



Guía diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal

Diagnostic and therapeutic guide for inflammatory bowel disease



¹Dra. Saskia Sharielle Franken Morales

Investigadora independiente, Cartago, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5496-9218>

²Dra. Ana María García Orrego

Emergencias Médicas del Continente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2255-8107>

Recibido
21/07/2021

Corregido
10/08/2021

Aceptado
20/08/2021

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba dos grandes patologías principalmente, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Ambas enfermedades se dan por procesos inflamatorios a nivel intestinal y debido a los cambios en estilos de vida, su prevalencia ha ido en aumento. Si bien es cierto que el tratamiento de la enfermedad inflamatoria no es curativo, tiene como objetivo principal controlar el brote y por medio de este mantener al paciente en remisión.

PALABRAS CLAVE: enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; diagnóstico; tratamiento.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease encompasses two major etiologies mainly, Crohn's disease and ulcerative colitis. Both diseases are caused by inflammatory bowel processes and due to changes in lifestyles, their prevalence has been increasing. Although it is true that the treatment of Inflammatory bowel disease is not curative, its main objective is to control the outbreak and through this keep the patient in remission.

KEYWORDS: inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; diagnostic; treatment.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16453](#). Correo: sharielle_franken@hotmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED16113](#). Correo: anamariag17@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba principalmente dos etiologías: colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). La EC se caracteriza por un compromiso inflamatorio discontinuo y transmural que puede afectar cualquier parte del tubo digestivo. La CU es un proceso inflamatorio que se manifiesta en la mucosa y submucosa del colon, con predominio de compromiso a nivel distal y con extensión variable. Su etiopatogenia es compleja y multifactorial, involucra factores genéticos, ambientales, alteración de la microbiota intestinal y de la respuesta inmune (1). El diagnóstico es multidisciplinario el cual debe incluir gastroenterólogos, psicólogos, nutriólogos, radiólogos, cirujanos y patólogos, correlacionándolo con una buena historia clínica, examen físico y datos de laboratorio (2).

A pesar de los avances en la investigación de la enfermedad, el tratamiento es prolongado o permanente, pudiendo presentar complicaciones y requerir manejo quirúrgico (3).

El objetivo de esta revisión es analizar la información más actualizada en relación con el manejo y tratamiento de la patología.

MÉTODO

Para la presente revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Up to date, PubMed, Scielo, Elsevier, y ScienceDirect. Se utilizaron 15 bibliografías publicadas entre los años 2018 al 2021 procedentes de países como Estados Unidos, México, Chile, España y Australia. Se utilizaron artículos tanto de revisión bibliográfica como de investigación en los idiomas inglés y español.

Se incluyeron investigaciones que contenían información pertinente en cuanto a epidemiología, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Se realizó un análisis de la información recolectada, con énfasis en los aspectos más novedosos de esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha descrito con el tiempo a través de estudios clásicos que la EII se presenta con mayor prevalencia e incidencia en países industrializados como lo son América del Norte y Europa, no siendo lo mismo en el caso del hemisferio sur con menor prevalencia e incidencia; sin embargo, a nivel mundial la CU es la más frecuente. Se ha observado una prevalencia más alta en hombres que en mujeres. La EII se manifiesta con dos picos de incidencia uno entre los 15-30 años y el segundo entre los 50-70 años (4).

Se ha observado una tendencia de diagnóstico más tardío en hombres que en mujeres en especial si nos referimos CU (3). A pesar de que el mayor número de incidencia reportado es a nivel del hemisferio Norte, también en los últimos años se han conocido datos epidemiológicos donde se observa que lugares como Asia y Medio Oriente han ido aumentando su incidencia; aunque no se conozcan muchos estudios a nivel de Latinoamérica parece también ir teniendo un alza en su incidencia.

Es importante recalcar lo valioso de la elaboración de los datos epidemiológicos locales en países latinoamericanos, teniendo en cuenta los cambios que se han ido dando en el último periodo como lo es la industrialización y el estilo de vida, ya que estos datos permiten realizar guías diagnósticas tempranas y tratamiento lo más pronto posible (3).

FISIOPATOLOGÍA

Actualmente tanto la EC como la CU se consideran enfermedades idiopáticas; dependiendo del tipo de EII varía su manifestación, se puede presentar inflamación a nivel de la mucosa del colon como es en el caso de CU o una inflamación a nivel transmural y afectar cualquier parte del tubo digestivo si no estamos refiriendo a la EC (1).

La evidencia actual ha logrado reconocer algunos factores que predisponen su manifestación como lo son factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

- **Factores Inmunológicos**

Se han identificado dos factores principales que ocasionan alteración en el sistema inmune de la mucosa intestinal: defectos en la barrera del epitelio y apoptosis aberrantes de los linfocitos T.

El inadecuado funcionamiento de los genes relacionados con la autofagia de las células epiteliales (ATG16L1 e IRGM) aumentan el riesgo de desarrollar EII principalmente en el caso de EC, ya que la autofagia es un proceso encargado de eliminar el contenido citoplasmático innecesario dando protección de microbios. Un déficit en la autofagia ha mostrado afectar las defensas contra patógenos de invasión como *Salmonella tiphimurium* (1).

Mientras tanto también se ha observado que el receptor nucleotide oligomerization domain 2 (NOD-2) el cual es un receptor relacionado con la respuesta inmune innata y que es expresado por células presentadoras de antígenos como lo son macrófagos, linfocitos, células de Paneth y células epiteliales; se ha descrito que las alteraciones en este receptor están relacionadas con EII ocasionando alteración

de la homeostasis intestinal y a su vez provoca hiporreactividad en algunas respuestas innatas y como consecuencia una hiperactividad en otras vías (1).

- **Factores Genéticos**

La evidencia ha demostrado una prevalencia aumentada en la base genética de individuos caucásicos. Las personas de una misma familia manifiestan una mayor prevalencia y agresividad de la enfermedad, sobre todo en los gemelos monocigóticos. También se ha demostrado más de 30 alelos (NOD2, IL23R, HLA-II, STAT3, JAK2, ATG16L1, IRGM, LRRK2, etc.) alterados en el genoma de la EII, relacionados con la función de reconocimiento microbiano por el sistema inmune innato y autofagia (5).

- **Factores ambientales**

La influencia que presentan los factores ambientales se puede entender mejor al observar el rápido incremento de EII en el mundo en vías de desarrollo.

La dieta es uno de los factores más importantes en el microambiente intestinal normal, las alteraciones en alimentos específicos pueden ocasionar defectos importantes; por ejemplos en un estudio de murinos, se eliminó la fibra de la dieta, esto provocó un cambio de especie en la microbiota, como consecuencia ocasionó disrupción de la barrera de la mucosa intestinal, activación inmune y daño tisular (5).

La microbiota intestinal normalmente está compuesta por cuatro familias de bacterias: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, y en menor medida *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, estas tienen como principal papel una función inmune de la mucosa y resistencia a la colonización contra *Clostridium difficile*; pero los cambios drásticos en la microbiota

predispone a desarrollar EII. Los cambios más importantes son una disminución de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, además de un aumento de la Gammaproteobacteria, como consecuencia el número total de especies, está disminuida en la EII activa (1).

Otro factor ambiental importante que se considera en la EII es el tabaquismo, a pesar de que el tabaco es protector en CU, este empeora en muchos aspectos a la EC. El humo inhalado aumenta la microbiota intestinal provocando un incremento de los phylum *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, así como *Clostridium* y *Prevotella*. Por otro lado, los phylum *Actinobacteria* y *Firmicutes*, así como Bifidobacterias y Lactococcus disminuyeron. También se ha observado que el tabaquismo afecta las vías de la inmunidad innata (1).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Cuando se habla tanto de CU como de EC ambas se encuentran clasificadas dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal, sin embargo, cada una presenta importantes diferencias en su presentación clínica y diagnóstico.

Colitis ulcerativa

La CU presenta su afectación de manera difusa en la mucosa del colon, desde el recto con una mayor o menor extensión a nivel proximal. De acuerdo con la extensión de la enfermedad se puede definir por medio de la siguiente clasificación de Montreal (6). Los signos clínicos que hacen pensar en realizar el diagnóstico de CU son diarrea, urgencia fecal, dolor abdominal, fiebre y manifestaciones extraintestinales como lo son colangitis esclerosante primaria (en 3% de los casos), eritema nodoso (5%), psoriasis y uveítis (15).

El diagnóstico se hace en base a sospecha clínica apoyada con hallazgos endoscópicos e histológicos típicos encontrados en la biopsia (7). En la endoscopia es característico observar una afectación continua que comienza en la unión anorrectal se extiende hasta proximal y se interrumpe de forma brusca. La mucosa se observa eritematosa, granulosa, sangrante al tacto y trama vascular visible. En la biopsia las lesiones encontradas son epitelio no diferenciado, bifurcación y distorsión glandular, existencia de criptitis por polimorfonucleares y la ausencia de granulomas (4).

Aparte de la clasificación de Montreal, también existe clasificación que describen la gravedad a nivel endoscópico como lo es la clasificación de Mayo, que consta de un ítem endoscópico, al que se le asignan 0-3 puntos (0 = normal, 1 = eritema, 2 = erosión, 3 = ulceración) y el UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) de 0-8. Los ítems del UCEIS son la presencia de ulceración, la visibilidad de la trama vascular y la presencia de sangre (4).

Una puntuación ≤ 2 : enfermedad inactiva, entre 2 y 4: baja, entre 5 y 6: moderada o una puntuación entre 7 y 9: enfermedad grave.

Se ha reportado que, a los 10 años de realizar el diagnóstico, el 50% de los pacientes se han mantenido en remisión clínica, el 40% en un periodo crónico intermedio (entre brotes alternando con fase de remisión) y el restante 10% en un curso crónico mantenido (6).

Enfermedad de Crohn

La EC afecta cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano, mediante inflamación transmural (comprometiendo todas las capas de la pared intestinal) y de manera segmentada.

Su afectación transmural explica las complicaciones de hasta un 30% a nivel perianal tales como fistulas internas, plastrones y abscesos anales y hasta un 50% presentan manifestaciones extraintestinales en el momento del diagnóstico, principalmente articulares, cutáneas u oculares. Los síntomas típicos de EC son el dolor abdominal de predominio en fosa iliaca derecha y la diarrea crónica; en niños se puede observar retraso de crecimiento (6). En el momento del diagnóstico también son frecuentes los síntomas sistémicos como el malestar general, la fiebre, la astenia, anorexia y pérdida de peso (5). El diagnóstico se basa en la combinación de criterios clínicos, bioquímica, endoscópicos y/o radiológicos.

Laboratorios

Se deben de valorar parámetros nutricionales como hipoalbuminemia y déficit de vitamina B12, de predominio en afectación ileal, además es frecuente encontrar anemia de tipo ferropénica. Además, bioquímica hepática para descartar asociaciones de colangitis esclerosante primaria. Actualmente se han empezado a utilizar marcadores de inflamación que han ayudado considerablemente en el diagnóstico y en la evolución del tratamiento como lo son lactoferrina y sobre todo calprotectina fecal, aunque ninguna de las dos se considera específica para EC. Las pruebas serológicas como anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* o anticuerpos contra la porina C, tampoco se consideran suficientemente precisos para el diagnóstico (8).

Endoscopia e histología

La técnica básica para el diagnóstico es la ileocolonoscopía con muestra de 2 biopsias

de íleon y recto. Las lesiones típicas son inflamación parcheada que afecta el íleon terminal y segmentos del colon, generalmente se preserva el recto. Se observan aftas pequeñas y úlceras lineales y serpiginosas con aspecto «en empedrado». En la biopsia es característico encontrar inflamación crónica, parcheada y transmural, con aumento de linfocitos y células plasmáticas (2).

Radiografía

A pesar de que no son un estudio diagnóstico, la ecografía, la resonancia magnética (RM), o la tomografía computarizada (TC) son complementarias y es importante apoyarse en las imágenes ya que permiten definir la localización, extensión y además la presencia de estenosis o fistulas (9).

La EC también cuenta con una clasificación de Montreal que agrupa a los pacientes según la edad al diagnóstico (A1 <17 años, A2 17-40 años, A3 > 40 años), localización (L1 íleon terminal, L2 colon, L3 íleon y colon, L4 tracto digestivo alto) y comportamiento (B1 inflamatorio, B2 estenosante y B3 penetrante) (6).

Hay que tener presente que la EII en general puede llegar a presentar manifestaciones extraintestinales, como lo son el eritema nodoso, aftas bucales, artritis periférica, pioderma gangrenoso y colangitis esclerosante.

Además de recordar que en ambas enfermedades existe un mayor riesgo de cáncer de colon, de acuerdo con los factores de riesgo como lo son la duración y extensión de la enfermedad, antecedentes familiares de cáncer de colon, coexistencia de colangitis esclerosante y la inflamación histológica (6).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con EII se debe de realizar de manera individualizada, el manejo va a depender de la localización de la enfermedad, la gravedad del proceso inflamatorio, el curso clínico, las manifestaciones extraintestinales, la respuesta al fármaco, entre otras. Los principales objetivos actualmente son: mantener la remisión clínica libre de glucocorticoides, prevenir la cirugía, conseguir la cicatrización de la mucosa y por supuesto mejorar la calidad de vida del paciente (10). A continuación, se nombrará los diferentes tratamientos utilizadas actualmente:

Tratamiento nutricional

La EII aumenta el catabolismo ocasionando un aumento en el gasto energético como consecuencia una elevada incidencia de malnutrición energética proteica, es por esto que el soporte nutricional es muy importante en el tratamiento de los pacientes, y aún más previo a la cirugía (11).

Detención del tabaco

En el caso de pacientes con EC, es de suma importancia el cese del tabaquismo en el manejo terapéutico, se debe de ayudar al paciente con programas específicos de deshabitación (1).

Antibióticos

Se prescriben en el caso de que hubiese complicaciones como sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad perianal. En un estudio reciente se ha demostrado que la rifaximina a dosis de 800mg/día podría inducir la remisión, sin embargo, este estudio no fue concluyente por lo que no se recomienda de forma generalizada (12).

5-aminosalicilatos

Actualmente no se recomiendan de forma general, ya que en los últimos estudios no han demostrado utilidad en el tratamiento en comparación con el placebo. Aunque si se ha demostrado un leve beneficio a nivel del colon como tratamiento de mantenimiento, donde se podría indicar de forma oral; la mesalazina es un tipo de 5-aminosalicilato que se suele prescribir (5).

Glucocorticoides

Es el tratamiento de elección cuando la EII se encuentra activa, en caso de que su localización sea ileocecal la budesonida vía oral (la cual tiene una acción local y baja disponibilidad, solo el 10% pasa a la circulación sistémica) es la ideal. Cuando la budesonida no es eficaz o la enfermedad se encuentra en otra localización se recomienda prednisona. En el momento de que no se encuentre una adecuada respuesta o es un brote grave se debe tomar la decisión de hospitalizar al paciente e iniciar corticoides intravenosos. Hay que tener en cuenta que este tratamiento solo se prescribe en etapa aguda, no se usa para mantener en remisión al paciente, además en el momento de hacer el descenso de la dosis debe de ser gradual entre 8 y 12 semanas, con el objetivo de evitar una recaída (13). Cuando la duración del tratamiento es mayor a las 6 semanas, se debe asociar suplementos orales de calcio, vitamina D y potasio (5).

Inmunomoduladores

La principal función en la que se emplean los inmunomoduladores es como tratamiento de mantenimiento, ya que presentan un efecto de acción muy lento. Se ha reportado que previenen las recaídas en alrededor de la mitad de los pacientes (13).

La azatioprina vía oral es la ideal cuando se ha logrado la remisión de un primer brote con corticoides sistémicos, en caso de intolerancia se prescribe mercaptopurina (excepto en pacientes con citopenia o pancreatitis). Se debe tener en cuenta que las tiopurinas en menos de 35 años y adultos mayores se han asociado a un aumento de riesgo de linfoma, cáncer de piel no melanoma y displasia cervical (13).

El metotrexato también ha demostrado su eficacia como tratamiento de mantenimiento en el 50% de los casos, pero su uso prolongado se ve limitado por los efectos secundarios, se utiliza en paciente intolerantes o refractarios a las tiopurinas (5).

Anti – factor de necrosis tumoral

Los fármacos anti - factor de necrosis tumoral (TNF) son de elección como tratamiento de mantenimiento en los casos que han necesitado su uso para lograr la remisión o como tratamiento de segunda línea en caso de corticodependencia (8). El infliximab, adalimumab y el certolizumab, han demostrado similares perfiles de eficacia y efectos secundarios, por lo que la elección depende de la disponibilidad en el centro hospitalario, la experiencia del médico y los costes económicos (14).

Cuando se presentan casos de brotes graves en pacientes que se encuentran bajo tratamientos de inmunomoduladores está indicado agregarle un fármaco anti-TNF; un tipo de combinación es infliximab y azatioprina, los cuales a demostrado mejores tasas de remisión libres de esteroides además de curación de la mucosa en comparación con la monoterapia. Existen numerosos análisis que han demostrado que si se inicia manejo con anti-

TNF en los primeros 2 a 5 años de evolución se obtendrá una mayor eficacia (5).

Una de las principales desventajas de este tipo de fármacos es que pueden ocasionar aumento de infecciones oportunistas; es por ello que es de suma importancia que antes de iniciar el manejo con anti-TNF se debe verificar una inmunización adecuada del paciente, teniendo al día las vacunas, añadiendo la vacuna contra el neumococo, descartando tuberculosis latente, asegurar una adecuada higiene bucodental, además de descartar tumores (13).

Tratamiento quirúrgico

El manejo quirúrgico depende de las complicaciones que se presenten en la EII.

En CU solo el 10- 20% van a requerir una intervención quirúrgica urgente en presencia de una colitis fulminante que no responde al tratamiento médico y que ocasiona una amenaza al pronóstico vital; también existen intervenciones programadas como es en el caso de displasia de colon o cáncer colorrectal (10).

Sin embargo, el panorama es totalmente diferente si nos referimos a la EC, la cual va a requerir múltiples cirugías a lo largo del transcurso de la enfermedad, por lo que debe realizarse por medio de un equipo multidisciplinario y tratar de que sea lo más conservadora posible. Las principales indicaciones son fracaso o intolerancia al tratamiento médico, complicaciones (obstrucciones, perforaciones, hemorragia masiva, entre otras), enfermedad perianal compleja y prevención o tratamiento de cáncer colorrectal (5).

Es importante tener en cuenta que la prevención de la recurrencia posquirúrgica se debe de hacer de forma individualizada; en pacientes con enfermedad ileocólica,

patrón fistulizante o con más de una resección previa y en fumadores activos es aconsejable el tratamiento con inmunomoduladores o anti-TNF a las 2-3 semanas de la cirugía. Se encuentra indicado la revisión endoscópica entre 3 y 6 meses posterior a la cirugía (13).

CONCLUSIONES

Se ha visto un incremento en el diagnóstico de la EII en los últimos años, esto podría explicarse gracias a un mayor conocimiento médico de la enfermedad y/o por que la población consulte de manera precoz, ocasionando su incremento real en la incidencia.

El adecuado diagnóstico por medio de la evaluación histológica es de suma importancia ya que permite diferenciar CU de EC y descartar otro tipo de diagnósticos. Se debe de tener siempre presente realizar un enfoque multidisciplinario de especialistas que incluya gastroenterólogos, nutriólogos, radiólogos, cirujanos y patólogos, junto con una combinación de la historia clínica, examen físico, datos de laboratorio y hallazgos típicos endoscópicos. Es fundamental que nosotros como médicos consideremos la EII como una enfermedad progresiva y entender la importancia de un diagnóstico precoz con una adecuada intervención en estadios tempranos; incentivando la colaboración entre el paciente y el equipo multidisciplinario, de esta manera se podrá obtener buenos resultados en la adherencia a los controles y al tratamiento. La motivación de comenzar y conservar el manejo farmacológico, más allá del riesgo de una complicación, ayudará no sólo con el objetivo de una remisión clínica sostenida, sino también prevenir la discapacidad y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Silva, F, Gatica, T. and Pavez, C, 2019. Etiología y Fisiopatología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista Médica Clínica de Las Condes*, 30(4), pp.262-272. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.004>
2. Carrasco-Avinoa, D, 2019. Histología en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30(4), pp.283-298. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.005>
3. Figueroa, D, 2019. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30(4), pp.257-261. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.06.003>
4. Meyer, A. and Treton, X., 2018. Colitis ulcerosa. *EMC - Tratado de Medicina*, 22(1), pp.1-8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410\(17\)87870-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(17)87870-3)
5. Ballester Ferré, M, Boscá-Watts, M. and Mínguez Pérez, M., 2018. Enfermedad de Crohn. *Medicina Clínica*, 151(1), pp.26-33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.036>
6. Riestra, S, Castaño-García, A., de Francisco, R. and Pérez-Martínez, I, 2019. Enfermedad inflamatoria intestinal: aspectos prácticos para el médico de familia. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 24(4), pp.195-204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2018.06.010>
7. Yamamoto-Furusho, J., Gutiérrez-Grobe, Y. and López-Gómez, 2018. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Revista de Gastroenterología de México*, 83(3), pp.144-167. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.08.006>
8. Panés, J. and P. Gisbert, J, 2019. Eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterología y Hepatología*, 42(6), pp.403-412. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.03.002>
9. Muñoz, F., Ripollés, T, Mañosa Ciria, M. and Barreiro-de Acosta, M., 2021. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el empleo de la ecografía abdominal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(2), pp.158-

174. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.05.009>
10. De-León-Rendón, J, López-Pérez, R., Gracida-Mancilla, N., Jiménez-Bobadilla, B. and Alarcón-Bernés, L, 2021. La escala control nutricional (CONUT): una herramienta prometedora para el cribado nutricional y como predictor de severidad en la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Revista de Gastroenterología de México*, 86(2), pp.110-117. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.05.012>
 11. Sicilia, B, García-López, S, González-Lama, Y, Zabana, Y. and Hinojosa, J, 2020. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterología y Hepatología*, 43(1), pp.1-57. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.07.001>
 12. Iborra, M., Fernández-de la Varga, M. and Beltrán, B., 2020. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las formas agudas graves de colitis ulcerosa. *Enfermedades del aparato digestivo (XI) Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo* páginas, 13(11), pp.635-641. available from:
<https://doi.org/10.1016/j.med.2020.06.015>
 13. Marteau, P, Camus-Duboc, M. and Seksik, P., 2019. Enfermedad de Crohn. *MC - Tratado de Medicina*, 23(3), pp.1-9. Available from:
[https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(19\)42601](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(19)42601)
 14. Zaltman, C, Amarante, H., Machado Brenner, M., Magalhaes Costa, M., Flores, C., Franco Leal, R., Santana, G. and Zeroncio, M., 2019. Crohn 's disease - treatment with biological medication. *Rev. Assoc. Med. Bras.*65(4). Available from:
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.4.554>
 15. Veauthier, B. and Hornecker, J., 2018. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 98(11), pp.661-669. Available from:
[10.1016/j.disamonth.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001)