

Índices endoscópicos en Enfermedad de Crohn

Ximena Pazos¹, Adrián Canavesi², Marcos Leites³

Clínica de Gastroenterología "Prof. Dra. Carolina Olano", Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo Uruguay, Uruguay¹, Clínica de Gastroenterología "Prof. Dra. Carolina Olano", Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo Uruguay, Uruguay², Clínica de Gastroenterología "Prof. Dra. Carolina Olano", Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo Uruguay, Uruguay³

Resumen

Lograr la remisión endoscópica se ha convertido en uno de los objetivos del tratamiento de la Enfermedad de Crohn dado que, estudios recientes han demostrado

Introducción: la Enfermedad de Crohn puede afectar, en forma parcheada, cualquier sector de tracto gastrointestinal desde la boca al ano. La ileocolonoscopia es la técnica considerada "estándar de oro" para proporcionar información respecto a la extensión y severidad de la inflamación en estos pacientes. Los hallazgos endoscópicos característicos incluyen erosiones aftoides, úlceras longitudinales y serpinginosas que generan un aspecto de empedrado y la presencia de estenosis. [1]

El tratamiento de la Enfermedad de Crohn tiene actualmente como objetivo final la curación mucosa. Ésta tiene como beneficios una menor necesidad de corticoides y de hospitalización, remisión clínica sostenida y menor necesidad de cirugía.

Es por tanto necesario disponer de índices endoscópicos que midan la actividad inflamatoria de la mucosa entero-colónica y sean validados, así como aplicables en la práctica clínica diaria. Mediante su utilización es posible valorar la respuesta al tratamiento farmacológico y así ajustar las estrategias utilizadas y establecer pronósticos. [2],[3],[4],[5]

Existen dos índices endoscópicos validados para la actividad en Enfermedad de Crohn: el índice endoscópico de severidad de enfermedad de Crohn y el índice endoscópico simplificado de la enfermedad de Crohn (por sus siglas en inglés CDEIS y SES-CD). Para valorar la recurrencia post quirúrgica se utiliza el índice endoscópico de Rutgeerts. [6],[7],[8],[9]

El advenimiento y posterior uso masivo de nuevas técnicas endoscópicas de intestino delgado como la videocápsula y la enteroscopia han permitido valorar la presencia de lesiones a dicho nivel. Surgieron así el índice de Lewis y el índice de actividad para cápsula endoscópica en enfermedad de Crohn de sus siglas en inglés CECDAI y el índice modificado del SES-CD para enteroscopia. [10], [11], [12]

Índice endoscópico de severidad de enfermedad de Crohn (CDEIS) e índice endoscópico simplificado de la enfermedad de Crohn (SES-CD): las características endoscópicas de la EC varían ampliamente y la descripción precisa de las lesiones endoscópicas debe incluir tipo, ubicación, profundidad y extensión de la lesión. Las

que la curación mucosa se asocia a un mejor pronóstico. Los índices endoscópicos de actividad permiten valorar de forma objetiva la severidad.

Palabras clave: índice endoscópico, Enfermedad de Crohn, CDEIS, SES-CD, Rutgeerts.

cualidades que son requeridas en un sistema de puntaje preciso incluyen confiabilidad, validez y sensibilidad al cambio. Los índices endoscópicos se utilizan con mayor frecuencia en ensayos clínicos para evaluar la eficacia de varios agentes de tratamiento en inducir y mantener la curación mucosa. De hecho, algunos los consideran la herramienta "estándar de oro" para catalogar la presencia o ausencia de inflamación intestinal.[¹³] Se demostró que ambos índices son reproducibles con un excelente acuerdo interobservador y se validaron prospectivamente. [6,7,14],[15]

El CDEIS fue desarrollado y publicado en 1989. Permite la evaluación de seis variables endoscópicas que son las que poseen mayor acuerdo interobservador: presencia de úlceras profundas, úlceras superficiales, estenosis no ulcerada, estenosis ulcerada, proporción de superficie ulcerada y proporción de superficie afectada por la enfermedad. Estas variables son evaluadas en cada uno de los cinco segmentos ileocolónicos (recto, colon izquierdo, colon transverso, colon derecho e íleon). El porcentaje de superficie colónica ulcerada y el porcentaje de superficie afectada por cualquier lesión de la EC se indican en una escala analógica visual de 10 cm. Tabla 1

El puntaje total varía de 0 a 44, correspondiendo puntajes más altos a enfermedad más grave. Algunos autores definen en forma arbitraria remisión endoscópica completa mediante un valor de CDEIS <3 y respuesta endoscópica como disminución en el puntaje CDEIS > 5. [16],[18],[19],[20],[21]

La presencia de úlceras colónicas profundas, es marcador independiente de mal pronóstico. Los pacientes con este tipo de úlceras presentan tasas significativamente más altas de colectomías y fístulas durante el seguimiento a largo plazo en comparación con aquellos que no las presentan.[²²]

Aunque el CDEIS es un índice reproducible y validado, tiene tres limitaciones principales: es poco práctico para su aplicación en el uso clínico; puede subestimar la gravedad de la EC cuando solo está involucrado uno de los 5 segmentos (especialmente el íleon) y la ausencia de puntos de corte validados asociados con valores pronósticos específicos como respuesta al tratamiento y curación mucosa endoscópica.

Tabla 1:.

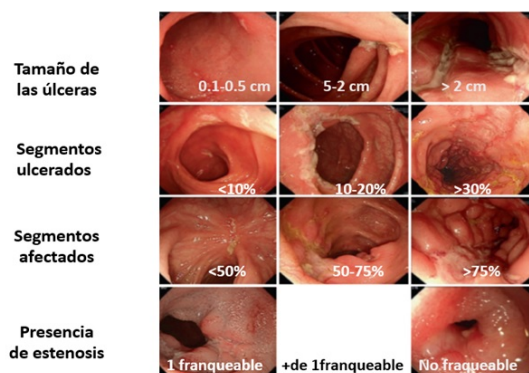
	Íleon	Colon derecho	Transverso	Colon izquierdo	Recto	
Ulceración profunda (ausencia: 0 punto presencia: 12 puntos)	0 o 12	0 o 12	0 o 12	0 o 12	0 o 12	Total 1
Ulceración superficial (ausencia 0 punto, presencia 6 puntos)	0 o 6	0 o 6	0 o 6	0 o 6	0 o 6	Total 2
Superficie afectada en cm	0 a 10	0 a 10	0 a 10	0 a 10	0 a 10	Total 3
Superficie afectada por ulceración en cm	0 a 10	0 a 10	0 a 10	0 a 10	0 a 10	Total 4
Total A	Total 1 + 2 + 3 + 4					Total A
Número de segmentos afectados (1 a 5)						N
Total A/N						Total B
Estenosis ulcerada en cualquier segmento	Presente - sumar 3					C (0 o 3)
Estenosis no ulcerada en cualquier segmento	Presente - sumar 3					D (0 o 3)
CDEIS	Total B + C + D					CDEIS

Índice endoscópico de severidad de enfermedad de Crohn (CDEIS)

El SES-CD fue desarrollado en 2004, con el objetivo de crear un índice más simple que se correlacionase con CDEIS. Se redujeron a cuatro las variables endoscópicas (tamaño de las úlceras, superficie ulcerada, superficie afecta, y presencia de estrechamiento luminal), las que se

evalúan en los cinco segmentos ileocolónicos. Cada una de las cuatro variables se puntúa de 0 a 3 en cada segmento intestinal, generando un SES-CD total de 0 a 56 puntos, puntajes más altos traduce mayor gravedad. ⁷ Tabla 2

Tabla 2.



Daperno M, D'Haens G, Van Assche G et al. Gastrointestinal Endoscopy 2004; 60: 505

SES-CD (SIMPLE ENDOSCOPIC SCORE FOR CROHN'S DISEASE)

El SES-CD se correlaciona bien con el CDEIS, si bien es un poco menos complejo, es también difícil de aplicar en la práctica clínica habitual. Al tener una buena correlación con

el CDEIS permite a los usuarios convertir los resultados de SES-CD en CDEIS y viceversa utilizando una ecuación: CDEIS = 0.76 SES-CD + 0.29. ⁷

Debe tenerse en cuenta que SES-CD sobreestima la gravedad de la EC inactiva y leve en comparación con CDEIS. Al igual que con el CDEIS la actividad ileal exclusiva puede ser subestimada. [23] En tales casos, el SES-CD permite generar una puntuación ileal separada, lo que no es posible con CDEIS. [24]

El SES-CD supone que los segmentos inexplorados no contienen lesiones, incluso cuando la razón por la que un segmento no fue explorado es una estenosis no franqueable, o la limpieza intestinal subóptima. Por lo tanto, en caso de evaluación endoscópica incompleta, este índice no debería aplicarse. [25]

No existe consenso general sobre el punto de corte para la remisión endoscópica en SES-CD. En la mayoría de los estudios se definió 0 como remisión endoscópica, mientras que en otros se estableció como puntajes entre 0 y 2. [23,24, 25, [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35]

Estos estudios sugieren que un SES-CD ≤ 2 es un determinante independiente de no recaída y se relaciona con el pronóstico a largo plazo. [24, 33]

Varios estudios intentaron definir la gravedad de la EC basándose en diversos puntos de corte predefinidos

de SES-CD. Aunque los valores de corte seleccionados son similares entre algunos de esos estudios, difieren significativamente en otros. En la mayoría de los estudios, la gravedad de la EC se definió como: "inactiva" cuando SES-CD era 0-2; "leve" 3-6; "moderado" 7-15; y "grave" ≥ 16 . [23, [36], [37]

Existen estudios que utilizan varios valores de corte SES-CD para definir la respuesta a la terapia. Por ejemplo, en el análisis post hoc del ensayo SONIC la respuesta se definió como una disminución en SES-CD de al menos 50% desde el inicio, lo que se correlacionó con mejor pronóstico, dado por remisión libre de corticoides a mediano plazo (semana 50). [38]

Índices endoscópicos de recurrencia post quirúrgica: la recaída endoscópica es el mayor predictor de recurrencia clínica, y los pacientes que recaen clínicamente están en riesgo de requerir una nueva cirugía. Los rangos de recurrencia clínica en centros de referencia, varían de 20% a 37% al año y de 34% a 47% a los 5 años, similares a las cohortes poblacionales.

El índice de Rutgeerts fue desarrollado para valorar la severidad de la inflamación del neo-íleon terminal en los pacientes con resección ileocecal en la enfermedad de Crohn. Tabla 3

Tabla 3:

Grados	Hallazgos endoscópicos
i0	No lesiones
i1	< 5 aftas
i2	i2a lesiones confinadas a la anastomosis (< 1 cm) i2b >5 aftas con mucosa normal entre las lesiones o áreas salteadas de lesiones más extensas
i3	Ileitis aftosa difusa sobre mucosa inflamada
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos y/o estenosis

Score de Rutgeerts

Si bien el índice como tal no está formalmente validado, se considera que la posibilidad de predecir la recurrencia de la enfermedad mediante su utilización si lo está. Los elementos de severidad puntuados mediante este índice en base a los hallazgos endoscópicos predicen la recurrencia clínica. Una puntuación de i0 o i1 se clasifica comúnmente como remisión endoscópica debido al hallazgo de bajo riesgo de recurrencia (20% a los 3 años de seguimiento) en comparación con aquellos que tienen un puntaje de i3 o i4 (92% a los 3 años de seguimiento). Aquellos con un puntaje de Rutgeerts de i2 tienen un riesgo intermedio de recurrencia sintomática.

En el estudio de Daperno y col, [39] la puntuación de Rutgeerts exhibió un buen acuerdo inter observador entre expertos y no expertos (valor kappa cercana o ligeramente superior a 0,60).

Diversos consensos y guías de práctica clínica sugieren que la recurrencia de la enfermedad de Crohn posquirúrgica en el neoleon terminal se valore según la puntuación de Rutgeerts. [40], [41]

En un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado denominado POCER (postoperative Crohn's endoscopic recurrence), se analizaron datos de 135 pacientes con Enfermedad de Crohn para evaluar la eficacia de las evaluaciones endoscópicas y el tratamiento intensivo para

prevenir la recurrencia después de la cirugía. Se utilizó el índice de Rutgeerts, tomando valores mayores o iguales a i2 como recurrencia endoscópica para pautar inicio de tratamiento o su optimización. [42]

A partir de este estudio, surge un nuevo índice validado de recurrencia posoperatoria: el índice POCER. De Cruz y col. [43] investigaron el valor predictivo de hallazgos endoscópicos específicos, en el contexto del tratamiento farmacológico optimizado. En este índice se determinó la correlación entre el pronóstico (recurrencia endoscópica) evaluando 4 parámetros (profundidad de la úlceras, tamaño, número y extensión circunferencial). Las úlceras profundas y la extensión circunferencial > 25% se encontraron asociadas a la recurrencia endoscópica posterior. El análisis de regresión mostró que el índice POCER incluyendo estas dos variables endoscópicas tenía un valor predictivo independiente significativo (OR = 1,8; IC95%: 1,2-2,7; p < 0,01). El valor predictivo de recurrencia a los 6 meses después de la cirugía tuvo una sensibilidad de 58% y una especificidad de 82%. Se concluyó que un índice elevado que comprenda factores de pronóstico adversos (ulceración anastomótica extensa o profunda), puede ayudar a identificar pacientes que requieren terapia más intensiva.

Índices de cápsula endoscópica: dos índices planteados prácticamente en simultáneo han sido validados para su aplicación en la práctica clínica. El índice de Lewis y el Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI o índice de Niv) surgieron con el objetivo de estandarizar la descripción de lesiones y proveer una herramienta útil para evaluar la actividad de la enfermedad. ¹⁰, [44]

El índice de Lewis toma en cuenta tres variables: apariencia de las vellosidades, úlceras y estenosis. Estas variables son evaluadas en cada uno de los terciles en los que se divide el intestino delgado según el tiempo de tránsito. El edema definido como ancho de la vellosidad igual o mayor a su altura, es la característica considerada en

la puntuación de la apariencia vellositaria y se debe evaluar en sectores apartados de úlceras o erosiones.

Las úlceras se definen como defectos mucosos con fondo blanco o amarillo rodeados por un borde rosa o rojo. El tamaño a considerar es el de la úlcera más grande del tercil y se categoriza según el porcentaje que ocupa en la imagen de la cápsula (< a ¼, entre ¼ y ½ o > a ½). Por último, el número de úlceras se considera como ninguna, única, escasas (2 a 7) o múltiples (8 o más). La extensión tanto para el edema como para las úlceras es definida por el porcentaje del tercil afectado (segmento corto hasta 10%, segmento largo de 11 a 50% y todo el segmento más del 50% del tercil). Las estenosis son evaluadas en el total del estudio y no para cada tercil; esto se debe a que si la cápsula es retenida no se podrán valorar los sectores distales a la estenosis. Tabla 4

Tabla 4.

Score de Lewis			
Primer tercil			
Variable	Descriptor (puntaje numérico)	Extensión longitudinal (puntaje numérico)	Descriptor (puntaje numérico)
Apariencia vellositaria	Normal (0) Edematosa (1)	Segmento corto (8) Segmento largo (12) Todo el tercil (20)	Limitada (1) Parcheada (14) Difusa (17)
Úlceras	No (0) Única (3) Escasas (5) Múltiples (10)	Segmento corto (5) Segmento largo (10) Todo el tercil (15)	< ¼ (9) ¼ - ½ (12) > ½ (18)
Segundo tercil			
Variable	Descriptor (puntaje numérico)	Extensión longitudinal (puntaje numérico)	Descriptor (puntaje numérico)
Apariencia vellositaria	Normal (0) Edematosa (1)	Segmento corto (8) Segmento largo (12) Todo el tercil (20)	Limitada (1) Parcheada (14) Difusa (17)
Úlceras	No (0) Única (3) Escasas (5) Múltiples (10)	Segmento corto (5) Segmento largo (10) Todo el tercil (15)	< ¼ (9) ¼ - ½ (12) > ½ (18)
Tercer tercil			
Variable	Descriptor (puntaje numérico)	Extensión longitudinal (puntaje numérico)	Descriptor (puntaje numérico)
Apariencia vellositaria	Normal (0) Edematosa (1)	Segmento corto (8) Segmento largo (12) Todo el tercil (20)	Limitada (1) Parcheada (14) Difusa (17)
Úlceras	No (0) Única (3) Escasas (5) Múltiples (10)	Segmento corto (5) Segmento largo (10) Todo el tercil (15)	< ¼ (9) ¼ - ½ (12) > ½ (18)
Puntuaje para todo el estudio			
Variable	Puntaje para todo el estudio		
Estenosis	No (0) Única (14) Múltiples (20)	No ulcerada (2) Ulcerada (24)	Franqueable (7) Infranqueable (10)

Score de Lewis

Para obtener la puntuación de cada tercil se multiplican los puntajes numéricos de la variable "aparición vellositaria" y se suma a la misma operación para la variable "úlceras". El resultado final del índice se obtiene sumando la puntuación del tercil más afectado a la puntuación de la variable "estenosis" (que se obtiene multiplicando los puntajes numéricos de la variable). No se realiza la sumatoria del resultado de los tres terciles porque de esta forma se sobrestima la actividad de la enfermedad, ya que una afectación leve de cada segmento puede resultar en un mayor puntaje que la afectación severa de un solo sector. Si el resultado es menor a 135 es considerado normal o clínicamente irrelevante, cuando se encuentra entre 135 y 790 corresponde a inflamación leve y cuando es igual o mayor a 790 la inflamación es considerada moderada-severa. Estos puntos de corte no son absolutos y deben ser empleados como guía. En el

estudio original, las tres variables evaluadas tuvieron un moderado acuerdo inter observador, siendo excelente para la evaluación de la severidad de la enfermedad mucosa. Una limitante del estudio original radica en que los médicos que participaron en la evaluación fueron expertos tanto en Enfermedad de Crohn como en cápsula endoscópica razón por lo que estudios posteriores se realizaron con la finalidad de validar los resultados obtenidos. Tal es el caso del estudio llevado a cabo por Cotter y cols. [45] que demostró buena correlación inter observador para la determinación del índice de Lewis (kappa 0.7). Además de ser útil para medir la actividad mucosa de la enfermedad de forma objetiva, se propone que puede ser de ayuda en el diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad de Crohn interpretado en conjunto con parámetros clínicos, bioquímicos e imagenológicos. ^{10,45}

CECDAI o índice de Niv, este índice divide al intestino delgado en dos segmentos que surgen de dividir a la mitad el tiempo de tránsito de la cápsula por el órgano. En cada segmento se valoran 3 variables: inflamación (A), extensión de la enfermedad (B) y presencia de estenosis (C). Cada variable asume el valor correspondiente a la afectación más severa del segmento, así la variable inflamación obtendrá en cada segmento 0 a 5 puntos, en tanto que extensión

de la enfermedad y estenosis asumirán valores de 0 a 3 puntos cada una. El resultado para cada segmento surge de multiplicar el valor de la variable A por la variable B sumado al valor de la variable C. El valor final del índice se obtiene sumando el resultado de ambos segmentos; a mayor puntaje final, mayor actividad inflamatoria. ¹¹ Tabla 5

Tabla 5:

	Proximal	Distal
A. Puntaje de inflamación 1. No 1. Edema / hiperemia / denudación leve a moderada 2. Edema / hiperemia / denudación severa 3. Sangrado / exudado / afta / erosión / úlcera pequeña (hasta 0,5cm) 4. Úlcera moderada (0,5-2cm), pseudopólipo 5. Úlcera grande (>2cm)		
B. Puntaje de extensión de la enfermedad 1. No 2. Enfermedad focal (segmento simple) 3. Enfermedad parcheada (segmentos múltiples) 4. Enfermedad difusa		
C. Estenosis 1. No 1. Única, franqueable 2. Múltiple, franqueable 3. Obstrucción		
Puntaje del segmento: (A x B + C) Puntaje total: (A1 x B1 + C1) + (A2 x B2 + C2)		

CECDAI

En el estudio original, se evidenció una alta concordancia inter observador tanto para el resultado de cada segmento como para el índice total (Kappa score total 0.867) esto fue refrendado en un estudio prospectivo multicéntrico realizado por Niv y col. ^{11,44}

Pese a que no se encontró correlación entre el CECDAI y el CDAI o el IBDQ se plantea que este índice también puede emplearse como una herramienta válida en diagnóstico, valoración de respuesta al tratamiento y en las decisiones terapéuticas., [⁴⁶]

Como se mencionó, ambos índices han sido validados para su uso en la práctica clínica, sin embargo, el índice de Lewis ha sido más ampliamente utilizado y es señalado como una herramienta para la medición de la actividad en el 3er consenso ECCO para el diagnóstico y manejo de la Enfermedad de Crohn. ⁴⁶

Presenta como ventajas sobre el CECDAI la existencia de puntos de corte establecidos y la disponibilidad de una herramienta que lo calcula automáticamente en uno de los programas de lectura de cápsula endoscópica (Rapid Reader® Workstation of Pillcam® capsules). ⁴⁵ , [⁴⁷]

Debe destacarse la importancia de los índices mencionados en estudios de investigación dirigidos al desarrollo y evaluación de tratamientos para Enfermedad de Crohn. La relevancia en este punto radica en que no existe correlación entre clínica y actividad inflamatoria mucosa, por lo que evaluar resultados únicamente con índices clínicos puede conducir a conclusiones erróneas. ¹¹ , [⁴⁸]

Índices de enteroscopia: la enteroscopia se emplea en casos seleccionados en los que se requiere toma de biopsias para estudio histológico de lesiones de intestino delgado, o con fines terapéuticos para la dilatación de estenosis o tratamientos hemostáticos. ⁴⁷

Se han planteado modificaciones al SES-CD para aplicarlo a la valoración de la actividad inflamatoria del intestino delgado más allá del sector valorado por la colonoscopia. Empleando el SES-CD extendido (eSES-CD) en el que al índice original se agrega la valoración de las mismas variables en el intestino delgado al que se divide en íleon terminal (10 cm proximales a la válvula íleo-cecal), íleon proximal (desde los 10 cm hasta los 300 cm de la válvula íleo cecal) y yeyuno (sector proximal a los 300cm desde la válvula íleo-cecal)., [⁴⁹]

Otros autores proponen el SES-CD modificado (mSES-CD) en el que se divide al ID en dos sectores, el primero comprendido entre la válvula ileocecal y los 40 cm proximales a la misma, y el segundo entre los 40cm y los 80cm desde la válvula. ⁵⁰

Aún faltan estudios que validen estos scores y permitan asignarles un rol en la valoración y el manejo de los pacientes con Enfermedad de Crohn.

Conclusión:

Los índices de actividad endoscópica CDEIS, SES-CD si bien están validados en forma prospectiva, poseen un buen acuerdo inter observador y han sido ampliamente utilizados en ensayos clínicos son complejos y difíciles de utilizar en la práctica clínica diaria. El índice de recurrencia post quirúrgica de Rutgeerts es simple de utilizar y se ha consolidado como índice de referencia en ensayos clínicos así como en guías de práctica clínica. Las nuevas tecnologías como la cápsula endoscópica y la enteroscopia profunda han aportado al estudio del intestino delgado en la Enfermedad de Crohn. El índice de Lewis ha sido el más ampliamente utilizado y recomendado en algunas guías de consenso para cápsula endoscópica.

Bibliografia

1. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:11-24.
2. Froslic, K. F., Jahnsen, J., Moum, B. A. & Vatn, M. H. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
3. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:433-464.
4. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1295-1301.
5. Bouguen G, Levesque BG, Pola S, Evans E, Sandborn WJ. Endoscopic assessment and treating to target increase the likelihood of mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:978-985.
6. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID).* *Gut.* 1989;30:983-989.
7. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505-512.
8. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:982-1018.
9. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956-963.
10. Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, Leighton JA, Legnani P, Lewis BS. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:146-54.
11. Gal E, Geller A, Fraser G, Levi Z, Niv Y. Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAL). *Dig Dis Sci.* 2008;53:1933-1937.
12. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, et al. Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;147:334-342.e3.
13. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Milheller P, Feagan B, et al., authors. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *J Crohns Colitis.* 2013;7:653-69.
14. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives.* *Gut* 1994; 35:231-5.
15. 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 Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives.* *Gastroenterology* 1990; 98:811-8.
16. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947-53.
17. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am. J. Gastroenterol.* 2015;110:1324-1338.
18. 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;18:2218-24.
19. Sipponen, T., Savilahti, E., Kärkkäinen, P., Kolho, K. L., Nuutinen, H., Turunen, U. et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1392-8.
20. Sipponen, T., Savilahti, E., Kolho, K. L., Nuutinen, H., Turunen, U., & Färkkilä, M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40-6.
21. Smith, J. P., Bingaman, S. I., Ruggiero, F., Mauger, D. T., Mukherjee, A., McGovern, C. O. et al. Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2011;56:2088-97.
22. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: Comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:2131-6.
23. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al., authors. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1221-1229.
24. Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, et al. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56:2372-2377.
25. Aomatsu T, Imaeda H, Matsumoto K, Kimura E, Yoden A, Tamai H, et al. Faecal chitinase 3-like-1: A novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:941-8.
26. Dignass A, Stoyanov S, Dorofeyev AE, Grigorieva GA, Tomsová E, Altorjay I, et al. International Budenofalk Study Group. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: A double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis.* 2014;8:970-80.
27. Moskovitz DN, Daperno M, Van Assche GA. Defining and validating cut-offs for the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2007;132:S1097
28. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergaue P, De Vos M, et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138:463.

29. Beigel F, Deml M, Schnitzler F, Breitenreicher S, Göke B, Ochsenkühn T, et al. Rate and predictors of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNF-alpha antibodies. *PLoS One*. 2014;9:e99293.
30. Fukuchi T, Nakase H, Ubukata S, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, et al. Therapeutic effect of intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis combined with thiopurines for steroid- and biologics-naïve Japanese patients with early-diagnosed Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2014;13:124
31. Yu LF, Zhong J, Cheng SD, Tang YH, Miao F. Low-dose azathioprine effectively improves mucosal healing in Chinese patients with small bowel Crohn's disease. *J Dig Dis*. 2014;15:180-7.
32. Naganuma M, Inoue N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Iwao Y, Kanai T, et al. Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) predicts long-term prognosis in Crohn's disease patients with clinical remission. *J Crohns Colitis*. 2014;P136.
33. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel 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;105:162-9.
34. Schaffer T, Schoepfer AM, Seibold F. Swiss IBD Cohort Study Group. Serum ficolin-2 correlates worse than fecal calprotectin and CRP with endoscopic Crohn's disease activity. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1125-32.
35. Algaba A, Linares PM, Fernández-Contreras ME, Ordoñez A, Trápaga J, Guerra I, et al. Relationship between levels of angiogenic and lymphangiogenic factors and the endoscopic, histological and clinical activity, and acute-phase reactants in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7:e569-79.
36. Sipponen T, Björkstén CG, Färkkilä M, Nuutinen H, Savilahti E, Kolho KL. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:325-31
37. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination Therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-95.
38. Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, et al. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology*. 2013;145:978-86
39. Daperno M, Comberlato M, Bossa F, Biancone L, Bonanomi AG, Cassinotti A, et al. Inter-observer agreement in endoscopic scoring systems: preliminary report of an ongoing study from the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis*. 2014;46:969-73
40. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:982-1018.
41. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl3):s1-s106.
42. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomized trial. *Lancet*. 2015; 385: 1406-1417.
43. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. The first validated post-operative endoscopic Crohn's disease index: the POCER index—identification of key endoscopic prognostic factors. *J Crohns Colitis*. 2016; 10: S206.
44. Niv Y, Ilani S, Levi Z, Hershkowitz M, Niv E, Fireman Z, O'Donnell S, et al. Validation of the Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI or Niv score): a multicenter prospective study. *Endoscopy* 2012; 44: 21-6.
45. Cotter J, Dias de Castro F, Magalhaes J, Moreira MJ, Rosa B. Validation of the Lewis score for the evaluation of small-bowel Crohn's disease activity. *Endoscopy* 2015; 47: 330-5.
46. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 3-25.
47. Luján-Sanchis M, Sanchis-Artero L, Larrey-Ruiz L, Peño-Muñoz L, Núñez-Martínez P, Castillo-López G, et al. Current role of capsule endoscopy in Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc*. 2016; 8: 572-583.
48. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, et al. Correlation of the Endoscopic and Magnetic Resonance Scoring Systems in the Deep Small Intestine in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1832-1838.
49. Iwamoto F, Matsuoka K, Motobayashi M, Takenaka K, Kuno T, Tanaka K, et al. Prediction of disease activity of Crohn's disease through fecal calprotectin evaluated by balloon-assisted endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33: 1984-1989
50. Morise K, Ando T, Watanabe O, Nakamura M, Miyahara R, Maeda O, et al. Clinical utility of a new endoscopic scoring system for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 9974-9981.