estudio histopatológico reveló que 5 casos (71,4%) eran fibrosis y 2 (28,6%) mixtas leves. La RM solo identificó 4 de las 7 lesiones (57,1%).

Los distintos diámetros de esferas utilizados se muestran en la Tabla 13.

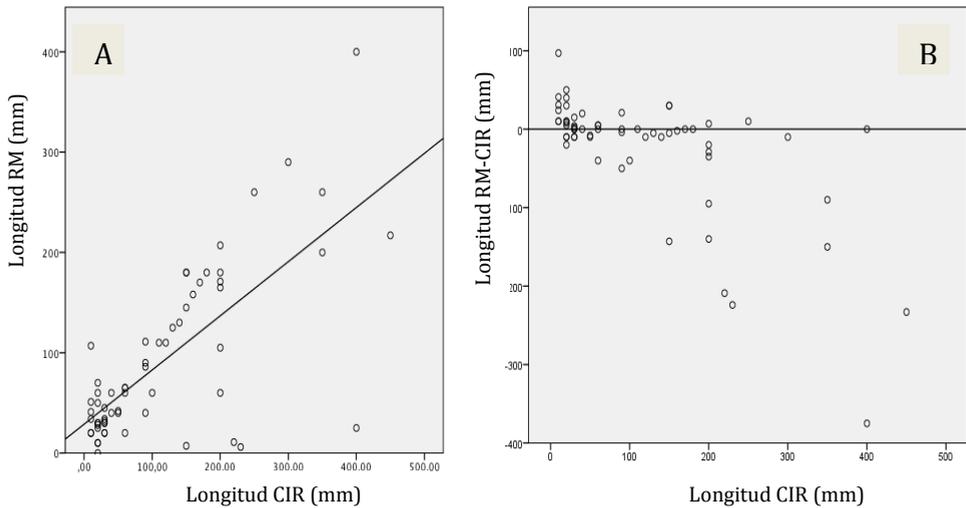
Tabla 13. Utilización de las esferas de calibración

| Diámetros utilizados (cm) | nº casos | % del total de pacientes explorados con esferas |
|---------------------------|----------|---|
| 2,5 | 2 | 6,5 |
| 2,25 | 18 | 58,1 |
| 2 | 11 | 35,5 |

Correlación tamaño de las lesiones

La gráfica muestra la correlación que existe entre la medición de la lesión en la RM y la longitud real obtenida en la cirugía (Fig. 15 A). Al comparar la medición quirúrgica con la diferencia entre medición radiológica menos quirúrgica obtenemos una gráfica que muestra la buena correlación entre ambos parámetros, aunque la tendencia de la RM cuando no coincide con la medición quirúrgica es a infra-cuantificar la longitud de la lesión (Fig. 15 B).

Figura 15. Correlación (A) y calibración (B) del tamaño de las lesiones entre RM y cirugía



Correlación marcadores biológicos con grado de inflamación en la Anatomía Patológica

Los resultados obtenidos al correlacionar los valores de calprotectina fecal con el grado de inflamación descrito en la anatomía patológica se pueden observar en un diagrama (Fig.16) o bien aplicar un análisis de regresión ordinal que nos permite calcular las distintas probabilidades porcentuales de cada grado de inflamación según

los valores de calprotectina fecal obtenidos en el estudio preoperatorio ($p < 0,0001$), de esta manera obtenemos una gráfica que se muestra en la Fig. 17.

Figura 16. Diagrama que muestra la correlación entre valores de calprotectina fecal y los distintos grados de inflamación obtenidos en la anatomía patológica.

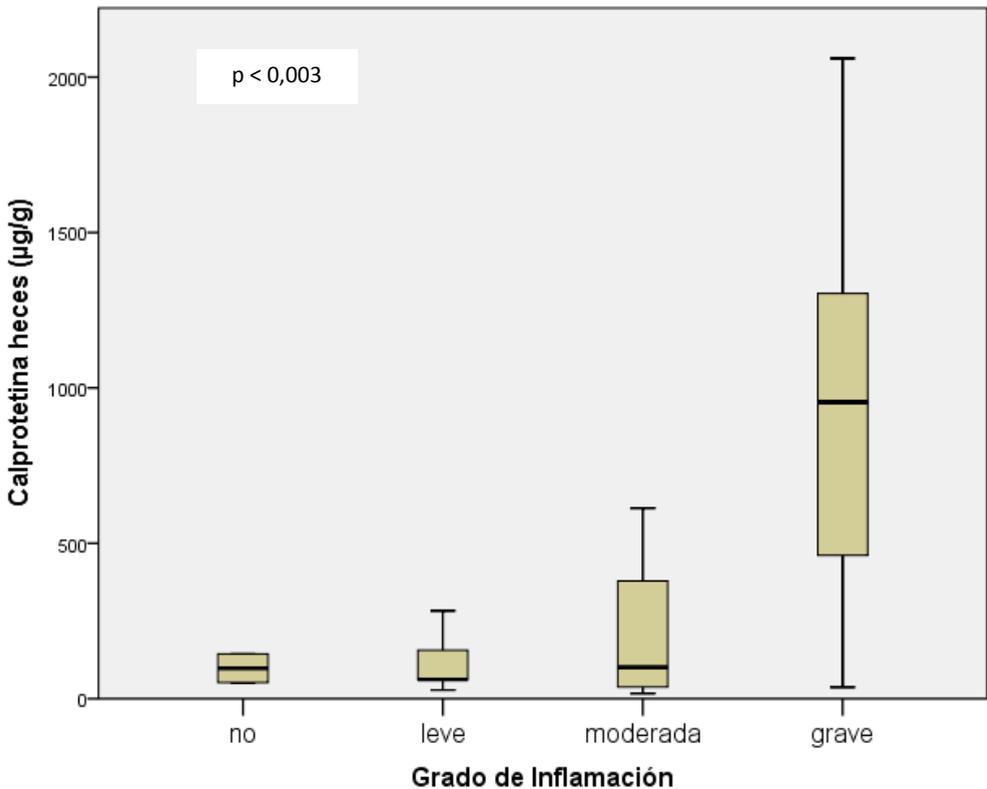
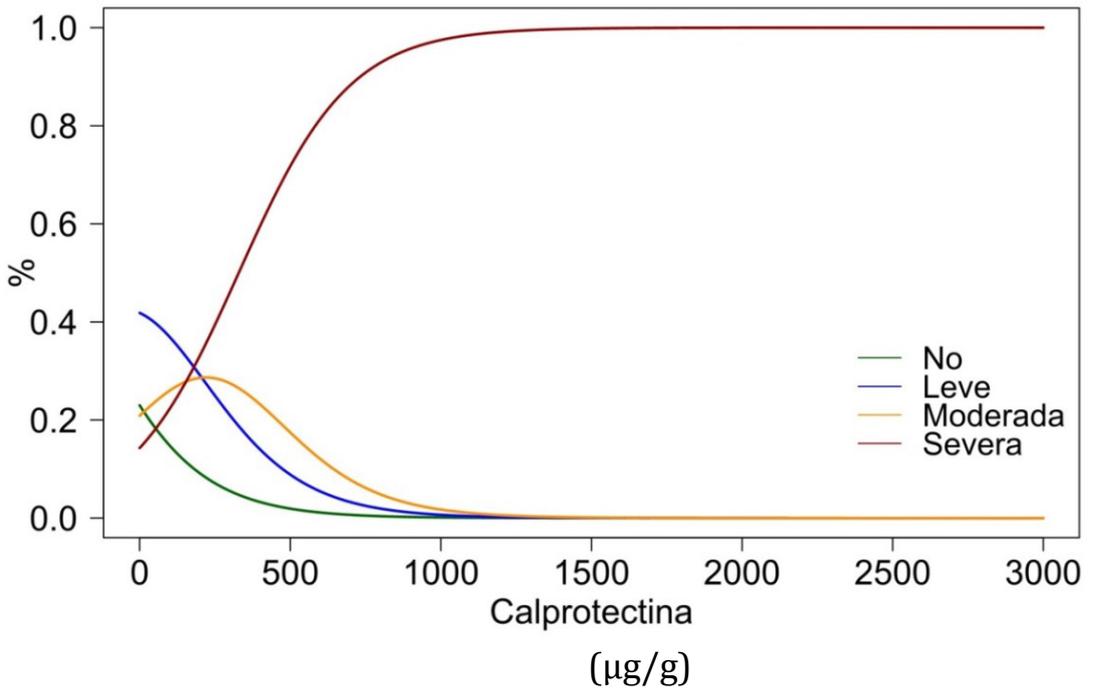


Figura 17. Análisis de regresión ordinal que muestra la probabilidad estimada de cada grado de inflamación según los valores de calprotectina fecal.



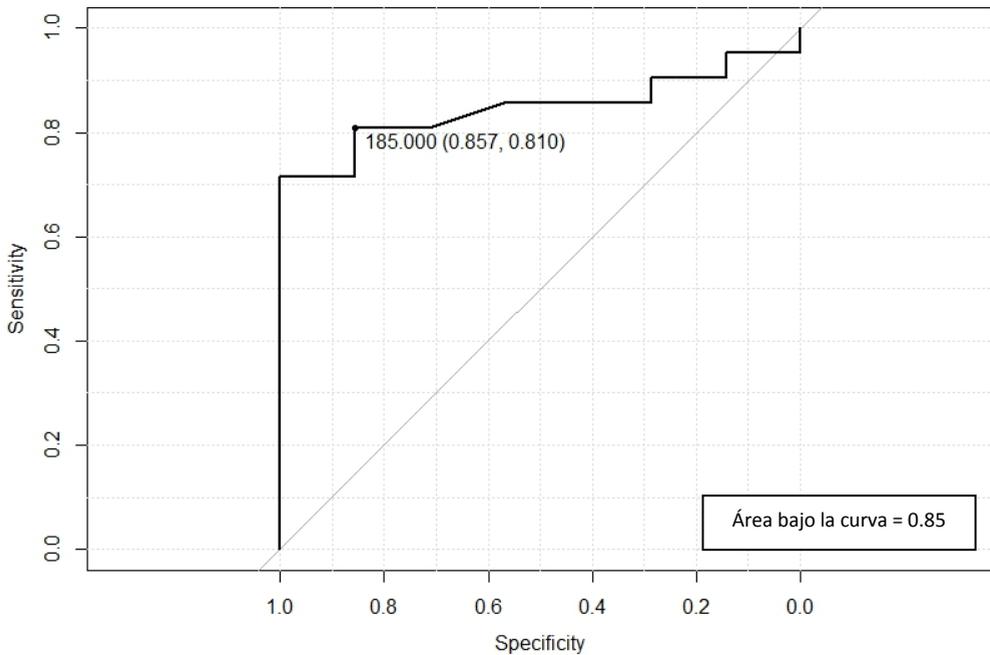
Si agrupamos la inflamación moderada y grave obtenemos una curva ROC que con un punto de corte del valor de la calprotectina fecal en 185 µg/g nos aporta una sensibilidad del 81% y una especificidad del 85%. Área bajo la curva 0.85 (IC 95% [0.70, 0.99]) (Fig. 18).

Los resultados del análisis ordinal muestran que con un valor de calprotectina fecal de 50 (que es el rango superior de la normalidad según nuestro laboratorio) la probabilidad de que exista inflamación es del 81.47 %. Sin embargo, con el valor del punto de corte de 185 la probabilidad de que exista inflamación es del 90.17 %.(Tabla 14)

Tabla 14. Probabilidades de los distintos grados de inflamación según distintos valores de calprotectina.

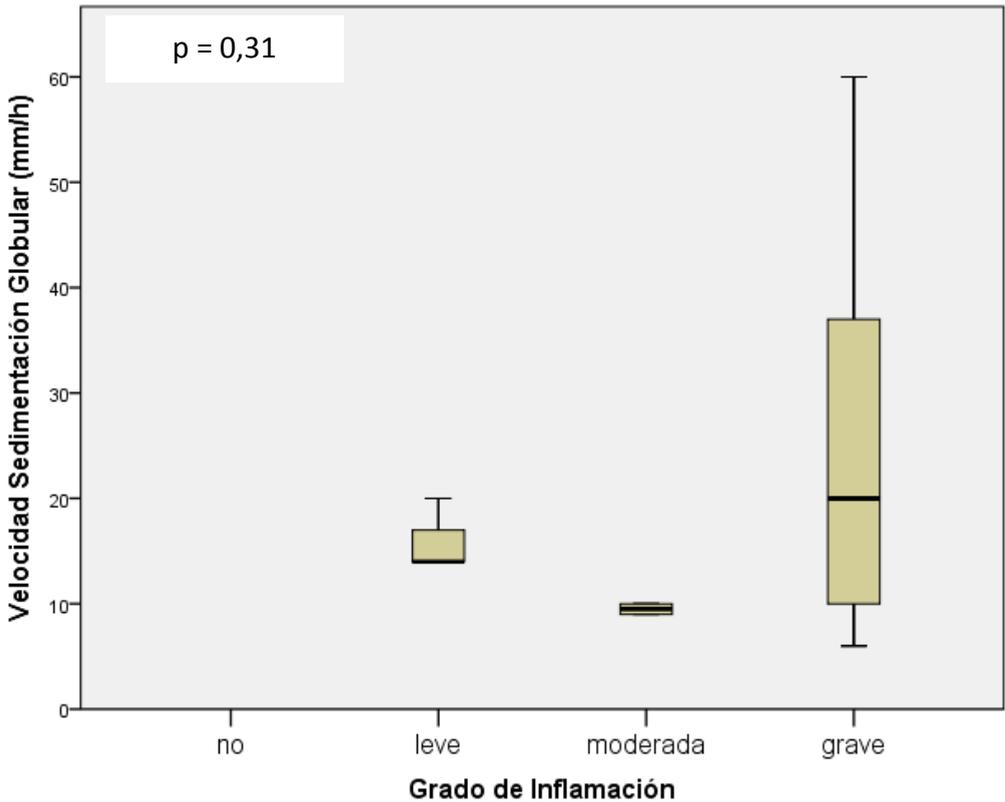
| Calprotectina | Inflamación | | | |
|---------------|-------------|--------|----------|--------|
| | no | leve | moderada | grave |
| 50 | 18,53% | 39,87% | 23,64% | 17,96% |
| 100 | 14,77% | 36,90% | 26,00% | 22,33% |
| 150 | 11,65% | 33,22% | 27,72% | 27,40% |
| 170 | 10,58% | 31,62% | 28,18% | 29,62% |
| 185 | 9,83% | 30,39% | 28,43% | 31,35% |
| 200 | 9,13% | 29,14% | 28,59% | 33,14% |
| 500 | 1,92% | 8,87% | 17,45% | 71,76% |

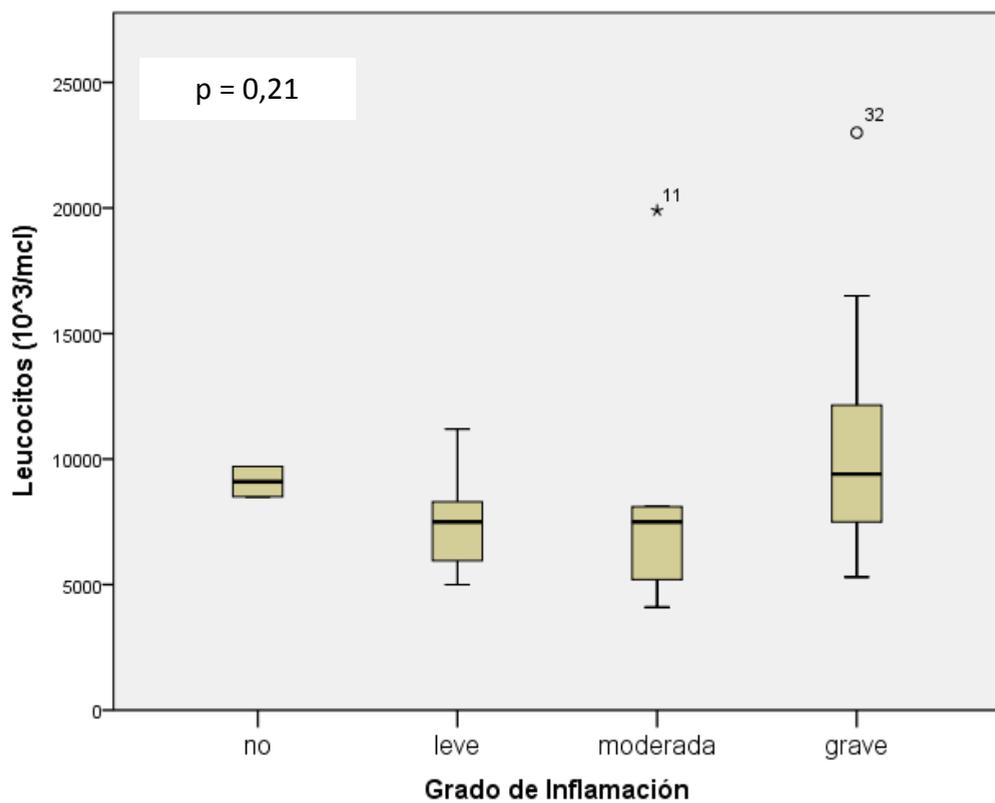
Figura 18. Correlación entre calprotectina y resultado patológico de inflamación moderada o grave.

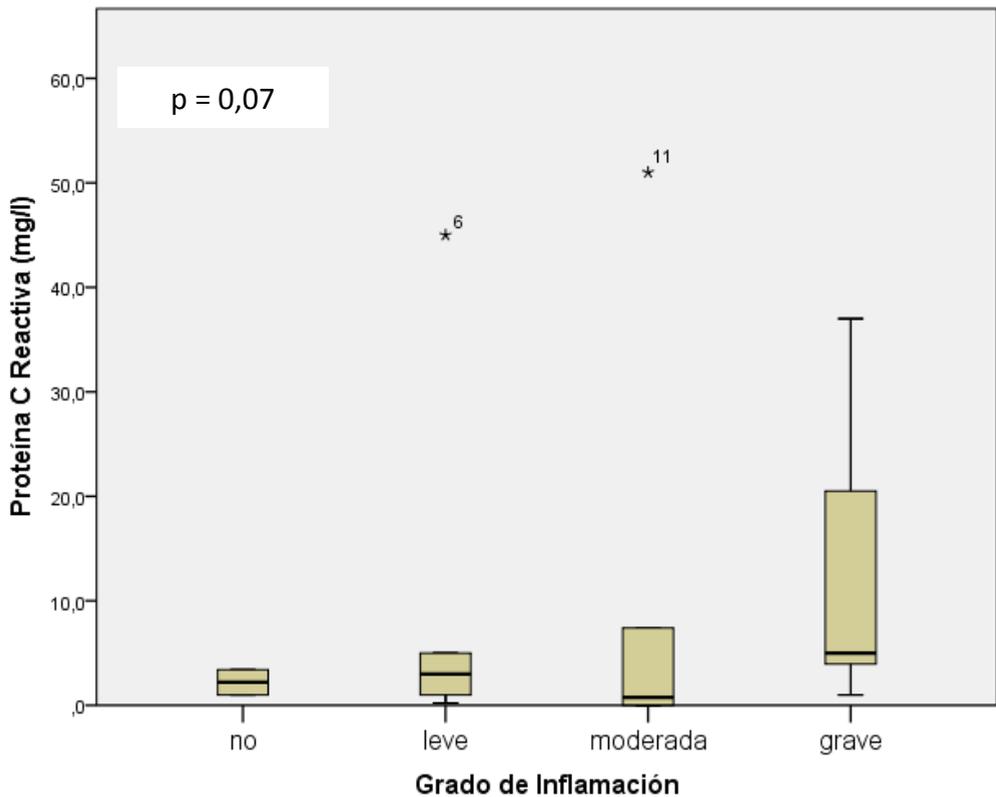


El análisis del resto de parámetros analíticos estudiados (VSG, PCR y leucocitos en sangre periférica) no muestra significación estadística al compararlos con el grado de inflamación histológico, tal y como se muestra en la Fig. 19.

Figura 19. Diagrama que muestra la correlación entre valores del resto de marcadores biológicos sanguíneos y los distintos grados de inflamación obtenidos en la anatomía patológica.







Características de la lesión

Las características descritas en la RM y los hallazgos encontrados en la intervención muestran una escasa correlación en la descripción de masa o flemón pero no ocurre igual cuando se trata de describir fístulas o abscesos donde la fiabilidad de la prueba alcanza valores de 89,9 % y 98,6 % respectivamente. (Tabla 15)

Tabla 15. Concordancia para las características de la lesión entre la descripción de la enteroRM y los hallazgos de la cirugía.

| | Masa - Flemón | | Abscesos | | Fístulas | |
|--------------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|----------------------|
| | | IC 95 % | | IC 95 % | | IC 95 % |
| Sensibilidad | 20,5 % | (11,2% - 34,5%) | 100 % | (34,2% - 100%) | 60 % | (35,7% - 80,2%) |
| Especificidad | 100 % | (84,5% - 100%) | 98,5 % | (92% - 99,7%) | 98,1 % | (90,2% - 99,7%) |
| Valor predictivo positivo | 100 % | (70,1% - 100%) | 66,7 % | (20,8% - 93,9%) | 90 % | (59,6% - 98,2%) |
| Valor predictivo negativo | 37,5 % | (26% - 50,6%) | 100 % | (94,5% - 100%) | 89,8 % | (79,5% - 95,3%) |
| Proporción de falsos positivos | 0 % | (0% - 15,5%) | 1,5 % | (0,3% - 8%) | 1,9 % | (0,3% - 9,8%) |
| Proporción de falsos negativos | 79,5 % | (65,5% - 88,8%) | 0 % | (0% - 65,8%) | 40 % | (19,8% - 64,3%) |
| Exactitud | 46,2 % | (34,6% - 58,1%) | 98,6 % | (92,2% - 99,7%) | 89,9 % | (80,5% - 95%) |

Úlceras en la enteroRM y Anatomía Patológica

El 39.6 % de las lesiones descritas como inflamatorio o mixto grave en la clasificación de Chiorean modificada tienen úlceras en la enteroRM (Sensibilidad 43.2 % IC 95% 29,7% a 57,8%, Especificidad 95.2 % IC 95% 77,3% a 99,2%, Exactitud 60% IC 95%

47,9% a 71,0%). El 95,2 % de las lesiones sin componente inflamatorio importante no muestran úlceras en la RM. Mientras que solo se describen úlceras en el 11,1 % de los mixtos leves y en ningún caso de fibrosis. La ausencia de úlceras en la enteroRM se correlaciona con la fibrosis histológica (Chi-cuadrado $p < 0.001$).

El 95 % de las lesiones descritas con úlceras tenían un grado de inflamación moderado o grave. La existencia de úlceras en la descripción radiológica se correlaciona con la descripción anatomopatológica de inflamación moderada o grave [OR = 15,2 (IC al 95% 1,81 a 123,52) Chi-cuadrado $p < 0.002$]. También existe una asociación significativa de las úlceras radiológicas con la inflamación exclusivamente grave [OR = 9,85 (IC al 95% 12,76 a 35,1)]

Edema en la enteroRM y Anatomía Patológica

La posibilidad si hay edema de encontrar inflamación moderada o grave es del 81.2 %. La sensibilidad 59.1% (IC 95% 44,4% a 72,3%), especificidad 71.4% (IC 95% 50,0% a 86,2%) y la exactitud diagnóstica 63.1% (IC 95% 50.9% a 73,8%) son bastante bajas aunque la significación estadística muestre una $p < 0.05$ y una asociación también significativa [OR = 3,61 (IC al 95% 1,18 a

11,08)]. Esta asociación no fue significativa entre edema e inflamación grave [OR = 1,54 (IC al 95% 0,58 a 4,11)].

No se ha evidenciado correlación entre el edema radiológico y los distintos grados de inflamación ($p = 0.09$).

Engrosamiento de pared en la enteroRM y Anatomía Patológica

No se ha evidenciado relación entre la determinación cuantitativa del valor del engrosamiento de pared intestinal con el grado de inflamación ($p = 0,24$) ni con el grado de lesión anatomopatológico ($p = 0,06$).

Tipo de realce en la enteroRM y Anatomía Patológica

Se han obtenido patrones de realce en 63 lesiones.

Los casos de fibrosis pura tienen un 90 % de realce homogéneo. Los casos con inflamación o mixtos tienen un realce estratificado en el 67,9 %. Sensibilidad 67.9 % (IC 95% 54,5% a 78,9%), Especificidad 90 % (IC 95% 59,6% a 98,2%), Exactitud 71.4 % (IC 95% 59.3% a 81.1 %). VPP 97.3 % VPN 34.6 %. La presencia de inflamación en el estudio histológico se correlaciona significativamente con la obtención de tipos de realce estratificados (Chi-cuadrado Pearson $p < 0.001$).

A medida que aumenta el grado de inflamación aumenta la posibilidad de que exista un realce estratificado (Chi-cuadrado Pearson $p < 0.045$). Esta correlación no se ha evidenciado para los distintos grados de fibrosis (Chi-cuadrado Pearson $p = 0.27$).

Tipo de patrón de curva en los estudios dinámicos de captación y gradación histológica

Se han podido obtener patrones de curva en 47 lesiones. En la Tabla 16 se observa cómo se han correlacionado, de forma significativa, los dos patrones de curva tanto con la clasificación de Chiorean modificada como con el grado de inflamación y de fibrosis.

Tabla 16. Resultados de la correlación del tipo de patrón de curva del estudio dinámico con el estudio histológico.

| | Patrón de curva de fibrosis | Patrón de curva de inflamación | Total |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| AP Chiorean modificado | | | |
| Inflamatorio | 1 | 16 | 17 |
| Fibrosis | 10 | 0 | 10 |
| Mixto leve | 4 | 4 | 8 |
| Mixto grave | 4 | 8 | 12 |
| χ^2 Pearson $p < 0.0001$ | | | |
| Grado de Inflamación | | | |
| No | 3 | 0 | 3 |
| Leve | 11 | 4 | 15 |
| Moderado | 1 | 8 | 9 |
| Grave | 4 | 16 | 20 |
| χ^2 Pearson $p < 0.0001$ | | | |
| Grado de Fibrosis | | | |
| Leve-Moderado | 5 | 20 | 25 |
| Grave | 14 | 8 | 22 |
| χ^2 Pearson $p < 0.002$ | | | |
| Total | 19 | 28 | 47 |

La descripción de una curva de inflamación típica indica que existe inflamación en la anatomía patológica (predominio inflamatorio o mixto) en el 100 % de los casos. (Tabla 17)

El 75.7 % de las lesiones que tienen una anatomía patológica de inflamación presentan curvas de inflamación en la RM preoperatoria (indica la utilidad de la prueba para identificar a los pacientes con inflamación histológica). La presencia de curvas de inflamación clasifica correctamente al 80.9 % de las lesiones.

El 100 % de los pacientes que no tienen inflamación en la histología, por lo tanto tienen fibrosis pura, no muestran curvas con patrón inflamatorio. La prueba es muy útil para identificar a los pacientes con fibrosis ya que la ausencia de curva de patrón inflamatorio es patognomónica de fibrosis.

Tabla 17. Resultados de la correlación entre patrón de curva inflamatorio y clasificación de Chiorean de inflamación o mixta.

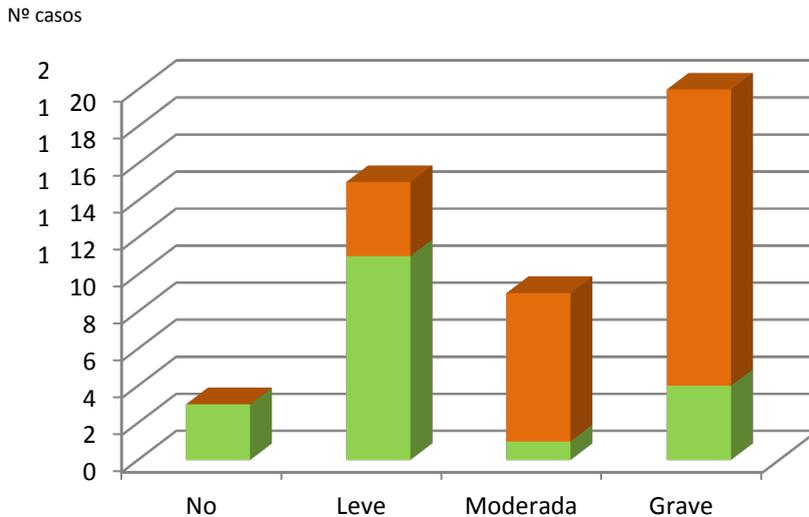
| | AP Inflamación o mixta + | AP Inflamación o mixta - | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|----|
| CURVA INFLAMATORIA + | 28 | 0 | 28 |
| CURVA INFLAMATORIA - | 9 | 10 | 19 |
| | 37 | 10 | 47 |

| | IC 95% | | |
|--------------------------------|---------------|-------|----------|
| Sensibilidad | 75,7% | 59,9% | a 86,6% |
| Especificidad | 100,0% | 72,2% | a 100,0% |
| Valor predictivo positivo | 100,0% | 87,9% | a 100,0% |
| Valor predictivo negativo | 52,6% | 31,7% | a 72,7% |
| Proporción de falsos positivos | 0,0% | 0,0% | a 27,8% |
| Proporción de falsos negativos | 24,3% | 13,4% | a 40,1% |
| Exactitud | 80,9% | 67,5% | a 89,6% |
| Índice J de Youden | 0,8 | | |

En la Figura 20 se observa que a medida que aumenta el grado de inflamación es mayor la posibilidad de encontrar curvas de patrón inflamatorio. Este efecto es mayor si comparamos los pacientes con

ausencia de inflamación (o si esta es leve) frente a los casos con inflamación moderada o grave. Lo mismo ocurre, pero al contrario, con el patrón de curvas de fibrosis y la gravedad de la fibrosis (Figura 21). La representación de las curvas obtenidas según la clasificación de Chiorean modificada se muestra en la Figura 22.

Figura 20. Representación gráfica de los dos tipos de curva obtenidos y su correlación con el grado de inflamación anatomopatológico.



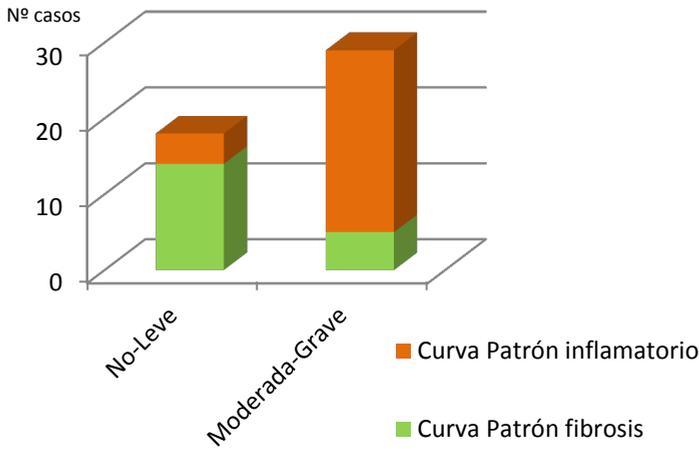


Figura 21. Representación gráfica de los dos tipos de curva obtenidos y su correlación con el grado de fibrosis anatomopatológico.

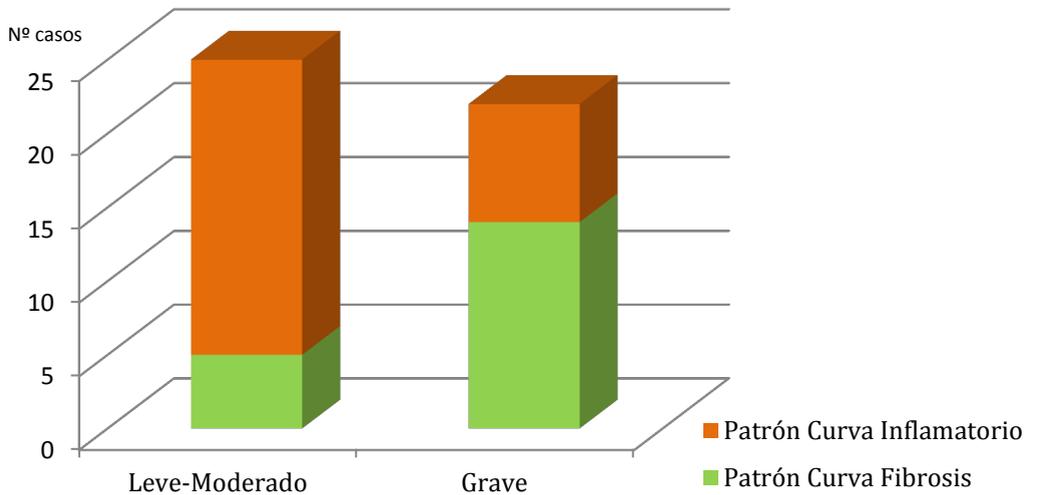
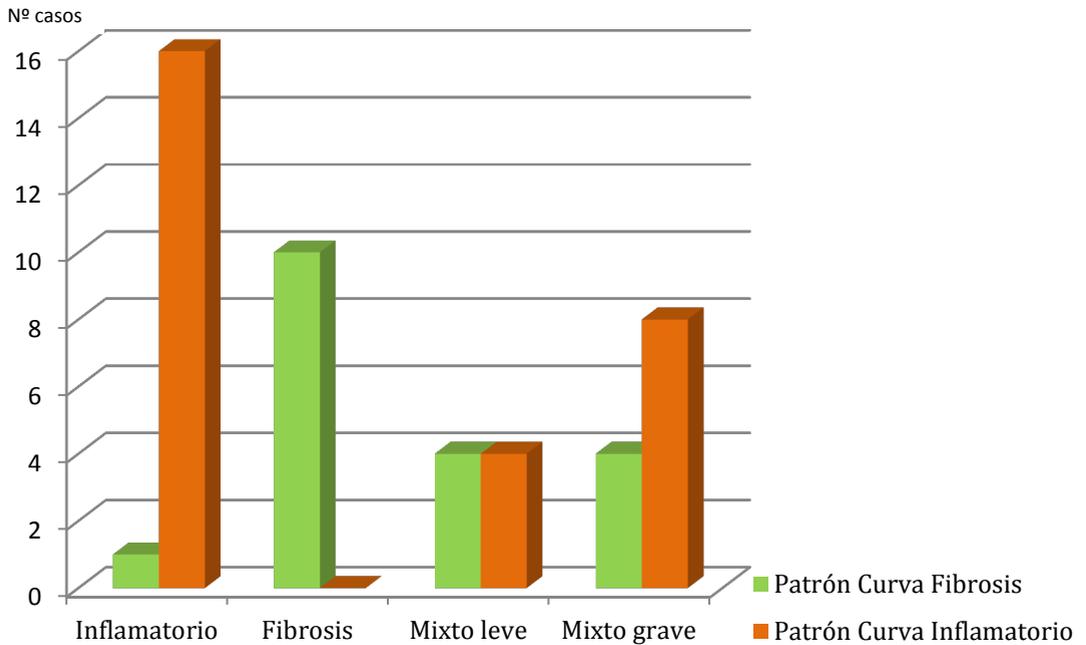


Figura 22. Representación gráfica de los dos tipos de curva obtenidos y su correlación con la clasificación de Chiorean modificada.



MaRIA y clasificación histológica

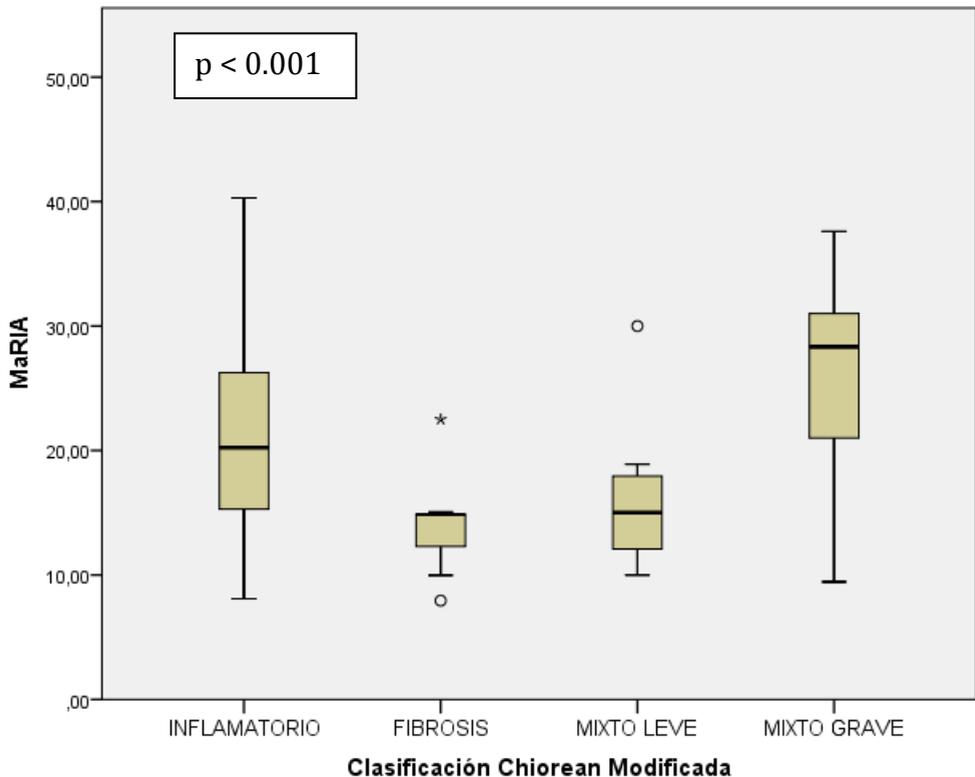
Los resultados muestran que las lesiones clasificadas histológicamente como fibrosis y mixto leve muestran valores medios de MaRIA similares. Lo mismo ocurre con el grupo de inflamación y

mixto grave que presentan cifras superiores y donde, incluso, esté último presenta cifras más elevadas (Tabla 18 y Fig. 23).

Tabla 18. Valores medios del MaRIA para cada grupo de la clasificación de Chiorean modificada.

| Clasificación histológica Chiorean modificado | Media (IC al 95 %) - Mediana |
|--|-------------------------------------|
| Inflamatoria | 20.19 (16.61 a 23.77) – 20.24 |
| Fibrosis | 14.20 (11.46 a 16.94) – 14.85 |
| Mixta leve | 16.26 (10.97 a 21.54) – 15.01 |
| Mixta grave | 25.44 (21.23 a 29.66) – 28.33 |

Figura 23. Mediana del índice de MaRIA para cada grupo de la clasificación de Chiorean modificada.

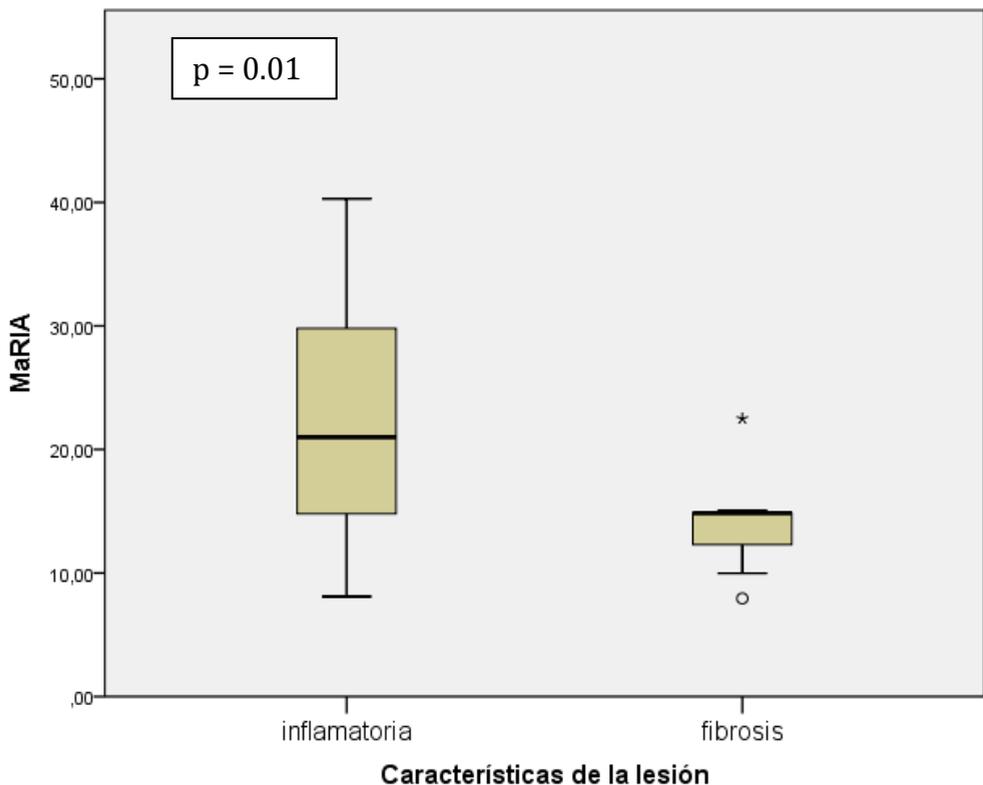


Si unimos las lesiones que pueden tener inflamación, inflamatorias puras y mixtas, y las comparamos con los resultados de las fibrosas puras obtenemos que el valor de MaRIA es mayor, de forma significativa, cuando existe inflamación frente a fibrosis (Tabla 19 y Figura 24).

Tabla 19. Valores medios del MaRIA para las lesiones con componente inflamatorio y para las fibrosas pura.

| Clasificación histológica | Media (IC al 95 %) - Mediana |
|---------------------------|-------------------------------|
| Chiorean et al. | |
| Inflamatoria + Mixtas | 21.48 (19.01 a 23.95) – 21.00 |
| Fibrosis | 14.20 (11.46 a 16.94) – 14.85 |

Figura 24. Mediana del índice de MaRIA para las lesiones con inflamación vs fibrosas.

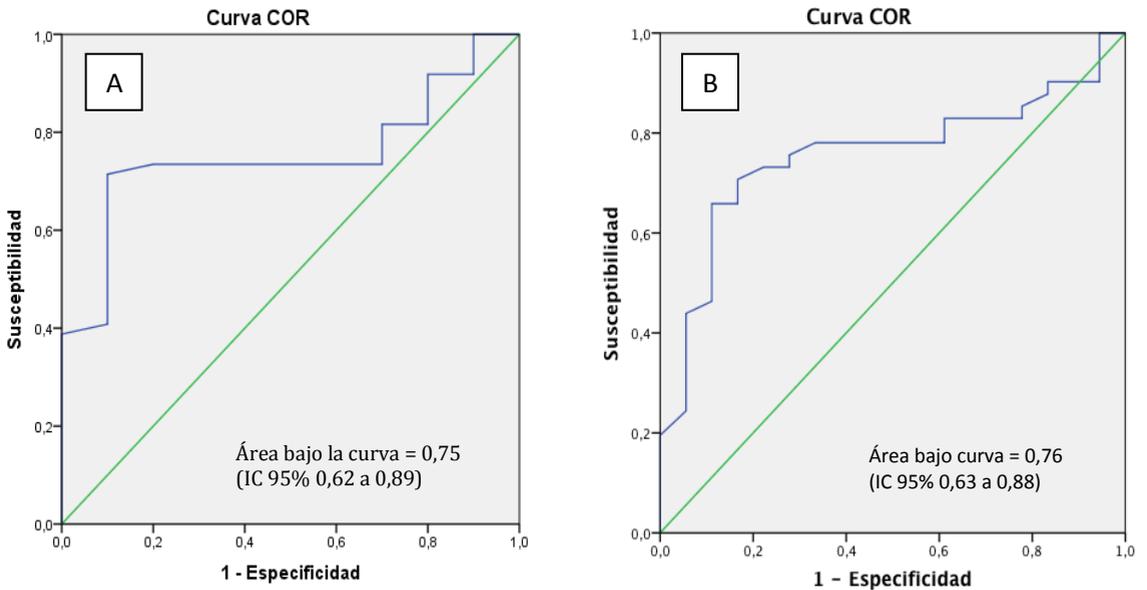


Al comparar los resultados del valor de MaRIA en los distintos grados de fibrosis no se encontró ningún tipo relación.

Al relacionar el valor de MaRIA con el Chiorean modificado incluyendo las lesiones clasificadas como inflamatorias o mixtas, es decir con inflamación sea del grado que sea, obtenemos una curva ROC con un área bajo la curva de 0,75 (IC 95% 0,62 a 0,89) y un punto de corte de 15 con una sensibilidad de 71 % y una especificidad del 90 %. Figura 25 A.

Al relacionar el valor de MaRIA con el Chiorean modificado incluyendo las lesiones clasificadas como inflamatorias o mixtas graves obtenemos una curva ROC con un ABC de 0,76 (IC 95% 0,63 a 0,88) y un punto de corte de 17 con una sensibilidad de 70 % y una especificidad del 83 %. Figura 25 B.

Figura 25. Curvas ROC: MaRIA e inflamación (A = Inflamatorias o mixtas; B = Inflamatorias o mixtas graves)

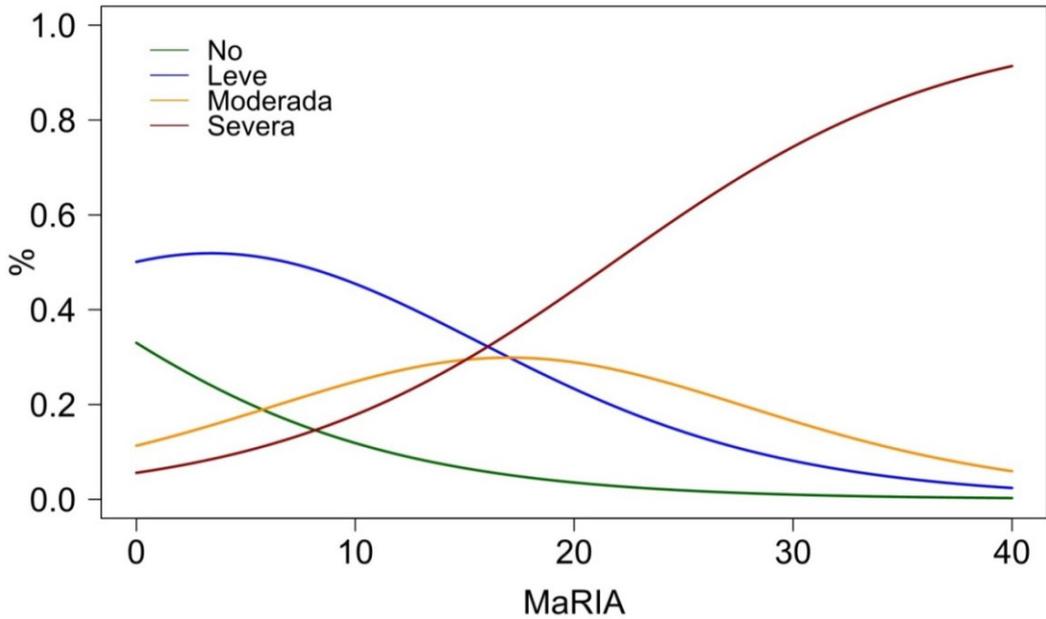


MaRIA y grado de inflamación

En el estudio se ha obtenido el valor del MaRIA de 59 lesiones.

Aplicando un análisis de regresión ordinal podemos calcular las distintas probabilidades porcentuales de cada grado de inflamación según los valores del índice MaRIA obtenidos en la RM, tal y como se muestra en la Figura 26.

Figura 26. Análisis de regresión ordinal que muestra la correlación entre valores del índice MaRIA y los distintos grado de inflamación.



A medida que aumenta el valor del índice MaRIA aumenta la probabilidad de que la inflamación encontrada en la lesión sea más grave. (Tabla 20). Por ejemplo para un MaRIA de 11 la probabilidad de que exista luego una anatomía solo de fibrosis sería del 10.58 % y con inflamación es del 89.42 % aunque esta sería leve en la mitad de los casos. Sin embargo, con un MaRIA de 20 la probabilidad de fibrosis pura se sigue manteniendo baja, del 3.55 %, pero la inflamación sería grave en casi la mitad de los casos.

Tabla 20. Probabilidades de cada grado de inflamación para distintos ejemplos de valores del índice MaRIA

| Ej. MaRIA | Inflamación | | | |
|-----------|-------------|--------|----------|--------|
| | no | leve | moderada | grave |
| 7 | 16,59% | 49,89% | 20,71% | 12,81% |
| 11 | 10,58% | 43,56% | 26,07% | 19,79% |
| 16 | 5,83% | 32,34% | 29,77% | 32,06% |
| 20 | 3,55% | 23,32% | 28,91% | 44,22% |
| 25 | 1,89% | 14,23% | 23,63% | 60,25% |
| 30 | 1,00% | 8,13% | 16,52% | 74,35% |

A medida que aumenta el grado de inflamación se obtienen, de forma significativa (p intergrupos < 0.002), valores mayores del MaRIA. (Figura 27). Se puede observar los mismos resultados en la Figura 28.

Figura 27. Mediana de índice de MaRIA para cada grado de inflamación histológico. Las flechas rojas indican los puntos de corte de 7 y 11 establecidos por Rimola et al. como enfermedad activa y enfermedad severa respectivamente.

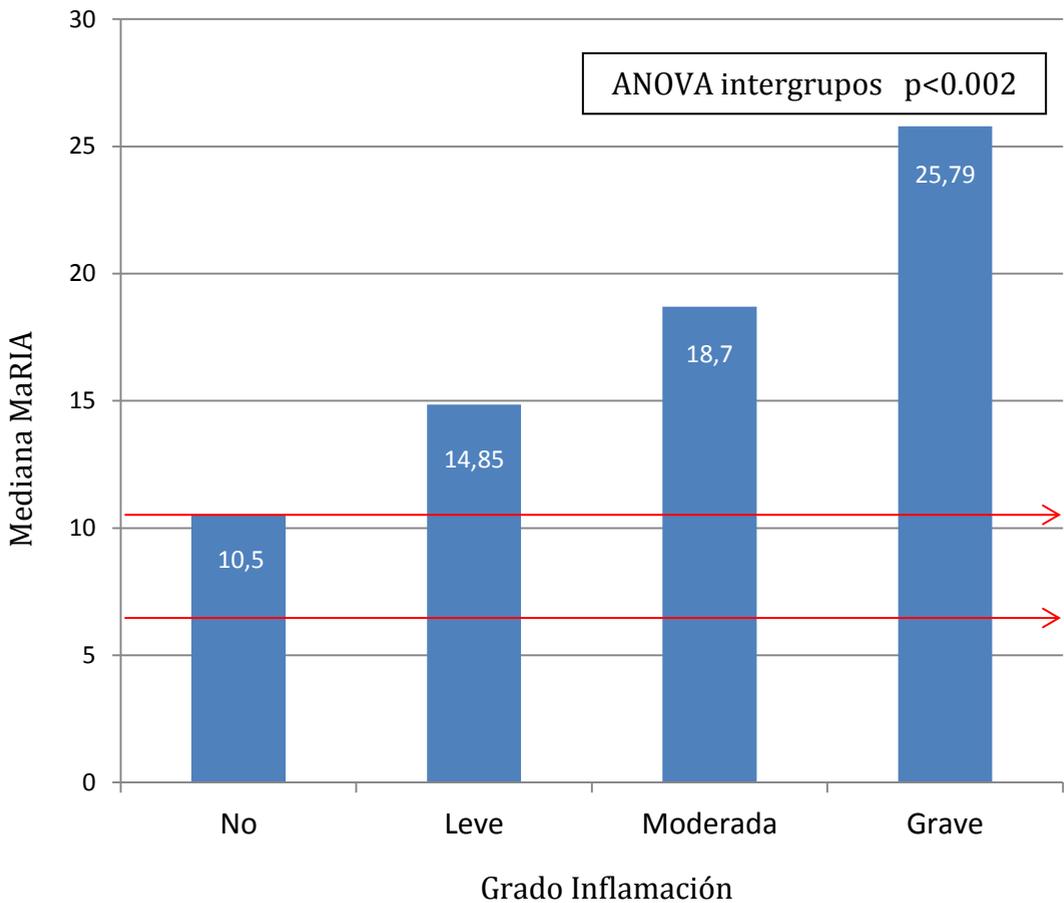
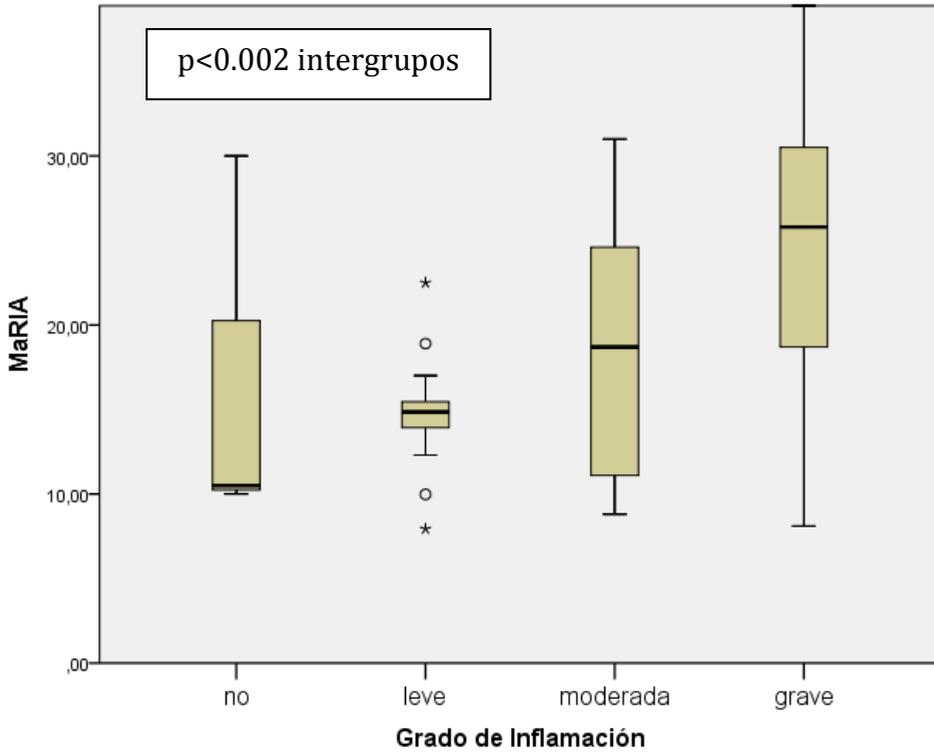


Figura 28. Mediana del valor del MaRIA para cada grado de inflamación histológico.



Cuando se correlacionan los valores obtenidos del índice MaRIA con los distintos grados de inflamación obtenidos en la anatomía patológica se obtiene que el grado de inflamación grave presenta una curva ROC, que se muestra en la Figura 29, con un área bajo la curva de 0.741 (IC al 95% 0,607 a 0,875) y un punto de corte de 20

con una sensibilidad del 74,1 % y una especificidad del 78,1%. Si se realiza el mismo análisis pero incluyendo inflamación moderada o grave se obtiene una curva ROC con un ABC de 0,756 (IC al 95% 0,629 a 0,883) y que con un punto de corte de 16 aporta una sensibilidad del 73,0 % y una especificidad del 77,8 %. (Figura 30)

Figura 29. Curvas ROC: MaRIA e inflamación grave

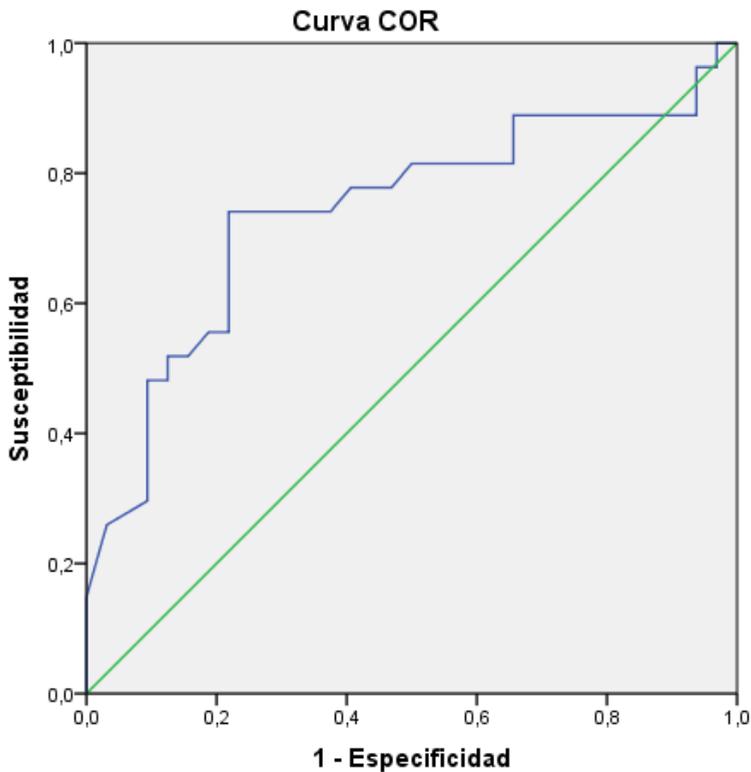
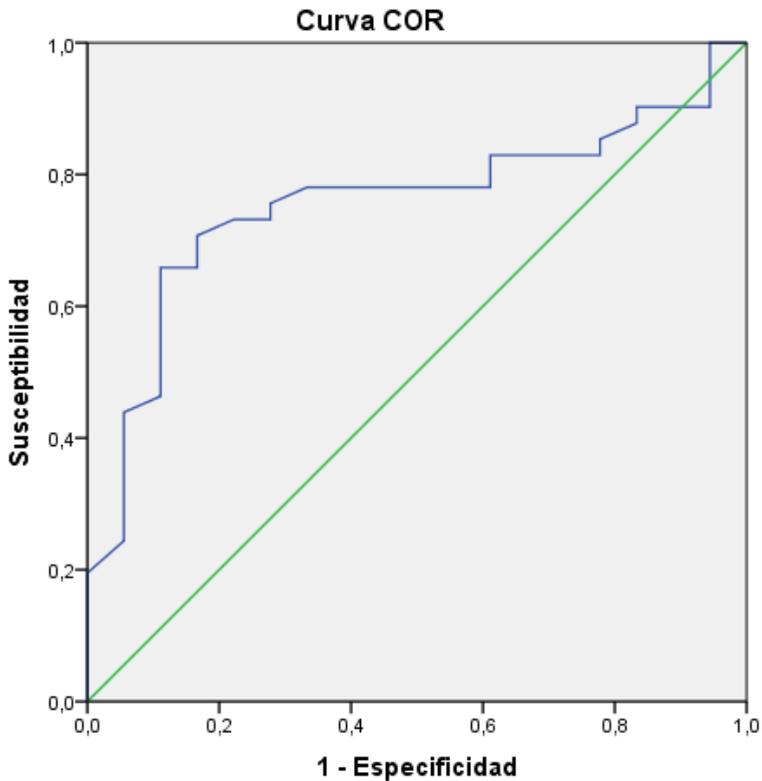


Figura 30. Curvas ROC: MaRIA e inflamación moderada o grave



Realizando tablas de contingencia, tal y como muestran las Tablas 21 y 22, se obtiene que la correlación observada entre los valores de MaRIA mayores de 16 y el diagnóstico de inflamación moderada o grave aporta una exactitud diagnóstica del 74,6 % y una asociación elevada [OR = 9,95 (IC al 95% 2,58 a 35,32)]. Se obtiene la misma fiabilidad con MaRIA superior a 20 y anatomía patológica de

inflamación grave con una razón de probabilidades significativa [OR = 8,57 (IC al 95% 2,65 a 27,76)].

Tabla 21. Correlación entre valores de MaRIA > de 16 e inflamación histológica moderada o grave.

| | AP MODERADA O GRAVE + | AP MODERADA O GRAVE - | |
|------------|--------------------------|--------------------------|----|
| MaRIA > 16 | 30 | 4 | 34 |
| MaRIA < 16 | 11 | 14 | 25 |
| | 41 | 18 | 59 |

| | | IC 95% |
|--------------------------------|--------------|---------------|
| Sensibilidad | 73,2% | 58,1% a 84,3% |
| Especificidad | 77,8% | 54,8% a 91,0% |
| Valor predictivo positivo | 88,2% | 73,4% a 95,3% |
| Valor predictivo negativo | 56,0% | 37,1% a 73,3% |
| Proporción de falsos positivos | 22,2% | 9,0% a 45,2% |
| Proporción de falsos negativos | 26,8% | 15,7% a 41,9% |
| Exactitud | 74,6% | 62,2% a 83,9% |

Tabla 22. Correlación entre valores de MaRIA > de 20 e inflamación histológica grave.

| | AP GRAVE + | AP GRAVE - | |
|------------|------------|------------|----|
| MaRIA > 20 | 20 | 8 | 28 |
| MaRIA < 20 | 7 | 24 | 31 |
| | 27 | 32 | 59 |

| | | IC 95% | |
|--------------------------------|--------------|--------|---------|
| Sensibilidad | 74,1% | 55,3% | a 86,8% |
| Especificidad | 75,0% | 57,9% | a 86,7% |
| Valor predictivo positivo | 71,4% | 52,9% | a 84,7% |
| Valor predictivo negativo | 77,4% | 60,2% | a 88,6% |
| Proporción de falsos positivos | 25,0% | 13,3% | a 42,1% |
| Proporción de falsos negativos | 25,9% | 13,2% | a 44,7% |
| Exactitud | 74,6% | 62,2% | a 83,9% |

DISCUSIÓN

Consideraciones al respecto del diseño del estudio

La evolución de la EC es hasta el momento impredecible aunque entre el 60-80 % de los pacientes precisaran cirugía y un porcentaje bastante elevado de ellos necesitaran, de nuevo, una resección intestinal para tratar la recurrencia de enfermedad ^{193, 195}.

El manejo de estos pacientes se decide con la combinación de datos clínicos y biológicos junto con los hallazgos radiológicos. La correcta identificación de la extensión de la enfermedad y el grado de actividad inflamatoria de las lesiones es primordial para decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente.

En los últimos años existe una tendencia a invertir la pirámide terapéutica con introducción precoz de inmunosupresores y fármacos anti-TNF. Ello lleva implícito una cantidad nada desdeñable de efectos secundarios y un encarecimiento notable del tratamiento (el coste aproximado del tratamiento con anti-TNF es de 10.000 euros al año por paciente) ^{46, 47}.

Es por lo tanto crucial establecer el comportamiento evolutivo de la enfermedad ^{43, 44} identificando las lesiones y estableciendo el grado inflamatorio para poder decidir si son pacientes subsidiarios de

tratamiento médico o de su intensificación o si se confirma que se trata de lesiones con un componente predominante de fibrosis, optar por el tratamiento quirúrgico. En el caso de fibrosis establecida mantener o realizar una escalada terapéutica en el tratamiento podría conllevar el empeoramiento de la calidad de vida y bienestar del paciente aumentando la posibilidad de complicaciones, los efectos secundarios de la medicación y encareciendo el gasto sanitario considerablemente.

El estudio objeto de esta tesis doctoral se planteó en nuestro Hospital con las consideraciones referidas a continuación. Se trata de un Hospital terciario y de referencia en la Comunidad Valenciana, donde se siguen más de 1000 pacientes afectos de enfermedad inflamatoria intestinal (1024 censados y con seguimiento protocolizado en diciembre de 2013). A finales del 2010 e inicios del 2011 comenzaron a introducirse dos nuevas técnicas en la cartera de Servicios que atiende a estos pacientes, una fue la calprotectina, que se inició (en el Servicio de Análisis Clínico) mediante la determinación de ELISA cuantitativo que se ha utilizado en el estudio. Actualmente se conoce que la calprotectina, proteína

citoplásmica de los leucocitos, es uno de los mejores biomarcadores diagnóstico y pronóstico en la EII y recientemente se ha descrito su superioridad frente a los marcadores serológicos clásicos (PCR, plaquetas, hemoglobina y leucocitos) para reflejar actividad endoscópica en la CU. La otra técnica incorporada en el Hospital, en este caso en el Servicio de Radiología fue la enteroRM, que rápidamente, tras los estudios de Rimola et al. incorporó el MaRIA como método de cuantificación de la actividad inflamatoria ^{100, 101}.

La práctica clínica adoptó rápidamente la técnica de la calprotectina y, a medida que crecía la información sobre su utilidad y su valor pronóstico, sobre todo en CU, comenzó a racionalizarse su uso en EC ²⁰⁶. Persisten las dudas sobre su valor real en la localización intestinal y no existe hasta la fecha, ningún estudio que hubiera realizado una comparación directa con las lesiones intestinales cuantificadas tras la extirpación de la pieza quirúrgica, verdadero “patrón oro” comparativo de la actividad inflamatoria. De hecho, en el reciente metaanálisis de Mao R et al. se comenta que el fenotipo de EC influye en el valor predictivo de la calprotectina fecal y así se ha señalado que su valor es alto en pacientes con EC ileocólica y cólica

pero no existen estudios que hayan valorado adecuadamente su comportamiento y capacidad de predicción en la localización ileal²⁰⁷.

A medida que se estaba posicionando la enteroRM como herramienta que sirve para las decisiones terapéuticas¹³⁵, con la experiencia crecían las dudas respecto a su uso en la localización preferentemente ileal. En el estudio inicial de Rimola et al.¹⁰⁰ se incluyeron 50 pacientes (11 con localización ileal y 24 ileocólica) y se correlacionaron los hallazgos de la enteroRM con el índice endoscópico cuantificado mediante el CDEIS. Los propios autores comentan en la discusión que el estudio adolece de la falta de validación en una cohorte independiente. Realmente, el CDEIS es un índice endoscópico más adecuado para localizaciones cólicas y en práctica clínica la intubación ileal o neoileal cuando se realiza colonoscopia es dificultosa en pacientes con afectación estenótica (inflamatoria o fibrótica) en la zona.

Con la llegada de los tratamientos biológicos (infiximab, adalimumab...), la eficacia no solo de su administración sino de su intensificación (duplicando la dosis administrada o acortando el intervalo de administración del tratamiento) y el advenimiento de

conceptos tan relevantes como el posible valor de la curación mucosa como objetivo terapéutico ^{208, 209} la necesidad de una cuantificación de la inflamación adecuada se ha hecho prioritaria.

Por todo ello, en la presente tesis doctoral se explorará una laguna de conocimiento actual y que pretende conocer el valor de las nuevas herramientas de cuantificación de lesiones (calprotectina y sobre todo enteroRM) comparándolo con el referente ideal que es el estudio histológico de la pieza quirúrgica. Se decide que los pacientes más adecuados para analizar este planteamiento son aquellos con participación ileal de la enfermedad, puesto que en éstos es especialmente relevante, si son intervenidos, conocer el valor real de estas técnicas novedosas para detectar inflamación y conseguir que, además, no permanezcan lesiones sin resecar no detectadas previamente. Por este último motivo se incorpora la exploración con las esferas de calibración durante el acto quirúrgico y se compara este hallazgo, de nuevo considerado patrón oro, con los datos de la enteroRM previa. El estudio histológico aporta la utilidad de las pruebas para determinar la actividad inflamatoria de la

enfermedad y la cirugía la exactitud de la enteroRM para determinar la localización de las lesiones.

Consideraciones relacionadas con el material y los métodos

Los índices clínicos y endoscópicos descritos para valorar el grado de actividad de la enfermedad no tienen una buena aplicabilidad clínica puesto que puede existir actividad inflamatoria en ausencia de síntomas y síntomas no atribuibles a inflamación: por ejemplo las alteraciones clínicas secundarias a síndrome de intestino corto, sobrecrecimiento bacteriano o cuadros suboclusivos por estenosis establecidas ⁶⁵. En el presente estudio elegimos el índice de Harvey y Bradshaw para clasificar clínicamente a los pacientes como inactivos o activos (leve, moderado y grave). Es un método sencillo de calcular y utilizado habitualmente en ensayos clínicos. Tiene como desventaja que es bastante subjetivo y probablemente tiene una elevada variabilidad interobservador ⁶⁸.

Dentro de los parámetros de laboratorio que se han intentado utilizar como marcadores de actividad inflamatoria el más interesante y de más reciente introducción es la calprotectina fecal ^{86, 87}. Se ha

intentado correlacionar su valor con la cuantificación obtenida por los índices clínicos y se utiliza en la práctica clínica como predictor de recidiva ²⁰⁷. La técnica de cuantificación de ELISA utilizada en este estudio está considerada como la más precisa para la valoración de la calprotectina fecal puesto que es un método cuantitativo que permite la correlación de valores concretos. Por ello fue la técnica elegida para realizar este estudio frente a métodos semicuantitativos de valoración más groseros y que también estaban disponibles en nuestro medio. Muy recientemente se ha descrito como uno de los mejores marcadores de actividad inflamatoria en la EII, presentando una buena correlación en la enfermedad de Crohn (incluso en su localización ileal) con la actividad detectada en enteroTC ²¹⁰.

También se valoraron en este estudio la PCR, leucocitos y VSG porque han sido clásicamente considerados marcadores biológicos clásicos en la EC, especialmente la PCR, aunque su valor ha estado cuestionado. Todos pueden aumentar en situaciones clínicas distintas a la enfermedad inflamatoria intestinal ²¹¹.

La RM es una técnica que en los últimos años se ha posicionado en el diagnóstico, en la tipificación del fenotipo y sobre todo en el

seguimiento de los pacientes con EC. Tiene una elevada fiabilidad para estas indicaciones y sus resultados son similares a los de la tomografía computarizada pero sin el inconveniente de las radiaciones ionizantes y con la ventaja sobre la ecografía de ser menos dependiente de la experiencia del radiólogo y de la localización del asa afecta ⁵² .

La preparación del paciente antes de la exploración, la administración y tipo de contraste oral e intravenoso y la administración de fármacos espasmolíticos ha sido consensuada para este estudio tras la revisión de la literatura ^{134, 141-144, 149, 151} . La enteroRM mediante enteroclis se realiza cada vez en menos centros, por eso se decidió utilizar contrastes orales bifásicos como el manitol y el polietilenglicol ¹⁴²⁻¹⁴⁴ . Aunque algunos autores recomiendan realizar enema de suero templado complementario, para mejor valoración de todo el marco cólico y obtener una mayor distensión del íleon distal, su uso no se ha generalizado ¹⁰⁰ . Consideramos no administrarlo en este estudio por varias razones. Se trataba de pacientes en los que se había realizado una colonoscopia previa, la valoración del colon no era el

objetivo y la participación analizada era la ileal. Podría dificultar la inclusión de pacientes si era mal tolerado.

Se decidió que la dosis de butilbromuro de hioscina fuera la misma que en los estudios de otros autores ya que las secuencias de adquisición y la valoración de la actividad iban a ser similares^{101, 147, 212}. Las secuencias empleadas en los protocolos, aunque similares, varían ligeramente según los equipos disponibles y las preferencias personales de los radiólogos^{134, 141-144, 149, 151}.

Fue especialmente relevante la decisión de obtención de las curvas de captación que fue realizada con un protocolo detallado que incluyó la colocación del ROI en la zona de la pared con la máxima captación inicial de contraste. La herramienta que se consideró, al igual que otros estudios de curvas de captación en esta y otras patologías, como más adecuada fue la aplicación FuncTool®.

Las variables incluidas en la base de datos, cuyo diseño se ha presentado en esta tesis, fueron sometidas a discusión del comité multidisciplinar y su pertinencia y adecuación fueron exhaustivamente valoradas antes del inicio del estudio. También el protocolo quirúrgico fue presentado a los cirujanos que pertenecen a la Unidad de

Coloproctología y la recogida de todos los datos y variables se hizo de forma prospectiva.

La utilización de las esferas de polímero de acetato como método de exploración del calibre intestinal, se hizo por razones de experiencias previas con la técnica ¹⁹⁷. La decisión de uso de uno u otro diámetro vino condicionada por las características antropométricas del paciente. Obviamente es dificultoso establecer el límite entre las distintas partes en que se dividió el intestino (yeyuno, íleon proximal, íleon medio, íleon distal o neoíleon y íleocólico) pero esta distribución de la localización, tanto por los cirujanos que intervenían al paciente como por los radiólogos, se asignó de forma arbitraria y dependiendo también de las características del paciente; aún con todo, en todas las lesiones se midió durante el acto quirúrgico la distancia a válvula en centímetros así como la longitud del segmento afecto.

La clasificación anatomopatológica de Chiorean permite la mejor clasificación de las lesiones resecaadas, con la consideración “a priori” de que sirve para considerar tanto la parte de componente fibrótico como el componente inflamatorio ⁹⁰. La clasificación de Borley, que valora más el componente inflamatorio, ha sido utilizada recientemente

en un estudio que cuantifica la capacidad de la ecografía para correlacionarse con la actividad histológica ¹¹⁷. En este estudio, los investigadores deben realizar modificaciones al complejo sistema inicial de puntuación de lesiones anatomopatológicas propuesto por el autor ²⁰⁰. A diferencia de la de Borley, la clasificación de Chiorean permite la gradación no solo de la inflamación, sino también del componente fibrótico con una cuantificación sencilla y definida como: ninguna, leve/moderada y grave. Por todos los motivos expuestos, esta clasificación fue la que se consideró como la más adecuada para nuestros objetivos. En el presente estudio la clasificación de Chiorean ha sido modificada al considerar el grupo denominado “mixto” como “mixto leve” (inflamación ausente o leve y fibrosis leve o moderada) y “mixto grave” (inflamación moderada o grave y fibrosis grave). Esta subclasificación pretende expresar la realidad de los pacientes en los que es muy difícil, en ocasiones, cuantificar que porcentaje del proceso es inflamatorio (presencia de infiltrado polimorfonuclear con leucocito y linfocitos) y que porcentaje se debe a estenosis ya más establecida (cambios en tejido conectivo, acúmulo de colágeno y lesiones neuronales y vasculares) ²¹³.

Consideraciones relacionadas con los resultados

Las características demográficas de los paciente analizados en el estudio son similares a las de las series más amplias de pacientes que se han sometido a una intervención quirúrgica ²¹⁴. Cerca del 80 % de los pacientes fueron diagnosticados de la enfermedad entre los 17 y los 40 años (A2), y el mismo porcentaje de la serie presentaba afectación ileal (L1). En un poco más de la mitad de los casos la duración de la enfermedad era menor de 5 años. El 71,1 % de los casos se clasificaron como enfermedad moderada (puntuación entre 6 y 12) según el índice de Harvey, hecho que concuerda con la indicación más frecuente de la cirugía como es la refractariedad al tratamiento médico (57%) ¹⁸⁷. Casi el 20 % de los pacientes había sufrido una intervención previa por la misma enfermedad, de forma equiparable a las series publicadas ⁷⁹.

La segunda indicación en orden de frecuencia es la presencia de cuadros suboclusivos por estenosis (44,7%). Se debe puntualizar que en 21 pacientes hubo más de una indicación de cirugía. También concuerda con los datos de la literatura el que aproximadamente un tercio de los pacientes en nuestra serie llevaban tratamiento

inmunosupresor y/o biológico. En la última década, es frecuente que los pacientes con EC lleguen a la cirugía tras haber ensayado distintas opciones terapéuticas que van más allá del fracaso a los corticoides clásicos y que incluyen las más novedosas opciones de tratamiento ²¹⁵. Lógicamente, el patrón evolutivo más frecuente fue el obstructivo que afectó al 71.1 % de los pacientes. La indicación más clara y aceptada en la EC es la fibrostenosis establecida, incluso en las guías ECCO sobre el manejo de la EC que fueron publicadas ya en el 2010 (no respuesta a corticoides, inmunosupresores o fármacos biológicos), en la que el encarnizamiento terapéutico está claramente desaconsejado ¹⁸⁸. Probablemente no exista una estenosis pura exclusivamente, todas incluyen un cierto componente inflamatorio. En ocasiones este componente está condicionado por fenómenos de transmuralidad en la pared intestinal como consecuencia de los “sinus” o tractos que se producen como consecuencia de las fisuras profundas y que se rodean de meso en un mecanismo de posible “contención” (*wrapping* del meso). El acúmulo inflamatorio de polimorfonucleares inicial (traducido por un aumento de la calprotectina fecal que es una proteína

intraleucocitaria) precede a los mecanismos fibrogénicos. Se desconoce el momento en el que este mecanismo de fibrosis puede ser reversible con tratamiento médico ²¹⁶.

Cerca de uno de cada cinco pacientes necesitó más de un gesto quirúrgico. La técnica más empleada es la resección ileocecal o ileocólica. Las técnicas laparoscópicas son una opción segura y aceptable para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con EC ¹⁸³⁻¹⁸⁶.

Prácticamente la mitad de los pacientes fueron intervenidos por vía laparoscópica, evitando esta vía en pacientes multioperados, con afectación ileal extensa, o patrón fistulizante con abscesos establecidos. La tasa de reconversión del 17,6% está en el rango de las cifras publicadas por otros autores que oscilan entre el 0% y el 29% ¹⁸⁴. La importancia de las lesiones inflamatorias observadas en EC del intestino delgado puede cuestionar inicialmente la viabilidad técnica del abordaje laparoscópico en esta indicación. La tasa de conversión a laparotomía puede ser considerada como un buen reflejo de estas posibles dificultades técnicas. Los primeros estudios de evaluación de la laparoscopia para la EC de intestino delgado,

publicados hace aproximadamente 20 años, se veían gravados por una importante tasa de conversión ²¹⁷⁻²²⁰. Sin embargo, se han realizado numerosos estudios desde entonces y la mayoría de ellos se incluyen en los cinco metaanálisis publicados ^{187, 221-224}. Las tasas de conversión más recientemente comunicadas van desde el 7 % al 11 % ¹⁸⁴. Es posible que el hecho de que nuestra serie tenga una tasa de conversión más alta sea porque la mayoría de los estudios comentados no eran ensayos aleatorizados ni series de pacientes consecutivos y por lo tanto pueden estar sesgados los resultados por un proceso de selección en la inclusión de pacientes y ello acarrea una potencial subestimación de la tasa de conversión.

Existen dos estudios publicados en los que la inclusión se realiza bien de forma consecutiva ²²⁵ o bien prospectiva ²²⁶ con lo que se minimiza el sesgo comentado anteriormente y con ello pueden ser más comparables al nuestro. En el estudio de Schmidt, publicado en el 2001, se incluyen pacientes consecutivos y las tasas de conversión son elevadas, del 40%. Los autores lo atribuyen, mediante un análisis de regresión, a la presencia de fístula intraabdominal, tabaquismo, medicación con esteroides, enfermedad

del colon extracecal y desnutrición preoperatoria, que son las variables que se asociaron con un mayor riesgo de conversión. En un segundo estudio publicado por Alves et al en el 2005 la tasa de conversión fue del 30%. El estudio analizó de forma prospectiva los resultados quirúrgicos en 69 pacientes consecutivos que fueron sometidos a una resección ileocecal laparoscópica por su EC. La tasa de conversión era del 30% y solo la mayor gravedad de la enfermedad (expresada por la resección de un segmento intestinal adicional y absceso intraabdominal o fístula) fue el factor de riesgo independiente para la conversión. Es probable que nuestros pacientes sean más similares a los de esta serie y la tasa que presentamos de conversión es menor porque la vía de abordaje era ya elegida en el comité multidisciplinar y posiblemente influida por los hallazgos radiológicos ¹⁹⁵. Una acertada indicación del tipo de cirugía puede evitar laparoscopias innecesarias acortando los tiempos quirúrgicos, abaratando los costes del proceso y disminuyendo, probablemente, las complicaciones. La vía de abordaje laparoscópica no fue un impedimento para la calibración del intestino delgado con esferas ya que, a través de la

minilaparotomía que realizamos para exteriorizar la pieza y realizar la anastomosis, se pudo realizar la exploración igual que por vía laparotómica.

Con respecto a los resultados de la enteroRM destaca su exactitud para detectar las lesiones presentes en la cirugía que ha sido del 83,13 %. El 14,46 % de las lesiones se descubrieron sólo en el acto quirúrgico y en la mayoría de ellas predominó el componente fibroestenósante. La probabilidad de que la enteroRM clasifique correctamente la localización de una lesión es del 90 %, con una sensibilidad del 75 % y una especificidad el 95.7 %, pero la utilidad de la prueba para identificar lesiones disminuye a medida que estudiamos tramos más proximales. Existe una buena correlación entre la longitud de las lesiones descritas en la enteroRM y la medición del tramo obtenida en la cirugía, este dato tiene escaso valor desde el punto de vista práctico ya que no cambia la técnica quirúrgica en la mayoría de las ocasiones.

En siete casos de 81 (8,6%) se detectó la lesión al realizar la exploración con esferas de calibración habiendo pasado desapercibida macroscópicamente. Se trataba de lesiones muy

pequeñas y todas ellas con predominio de componente fibroestenósante en el estudio histopatológico. La enteroRM había descrito 3 de esas 7 lesiones. Este hecho apoya claramente la necesidad de explorar y calibrar cuidadosamente a todos los pacientes intervenidos por esta enfermedad y corregir quirúrgicamente todas las estenosis detectadas ^{177, 194, 195, 197}. La utilización de esferas de polímeros de acetato tiene ventajas claras sobre otros dispositivos ya que permite la esterilización y la aplicación de diatermia sobre ellas para realización de estenoplastia.¹⁹⁷

La calprotectina fecal es en nuestro estudio es el único dato de laboratorio que se ha correlacionado claramente con el grado de inflamación cuantificado al realizar el estudio histopatológico de la pared intestinal. Es lógico que ello sea así puesto que expresa el infiltrado inflamatorio presente en la lámina propia intestinal al ser una proteína citoplasmática de los leucocitos. La calprotectina en la EC se ha correlacionado con las lesiones endoscópicas cuantificadas por índice endoscópico simplificado SES-CD en el estudio con una mayor aproximación al presente estudio ⁸⁷. No existe hasta la fecha ningún

estudio publicado que haya correlacionado el valor de la calprotectina con la cuantificación de las lesiones histológicas. Consideramos los resultados de la presente Tesis pioneros en este aspecto pues permiten la comparación auténtica de la calprotectina con el patrón considerado “oro” que es la cuantificación de la actividad y fibrosis en la pieza de resección. No es de extrañar que ello no ocurra con la PCR pues la correlación con las lesiones detectadas en la endoscopia y cuantificadas por el SES-CD es mejor para la calprotectina que para la PCR y el CDAI ²²⁷. La realización de un análisis de regresión ordinal nos permite calcular las distintas probabilidades porcentuales de cada grado de inflamación según los valores de calprotectina fecal obtenidos en el estudio preoperatorio. De esta manera, según las cifras que obtengamos, podríamos optar por establecer un tratamiento médico o intensificarlo si las probabilidades de inflamación son muy altas; o por el contrario, decidir cirugía si la probabilidad es muy baja y el paciente presenta una lesión estenosante. En el presente estudio, el punto de corte de calprotectina fecal obtenido para una inflamación moderada o grave es de 185 µg/g con una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 85 %. Las posibilidades de no-inflamación para

una calprotectina mayor de 500 son mínimas (1,92%) y por lo tanto sirven para apoyar la decisión quirúrgica. En el caso de lesiones precoces, consideradas como tal las de menos de 2 años de evolución (el denominado) early-Crohn, se ha sugerido que la calprotectina puede permitir discriminar a los pacientes afectos, establecer un diagnóstico de forma más precoz e instaurar tratamiento en fases tempranas de la enfermedad, cuando las lesiones fibrosas o fistulizantes no hayan aparecido aún y realizar así una auténtica preservación intestinal¹³⁸.

La clasificación publicada por Chiorean et al en el 2007 permite puntuar tanto las características inflamatorias como las fibroestenóticas y es la más sencilla y práctica de cuantas se han descrito⁹⁰. Permite clasificar las lesiones en predominantemente inflamatoria o predominantemente fibroestenósante o mixta. El problema aparece en el grupo mixto que es bastante frecuente y donde existen lesiones de comportamiento muy distinto. Por ello la subdivisión del grupo mixto en mixto leve y mixto grave parece adecuada. Esta Clasificación de Chiorean modificada tiene implicaciones prácticas ya que el comportamiento del subgrupo

mixto leve es muy similar al de predominio de fibrosis y el del grupo mixto grave es muy parecido al de predominio inflamatorio.

La fiabilidad obtenida de la RM para detectar complicaciones como fístulas o abscesos es cercana al 100% ⁵². La falta de correlación de masa o flemón con los hallazgos quirúrgicos probablemente se debe a falta de consenso a la hora de definir el concepto “masa o flemón” por parte de radiólogos y cirujanos.

Para algunos autores el engrosamiento de la pared es uno de los signos indicativos que mejor se correlacionan con afectación por EC^{112, 152}. En la presente serie, al igual que en la reciente publicación de Fallis et al no existe correlación alguna entre el grado de engrosamiento de la pared y el grado de inflamación ni con el subtipo histopatológico ¹⁵³.

Del mismo modo, no existe correlación con la presencia o no de edema en la pared. En cambio, la presencia de úlceras en la RM nos indica que se trata de lesiones con componente inflamatorio importante ya que solo aparecen en algo más del 10 % de los casos clasificados como mixtos leves y en ningún caso de las fibrosis puras.

En segmentos intestinales afectados con inflamación activa, el realce parietal es significativamente superior al de segmentos intestinales normales, siendo útil para identificar la afectación segmentaria con una elevada especificidad ¹⁵⁴. Estudios nacionales han demostrado que el pico de intensidad de señal desciende en relación con la respuesta al tratamiento de forma significativa ^{112, 152}. La correlación del realce parietal con respecto a los índices clínicos de actividad es variable según los artículos publicados pero, en general, se considera buena ^{145, 147, 154-156}.

Existen suficientes pruebas científicas como para considerar el realce parietal como el parámetro que más se relaciona con el grado de inflamación ¹⁵².

El realce en capas o estratificado tiene, para algunos autores, la posibilidad de discriminar lesiones con inflamación activa ^{139, 145, 154}, incluso alguno de ellos, como Del Vescovo et al., refieren que tiene una elevada exactitud diagnóstica (93,75%) en la detección de inflamación activa en las biopsias de la mucosa, pero en esta serie que el estudio histológico es de pared completa la exactitud no ha sido tan elevada (71,4%) ¹⁴⁵. Punwani et al. han demostrado que el

realce estratificado se asocia a un mayor componente inflamatorio en el análisis histológico, mientras que el patrón homogéneo, a escasa presencia de inflamación aguda ¹⁴⁶. En el presente estudio se demuestra que a medida que aumenta el grado de inflamación aumenta la posibilidad de que exista un tipo de realce estratificado. Los casos de fibrosis pura tienen realce homogéneo en el 90 % de los casos.

La utilidad de los estudios dinámicos de captación en pacientes con EC ha mostrado resultados diversos. Probablemente esto esté justificado por la realización de mediciones de parámetros cinéticos, como la pendiente de captación, tiempo de máximo realce, porcentaje de realce, etc., que presentan importantes problemas metodológicos ya que no se dispone de valores estándar, pueden presentar valores distintos según los aparatos utilizados, las mediciones de la intensidad de señal tienen un valor limitado y además se producen artefactos por el movimiento ^{147, 170}.

Algunos autores refieren que las mediciones dinámicas no aportan información relevante y para ellos los mejores parámetros para evaluar la actividad inflamatoria se obtienen de los porcentajes de

captación basados en imágenes estáticas y el engrosamiento de la pared intestinal^{143, 147}. Sin embargo, los análisis semicuantitativos de varios estudios concluyen que en los segmentos inflamados existe una mayor captación de contraste, una mayor área inicial bajo las curvas y una pendiente de captación más pronunciada^{145, 147, 152, 155, 156, 162, 169, 171}. Incluso algunos han mostrado una correlación entre la actividad clínica de la EC y el nivel de captación de la pared del intestino^{147, 152, 155, 162, 171}. Por lo tanto, cuantificando el grado de inflamación real con escalas categóricas subjetivas^{97, 107, 161} o bien con una ratio de realce^{155, 157, 162} se demuestra que existe más captación en zonas inflamadas que en normales e incluso que existe una relación entre el grado de realce y la actividad de la enfermedad. Por lo tanto, la RM dinámica permite la obtención de una serie de parámetros cuantitativos de captación de contraste, y la obtención de curvas de intensidad señal-tiempo^{145, 155-157, 171}, dos tipos de curva que se han correlacionado con una elevada sensibilidad y especificidad, con el grado de actividad de la EC¹⁷¹. Estas curvas de intensidad señal-tiempo se obtienen de forma automática en la estación de trabajo, permitiendo un reajuste automático que

minimice los errores provocados por el posible movimiento del paciente o por el peristaltismo propio del intestino, son muy dependientes de la colocación del ROI por parte del radiólogo. En este estudio se ha colocado el ROI en la zona de la pared con la máxima captación inicial de contraste. Podría ser interesante la colocación de varios ROIs en la misma lesión y obtener los distintos parámetros cuantitativos y curvas que nos permitan evaluar si la colocación del ROI es tan importante como podría parecerlo.

Una parte muy interesante y original de este estudio es que se han comparado los tipos de curva obtenidas en cada lesión con el estudio histológico de la pared completa de esa lesión. Este hecho no se ha descrito por ningún estudio previo ya que obtenían solo el grado de actividad de la biopsia de la mucosa intestinal^{145, 171}.

El estudio de los tipos de patrón de curva obtenidos en el estudio dinámico se ha correlacionado de forma significativa tanto con los distintos subtipos de la clasificación de Chiorean modificada como con el grado de inflamación y de fibrosis. La descripción de una curva de inflamación indica que existe inflamación en la anatomía patológica, bien por tratarse de una lesión de predominio inflamatorio

o bien por tratarse de una lesión mixta, en el 100 % de los casos. El 75.7 % de las lesiones que tienen una anatomía patológica de inflamación presentan curvas de inflamación en la RM preoperatoria. La presencia de curvas de inflamación clasifica correctamente (exactitud diagnóstica o *accuracy*) al 80.9 % de las lesiones.

El 100 % de los pacientes que no tienen inflamación en la histología, por lo tanto tienen fibrosis pura, no muestran curvas con patrón inflamatorio, por lo tanto la ausencia de curva de patrón inflamatorio es patognomónica de fibrosis. La prueba parece muy útil para identificar a aquellos pacientes en que la lesión es fibrosa y por lo tanto se beneficiarían del tratamiento endoscópico con dilataciones +/- stent o cirugía.

Cuanto mayor es el grado de inflamación de la lesión mayor es la probabilidad de encontrar curvas de patrón inflamatorio. Este efecto es mayor si unimos los casos con ausencia de inflamación o si está es leve frente a los casos con inflamación moderada o grave. Lo mismo ocurre, pero al contrario, con el patrón de curvas de fibrosis y la gravedad de la fibrosis.

De los índices radiológicos descritos el más utilizado en nuestro medio para valorar el grado de actividad inflamatoria es el MaRIA ¹⁰⁰, ¹⁰¹. En nuestro estudio concluimos que los valores de MaRIA sobreestadian la enfermedad al estudiar las lesiones localizadas en intestino delgado. Los autores del MaRIA refieren que valores iguales o superiores a 7 indican enfermedad activa y mayores o iguales a 11 indican enfermedad grave, pero para ellos la actividad inflamatoria se midió con endoscopia mediante el CDEIS y se clasificaron las lesiones en ausentes, moderadas si existía inflamación sin úlceras y graves si se evidenciaba presencia de úlceras¹⁰¹. En cambio en el presente trabajo la actividad inflamatoria se mide con el estudio histológico de pared completa de la lesión obtenida en la intervención quirúrgica. Además, se han valorado las lesiones yeyuno ileales que no permitirían la obtención de muestra endoscópica ni CDEIS en la mayoría de casos. Tanto en el estudio donde se describe el MaRIA como en el posterior donde los autores lo validan existen un elevado porcentaje de lesiones localizadas en colón o ileocólicas lo que podría, probablemente, explicar la

diferencia con los resultados del presente estudio, al otorgar un valor excesivo al grosor de pared.

Aplicando el análisis de regresión ordinal podemos calcular con el valor del MaRIA las distintas probabilidades de tener inflamación en la lesión y el grado de la misma lo que aporta un marcado interés práctico a este estudio. Por ejemplo para un MaRIA de 11 la probabilidad de que exista luego una anatomía solo de fibrosis sería del 10.58 % y con inflamación es del 89.42 % aunque esta sería leve en la mitad de los casos. Sin embargo, con un MaRIA de 20 la probabilidad de fibrosis pura se sigue manteniendo baja, del 3.55 %, pero la inflamación sería grave en casi la mitad de los casos.

A medida que aumenta el valor del índice MaRIA aumenta la probabilidad de que la inflamación encontrada en la lesión sea más grave. El interés de la Clasificación de Chiorean modificada por nosotros se confirma también para el MaRIA ya que el subtipo clasificado histológicamente como fibrosis y mixto leve muestran valores medios de MaRIA similares. Lo mismo ocurre con el grupo de inflamación y mixto grave, incluso mayores en este subgrupo, que presentan cifras muy superiores. El subgrupo mixto grave es el que

presenta valores mayores del MaRIA probablemente por el efecto sumatorio de los dos tipos de lesiones.

La media del MaRIA en los casos de fibrosis pura en esta serie es de 14,20, cifra que para Rimola et al. sería de inflamación grave. Así, surge la propuesta de modificar el MaRIA cuando se estudian lesiones en intestino delgado (propuesta denominación MaRIA-small). Valores iguales o superiores a 16 indican lesión con inflamación moderada o grave con una fiabilidad del 74,6 %. Mientras que valores iguales o superiores a 20 indicarían lesión con inflamación grave con la misma exactitud diagnóstica.

Podría ser interesante continuar este estudio para comprobar si el MaRIA es preciso para evaluar la respuesta al tratamiento médico ya que su valor se correlaciona con el grado de actividad inflamatoria de la lesión localizada en intestino delgado.

CONCLUSIONES

- 1) La calibración la luz del intestino delgado con esferas durante el acto quirúrgico es necesaria, ya que el 8,6% de las lesiones se detectaron solo con esferas, pasando desapercibidas macroscópicamente.
- 2) La calprotectina fecal es un excelente marcador biológico de actividad inflamatoria en la EC de intestino delgado. Una cifra de 185 μg o superior implica que la lesión presentará inflamación histológica en más del 90 % de los casos. El resto de parámetros serológicos estudiados no obtuvieron correlación significativa con el grado de inflamación.
- 3) La presencia de masa o flemón tiene una escasa correlación con los hallazgos de la RM. En cambio la presencia de fistulas o abscesos se correlaciona con una fiabilidad de 89,9 % y 98,6 % respectivamente
- 4) La clasificación de Chiorean modificada parece muy útil ya que las lesiones con bastante frecuencia son mixtas y no todas ellas tienen un comportamiento similar.
- 5) La utilidad de la enterografía mediante resonancia para detectar las lesiones es del 85,2 %.

- 6) La probabilidad de que la enteroRM clasifique correctamente la localización de una lesión es del 90 %, con una sensibilidad del 75 % y una especificidad el 95.7 %. Aunque la especificidad se mantiene, la sensibilidad disminuye al estudiar lesiones localizadas en tramos superiores del intestino delgado.
- 7) El estudio dinámico de captación es una herramienta de gran utilidad ya la descripción de una curva de inflamación indica que existe inflamación en la anatomía patológica (predominio inflamatorio o mixto) en el 100 % de los casos.
- 8) A medida que aumenta el valor del índice MaRIA aumenta la probabilidad de que la inflamación encontrada en la lesión sea más grave. Es necesario modificar los valores de corte establecidos para el índice de MaRIA al estudiar lesiones de intestino delgado estableciendo el punto de corte en 16 para inflamación moderada o grave y en 20 para grave (proponemos denominación MaRIA-small).

BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;9573:1641-57.
2. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer G. Regional enteritis: a pathological and clinical entity. *JAMA*. 1932;132:3.
3. Hinojosa J, Nos P, editors. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Manual Práctico. 5 ed. Madrid: adalia; 2010.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:51-60; quiz e42; quiz e30.
5. Rodrigo L, Riestra S, Nino P, Cadahia V, Tojo R, Fuentes D, et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:296-305.
6. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martinez C, Martinez Echeverria A, Elizalde Apestegui I, et al. [High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra

(Spain). Results of a prospective, population-based study]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;3:111-6.

7. Saro Gismera C, Lacort Fernandez M, Arguelles Fernandez G, Anton Magarzo J, Garcia Lopez R, Navascues CA, et al. [Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Gijon, Asturias, Spain]. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;7:322-7.

8. Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Perez-Fernandez T, Rodriguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;11:768-72.

9. Rivera Irigoien R, de Sola Earle C, Ubina Aznar E, Perea-Milla E, Fernandez Perez F, Navarro Jarabo JM, et al. [Incidence and clinico-epidemiological aspects of ulcerative colitis in the area of the Hospital Costa del Sol]. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;1:7-10.

10. Costas Armada P, García-Mayor RV, Larrañaga A, Seguíñ P. Prevalence and incidence of Crohn's disease in Galicia, Spain. . *Med Clin (Barc)* 2008;715.

11. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at

diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;2:371-83.

12. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;3:650-6.

13. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;8:948-54.

14. Nos P, Garrigues V, Bastida G, Maroto N, Ponce M, Ponce J. Outcome of patients with nonstenotic, nonfistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2004;11-12:1771-6.

15. 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;6:777-82.

16. Oostenbrug LE, van Dullemen HM, te Meerman GJ, Jansen PL, Kleibeuker JH. Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;3:255-61.

17. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;9573:1627-40.

18. Hamilton MJ, Snapper SB, Blumberg RS. Update on biologic pathways in inflammatory bowel disease and their therapeutic relevance. *J Gastroenterol*. 2012;1:1-8.
19. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012;5:412-24.
20. Harrison OJ, Maloy KJ. Innate immune activation in intestinal homeostasis. *J Innate Immun*. 2011;6:585-93.
21. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;6:458-66.
22. Van Limbergen J, Philpott D, Griffiths AM. Genetic profiling in inflammatory bowel disease: from association to bedside. *Gastroenterology*. 2011;5:1566-71 e1.
23. 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;360:1541-9.
24. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal

- antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;15:1029-35.
25. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;9:876-85.
26. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;23:2462-76.
27. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;7:1805-11.
28. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;3:228-38.
29. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;5:1088-94.

30. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;3:239-50.
31. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, Barish CF, Becker S, Goldberg L, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;1:2-11.
32. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;4:1130-41.
33. 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;7:940-8.
34. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;5:1672-83.

35. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;9:1232-9.
36. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;1:52-65.
37. Panes J, Gomollon F, Taxonera C, Hinojosa J, Clofent J, Nos P. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. *Drugs*. 2007;17:2511-37.
38. Gomollon F, Lopez SG. [Treatment with anti-TNFalpha agents in Crohn's disease: what drug we have to use and when?]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;2:133-45.
39. Desilva S, Kaplan G, Panaccione R. Sequential therapies for Crohn's disease: optimizing conventional and biologic strategies. *Rev Gastroenterol Disord*. 2008;2:109-16.
40. Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut*. 2012;6:918-32.

41. Devlin SM, Panaccione R. Evolving inflammatory bowel disease treatment paradigms: top-down versus step-up. *Med Clin North Am.* 2010;1:1-18.
42. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;1:8-15.
43. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:55-36.
44. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;6:749-53.
45. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;1:63-101.

46. 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;9613:660-7.
47. Ricart E, Garcia-Bosch O, Ordas I, Panes J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World J Gastroenterol*. 2008;36:5523-7.
48. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;2:16-9.
49. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;20:319-30.
50. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:260-6.
51. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for

inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;2:255-60.

52. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez 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;2:125-45.

53. Domenéch Morral E, Mañosa Círia M. Clínica y criterios diagnósticos de la enfermedad de Crohn. In: Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editors. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal (III Edición)*. Madrid: Aran Ediciones SL; 2007. p. 333-44.

54. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;1:43-8.

55. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008S253-9.

56. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;5:1503-7.
57. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;5:1508-30.
58. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006;36:56-58.
59. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001;5:1064-72.
60. Bourrille A, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus EV, Jr., Eliakim R, Pennazio M, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*. 2009;7:618-37.

61. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;5:1670-89.
62. Carvalho R, Hyams JS. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Semin Pediatr Surg*. 2007;3:164-71.
63. Picco MF, Cangemi JR. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;3:447-62.
64. Nos P. Indices de actividad en la Enfermedad inflamatoria intestinal. In: Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editors. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal (III Edición)*. Madrid: Aran Ediciones SL; 2007. p. 333-44.
65. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;2:512-30.
66. 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;3:439-44.

67. van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1980;4:279-86.
68. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;8167:514.
69. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995;1:27-32.
70. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;18:1398-405.
71. Campo Fernandez de los Rios R, Brunet Belledi E. Endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Gasull M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editors. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal (III Edición)*. Madrid: Aran Ediciones SL; 2007. p. 163-74.
72. 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;7:983-9.

73. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;4:811-8.
74. D'Haens G. Mucosal healing in pediatric Crohn's disease: the goal of medical treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;4:479-80.
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;4:505-12.
76. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984;6:665-72.
77. Rutgeerts P, Geboes K. Crohn's disease and pre-apthoid lesions. *Lancet*. 1993;8858:1443-4.

78. Olaison G, Smedh K, Sjodahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992;3:331-5.
79. Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol*. 2008;36:5540-8.
80. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;5:661-5.
81. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;3:426-31.
82. Vermeire S, Assche GV, Rutgeerts P. Role of biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Med Diagn*. 2007;4:481-8.
83. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lemann M, Mary JY. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;7:551-7.

84. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008;10:1386-92.
85. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. [Role of biological markers in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;3:117-29.
86. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;8:1190-8.
87. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;12:2218-24.
88. Andre C, Descos L, Andre F, Vignal J, Landais P, Fermanian J. Biological measurements of Crohn's disease activity--a reassessment. *Hepatogastroenterology*. 1985;3:135-7.
89. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's

disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1990;6:643-6.

90. Chiorean MV, Sandrasegaran K, Saxena R, Maglinte DD, Nakeeb A, Johnson C. Correlation of CT Enteroclysis With Surgical Pathology in Crohn's Disease. *American Journal of Gastroenterology.* 2007;2541-50.

91. 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;1:67-72.

92. Futagami Y, Haruma K, Hata J, Fujimura J, Tani H, Okamoto E, et al. Development and validation of an ultrasonographic activity index of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;9:1007-12.

93. Drews BH, Barth TF, Hanle MM, Akinli AS, Mason RA, Muche R, et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2009;6:1379-86.

94. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography

and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;4:373-82.

95. Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Ricart E, Panes J. Imaging indexes of activity and severity for Crohn's disease: current status and future trends. *Abdom Imaging.* 2012;6:958-66.

96. Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Toriihara A, Fujii T, Tsuchiya K, et al. Magnetic resonance enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;5:1063-72.

97. Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, Dito L, Buena de Mesquita M, Falconieri P, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut.* 2003;3:393-7.

98. Girometti R, Zuiani C, Toso F, Brondani G, Sorrentino D, Avellini C, et al. MRI scoring system including dynamic motility evaluation in assessing the activity of Crohn's disease of the terminal ileum. *Acad Radiol.* 2008;2:153-64.

99. Horsthuis K, de Ridder L, Smets AM, van Leeuwen MS, Benninga MA, Houwen RH, et al. Magnetic resonance enterography for suspected inflammatory bowel disease in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;5:603-9.
100. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* 2009;8:1113-20.
101. Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;8:1759-68.
102. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, Vogelsang H, Turetschek K, Schima W. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol.* 2008;11:2512-21.
103. Schreyer AG, Golder S, Scheibl K, Volk M, Lenhart M, Timmer A, et al. Dark lumen magnetic resonance enteroclysis in combination with MRI colonography for whole bowel assessment in patients with

Crohn's disease: first clinical experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;4:388-94.

104. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, Volk M, Scholmerich J, Feuerbach S, et al. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Gut.* 2005;2:250-6.

105. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Goke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;9:1219-28.

106. Seiderer J, Herrmann K, Diepolder H, Schoenberg SO, Wagner AC, Goke B, et al. Double-balloon enteroscopy versus magnetic resonance enteroclysis in diagnosing suspected small-bowel Crohn's disease: results of a pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2007;11:1376-85.

107. Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Prassopoulos P, Roussomoustakaki M. Assessment of Crohn's disease activity in the small bowel with MR

and conventional enteroclysis: preliminary results. *Eur Radiol.* 2004;6:1017-24.

108. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Bressenot A, Bigard MA, Regent D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2010;8:1056-65.

109. Steward MJ, Punwani S, Proctor I, Adjei-Gyamfi Y, Chatterjee F, Bloom S, et al. Non-perforating small bowel Crohn's disease assessed by MRI enterography: derivation and histopathological validation of an MR-based activity index. *Eur J Radiol.* 2012;9:2080-8.

110. Ordás I, Rimola J, Ripolles T, García-Bosch O, Rodríguez S, Ayuso C, et al. Accuracy of MRI to Assess Therapeutic Responses and Mucosal Healing in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2011;5 (Suppl 1):S-73.

111. Makanyanga JC, Pendse D, Dikaios N, Bloom S, McCartney S, Helbren E, et al. Evaluation of Crohn's disease activity: Initial validation of a magnetic resonance enterography global score (MEGS) against faecal calprotectin. *Eur Radiol.* 2013.

112. Sempere J. Tesis Doctoral: Valoración de la resonancia magnética en la enfermedad de Crohn. Valencia: Facultat de Medicina i Odontología Valencia; 2002.
113. Lee SS, Kim AY, Yang SK, Chung JW, Kim SY, Park SH, et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology*. 2009;3:751-61.
114. Angriman I, Scarpa M, Ruffolo C, Pomerri F, Filosa T, Polese L, et al. Double contrast small-bowel radiography in the preoperative assessment of Crohn's disease: is it still useful? *Surg Today*. 2008;8:700-4.
115. Otterson MF, Lundeen SJ, Spinelli KS, Sudakoff GS, Telford GL, Hatoum OA, et al. Radiographic underestimation of small bowel stricturing Crohn's disease: a comparison with surgical findings. *Surgery*. 2004;4:854-60.
116. Ripolles T, Martinez-Perez MJ, Blanc E, Delgado F, Vizuete J, Paredes JM, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn's disease: technique, image interpretation and clinical applications. *Insights Imaging*. 2011;6:639-52.

117. Ripolles T, Rausell N, Paredes JM, Grau E, Martinez MJ, Vizuite J. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in Crohn's disease: a comparison with surgical histopathology analysis. *J Crohns Colitis*. 2013;2:120-8.
118. Ripolles T, Martinez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology*. 2009;1:241-8.
119. Martinez MJ, Ripolles T, Paredes JM, Blanc E, Marti-Bonmati L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging*. 2009;2:141-8.
120. Migaleddu V, Quaia E, Scanu D, Carla S, Bertolotto M, Campisi G, et al. Inflammatory activity in Crohn's disease: CE-US. *Abdom Imaging*. 2011;2:142-8.
121. Paredes JM, Ripolles T, Cortes X, Reyes MD, Lopez A, Martinez MJ, et al. Non-invasive diagnosis and grading of postsurgical endoscopic recurrence in Crohn's disease: usefulness of abdominal ultrasonography and (99m)Tc-hexamethylpropylene

amineoxime-labelled leucocyte scintigraphy. *J Crohns Colitis*. 2010;5:537-45.

122. Paredes JM, Ripolles T, Cortes X, Moreno N, Martinez MJ, Bustamante-Balen M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;3:192-201.

123. Pallotta N, Giovannone M, Pezzotti P, Gigliozzi A, Barberani F, Piacentino D, et al. Ultrasonographic detection and assessment of the severity of Crohn's disease recurrence after ileal resection. *BMC Gastroenterol*. 2010;69.

124. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;1:95-101.

125. Esteban JM, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A. Activity of Crohn's disease assessed by colour Doppler ultrasound analysis of the affected loops. *Eur Radiol*. 2001;8:1423-8.

126. Ruess L, Blask AR, Bulas DI, Mohan P, Bader A, Latimer JS, et al. Inflammatory bowel disease in children and young adults:

correlation of sonographic and clinical parameters during treatment.

AJR Am J Roentgenol. 2000;1:79-84.

127. Adler J, Punglia DR, Dillman JR, Polydorides AD, Dave M, Al-Hawary MM, et al. Computed tomography enterography findings correlate with tissue inflammation, not fibrosis in resected small bowel Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;5:849-56.

128. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;1:113-21.

129. Siddiki H, Fletcher JG, Hara AK, Kofler JM, McCollough CH, Fidler JL, et al. Validation of a lower radiation computed tomography enterography imaging protocol to detect Crohn's disease in the small bowel. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;3:778-86.

130. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Minuti F, Repici A, Spinelli A, et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;5:1073-80.

131. Brenner DJ. Should computed tomography be the modality of choice for imaging Crohn's disease in children? The radiation risk perspective. *Gut*. 2008;11:1489-90.
132. Jaffe TA, Gaca AM, Delaney S, Yoshizumi TT, Toncheva G, Nguyen G, et al. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdominopelvic MDCT in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;5:1015-22.
133. Desmond AN, O'Regan K, Curran C, McWilliams S, Fitzgerald T, Maher MM, et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut*. 2008;11:1524-9.
134. Herraiz Hidalgo L, Alvarez Moreno E, Carrascoso Arranz J, Cano Alonso R, Martinez de Vega Fernandez V. [Magnetic resonance enterography: review of the technique for the study of Crohn's disease]. *Radiologia*. 2011;5:421-33.
135. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013.

136. Campos A, de la Guardia F, Reyes J, Ferrero C. [Adverse reactions induced by gadopentetate dimeglumine in magnetic resonance imaging]. *An Med Interna*. 2007;9:428-30.
137. Horsthuis K, Bipat S, Stokkers PC, Stoker J. Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review. *Eur Radiol*. 2009;6:1450-60.
138. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. Early Crohn disease: a proposed definition for use in disease-modification trials. *Gut*. 2010;2:141-7.
139. Masselli G, Casciani E, Poletini E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol*. 2008;3:438-47.
140. Negaard A, Sandvik L, Berstad A, Paulsen V, Lygren I, Borthne A, et al. MRI of the small bowel with oral contrast or nasojejunal intubation in Crohn's disease: randomized comparison of patient acceptance. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2008;1:44-51.
141. Mazziotti S, Ascenti G, Scribano E, Gaeta M, Pandolfo A, Bombaci F, et al. Guide to magnetic resonance in Crohn's disease:

from common findings to the more rare complications. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;5:1209-22.

142. Griffin N, Grant LA, Anderson S, Irving P, Sanderson J. Small bowel MR enterography: problem solving in Crohn's disease. *Insights Imaging.* 2012;3:251-63.

143. Taylor SA, Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A, Greenhalgh R, De Vita E, et al. Mural Crohn disease: correlation of dynamic contrast-enhanced MR imaging findings with angiogenesis and inflammation at histologic examination--pilot study. *Radiology.* 2009;2:369-79.

144. Sinha R, Rajiah P, Murphy P, Hawker P, Sanders S. Utility of high-resolution MR imaging in demonstrating transmural pathologic changes in Crohn disease. *Radiographics.* 2009;6:1847-67.

145. Del Vescovo R, Sansoni I, Caviglia R, Ribolsi M, Perrone G, Leoncini E, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum: differentiation of activity of Crohn's disease. *Abdom Imaging.* 2008;4:417-24.

146. Punwani S, Rodriguez-Justo M, Bainbridge A, Greenhalgh R, De Vita E, Bloom S, et al. Mural inflammation in Crohn disease:

location-matched histologic validation of MR imaging features. *Radiology*. 2009;3:712-20.

147. Florie J, Wasser MN, Arts-Cieslik K, Akkerman EM, Siersema PD, Stoker J. Dynamic contrast-enhanced MRI of the bowel wall for assessment of disease activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;5:1384-92.

148. Knuesel PR, Kubik RA, Crook DW, Eigenmann F, Froehlich JM. Assessment of dynamic contrast enhancement of the small bowel in active Crohn's disease using 3D MR enterography. *Eur J Radiol*. 2010;3:607-13.

149. Leyendecker JR, Bloomfeld RS, DiSantis DJ, Waters GS, Mott R, Bechtold RE. MR enterography in the management of patients with Crohn disease. *Radiographics*. 2009;6:1827-46.

150. Kuehle CA, Ajaj W, Ladd SC, Massing S, Barkhausen J, Lauenstein TC. Hydro-MRI of the small bowel: effect of contrast volume, timing of contrast administration, and data acquisition on bowel distention. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;4:W375-85.

151. Fidler JL, Guimaraes L, Einstein DM. MR imaging of the small bowel. *Radiographics*. 2009;6:1811-25.

152. Sempere GA, Martinez Sanjuan V, Medina Chulia E, Benages A, Tome Toyosato A, Canelles P, et al. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;6:1829-35.
153. Fallis SA, Murphy P, Sinha R, Hawker P, Gladman L, Busby K, et al. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: a comparison with the findings at surgery. *Colorectal Dis.* 2013;10:1273-80.
154. 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;6:1325-32.
155. Pauls S, Gabelmann A, Schmidt SA, Rieber A, Mittrach C, Haenle MM, et al. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn's disease: a comparison of dynamic MRI and wideband harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound. *Eur Radiol.* 2006;11:2410-7.
156. Pupillo VA, Di Cesare E, Frieri G, Limbucci N, Tanga M, Masciocchi C. Assessment of inflammatory activity in Crohn's

disease by means of dynamic contrast-enhanced MRI. *Radiol Med.* 2007;6:798-809.

157. Tielbeek JA, Ziech ML, Li Z, Lavini C, Bipat S, Bemelman WA, et al. Evaluation of conventional, dynamic contrast enhanced and diffusion weighted MRI for quantitative Crohn's disease assessment with histopathology of surgical specimens. *Eur Radiol.* 2014;3:619-29.

158. Maccioni F, Bruni A, Viscido A, Colaiacomo MC, Cocco A, Montesani C, et al. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2- versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent. *Radiology.* 2006;2:517-30.

159. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ricart E, Pages M, Pellise M, et al. Role of 3.0-T MR colonography in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Radiographics.* 2009;3:701-19.

160. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Gobel CM, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut.* 2005;12:1721-7.

161. Maccioni F, Viscido A, Broglia L, Marrollo M, Masciangelo R, Caprilli R, et al. Evaluation of Crohn disease activity with magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging*. 2000;3:219-28.
162. Schunk K, Kern A, Oberholzer K, Kalden P, Mayer I, Orth T, et al. Hydro-MRI in Crohn's disease: appraisal of disease activity. *Invest Radiol*. 2000;7:431-7.
163. Fornasa F. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging: What Makes Water Run Fast or Slow? *J Clin Imaging Sci*. 2011;27.
164. Vallejo Desviat P, Martinez De Vega V, Recio Rodriguez M, Jimenez De La Pena M, Carrascoso Arranz J. [Diffusion MRI in the study of hepatic lesions]. *Cir Esp*. 2013;1:9-16.
165. Oto A, Zhu F, Kulkarni K, Karczmar G, Turner J, Rubin D. Evaluation of Diffusion-weighted MR Imaging for Detection of Bowel Inflammation in Patients with Crohn's Disease. *Acad Radiol*. 2009;5:597-603.
166. Cimmino MA, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, Garlaschi G. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis

can discriminate active from inactive disease. *Arthritis Rheum.* 2003;5:1207-13.

167. Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Sonne-Holm S, Lorenzen I. Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magn Reson Imaging.* 1998;7:743-54.

168. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging.* 1999;3:223-32.

169. Oto A, Fan X, Mustafi D, Jansen SA, Karczmar GS, Rubin DT, et al. Quantitative analysis of dynamic contrast enhanced MRI for assessment of bowel inflammation in Crohn's disease pilot study. *Acad Radiol.* 2009;10:1223-30.

170. Oommen J, Oto A. Contrast-enhanced MRI of the small bowel in Crohn's disease. *Abdom Imaging.* 2011;134-41.

171. Giusti S, Faggioni L, Neri E, Fruzzetti E, Nardini L, Marchi S, et al. Dynamic MRI of the small bowel: usefulness of quantitative contrast-enhancement parameters and time-signal intensity curves for differentiating between active and inactive Crohn's disease. *Abdom Imaging*. 2010;6:646-53.
172. Padhani AR, Hayes C, Landau S, Leach MO. Reproducibility of quantitative dynamic MRI of normal human tissues. *NMR Biomed*. 2002;2:143-53.
173. Akman C, Korman U, Ogut G, Kurugoglu S, Urger E, Ulus S, et al. A combination of small bowel imaging methods: conventional enteroclysis with complementary magnetic resonance enteroclysis. *Clin Radiol*. 2005;7:778-86.
174. Mackalski BA, Bernstein CN. New diagnostic imaging tools for inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;5:733-41.
175. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;5:954-64.

176. Lashner BA. Sensitivity-specificity trade-off for capsule endoscopy in IBD: is it worth it? *Am J Gastroenterol*. 2006;5:965-6.
177. Williams JA. Enfermedad de Crohn del intestino delgado. In: Maingot R, Zinner M, editors. *Maingot Operaciones Abdominales*. 10th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange; 1997. p. 1065-76.
178. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB, Jr. Indications for surgery in Crohn's disease: analysis of 500 cases. *Gastroenterology*. 1976;2:245-50.
179. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB, Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;4 Pt 1:627-35.
180. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*. 1985;6:1818-25.
181. Alos R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol*. 2008;36:5532-9.

182. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;10:1303-12.
183. Favuzza J, Delaney CP. Laparoscopic Ileocectomy, Small Bowel Resection, and Strictureplasty for Crohn's Disease. In: Nguyen NT, Scott-Conner CEH, editors. *The SAGES Manual: Advanced Laparoscopy and Endoscopy*: © Springer Science+Business Media, LLC 2012. p. 457-66.
184. Maggiori L, Panis Y. Laparoscopy in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;1:183-94.
185. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;1:78-90.
186. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Is laparoscopic ileocecal resection a safe option for Crohn's disease? Best evidence topic. *Int J Surg.* 2014;1:22-5.
187. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD006956.

188. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;1:28-62.
189. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, Cuesta MA, Pierik EG, Gouma DJ, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg*. 2006;2:143-9; discussion 50-3.
190. Naidu MN, Trang AC, Salky BA. Laparoscopy in Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;4:329-35.
191. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 1996;4:563-71; discussion 71-3.
192. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjobahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg*. 1983;9:519-21.

193. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of stricturoplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;11:1968-86.
194. Alexander-Williams J, Haynes IG. Conservative operations for Crohn's disease of the small bowel. *World J Surg*. 1985;6:945-51.
195. Malgras B, Soyer P, Boudiaf M, Pocard M, Lavergne-Slove A, Marteau P, et al. Accuracy of imaging for predicting operative approach in Crohn's disease. *Br J Surg*. 2012;7:1011-20.
196. Bijnen AB, Schreve RH, Westbroek DL. Calibration of stenosis of the small intestine with marbles. *Surg Gynecol Obstet*. 1987;2:175.
197. Garcia-Granero E, Esclapez P, Garcia-Armengol J, Espi A, Planelles J, Millan M, et al. Simple technique for the intraoperative detection of Crohn's strictures with a calibration sphere. *Dis Colon Rectum*. 2000;8:1168-70.
198. Anderson JR, editor. *Muir's textbook of pathology*. 2^a ed. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd.; 1982.
199. Maconi G, Carsana L, Fociani P, Sampietro GM, Ardizzone S, Cristaldi M, et al. Small bowel stenosis in Crohn's disease: clinical,

biochemical and ultrasonographic evaluation of histological features.

Aliment Pharmacol Ther. 2003;7:749-56.

200. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP, Warren BF. The relationship between inflammatory and serosal connective tissue changes in ileal Crohn's disease: evidence for a possible causative link. *J Pathol.* 2000;2:196-202.

201. Ziech ML, Bipat S, Roelofs JJ, Nio CY, Mearadji B, van Doorn S, et al. Retrospective comparison of magnetic resonance imaging features and histopathology in Crohn's disease patients. *Eur J Radiol.* 2011;3:e299-305.

202. Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, Bretagnol F, Deschamps L, Attar A, et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2011;4:984-93.

203. Beck JR, Shultz EK. The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;1:13-20.

204. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;4857:1285-93.
205. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;1:32-5.
206. Zippi M, Al Ansari N, Siliquini F, Severi C, Kagarmanova A, Maffia C, et al. Correlation between faecal calprotectin and magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of inflammatory pattern in Crohn's disease. *Clin Ter*. 2010;2:e53-6.
207. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;10:1894-9.
208. Benitez JM, Meuwis MA, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut*. 2013;12:1806-16.
209. Osterman MT. Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;3:212-21.
210. Faubion WA, Jr., Fletcher JG, O'Byrne S, Feagan BG, de Villiers WJ, Salzberg B, et al. EMerging BiomARKers in Inflammatory

Bowel Disease (EMBARC) study identifies fecal calprotectin, serum MMP9, and serum IL-22 as a novel combination of biomarkers for Crohn's disease activity: role of cross-sectional imaging. *Am J Gastroenterol.* 2013;12:1891-900.

211. Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1993;1:1-9.

212. Florie J, Horsthuis K, Hommes DW, Nio CY, Reitsma JB, van Deventer SJ, et al. Magnetic resonance imaging compared with ileocolonoscopy in evaluating disease severity in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;12:1221-8.

213. Shelley-Fraser G, Borley NR, Warren BF, Shepherd NA. The connective tissue changes of Crohn's disease. *Histopathology.* 2012;7:1034-44.

214. Hovde O, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol.* 2012;15:1723-31.

215. Sharma A, Chinn BT. Preoperative Optimization of Crohn Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;2:75-9.

216. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013;7:1072-84.
217. Milsom JW, Lavery IC, Bohm B, Fazio VW. Laparoscopically assisted ileocollectomy in Crohn's disease. *Surg Laparosc Endosc*. 1993;2:77-80.
218. Bauer JJ, Harris MT, Grumbach NM, Gorfine SR. Laparoscopic-assisted intestinal resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1995;7:712-5.
219. Liu CD, Rolandelli R, Ashley SW, Evans B, Shin M, McFadden DW. Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease. *Am Surg*. 1995;12:1054-6.
220. Ludwig KA, Milsom JW, Church JM, Fazio VW. Preliminary experience with laparoscopic intestinal surgery for Crohn's disease. *Am J Surg*. 1996;1:52-5; discussion 5-6.
221. Rosman AS, Melis M, Fichera A. Metaanalysis of trials comparing laparoscopic and open surgery for Crohn's disease. *Surg Endosc*. 2005;12:1549-55.

222. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;5:576-85.
223. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P, et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surg Endosc*. 2006;7:1036-44.
224. Polle SW, Wind J, Ubbink DT, Hommes DW, Gouma DJ, Bemelman WA. Short-term outcomes after laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. A systematic review. *Dig Surg*. 2006;5-6:346-57.
225. Schmidt CM, Talamini MA, Kaufman HS, Lilliemoe KD, Learn P, Bayless T. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: reasons for conversion. *Ann Surg*. 2001;6:733-9.
226. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A, et al. Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease: a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2005;12:2302-8.

227. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010;1:162-9.

