

ENFERMEDAD DE CROHN: INDICES DE ACTIVIDAD CLINICA

Pablo Rafael Salgado Rosado¹

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades "Teodoro Maldonado Carbo", Ecuador¹

Resumen

La enfermedad de Crohn es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal crónica de etiología desconocida; que se caracteriza por un proceso inflamatorio de localización transmural, granulomatoso y cicatrizante, que puede afectar cualquier área del tracto gastrointestinal de forma discontinua y asimétrica. La EC es una enfermedad de causa multifactorial, en que la genética del paciente y su interacción con el medio son importantes factores. Los síntomas son variables desde diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso; y complicaciones como las fistulas que afectan gravemente la calidad de vida. De localización ileocólica en 50% al momento de diagnóstico, con 3 patrones de presentación: inflamatorio, estenosante, fistulizante. Los índices de severidad clínicos permiten la medición de actividad de la enfermedad según su presentación clínica, permitiendo categorizar la severidad del paciente al momento del diagnóstico y durante el seguimiento, y así individualizar el manejo farmacológico, cuyo objetivo principal es el control de la inflamación para mantener remisión clínica-endoscópica y evitar complicaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Índices de Severidad, Fenotipo, Actividad de la enfermedad.

Abstract

Crohn's disease is a type of chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology; characterized by a transmural inflammatory process, granulomatous and scarring, which can affect any area of the gastrointestinal tract in a discontinuous and asymmetric way. CD is a multifactorial disease in which the genetics of the patient and their interaction with the environment are important factors. The symptoms are variable from diarrhea, abdominal pain, weight loss; and complications such as fistulas can seriously affect the quality of life. Ileocolic location in 50% of time at diagnosis, with three presentation patterns: inflammatory, stenosing, fistulizing. The clinical severity indexes allow the measurement of disease activity according to its clinical presentation, categorizing the severity of the patient at the time of diagnosis and during follow-up, and thus individualizing the pharmacological management, whose main objective is the control of inflammation to maintain clinical-endoscopic remission and avoid complications.

Keywords: Crohn's disease, Severity Indexes, Phenotype, Disease activity.

INTRODUCCION

La enfermedad de Crohn (EC) fue descrita por primera vez por Burril B. Crohn en 1932¹; es una enfermedad que entra dentro del espectro de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de la EII es de 1.3% (3 millones) de la población en los Estados Unidos, e incidencia anual de 3 a 20 casos por 100.000 habitantes. 2, 3, 4 La EC es muy común en países industrializados (USA, Europa), aunque su incidencia esta aumentado en América del Sur.^{5,6}

La característica de la lesión inflamatoria intestinal es *transmural*, que en la histopatología se describe como una inflamación crónica, parcheada y transmural, con aumento del número de linfocitos y células plasmáticas, con presencia de los *granulomas no caseificantes* en la lámina propia de las biopsias. La característica endoscópica es la afectación de colon proximal (ciego) e íleon distal con presencia macroscópicas de úlceras o áreas inflamatorias separadas de mucosa sana; estas lesiones se pueden presentar desde la boca hasta el ano.

Clínicamente la EC cursa con periodos de actividad moderada-severa o complicada, que pueden condicionar gravemente la calidad de vida de los pacientes, tanto en lo físico-mental como en lo social y laboral. Para ello son necesarios los *Índices de severidad clínicos* para valoración y estratificación de la actividad de presentación clínica de cada paciente, para así iniciar una estrategia terapéutica que tiene como objetivo mejorar los síntomas, inducir y mantener remisión clínica; y así evitar la aparición de complicaciones como fistulas y perforaciones.

DEFINICIONES

Existen varios términos que usamos durante la evaluación clínica del paciente con Enfermedad de Crohn, que reflejan una gran importancia para la toma de decisiones en el manejo médico.

Enfermedad Activa: En la mayoría de los ensayos clínicos se la define con un CDAI >220.²⁵ Pero recientemente en un estudio, se toma en cuenta una PCR >10 con un CDAI >220, ya que el CDAI ha demostrado tener una alta tasa de respuesta con el uso de placebos hasta un 50%.²⁵ La *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) categoriza la enfermedad activa en leve, moderada y severa. 26

- **Leve:** con un valor de CDAI entre 150-220; clínicamente no hay datos de obstrucción, fiebre, masa abdominal.²⁶
- **Moderada:** valor de CDAI entre 220-450; clínicamente paciente presenta vómitos, pérdida de peso >10%, dolor abdominal, y presencia de masa abdominal con o sin obstrucción. 26
- **Severa:** valor de CDAI >450; clínicamente paciente tiene persistencia de síntomas a pesar del tratamiento, paciente con un IMC <18, o evidencia de obstrucción intestinal, abscesos, fistulas. 26

Respuesta clínica: En los ensayos clínicos, se evalúa la respuesta al tratamiento cuando hay reducción de 70 o 100 puntos del CDAI por debajo del valor al ingreso. 27, 28, 29

Remisión clínica: definida cuando el valor de CDAI es <150 puntos; la ECCO recomienda basado en la evidencia científica, que este valor debe mantenerse por lo menos 12 meses. 30

Recaída: definida cuando existe un brote de síntomas en un paciente con diagnóstico de EC, que se encontraba en remisión clínica. Durante la práctica clínica, la recaída puede ser confirmada por exámenes de laboratorio tomando en cuenta con reactantes de fase aguda, pruebas de imágenes, o endoscópica. Tener un CDAI >150 puntos, o el incremento de 70 puntos del valor base se ha propuesto como valoración en pacientes durante el seguimiento. 30

Fistula: respuesta clínica completa se la define con el cierre de todas las fistulas y cese del drenaje.³¹ Respuesta parcial definida con la reducción del número, tamaño, drenaje y complicaciones de las fistulas.

Recurrencia: la aparición de síntomas de EC luego de una completa resección quirúrgica con presencia de lesión de la mucosa al seguimiento endoscópico. El índice endoscópico de Rutgeerts es el principal índice para valoración de la mucosa luego de resección quirúrgica. 32 Estudios han demostrado que el 50% de los pacientes con EC que son intervenidos quirúrgicamente debido a una complicación, presentarán recurrencia clínica dentro de los primeros 5 años luego de la cirugía, y que el 40% de ellos requerirán una segunda cirugía en los próximos 10 años. 33

Factores de mal pronóstico: Se han logrado identificar varios factores como: la edad de inicio precoz, la localización ileo-cólica y perianal, la afectación extensa del intestino delgado, los patrones estenosantes/fistulizantes precoces y el tabaquismo activo.³⁵

CLASIFICACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN.

Clasificación de Montreal

La Clasificación de Montreal (CM) fue propuesta en el 2005 por el *Working Party at the Montreal World Congress of Gastroenterology*; la cual es esencialmente la revisión de la clasificación de Vienna (1998). La Clasificación de Montreal es de gran importancia al momento de establecer el diagnóstico de EC, ya que permite estandarizar e individualizar a los pacientes según su edad (A), fenotipo de presentación (B), y localización de la enfermedad (L) (Tabla 1)⁹.

La EC puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. EL 50% de los pacientes tienen afectación del íleon terminal y del colon, 30% solo afectación del intestino delgado y 20% solo afectado el colon. Al momento del diagnóstico hasta el 25% de los pacientes presentan lesiones perianales como fisuras y fistulas. En menos del 10%, los pacientes pueden presentar complicaciones perianales aisladas, enfermedad del tracto digestivo superior o manifestaciones extraintestinales.⁶

El patrón de comportamiento o fenotipo de la EC puede ser: inflamatorio, estenosante y fistulizante. El fenotipo **INFLAMATORIO** se caracteriza por inflamación del tracto gastrointestinal sin evidencia de enfermedad estenosante o fistulizante; esta inflamación crónica lleva a la fibrosis y disminución de la luz, llevando a los pacientes al fenotipo **FIBROESTENOSANTE**. Cuando ocurre la enfermedad estenosante, no hay proceso fisiológico que lo revierta excepto la cirugía⁸. La afectación inflamatoria transmural crónica resulta en el desarrollo de tracto fistuloso, es la principal característica en el fenotipo **FISTULIZANTE**; las fistulas se pueden dar entre intestino y cualquier órgano adyacente como la vejiga, vagina, otras asas intestinales y perianales. El fenotipo fistulizante también se caracteriza con la formación de abscesos

intraabdominales, peri-rectales o cualquier área del tracto gastrointestinal. Basados en el estudio poblacional el riesgo acumulado para desarrollar fistula es de 33% a los 10 años y 50% después de 20 años.⁸

La clasificación de Montreal es usada en estudios clínicos y de investigación científica; hay datos muy limitados disponibles sobre su fiabilidad con un excelente acuerdo inter-observador.¹⁰ El principal inconveniente de esta clasificación es el no poder prever la extensión o

comportamiento de la enfermedad durante el tiempo, lo que denota la naturaleza dinámica de esta enfermedad; se conoce que el fenotipo de la enfermedad tiende a permanecer estable, pero esta puede cambiar con el transcurso del tiempo, como lo demuestran los estudios prospectivos, en que los fenotipos inflamatorios al momento del diagnóstico tienen una probabilidad de transformarse a fenotipo estenosante o fistulizante dentro de los próximos 20 años.^{11, 12, 13}

TABLA 1. CLASIFICACION DE MONTREAL EN LA ENFERMEDAD DE CROHN9

<i>Edad al momento del diagnostico</i>	
A1	< 16 Años
A2	17-40 Años
A3	> 40 Años
<i>Localización</i>	
L1	<u>Ileal</u>
L2	<u>Colónica</u>
L3	<u>Ileocolónica</u>
L4	Tracto gastrointestinal superior
<i>Fenotipo</i>	
B1	Inflamatorio (no obstructivo - no <u>fistulizante</u>)
B2	<u>Fibrostenosante</u>
B3	<u>Fistulizante</u>
Anadir "p" cuando existe participación perianal.	

Índices de Actividad.

Los índices clínicos más empleados son el *Índice de la Actividad de la Enfermedad De Crohn (CDAI)* y el *Índice De Harvey-Bradshaw (HBI)*. Estos índices permiten determinar el grado de severidad de presentación clínica; permitiendo establecer un pronóstico si es paciente nuevo, o evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad conocida.

Índice de la actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI)

El CDAI se lo desarrollo en 1976 por *Best et al*, en que se cuantifican los síntomas de los pacientes con EC (TABLA 4).¹⁴ Se usan 8 variables, cada variable con un valor de factor a multiplicar; la suma de las variables da un valor que indica la actividad de la enfermedad.¹⁴ La forma apropiada

es el uso periódico de este score durante el seguimiento y tratamiento del paciente, verificando el resultado.

El CDAI es usado en la mayoría de los estudios clínicos, ya que permite definir respuesta o remisión clínica; el cálculo del CDAI se basa en la evaluación diaria completado durante 7 días. La respuesta clínica se define como una disminución de su score de al menos 70 puntos; y la remisión clínica con un CDAI <150 puntos.^{15, 16} El respaldo de su uso en estudios clínicos ha permitido validar su uso en la práctica clínica diaria, y tener un valor confiable durante el seguimiento de los pacientes con EC. Una de las críticas al índice de CDAI es el que no incorpora dentro de sus variables los factores endoscópicos, características sistémicas o calidad de vida, y que no es preciso en pacientes con fenotipo estenosante o fistulizante.

TABLA 4. Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) 14

Variable	Score	Suma	Subtotal
		X Factor	1
1. Numero de heces líquidas o blandas (en los últimos 7 días)		x 2 =	
2. Dolor abdominal (en los últimos 7 días)	(no =0, leve =1,, moderado = 2, grave = 3)	X 5 =	
3. Estado general (en los últimos 7 días)	(bueno = 0, regular =1, malo = 2, muy malo = 3, terrible = 4)	X 7 =	
4. Numero de las siguientes 6 manifestaciones clínicas	Artritis/artralgia Iritis/uveítis Eritema nodoso/pioderma/aftas Fisura anal/fistula/absceso Fiebre >38.5C la ultima semana	X 20 =	

TABLA 4. Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) 14

5. Toma de antidiarreicos	No =0, si=1	X 30 =	
6. Masa abdominal	No = 0, dudosa = 2, si = 5	X 10 =	
7. Hematocrito	47%.: varones 43%: mujeres	X 6 =	
8. Peso corporal = ¿? Peso estándar = ¿?	Porcentaje por debajo del peso estándar	X 1 =	
RESULTADO			
CDAI SCORE		DESCRIPCION	
< 150		Remisión	
151-219		LEVE actividad	
220-450		MODERADA actividad	
> 450		SEVERA actividad	
Se considera Respuesta Clínica una disminución en el CDAI de 70 puntos.			

El HBI, fue presentado en 1980 como una versión simplificada del CDAI; consiste en 5 variables exclusivamente de parámetros clínicos.¹⁷ Cada variable tiene un puntaje asignado; un resultado menor de 5 se considera como remisión clínica, y una reducción de 3 puntos es considerado como respuesta clínica.¹⁸

Las primeras 3 variables deben ser valoradas el día previo al cálculo; el puntaje de cada variable es basada en la percepción del paciente, por lo que tiene baja correlación ante una enfermedad activa valorada por endoscopia o elevada proteína C reactiva.

Tabla 5. Índice de Harvey-Bradshaw 17

Variables	Puntos
1. Estado general	0 Muy bueno
	1 Regular
	2 Malo
	3 Muy malo
	4 Malísimo
2. Dolor abdominal	0 No
	1 Ligero
	2 Moderado
	3 Intenso
3. Número de deposiciones líquidas diarias	N puntos
4. Masa abdominal	0 No
	1 Dudosa
	2 Definida
	3 Definida y

Tabla 5. Índice de Harvey-Bradshaw 17

	dolorosa
5. Complicaciones	1 Artralgias
	1 Uveítis
	1 Eritema nudoso
	1 Aftas
	1 Pioderma gangrenoso
	1 Fístula anal
	1 Otras fistulas
	1 Abscesos
RESULTADO	
SCORE	DESCRIPCION
< 5	REMISION
5 - 7	LEVE actividad
8 – 16	MODERADA actividad
> 16	SEVERA actividad

El HBI ha demostrado una buena correlación con el CDAI en cortos estudios clínicos comparativos, se justifica ya que es fácil de completar y fácil de interpretar.¹⁹ Este índice no se lo usa con frecuencia en los estudios clínicos de gran importancia, por lo que el CDAI tiene mayor respaldo científico.

ÍNDICES DE CALIDAD DE VIDA

Existen dos índices que permiten valorar la calidad de vida de los pacientes con EC; El *Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ-32)* **20** que consistía en 32 ítems, por ser muy largo y tomaba mucho tiempo ha quedado en desuso; por lo que se desarrolló una versión

nueva y simplificada que es el *Cuestionario Corto de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (SIBDQ-9)* **21** que consta de 9 ítems (Tabla 6).

Estas clasificaciones fueron desarrolladas para detectar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida de los pacientes, incorporando cuatro elementos: afectación social, emocional, síntomas sistémicos y síntomas intestinales.

Ambos índices de calidad de vida han demostrado que se correlacionan bien con el CDAI que valoran la actividad de la enfermedad agregando una ventaja que es percibir su calidad de vida. ^{22, 23, 24}

TABLA 6. Cuestionario Corto de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (SIBDQ) 21

1.	¿Con qué frecuencia ha ido de vientre durante las últimas semanas?
2.	¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o cansancio y agotamiento durante las últimas dos semanas?
3.	¿Cuánta energía ha tenido las últimas dos semanas?
4.	¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso social a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?
5.	¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las últimas dos semanas?
6.	¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas semanas?
7.	¿Con qué frecuencia ha tenido náuseas o ganas de vomitar las últimas dos semanas?
8.	En general, ¿hasta qué punto ha sido un problema tener gases durante las últimas dos semanas?
9.	¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento o feliz con su vida personal durante las últimas dos semanas?
Cada pregunta tiene un valor de 0 a 7. La suma de todas las variables se divide para 10. Este índice debe ser valorado cada 2 meses, para ver el progreso de la calidad de vida de cada paciente.	

CONCLUSIONES

La Enfermedad de Crohn es una enfermedad compleja, con variabilidad de síntomas y complicaciones al momento del diagnóstico, en la que el tratamiento de los pacientes se inicia de acuerdo a la actividad y a la extensión de la enfermedad; terapia que tiene como objetivo alcanzar la remisión de la clínica y cicatrización de la mucosa, para mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones.

La *Clasificación de Montreal* categoriza a los pacientes en función de la edad, localización de la enfermedad y patrón de comportamiento; que la combinación de las 3 variables al momento del diagnóstico ha demostrado importante utilidad pronóstica, ya que se ha identificado factores de mal pronóstico como la edad de inicio precoz, localización ileocólica o perianal, patrón estenosante y fistulizante precoces; por ello la *CM* se la utiliza en la práctica diaria; y el *CDAI* para medir la actividad de la enfermedad, son los índices que recomendamos en la evaluación inicial y de seguimiento, ya que han demostrado su validación y respaldo científico con la correlación clínica de los pacientes con EC.

La *CM* y el *CDAI* permiten individualizar a cada paciente para proponer el tratamiento farmacológico, tomando una decisión en el uso de fármacos en relación al step up/ top down approach, o tratamiento quirúrgico. El objetivo de tratamiento farmacológico va encaminado a lograr la

remisión clínica y endoscópica de la mucosa, ya que esta se relaciona con una mejor evolución de la EC, evitando así las complicaciones.

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFIA.

1. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. London Med Times Gazette. 1859; 2:264.
2. Molodecky NA, Soon S, 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(1):46-54 [e42].
3. Dahlhamer JM, Zammitti EP, Ward BW, Wheaton AG, Croft JB. Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged 18 yearsd United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(42):1166-1169.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46- 54:e42; quiz e30.

5. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1713-1725.
6. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630-649.
7. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(7):699-706.
8. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-880.
9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
10. Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, van der Wouden EJ, Dijkstra G, et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15374-15381.
11. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA*. 2013;309(20):2150-2158.
12. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49(6):777-782.
13. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244-250.
14. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70 (3): 439-444.
15. Sands B, Anderson F, Bernstein C, Chey W, Feagan B, Fedorak R, Kamm M, Korzenik J, Lashner B, Onken J, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf D, Marsters P, Travers S, Blank M, van Deventer S. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (9): 876-885.
16. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 11-17.
17. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 315 (8167): 514.
18. British Columbia Ministry of Health Services. Worksheet based on the Harvey-Bradshaw Index. British Columbia Ministry of Health Services, website <https://www.health.gov.bc.ca/exforms/pharmacare/5374fil.pdf>
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 512-530.
20. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Spanish translation, adaptation, and validation of the 32-item questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease (IBDQ-32). *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig* 2007; 99: 511-519.
21. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1571-1578.
22. A. G. Pallis, MD, I. A. Mouzas, MD, I. G. Vlachonikolis, MA, DPhil, The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Review of Its National Validation Studies, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 10, Issue 3, 1 May 2004, Pages 261-269.
23. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(8):1571-1578.
24. Alcalá MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto L, Malagelada JR. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 383-391.
25. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A metaanalysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1257-1269.
26. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2010;4(1): 7-27.
27. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(8): 688-695 [e2].
28. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117 (4):761-769.
29. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-1549.
30. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55(Suppl1) [i1-15].
31. Schwartz DA, GhaziL J, Regueiro M. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm BowelDis*. 2015;21(4):737-752.
32. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-963.
33. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380(9853):1590-1605.
34. Herfarth HH. Antitumor necrosis factor therapy to prevent Crohn's disease recurrence after surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1503-1506.
35. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: Howreliable are they? *Dig Dis*. 2012; 30:67-72.