



Acta Médica Costarricense

ISSN: 0001-6002

actamedica@medicos.sa.cr

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica
Costa Rica

Rodríguez-Castro, Kryssia Isabel; Gutiérrez-Ramírez, Carolina; Avendaño-Alvarado, Gerardo

Descripción epidemiológica y tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn

Acta Médica Costarricense, vol. 55, núm. 4, octubre-diciembre, 2013, pp. 182-187

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

San José, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43429451005>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Original

Descripción epidemiológica y tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn

(Epidemiological description and treatment of Crohn's disease patients)

Kryssia Isabel Rodríguez-Castro¹, Carolina Gutiérrez-Ramírez¹,
Gerardo Avendaño-Alvarado²

Resumen

Antecedentes: la enfermedad de Crohn es un proceso inflamatorio crónico granulomatoso que puede afectar todo el tracto digestivo. Se diagnostica cada vez más frecuentemente en nuestro medio, y es causa importante de morbitmortalidad en los pacientes afectados. El presente estudio tiene como objetivo conocer la prevalencia de esta enfermedad, sus manifestaciones clínicas más frecuentes, los diversos tratamientos utilizados y la respuesta a estos.

Métodos: se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn evaluados durante 2009 en el Servicio de Gastroenterología de un centro de salud terciario, el Hospital "Dr. Rafael Á. Calderón Guardia".

Resultados: de un total de 28 pacientes con enfermedad de Crohn, solo tres casos fueron diagnosticados en la década 1990 - 2000, mientras que los restantes 25 casos fueron diagnosticados de 2001 a 2009. Un 60% de los casos diagnosticados corresponden a pacientes del sexo masculino. La población estudiada tiene una distribución de edades entre los 17 y 72 años, con un promedio de edad de 39 años, y una media también de 39 años de edad. El 82% de los pacientes se encuentran con tratamiento de mantenimiento con base en derivados del ácido 5-aminosalicílico, mientras que un 62% también utiliza azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexate, un 51% reciben esteroides sistémicos y solo siete pacientes recibieron infliximab. Un 68% de los pacientes del presente estudio requirió manejo quirúrgico en algún momento de su evolución, y en un 96% de los pacientes se logró remisión de la enfermedad.

Conclusión: la prevalencia de la enfermedad de Crohn parece encontrarse en aumento, y en los casos en los cuales hay fallo terapéutico al régimen farmacológico, puede ser necesario un abordaje quirúrgico.

Descriptores: enfermedad de Crohn, fístula del sistema digestivo, colectomía.

Abstract

Afilación de los autores:

¹Especialista en gastroenterología,
Universidad de Costa Rica.

²Servicio de Gastroenterología
Hospital "Dr. Rafael Ángel
Calderón-Guardia", CCSS

✉ kryssiariodriguez@gmail.com

Background: Crohn's disease is a chronic granulomatous inflammatory entity that can affect the entire gastrointestinal tract. It is being diagnosed with increased frequency in our medium, and constitutes an important cause of morbimortality in affected patients. The objective of this study is to determine the disease's prevalence, its frequent clinical manifestations, the various treatments used and the clinical response to such treatments.

Methods: The medical records of all patients with a diagnosis of Crohns disease who were evaluated during 2009 at the Gastroenterology Department of a tertiary center, the “Dr. Rafael A. Calderón Guardia” Hospital, were reviewed.

Results: Out of a total of 28 patients, only three cases were diagnosed in the 1990-2000 decade, while the remaining 25 cases were diagnosed between 2001 to 2009. Sixty percent of the diagnosed cases correspond to male patients. The population studied had an age distribution from 17 to 72 years, with an average and median age of 39 years. Eighty-two percent of the patients are receiving maintenance therapy with aminosalicylates, while 62% also uses AZA, 6-MP or MTX; 51% is on systemic steroid therapy and only seven patients received infliximab. Patients who required surgical treatment at some point amounted to 68%, and remission was achieved in 96% of patients.

Conclusion: The prevalence of Crohn’s disease seems to be increasing, and when pharmacological therapy fails, patients may require surgical treatment.

Keywords: Crohn’s disease, gastrointestinal fistula, colectomy.

Recibido: 28 de febrero de 2013

Aceptado: 27 de agosto de 2013

La enfermedad de Crohn (EC) es una condición inflamatoria que puede afectar cualquier sitio del tracto gastrointestinal, desde la cavidad oral hasta el ano,¹ con especial predilección por el ileon terminal y el colon, que produce afección segmentaria, compromiso transmural, tendencia a la fistulización, y que clásicamente tiene como manifestaciones iniciales diarrea mucosanguinolenta, pérdida de peso, o estreñimiento y cuadros suboclusivos en pacientes con formación de estenosis intestinales. El curso de esta enfermedad se caracteriza por episodios de actividad aumentada de la enfermedad (recaídas) y periodos de quiescencia de esta.²

La etiología de la EC permanece aún elusiva; sin embargo, se reconoce una aberrante respuesta inmunológica por parte de la mucosa como característica primordial, y factores microbianos, así como anomalías de las células epiteliales que contribuyen a la etiopatogenia.³ Es por esto que los inmunomoduladores como azatioprina (AZA), su derivado 6-mercaptopurina (6-MP), el metotrexate (MTX) y los esteroides, son importantes en el tratamiento de la enfermedad, cuyos objetivos son la inducción y mantenimiento de la remisión. Además, los aminosalicilatos y nuevas terapias como el infliximab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa, constituyen herramientas relevantes en el manejo de estos pacientes.⁴

Se ha descrito que la frecuencia de la enfermedad es mayor entre personas caucásicas de Europa y Norteamérica, y se presenta con mucha menor frecuencia en personas hispanas.⁵ La incidencia de la EC ha mostrado una tendencia a incrementarse a nivel mundial, y Costa Rica parece no ser la excepción.⁶

En el presente estudio se analiza la epidemiología, las manifestaciones iniciales, la evolución y el tratamiento de los pacientes con EC atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital “Dr. Rafael Á. Calderón Guardia” (HCG), durante 2009.

Métodos

Se analizaron los expedientes de los pacientes atendidos en la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del HCG durante 2009, con el diagnóstico de EC, procedimiento aprobado por la institución, que no implica intervención alguna. Se excluyeron del estudio los pacientes con diagnóstico de EC que habían fallecido antes de 2009, o que por otra razón no se encontraban en control en la consulta externa. Se excluyeron, a su vez, los pacientes con síndrome de traslape, quienes muestran patrones característicos tanto de EC como de colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), así como los pacientes que no siguieron control en la consulta externa durante 2008-2009.

Serevisaron expedientes clínicos de 28 pacientes consecutivos con EC atendidos en el Servicio de Gastroenterología del HCG durante 2009. Se determinaron las siguientes variables para cada paciente: edad, sexo, lugar de proveniencia, edad al momento del diagnóstico, año cuando inició seguimiento por su patología gastrointestinal, manifestaciones iniciales de la enfermedad que condujeron al diagnóstico, comorbilidades, presencia de manifestaciones extraintestinales, número de colonoscopías completas realizadas, presencia o no de fisuras anales o fistulas, tratamiento médico y quirúrgico empleado, posibles eventos adversos, necesidades transfusionales y número de internamientos por la enfermedad.

Resultados

En 2009 se atendió un total de 28 pacientes con EC en la consulta externa de Gastroenterología del HCG, de los cuales solo tres casos fueron diagnosticados en la década 1990 - 2000,

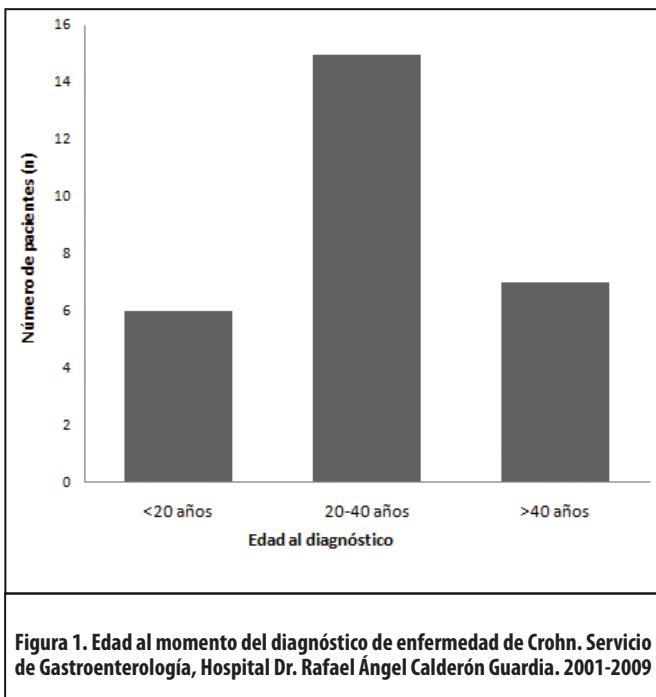


Figura 1. Edad al momento del diagnóstico de enfermedad de Crohn. Servicio de Gastroenterología, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2001-2009

mientras que los restantes 25 casos fueron diagnosticados de 2001 a 2009. La edad promedio era 39 años (rango 17-72), 17/28 pacientes eran de sexo masculino, y el 78,5% provenía de la gran área metropolitana.

Las comorbilidades observadas en esta población fueron: insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial ($n=1$), dislipidemia ($n=1$), y diabetes mellitus ($n=1$). Dentro de la población existe un caso de cáncer de próstata tratado con acelerador lineal, un caso de mieloma múltiple y un caso de tuberculosis tratada, que no ha reactivado la infección a pesar de inmunosupresión con AZA.

En el 53% de los pacientes, la edad al momento del diagnóstico fue entre los 20 y los 40 años, mientras que un 21% tenía menos de 20 años al momento del diagnóstico, y un 25% fue diagnosticado luego de haber cumplido los 40 años de vida, incluyendo dos pacientes en quienes el diagnóstico de la enfermedad fue efectuado a los 64 años de vida. (Figura 1)

Entre los síntomas que propiciaron el diagnóstico de EC, la diarrea crónica fue el más importante, presentándose en el 57% de los pacientes, así como el dolor abdominal y el sangrado digestivo bajo, presentes cada uno en el 21% de los pacientes, como manifestaciones iniciales. Otros síntomas y signos evidentes al debut de la EC fueron: pérdida de peso (5 de los 28 casos), síndrome anémico ($n=2$), oclusión intestinal ($n=3$), cuadros de constipación intermitente ($n=2$) y perforación intestinal ($n=2$). Además, entre las manifestaciones iniciales de la EC se encuentran: absceso perianal, úlcera rectal solitaria, febrícula y úlceras orales, presentes en al menos un paciente al momento de efectuar el diagnóstico. (Cuadro 1)

La extensión de la EC fue evaluada en cada paciente mediante visualización endoscópica, anotándose todos los segmentos del tracto gastrointestinal afectados durante

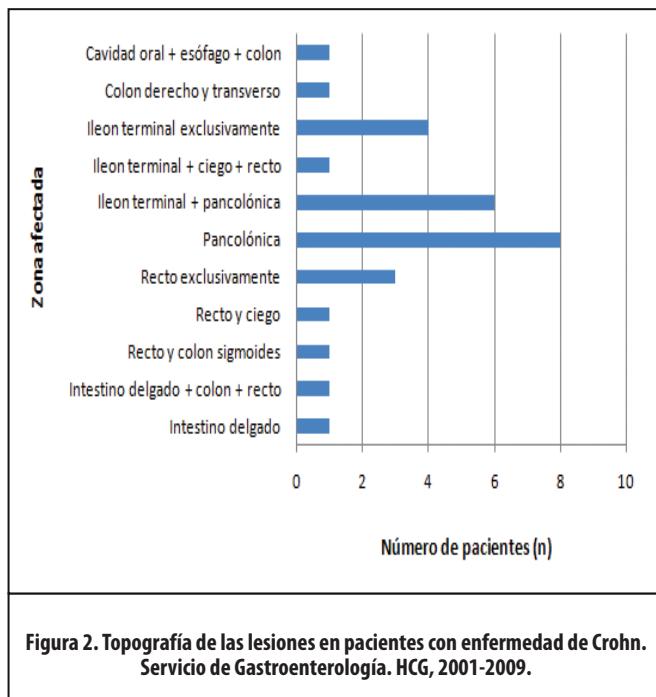


Figura 2. Topografía de las lesiones en pacientes con enfermedad de Crohn. Servicio de Gastroenterología. HCG, 2001-2009.

la evolución de la enfermedad. La mitad de los pacientes presentaron compromiso del ileón terminal más la totalidad del colon, o solamente afección pancolónica, mientras que cuatro mostraron afección exclusiva del intestino delgado, siendo el sitio de compromiso en estos, el ileón terminal. Además, uno de los casos presenta afección de todo el intestino delgado y grueso, mientras que otro caso presentaba afección de cavidad oral, esófago y colon. (Figura 2)

Se detectaron fistulas en 10/28 (35%) pacientes, de los cuales 9 presentaron fistulas perianales y uno, tanto fistula ileo-cecal, como fistula perianal. Solo dos de los 28 pacientes presentaron fisuras anales.

Ocho pacientes presentaron manifestaciones extraintestinales de la EC: artropatía seronegativa ($n=4$), úlceras orales ($n=5$), artropatía seronegativa junto a pioderma gangrenoso, eritema nodoso y episcleritis ($n=1$). La localización típica de las úlceras en la cavidad oral fue en úvula, carrillos, lengua y labios.

Diecinueve de los 28 pacientes (68%) tuvieron que ser intervenidos quirúrgicamente en algún momento de su evolución, incluyendo tres a quienes se practicó apendicectomía, tres casos de laparotomía exploratoria, cinco a quienes se les realizó procedimientos anales (fistulectomía o exploración anal), y nueve pacientes a quienes hubo que resecar un segmento de intestino, ya sea colon o intestino delgado. (Figura 3)

A un paciente se le realizó una resección endoscópica de una masa polipoidea, con sospecha de tumor, que luego demostró histológicamente tratarse de un pseudopólipo característico de EC. Además, una colectomía total fue realizada en dos pacientes con ileostomía permanente. En una paciente fueron realizados varios procedimientos diagnósticos invasivos por dolor pélvico, incluyendo una laparotomía exploratoria por parte de

Cuadro 1. Manifestaciones iniciales de la enfermedad en los pacientes de la población estudiada, por frecuencia de síntoma de presentación. Servicio de Gastroenterología, Hospital R. Ángel Calderón Guardia, 2001-2009	
Manifestación inicial	Número de casos N (%)
Diarrea crónica	16/28 (57,1%)
Dolor abdominal	6/28 (21,4%)
Sangrado digestivo bajo	6/28 (21,4%)
Pérdida de peso	5/28 (17,9%)
Anemia	2/28 (7,1%)
Oclusión intestinal	3/28 (10,1%)
Constipación intermitente	2/28 (7,14%)
Perforación intestinal	2/28 (7,14%)
Absceso	1/28 (3,6%)
Febrícula	1/28 (3,6%)
Fístula perianal	1/28 (3,6%)
Úlcera oral	1/28 (3,6%)
Úlcera rectal solitaria	1/28 (3,6%)
Más de una manifestación inicial en cada paciente	

Ginecología, cuando aún no se había efectuado el diagnóstico de EC. Durante su evolución, tres pacientes presentaron un cuadro de oclusión intestinal que ameritó resolución quirúrgica de emergencia.

Respecto al número de internamientos que han tenido los pacientes, relacionados con su EC, excluyendo los internamientos de un día para la aplicación parenteral del infliximab, la mayoría tuvo al menos un internamiento, usualmente en el momento cuando se realizaron los estudios que confirmaron el diagnóstico de EC. El promedio de hospitalizaciones fue de 2,2 por paciente, mientras que cinco pacientes nunca ameritaron internamiento. En un caso se registraron 16 internamientos debido a recaídas y procedimientos quirúrgicos.

Un 21% de los pacientes había ameritado transfusiones sanguíneas durante la evolución de su enfermedad. En promedio, cada paciente había sido sometido a 2 colonoscopías completas a lo largo de su evolución.

Veinticuatro de 28 pacientes (85%) se encuentran recibiendo como terapia de mantenimiento, derivados de ácido 5-aminoacálico, 18 (64%) immunomoduladores como AZA, 6-MP y MTX, 15 (53%) esteroides sistémicos, y en siete pacientes (25%) se requirió el empleo de infliximab. En dos pacientes el infliximab fue iniciado durante el primer mes luego de efectuado el diagnóstico, y uno de estos requirió tratamiento de mantenimiento con infliximab por un año. Por otra parte, otros dos pacientes reciben infliximab de mantenimiento,

Cuadro 2. Empleo de sulfasalazina o mesalazina respecto a la topografía de la enfermedad, en pacientes con enfermedad de Crohn. Servicio de Gastroenterología, Hospital R. Ángel Calderón Guardia, 2001-2009		
Topografía de las lesiones	Pacientes tratados con sulfasalazina (n)	Pacientes tratados con mesalazina (n)
Íleon terminal	1	2
Íleon terminal + colon	3	4
Pancolónico	7	-
Colon derecho	1	-
Colon izquierdo	2	-
Recto	4	-
Total	18	6

incluso durante varios años, debido a recaídas severas al suspender el medicamento. De los pacientes tratados con derivados de 5-ASA, 18 reciben sulfasalazina y seis reciben mesalazina. Seis pacientes (21%) reciben el derivado amino salicílico como monoterapia de mantenimiento.

En relación con los efectos adversos, 10/16 pacientes en tratamiento con prednisona presentaron síndrome de Cushing iatrogénico, y no hubo diferencias significativas respecto a las dosis administradas (2,5 - 30 mg por día). Otros efectos adversos observados en los pacientes fueron: osteoporosis (n=1), acné esteroide (n=3), reacción de hipersensibilidad a

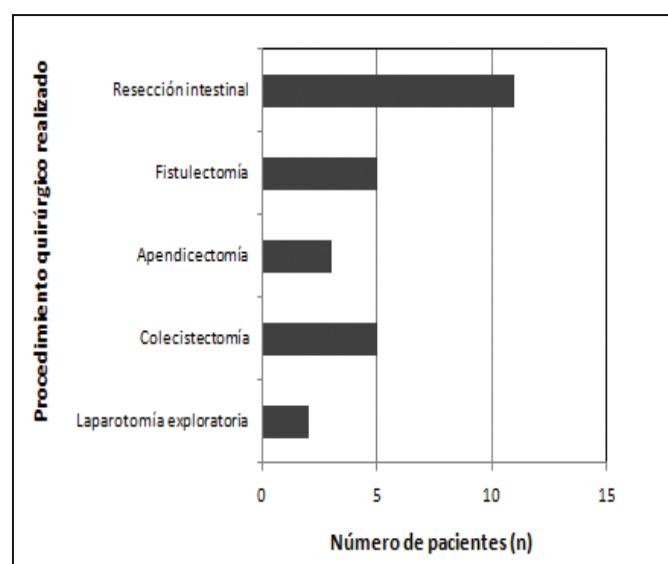
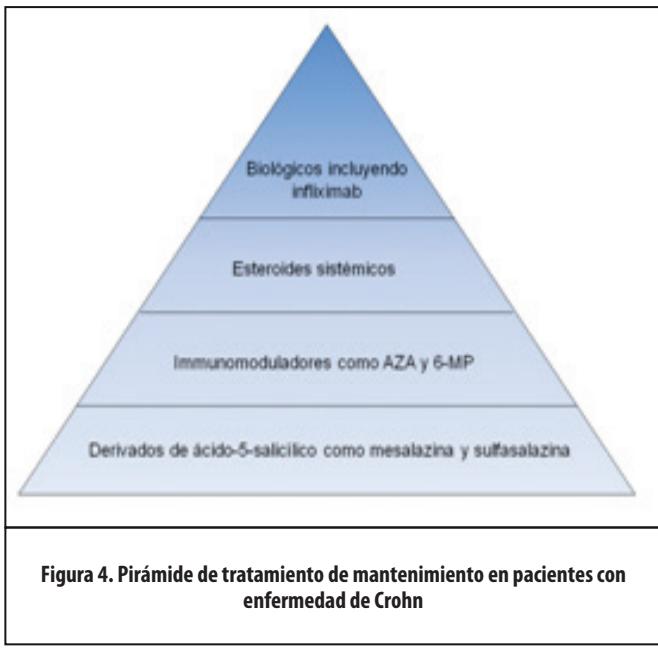


Figura 3. Manejo quirúrgico de los pacientes con enfermedad de Crohn. Servicio de Gastroenterología, Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia". 2001-2009. Totalidad de los procedimientos quirúrgicos relacionados con el tracto gastrointestinal y vías biliares en los 19 pacientes intervenidos a lo largo de su evolución (nota: algunos pacientes fueron intervenidos en varias ocasiones, por lo que el total de procedimientos realizados es mayor que el número total de pacientes).



las sulfas ($n=1$), candidiasis esofágica ($n=1$) y aplasia medular inducida por infliximab ($n=1$). En este último caso, a pesar de que se logró recuperar la actividad hematopoyética mediante el empleo de factor estimulante de colonias, nunca se logró la remisión y la paciente sucumbió ante complicaciones sépticas y actividad de la enfermedad.

Discusión

Los resultados del presente estudio son similares a los reportados en la bibliografía mundial, pues aunque puede aparecer a cualquier edad, en el 80% de los casos de EC el diagnóstico se efectúa antes de los 40 años, y el pico más importante de presentación ocurre en la adolescencia tardía y al inicio de la edad adulta.² Sin embargo, existe un segundo pico de incidencia a los 60 años, lo cual es reproducido en la población analizada, por lo que esta entidad nosológica debe manejarse como posibilidad diagnóstica aún en pacientes añosos.

En la bibliografía se reporta que la EC muestra una ligera preponderancia en el sexo femenino,⁷ pero, en el presente estudio, la frecuencia entre pacientes de sexo masculino fue mayor, aunque el tamaño de la muestra es pequeño.

El 29% de los pacientes presentó manifestaciones extraintestinales, y de estos, la mitad sufrió, concomitantemente, enfermedad fistulizante perianal, acorde con el mayor riesgo reportado de manifestaciones extraintestinales en pacientes con compromiso perianal.⁸ Asimismo, el sexo femenino mostró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de manifestaciones extraintestinales (6/11 en mujeres vs 2/15 en hombres, $p=.014$), acorde con las series publicadas.⁹ Además, se encontró una asociación entre el requerimiento de esteroides como terapia de mantenimiento y el desarrollo de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad, ya que seis de los ocho pacientes con afección extraintestinal se encontraban

con esteroides de mantenimiento. No se encontró afección hepática en ninguno de los pacientes, lo cual concuerda con la baja frecuencia reportada de estas manifestaciones.¹⁰ Respecto al desarrollo de osteoporosis, éste se ve favorecido por el uso de esteroides, resección parcial de intestino e hipocalcemia. En el estudio solo se constató un paciente con osteoporosis, sin embargo, no se ha indagado esta entidad en el resto de los pacientes, lo cual hace que haya un subregistro de tal efecto adverso.

El objetivo principal del tratamiento en los pacientes con enfermedad de Crohn es lograr la remisión clínica, manifestada por disminución en el número de deposiciones diarreicas, ausencia de rectorragia, cicatrización de fistulas, resolución de manifestaciones extraintestinales, y mejoría en los parámetros de laboratorio. Otros objetivos del tratamiento son: evitar las recaídas, mantener remisión con la menor dosis de esteroides posible, evitar complicaciones, cirugías e internamientos, mejorar la calidad de vida y evitar la mortalidad por la enfermedad o su tratamiento.¹¹ En la población analizada se logró mejoría significativa y remisión en la mayoría de los pacientes, existiendo solo un caso de enfermedad refractaria.

En el HCG se tiende a manejar los pacientes de acuerdo con una pirámide "step-up", modelo según el cual se inicia con terapia basada en aminosalicilatos, utilizando AZA y 6-MP en menos pacientes, y reservando el uso de infliximab para casos refractarios (Figura 4). Este abordaje continúa siendo válido a pesar de que se ha informado sobre la eficacia del abordaje "top-down".¹²⁻¹⁴

La sulfasalazina, la cual es una combinación de sulfapiridina con mesalazina, tiene mayor acción a nivel del intestino grueso distal, debido a que requiere de la acción lítica bacteriana para liberar su compuesto activo (5-ASA) y, por lo tanto, se recomienda su uso en pacientes con enfermedad limitada al colon izquierdo.¹⁵ En cambio, los preparados de mesalazina pura tienen actividad en áreas más proximales del intestino, por lo cual son de mayor utilidad en el tratamiento de la EC con afección de ileón terminal.¹⁶⁻¹⁷ De los pacientes estudiados, solo uno se encuentra medicado con sulfasalazina, a pesar de tener enfermedad del ileón terminal. El Cuadro 2 muestra el empleo de aminosalicilatos en los pacientes con respecto a la topografía de la EC que los afecta.

En el estudio se constató que la mayoría de los pacientes se mantienen con algún derivado aminosalicílico o immunomodulador como metotrexate, pero un número importante de pacientes requiere esteroides de mantenimiento y el uso de infliximab, tanto para inducir remisión como en terapia de mantenimiento, cuyos usos han sido constatados desde hace ya varios años.¹⁸ Asimismo, se reconoce el efecto "ahorrador de esteroides" del MTX, el cual es utilizado en un paciente de la población estudiada.¹⁵ Debido a las tasas menores de reintervención reportadas en pacientes operados por abdomen agudo, y el menor uso de esteroides e inmunosupresores durante su evolución posterior que sus contrapartes no operadas al momento del diagnóstico, la cirugía temprana puede representar un abordaje válido en el manejo inicial de los pacientes con enfermedad de Crohn, especialmente

en el subgrupo de los de enfermedad complicada o con afección ileal.¹⁹ Sin embargo, estas cirugías no son curativas, ya que la patología tiende a recurrir en el segmento intestinal no resecado.

Los datos de la población en estudio concuerdan con estas cifras, ya que la mitad de los pacientes requiere esteroides de mantenimiento, y un 68% ha sido intervenido quirúrgicamente en algún momento. De los procedimientos relacionados directamente con la EC, once fueron resección intestinal, cinco fueron fistulectomías y hubo dos laparotomías exploratorias. Más aún, tres pacientes presentaron cuadros de suboclusión intestinal, por lo cual fueron operados sin presentar posteriores complicaciones, continuando en tratamiento farmacológico.

Dentro del arsenal terapéutico con el que se cuenta se encuentran los agentes biológicos, como el anticuerpo monoclonal químérico contra el factor de necrosis tumoral infliximab (Remicade®; Centocor, Inc., Horsham, UK).²⁰⁻²² En el presente estudio, el infliximab ha sido empleado con éxito en seis pacientes, y fracasó como medida terapéutica en una, en la que nunca se logró la remisión, a pesar del empleo de todas las estrategias terapéuticas. Hubo un caso de sepsis con desenlace fatal posterior a la colocación de dos dosis de infliximab, efectos adversos bien documentados en la bibliografía.²³

Debido al restringido tamaño de la población analizada, son necesarios estudios multicéntricos para determinar si el aumento en el número de casos diagnosticados en este centro, es un reflejo del comportamiento de esta entidad en la población general.

Conflictos de interés: los tres autores declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con el presente trabajo.

Referencias

1. Baumgart D. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 123-33.
2. Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1315-1318.
3. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.* 2007; 117:514-521.
4. Kozuch P, Hanauer SP. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14:354-377.
5. Karlinger K, Gjörke T, Mak kö E, Mester A, Tarján Z. Epidemiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2000; 35:154-167.
6. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53; 1-16.
7. Karlinger K, Gjörke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. Epidemiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2000; 35:154-167.
8. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12:4819-31.
9. Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC, Lozano-León A, Lorenzo A, Peña S. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 19:73-8.
10. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Grueso MJ, Carroblas JM, Martínez-Potenciano JL. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006; 98:510-7.
11. Jones J, Panaccione R. Biologic therapy in Crohn's disease: state of the art. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:475-481.
12. Sohrabpour AA, Malekzadeh R, Keshavarzian A. Current therapeutic approaches in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des*. 2010; 16:3668-83.
13. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 140:1827-1837.
14. Fasci Spurio F, Aratari A, Margagnoni G, Doddato MT, Papi C. Early treatment in Crohn's disease: do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? *J Gastrointest Liver Dis*. 2012; 21:67-73.
15. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis: a long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1137-1146.
16. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowlers Y, Forbes A *et al*. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl I); i16-i35.
17. Baumgart DC. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14:354-377.
18. Pearson DC, May GR, Fick GH, *et al*: Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:132-142.
19. Latella G, Cocco A, Angelucci E, Viscido A, Bacci S, Necozione S, Caprilli R. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis*. 2009; 41:269-76.
20. D'Haens G, Daperno M. Advances in biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006; 8:506-12.
21. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. 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; 337:1029-1035.
22. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-1405.
23. Hoentjen F, van Bodegraven AA. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2067-2073.