

Enfermedad de Crohn estenosante: ¿Cuándo indicar tratamiento médico, endoscópico o quirúrgico?

Structuring Crohn's Disease: When to recommend medical, endoscopic, or surgical treatment

Isabel Lagos Villaseca¹, Paulina Núñez Figueroa^{2,3}, Paolo Catalán Vera⁴, Rodrigo Quera Pino²

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile.

³Servicio de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁴Servicio de Imagenología, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile.

Abstract

Stenosing Crohn's Disease (SCD) occurs in 20% of patients at diagnosis, however, unto 50% of them will develop strictures over their lifetime. Underlying causes of fibrosis progression include both inadequate inflammatory control and inflammation independent mechanisms. The impact of the stenosing phenotype is significant, as it represents the most frequent indication for surgery, affecting quality of life and work productivity. Current medical therapies have limited efficacy in patients with established fibrosis, making it crucial to understand and prevent its development. This review addresses the current understanding of SCD's pathogenesis and diagnosis, as well as develops strategies for selecting appropriate therapeutic approaches in different scenarios. Given the complexity of these cases, it is essential to have the support of a multidisciplinary approach to provide better individualized outcomes for each patient.

Key words: Crohn's disease, structuring, treatment, endoscopy, surgery.

Resumen

La Enfermedad de Crohn estenosante (ECE) se presenta en un 20% de los pacientes al diagnóstico, sin embargo, hasta un 50% de ellos la desarrollará a lo largo de su vida. Las causas subyacentes a la progresión de la fibrosis incluyen tanto un control inflamatorio inadecuado, como mecanismos independientes de inflamación. El impacto del fenotipo estenosante es significativo, ya que representa la indicación más frecuente de cirugía, con un efecto en la calidad de vida y ausentismo laboral. Las terapias médicas actuales tienen una eficacia limitada en los pacientes con fibrosis establecida, lo que hace crucial comprender y prevenir su desarrollo. Esta revisión aborda la comprensión actual de la patogénesis y diagnóstico de la ECE, además de desarrollar estrategias para seleccionar enfoques terapéuticos apropiados en diversos escenarios. Dada la complejidad de estos casos, es esencial contar con el respaldo de un enfoque multidisciplinario para proporcionar mejores resultados a cada paciente de manera individualizada.

Palabras claves: Enfermedad de Crohn, estenosis, tratamiento, endoscopia, cirugía.

Conflictos de intereses: Los autores no refieren conflictos de intereses.

Recibido:

Copyright © 2024 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2024003-04>

Correspondencia a:
Rodrigo Quera Pino
rquera@clinicaandes.cl

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
licencia internacional
Creative Commons



Introducción

La Enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad crónica inmunomediada heterogénea que se puede expresar en fenotipos inflamatorio, estenosante y penetrante^{1,2}. Al diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan un compromiso inflamatorio puro, mientras que el fenotipo estenosante corresponde aproximadamente al 20%³. Sin embargo, el 10% de los pacientes sin compromiso estenótico al debut desarrollará estenosis sintomática a los 5 años, y hasta el 50% la presentará durante el curso de su vida^{3,4}. La localización más frecuente es a nivel del íleon terminal, pudiendo ocurrir en cualquier segmento de forma aislada o multifocal⁵. La etiología subyacente a la progresión de la enfermedad podría deberse tanto a inadecuado control inflamatorio, como a mecanismos independientes de la inflamación⁶.

El fenotipo estenosante constituye la indicación quirúrgica más frecuente, lo cual conlleva mayor carga económica para el sistema de salud, además de asociarse a ausentismo laboral y una disminución de la calidad de vida de estos pacientes^{7,8}. Asimismo, la estenosis puede preceder o acompañar al fenotipo penetrante^{9,10}. En la actualidad, la terapia médica no ha logrado revertir la presencia de la fibrosis ya establecida, y las tasas de progresión han experimentado únicamente una ligera disminución debido a la terapia biológica⁶. En este escenario, resulta de vital importancia comprender y prevenir su desarrollo y evolución.

En esta revisión narrativa se describe una comprensión actual de la patogénesis y diagnóstico de la EC estenosante, y se discute cómo podríamos seleccionar adecuadamente la estrategia terapéutica en distintos escenarios.

Material y Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en agosto 2023. La búsqueda se llevó a cabo en Pubmed y Chorchrane Library, utilizando los términos “Crohn Disease”, “Stenosis”, “Treatment”, “Biologic Therapy”, “Endoscopy”, “Surgery” y “Strictureplasty”. Dos autores seleccionaron artículos disponibles en inglés y español, publicados a partir del año 2000 hasta agosto 2023. Se descartaron aquellas publicaciones con escaso rigor científico y documentos duplicados.

Patogenia

La etiopatogenia de la EC es compleja y multifactorial, dada por la interacción de diferentes factores como la alteración de la respuesta inmune del huésped, función de barrera intestinal, susceptibilidad genética y la microbiota intestinal. No obstante, los mecanismos responsables del compromiso fibroestenósante aún se encuentran poco definidos¹¹ (Figura 1).

La EC se distingue por inflamación transmural crónica que se manifiesta de forma parcheada. En este contexto de activación sostenida de mediadores inflamatorios y pro fibróticos,

los mecanismos fisiológicos de reparación y remodelación tisular se ven alterados, lo que resulta en formación de fibrosis intestinal que provoca pérdida de la arquitectura y función del segmento afectado¹². En la fibroestenosis, se observa depósito excesivo de matriz extracelular, con depósito de bandas colágenas, y aumento del grosor tanto de la muscular de la mucosa como muscular propia^{12,13}.

Un factor clave en la fibrogénesis en la EC son los miofibroblastos. En la EC se genera una activación persistente de miofibroblastos, impulsada por múltiples mediadores, como el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- β 1), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y tejido conectivo (CTGF), y citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas 13 y 17, y endotelinas entre otros^{14,15}. En la misma línea, las células musculares activadas desencadenan la formación de grasa infiltrante (“creeping fat”), lo que podría promover la fibrosis e hipertrofia muscular¹⁶.

Se han identificado mecanismos de fibrogénesis independientes de inflamación. Un estudio realizado en biopsias quirúrgicas de pacientes con EC estenosante reveló un mecanismo de producción de fibrosis intestinal relacionado a transición endotelial mesenquimal, que se asociaba a disminución de la regulación de e-cadherina involucrada en la mantención de la integridad de barrera¹¹. Asimismo, se ha implicado a la microbiota intestinal en la fibrogénesis en modelos animales⁴, en base a la observación de estimulación de producción de matriz extracelular mediada por el componente bacteriano flagelina¹⁷.

Definición y diagnóstico

De acuerdo a las guías ECCO, el criterio más fiable para definir estenosis es una estrechez localizada y persistente, con efectos funcionales que son reflejados por la presencia de dilatación pre-estenótica¹⁸. El grupo CONSTRICT, un consenso para definir estenosis de intestino delgado, las clasificó en *naïve* y anastomótica (Tabla 1). Para el diagnóstico clínico, se debe contar con 2 de 3 criterios, mientras que para motivos de investigación se requiere la presencia de los 3 criterios^{19,20}. En relación al diagnóstico de estenosis colorrectal, en la actualidad no existe consenso para definirla¹⁹.

Es relevante diferenciar el grado de compromiso inflamatorio y fibrótico de la estenosis, ya que definirá la estrategia terapéutica. A la fecha, continúa siendo un desafío realizar esta distinción mediante imágenes^{10,21}. Es probable que estos elementos ocurran de forma simultánea, generando un espectro que va desde la inflamación a la fibrosis⁶. La presencia de compromiso estenosante puede ser detectada mediante colonoscopia o evaluaciones imagenológicas como la enterografía o ecotomografía abdominal (Figura 2). La búsqueda de esta complicación debe llevarse a cabo tanto en el momento inicial del diagnóstico, como cuando exista sospecha de síntomas de estenosis durante la monitorización. La elección del método dependerá del contexto clínico, disponibilidad de la técnica, y experiencia del operador.

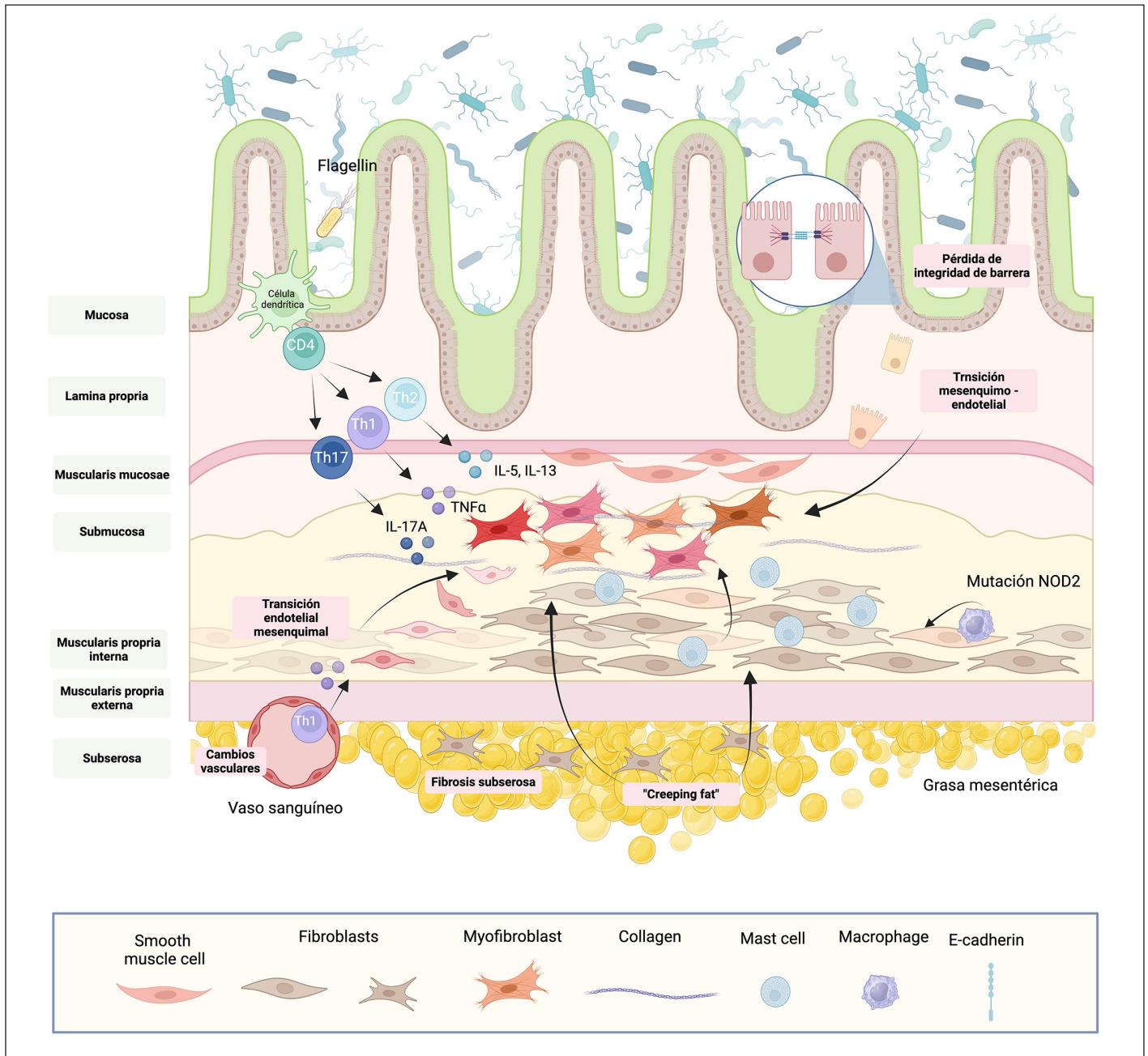


Figura 1. Mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad de Crohn estenosante. Expansión de las capas de músculo liso, aumento de la deposición de colágeno y transición de células endoteliales y mesenquimales a miofibroblastos. Las células cebadas se activan y facilitan la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos. Las mutaciones en NOD2 llevan a una homeostasis alterada en fibroblastos y macrófagos activados. Estimulación de la producción de matriz extracelular mediada por el componente bacteriano flagelina. La regulación reducida de E-cadherina causa pérdida de la función de barrera. La grasa arrastrada induce la proliferación de fibroblastos y células musculares intestinales. Figura creada en Biorender.

Tabla 1. Definición de estenosis de intestino delgado

Primaria	Secundaria
1) Estrechez luminal localizada: Disminución del diámetro del lumen > 50%	
2) Engrosamiento de la pared intestinal	
Aumento del grosor de la pared > 25% en el segmento con máximo engrosamiento	Grosor máximo de la pared > 3 mm
3) Dilatación pre-estenótica: Diámetro del intestino proximal > 3 cm	

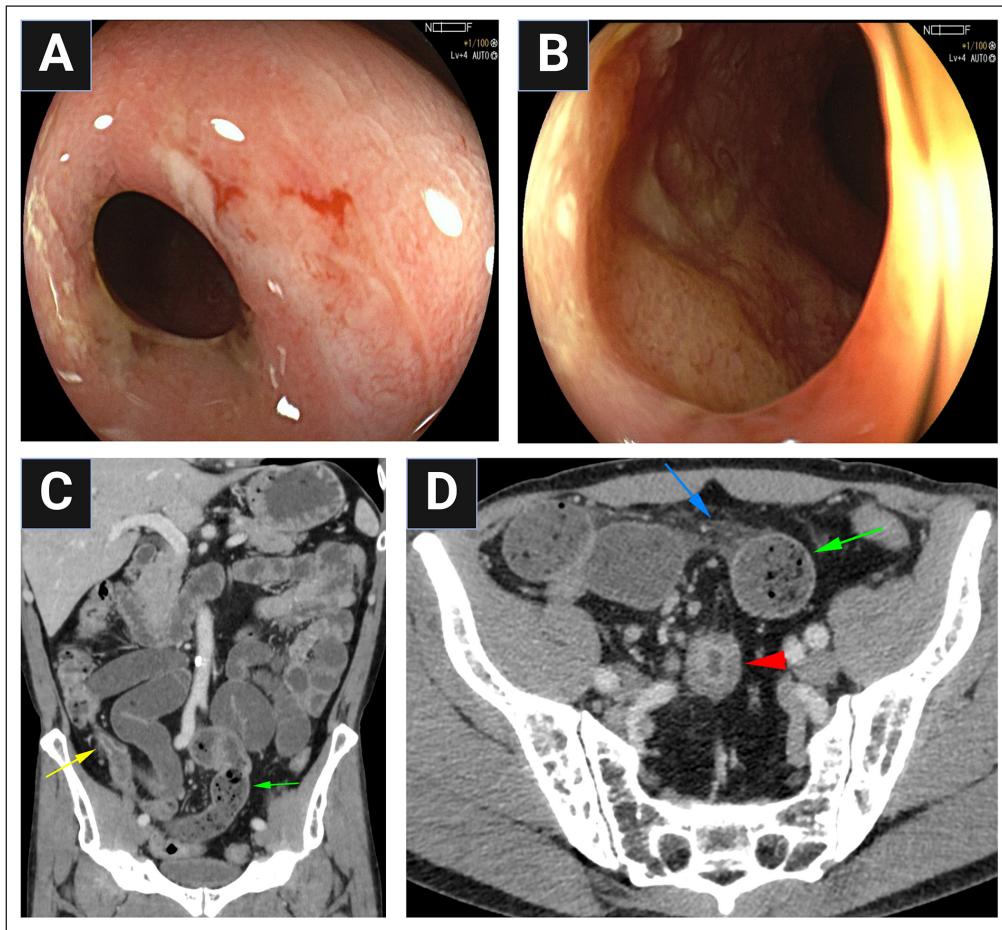


Figura 2. Estenosis por endoscopia e imágenes. **A y B.** Estenosis primaria evaluada por colonoscopia en un paciente con enfermedad de Crohn. **C.** Estenosis evaluada mediante enterografía por resonancia magnética abdominal y pélvica en un paciente con enfermedad de Crohn. Tomografía computarizada enterografía (**C**) Reconstrucción coronal MPR, adquisición en fase venosa portal (**D**) adquisición axial en fase venosa. Flecha amarilla: engrosamiento parietal estenosante del íleon terminal, hiperrealce de la mucosa y estriación del tejido adiposo adyacente. Flecha verde: dilatación patológica de íleon hacia proximal (pre-estenótico) de hasta 3,5 cm de diámetro, con contenido pseudofecaloideo. Flecha azul: acentuada ingurgitación de las vasa recta y líquido libre entre asas. Flecha roja: engrosamiento transmural de íleon distal con signo de la "diana".

Manejo

Enfrentamiento inicial

La evaluación de la enfermedad fibrostenosante requiere un enfrentamiento integral, tomando en consideración elementos clínicos, endoscópicos e imagenológicos²⁰. En cuanto a sus manifestaciones clínicas, la estenosis puede estar presente en ausencia de síntomas, o bien manifestarse con síntomas que sugieran obstrucción intestinal parcial o completa²¹. Cuando la obstrucción intestinal es completa, los pacientes pueden experimentar dolor abdominal acompañado de distensión abdominal y episodios de vómitos biliosos o fecaloideos²². Por otro lado, la obstrucción parcial se puede presentar con síntomas insidiosos, como malestar abdominal de baja intensidad, dolor postprandial de carácter cólico, asociado a borborigmos y distensión abdominal²³.

El primer elemento a considerar es la gravedad del escenario clínico. Ante la presencia de obstrucción intestinal, se debe realizar manejo intrahospitalario, abarcando reposo intestinal, manejo hidroelectrolítico, y descompresión con sonda nasointestinal²⁴. Si se estima la presencia de estenosis

con componente inflamatorio, se puede realizar una prueba terapéutica con corticoesteroides intravenosos²⁵. La falta de respuesta a las 48 a 72 horas obliga a considerar terapia biológica, opciones endoscópicas, o quirúrgicas²⁶.

En presencia de síntomas de estenosis o el hallazgo de esta condición durante el seguimiento, es necesario estudiar con parámetros inflamatorios y biomarcadores para definir la presencia de actividad inflamatoria (VHS, PCR, calprotectina fecal). Además, se debe complementar con imágenes para evaluar el grado de fibrosis asociada. En situaciones en las que se sospecha que la estenosis tiene un componente inflamatorio preponderante, es recomendable evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico. Al contrario, si predomina la fibrostenosis, se debe determinar la localización, longitud, si el compromiso es único o múltiple, grado de angulación, y asociación a complicaciones (fistulas, abscesos, neoplasia)^{6,26}. Es fundamental complementar el estudio con colonoscopia acompañada de biopsias para descartar la presencia de neoplasia, particularmente en la estenosis colónica²⁰. La elección de tratamiento debe ser llevada a cabo por un equipo multidisciplinario, teniendo en cuenta la opinión del paciente en la toma de decisiones.

Tratamiento farmacológico

Comprendiendo la patogenia de la estenosis en la EC, es claro que la terapia médica ideal debiese abordar tanto mecanismos antifibróticos como el componente inflamatorio²⁷. Actualmente, no se cuenta con terapias antifibróticas aprobadas para las EII, y la terapia médica sigue siendo limitada a los pacientes con estenosis de predominio inflamatorio. Con frecuencia, la intervención farmacológica resulta insuficiente, lo que hace necesario recurrir a opciones de manejo endoscópico o quirúrgico. Las principales opciones disponibles son los corticosteroides sistémicos, inmunomoduladores, y la terapia antagonista del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Hasta la fecha, no existen estudios suficientes que permitan sugerir el uso de terapias biológicas con otros mecanismos de acción o nuevas moléculas pequeñas en pacientes con EC estenosante.

Los corticosteroides sistémicos pueden ser utilizados transitoriamente, en el contexto de síntomas de obstrucción intestinal. No se recomienda su uso prolongado, dada su asociación con eventos adversos graves²⁶.

En cuanto a los inmunomoduladores, un estudio randomizado controlado comparó el uso de azatioprina con mesalazina, observando una reducción de las tasas de intervención quirúrgica en 31% en el grupo de azatioprina en un periodo de 3 años²⁸. Mesalazina no es una terapia recomendada para EC de intestino delgado²⁹, por lo que probablemente en este estudio sin ciego, actuó como placebo. Sin embargo, la eficacia de los inmunomoduladores en la EC estenosante no ha sido validada por otros investigadores, por lo que en la actualidad no existe evidencia suficiente para respaldar su uso²⁶.

En cuanto a la utilización de la terapia anti-TNF, existe evidencia limitada con respecto a sus resultados en la EC estenosante, predominando estudios retrospectivos con bajo número de pacientes. En los últimos años se ha obtenido información de mayor calidad proveniente de los estudios CREOLE y STRIDENT. CREOLE, un estudio multicéntrico prospectivo, analizó la eficacia de adalimumab en pacientes con EC y estenosis sintomática de intestino delgado. La eficacia fue de 64% a las 24 semanas, y 29% a los 4 años de seguimiento, con 51 de 97 pacientes libres de cirugía en este periodo. Los factores que predijeron mejores resultados fueron el uso de terapia combinada con inmunosupresor, inicio reciente de síntomas obstructivos, longitud de la estenosis menor a 12 cm, dilatación pre estenótica intermedia (18 a 29 mm), realce marcado en fase tardía en la resonancia magnética, y ausencia de enfermedad fistulizante³⁰. El estudio STRIDENT evaluó el resultado de la estenosis de post anastomótica en pacientes con inflamación activa con terapia intensiva con adalimumab asociada a inmunomodulador versus dosis estándar en monoterapia³¹. El grupo de terapia intensificada y combinada presentó mejores resultados clínicos e imagenológicos a los 12 meses. En la era de la terapia biológica guiada por objetivos, el control precoz con terapia intensificada y combinada, pareciera ser la mejor estrategia farmacológica disponible en la actualidad.

A medida que avanzamos en nuestro entendimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la fibrosis intestinal, se han identificado potenciales objetivos terapéuticos antifibróticos³². Si bien actualmente no contamos con una terapia capaz de tratar o revertir la fibrosis en la EC, se han realizado estudios preclínicos que ofrecen resultados alentadores³³. Sin embargo, dada la frecuente coexistencia de compromiso inflamatorio y fibrociatrical, es probable que se requieran estrategias farmacológicas combinadas para obtener mejores resultados³⁴.

Tratamiento endoscópico

La dilatación endoscópica con balón (DEB) es la primera opción cuando existe una estenosis accesible por vía endoscópica, con una longitud menor a 5 cm, en disposición recta, excluyendo complicaciones asociadas^{33,36}. Aunque en teoría todas las estenosis que son accesibles endoscópicamente podrían ser candidatas a dilatación, se ha observado que las estenosis duodenales tienden a requerir cirugía más rápidamente en comparación a estenosis de yeyuno, íleon o colon³⁷. La eficacia clínica inmediata puede llegar a un 80,8%. Las localizaciones que no son asequibles mediante endoscopia tradicional, pueden ser accedidas mediante enteroscopia con balón, con una eficacia clínica de 71,4%³⁸. Los factores más relevantes para predecir la respuesta son la longitud de estenosis hasta 4 cm, y un calibre mínimo de dilatación de 12 mm y máximo de 18 mm^{37,39}. A pesar de que históricamente la DEB se ha aplicado principalmente en estenosis menores de 4 o 5 cm, los resultados del estudio ProtDilat demostraron una eficacia de 64% en estenosis mayores de hasta 10 cm. Esto sugiere que el tamaño de la estenosis no debe ser el único factor determinante para descartar tratamiento endoscópico⁴⁰. El riesgo de complicaciones mayores es bajo (2,8 a 4%), las que incluyen perforación, sangrado, y formación de abscesos. El uso de corticosteroides sistémicos se ha vinculado a mayor riesgo de perforación, mientras que la presencia de fibrosis se considera un factor protector⁴¹. Una limitación radica en que un gran número de pacientes requieren dilataciones repetidas (73,5%), y el 42,9% se somete a cirugía a los 24 meses de seguimiento³⁷.

Dados los resultados subóptimos a largo plazo, se han propuesto técnicas endoscópicas complementarias⁴². La utilización de inyecciones intralesionales de corticosteroides o anti-TNF durante la DEB ha sido evaluada en un número limitado de pacientes, con resultados inconsistentes, por lo que en la actualidad no se recomienda esta práctica¹⁵. La utilización de prótesis metálicas autoexpansibles en la EC estenosante no está firmemente establecida. Si bien el estudio ProtDilat demostró un perfil de seguridad similar a DEB, los pacientes experimentan menor tiempo libre de síntomas en comparación con los sometidos a dilatación, además de enfrentar un mayor costo asociado⁴⁰. Considerando lo anterior, las prótesis metálicas no deben ser consideradas como una estrategia de primera elección, reservándose para estenosis de mayor longitud en que se desea retrasar o evitar la cirugía⁴³.

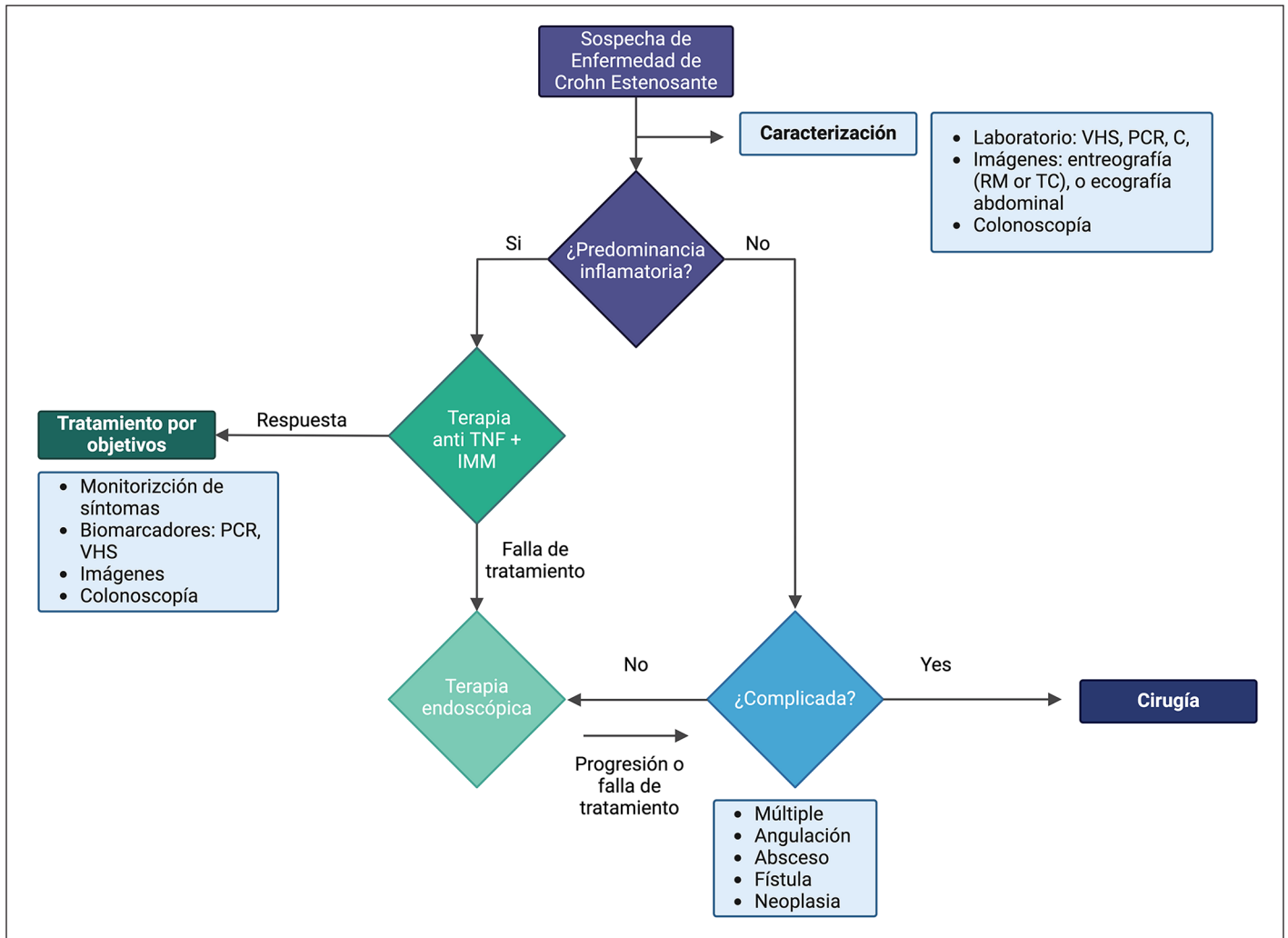


Figura 3. Algoritmo sugerido para el manejo de la Enfermedad de Crohn estenosante. VHS: Velocidad de Sedimentación Globular, PCR: Proteína C Reactiva, RM: Resonancia Magnética, TC: Tomografía Computarizada, FC: Calprotectina Fecal, TNF: Factor de Necrosis Tumoral, IMM: Inmunomodulador.

	Endoscopia		Cirugía	
	Dilatación con balón	Estricturotomía o estricturoplastía	Resección convencional	Estricturoplastía
Eficacia	++	+++	+++	+++
Hemorragia	2-3	6-10	20-40	20-40
Perforación	1-5	1		

Adaptado de Update of endoscopic management of Crohn's disease strictures Akshay Pokala.

La estricturotomía endoscópica consiste en realizar una incisión con bisturí en la zona de estenosis. Es una opción en estenosis cortas (< 4 cm) con respuesta pobre o parcial a la dilatación⁴⁴, y podría posicionarse antes que la endoscopia con balón en estenosis fibrociatriciales, localización anorrectal, y anastomótica⁴⁵. La necesidad de cirugía sub-

secuente parece ser menor que con DEB (15,3%), se asocia a bajo riesgo de perforación (0,4%), pero conlleva mayor riesgo de sangrado (3,9 a 4,7%)^{46,47}. Actualmente se reserva para pacientes seleccionados en centros de referencia debido a la necesidad de endoscopistas experimentados y su alto costo^{48,49}.

Tratamiento quirúrgico

A pesar de las opciones terapéuticas mencionadas anteriormente, aproximadamente un 40 a 50% de los pacientes con compromiso estenosante requerirán cirugía, y la mitad de ellos experimentará recurrencia⁵⁰. La intervención quirúrgica se reserva para pacientes con estenosis largas (mayores a 4 cm), estenosis fibrociatriciales que no responden al tratamiento farmacológico o endoscópico, y estenosis asintomáticas con sospecha o riesgo de neoplasia⁴⁴.

Resección convencional: la principal limitación asociada es la alta tasa de recurrencia, con tasas de re operación de hasta 55% a los 10 años, lo que conlleva un riesgo de síndrome de intestino corto^{50,51}. En casos de enfermedad complicada (abscesos, flegmón, fistula, perforación, o neoplasia) la resección quirúrgica se convierte en la primera opción^{2,25}. Es fundamental llevar a cabo una adecuada evaluación y apoyo nutricional antes de la intervención. Además, se recomienda la realización de cirugía laparoscópica siempre que sea posible⁵².

Estricturoplastia quirúrgica: surgió como una alternativa a la resección para aumentar el lumen y mantener la función absorbiva. Está indicado en pacientes que presentan estenosis múltiples o compromiso extenso, en los que cuentan con antecedente de resección de intestino delgado mayor a 100 cm, que ya presenten síndrome de intestino corto⁵³. La recurrencia en el sitio intervenido sería igual o menor que en la resección quirúrgica, con complicaciones que alcanzan hasta el 40%, y aproximadamente un 6% de complicaciones mayores. Existen múltiples variantes de la técnica de estricturoplastia que se agrupan en tres categorías según la longitud de la estenosis^{24,25,54} (Figura 4).

Consideraciones especiales: Estenosis colónica en enfermedad de Crohn

Se ha observado que la presencia de estenosis colónica en la EC se asocia a mayor riesgo de neoplasia, con una incidencia de adenocarcinoma casi 10 veces mayor (6.8% versus 0,7% en pacientes sin estenosis colónica)²⁰. Esto refleja la carga inflamatoria, puesto que la estenosis colorrectal se asocia a mayor inflamación y a duración prolongada de la enfermedad⁵⁵. En pacientes con EC sometidos a resección de segmentos estenóticos del colon, se vio que 2,2% presentaba displasia o adenocarcinoma, aún cuando las biopsias endoscópicas previas a la cirugía resultaron negativas⁵⁶. Por este motivo, se recomienda realizar tamizaje endoscópico anual en este grupo de pacientes, y la elección de tratamiento debe ser objeto de una discusión multidisciplinaria.

Prevención y regresión de la fibrosis

En la era actual de la terapia guiada por objetivos⁵⁷, donde contamos con una amplia gama de opciones terapéuticas, se hace indispensable realizar una correcta y temprana estratificación de riesgo para identificar qué pacientes requerirán terapia intensiva y combinada desde un inicio. Si bien se han identificado algunos factores de riesgo asociados a progresión a EC estenosante, estos siguen siendo inespecíficos en identificar quiénes son los que más se beneficiarían con un tratamiento agresivo en las etapas tempranas de la enfermedad. Se han podido reconocer como factores de riesgo la duración y gravedad de la enfermedad, la localización ileal, y el uso de corticoesteroides^{58,59}.

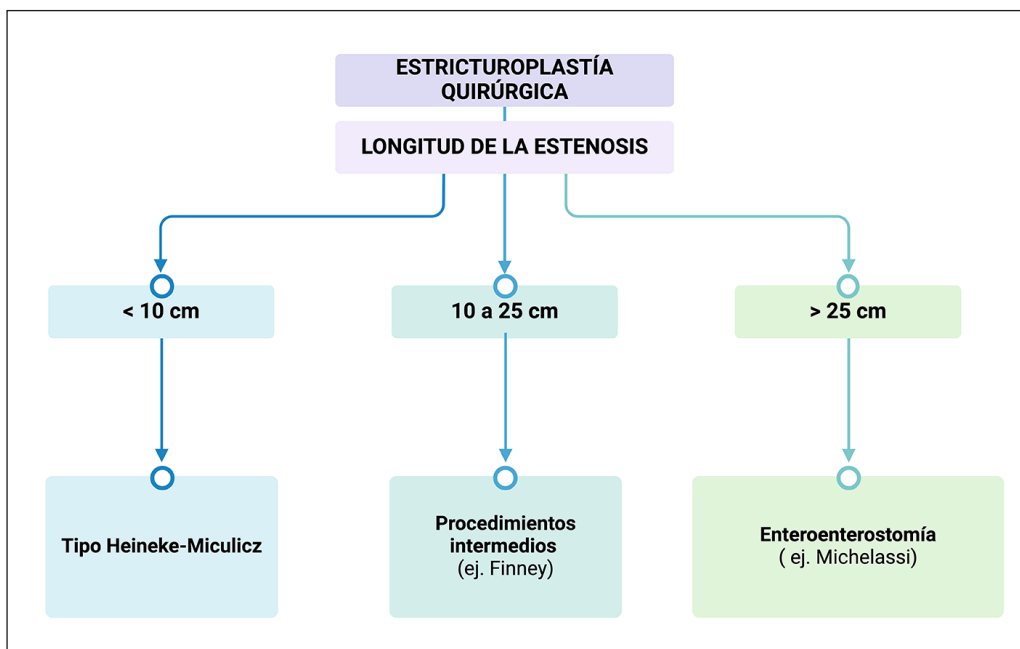


Figura 4. Técnicas de estricturoplastia quirúrgica.

Conclusión

La estenosis en la EC es un problema frecuente que puede afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Una caracterización precisa, incluyendo su presentación clínica, naturaleza inflamatoria o fibrótica, así como sus características radiológicas y endoscópicas, es fundamental en la toma de decisiones adaptada a cada situación individual. A pesar del avance en la disponibilidad de opciones terapéuticas, una proporción considerable de pacientes necesitarán cirugía, manteniendo altas tasas de recurrencia. Dada la complejidad de estos casos, a menudo la mejor estrategia implica tomar decisiones de manera conjunta en un enfoque multidisciplinario, que también tenga en cuenta las preferencias y necesidades del paciente.

Referencias

- Cosnes J. Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? *Acta Gastroenterol Belg.* 2008;71(3):303-7.
- 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 Dec;49(6):777-82. DOI: 10.1136/gut.49.6.777.
- Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut.* 2019 Mar;68(3):423-33. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315568.
- Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(2):340-350.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.047.
- Lu C, Baraty B, Lee Robertson H, Filyk A, Shen H, Fung T, et al. Systematic review: medical therapy for fibrotic Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jun;51(12):1233-46. DOI: 10.1111/apt.15750.
- Sleiman J, Chirra P, Gandhi NS, Baker ME, Lu C, Gordon IO, et al. Crohn's disease related strictures in cross-sectional imaging: More than meets the eye? *United European Gastroenterol J.* 2022 Nov 3;10(10):1167-78. DOI: 10.1002/ueg2.12326.
- Everhov ÅH, Khalili H, Askling J, Myrelid P, Ludvigsson JF, Halfvarson J, et al. Sick Leave and Disability Pension in Prevalent Patients With Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2018 Nov 28;12(12):1418-28. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy123.
- Feagan BG, Bala M, Yan S, Olson A, Hanauer S. Unemployment and disability in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(5):390-5. DOI: 10.1097/01.mcg.0000159220.70290.41.
- Scharl M, Bruckner RS, Rogler G. The two sides of the coin: Similarities and differences in the pathomechanisms of fistulas and stricture formations in irritable bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2016 Aug;4(4):506-14. DOI: 10.1177/2050640616635957.
- Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M, Mao R, Parker CE, Nguyen T, et al. Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review. *Gut.* 2019 Jun;68(6):1115-26. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318081.
- Mehta SJ, Lewis A, Nijhuis A, Jeffery R, Biancheri P, Di Sabatino A, et al. Epithelial down-regulation of the miR-200 family in fibrotic Crohn's disease is associated with features of epithelial to mesenchymal transition. *J Cell Mol Med.* 2018 Nov;22(11):5617-28. DOI: 10.1111/jcmm.13836.
- Wang J, Lin S, Brown JM, van Wagoner D, Fiocchi C, Rieder F. Novel Mechanisms and Clinical Trial Endpoints in Intestinal Fibrosis. *Immunol Rev.* 2021 Jul;302(1):211-27.
- Rodríguez-Lago I, Hoyo JD, Pérez-Girbés A, Garrido-Marín A, Casanova MJ, Chaparro M, et al. Early treatment with anti-tumor necrosis factor agents improves long-term effectiveness in symptomatic stricturing Crohn's disease. *United European Gastroenterol J.* 2020 Nov;8(9):1056-66. DOI: 10.1177/2050640620947579.
- Lin SN, Mao R, Qian C, Bettenworth D, Wang J, Li J, et al. Development of antifibrotic therapy for stricturing Crohn's disease: lessons from randomized trials in other fibrotic diseases. *Physiological Reviews.* 2022 Apr;102(2):605-52.
- Schmoyer CJ, Saidman J, Bohl JL, Bierly CL, Kuemmerle JF, Bickston SJ. The Pathogenesis and Clinical Management of Stricturing Crohn Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Oct 20;27(11):1839-52. DOI: 10.1093/ibd/izab038.
- Mao R, Kurada S, Gordon IO, Baker ME, Gandhi N, McDonald C, et al. The Mesenteric Fat and Intestinal Muscle Interface: Creeping Fat Influencing Stricture Formation in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Feb 21;25(3):421-6. DOI: 10.1093/ibd/izy331.
- Zhao S, Dejanovic D, Yao P, Bhilocha S, Sadler T, Schirbel A, et al. Selective deletion of MyD88 signaling in α -SMA positive cells ameliorates experimental intestinal fibrosis via post-transcriptional regulation. *Mucosal Immunol.* 2020 Jul;13(4):665-78. DOI: 10.1038/s41385-020-0259-9.
- 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 Jan;11(1):3-25.
- Rieder F, Bettenworth D, Ma C, Parker CE, Williamson LA, Nelson SA, et al. An expert consensus to standardize definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Aug;48(3):347-57. DOI: 10.1111/apt.14853.
- Levy AN. Diagnosis and Classification of Inflammatory Bowel Disease Strictures. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 2022 Oct;32(4):615-29. DOI: 10.1016/j.giec.2022.04.001. DOI: 10.1093/ibd/izab177.
- Lee B, Dane B, Katz S. Current and Emerging Approaches to the Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease Strictures. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2022 Apr;18(4):186-95. DOI: 10.1016/j.giec.2022.04.001.
- Rami Reddy SR, Cappell MS. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Apr 24;19(6):28. DOI: 10.1007/s11894-017-0566-9.
- Jackson P, Cruz MV. Intestinal Obstruction: Evaluation and Management. *afp.* 2018 Sep 15;98(6):362-7.
- Lowenfeld L, Michelassi F. Managing Stricturing Crohn's Disease: Resect? Strictureplasty? Dilate? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2021 Aug;31(8):881-9.
- Chan WPW, Mourad F, Leong RW. Crohn's disease associated strictures. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2018;33(5):998-1008. DOI: 10.1111/jgh.14119.
- Lu C, Holubar SD, Rieder F. How I Approach the Management of Stricturing Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2019

- Aug;114(8):1181-4. DOI: 10.143009/ajg.000000000000199.
27. Bettenworth D, Rieder F. Medical therapy of stricturing Crohn's disease: what the gut can learn from other organs - a systematic review. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2014 Mar 29;7(1):5. DOI: 10.1186/1755-1536-7-5.
 28. de Souza GS, Vidigal FM, Chebli LA, Ribeiro TC da R, Furtado MCV, de Lima Pace FH, et al. Effect of azathioprine or mesalazine therapy on incidence of re-hospitalization in sub-occlusive ileocecal Crohn's disease patients. *Med Sci Monit*. 2013 Aug 30;19:716-22. DOI: 10.12659/MSM.889196.
 29. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Apr;113(4):481-517. DOI: 10.1038/ajg.2018.27.
 30. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, Stefanescu C, Hébuterne X, Abitbol V, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut*. 2018 Jan;67(1):53-60. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312581.
 31. Schulberg JD, Wright EK, Holt BA, Hamilton AL, Sutherland TR, Ross AL, et al. Intensive drug therapy versus standard drug therapy for symptomatic intestinal Crohn's disease strictures (STRIDENT): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022 Apr;7(4):318-31. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00393-9.
 32. Santacroce G, Lenti MV, Di Sabatino A. Therapeutic Targeting of Intestinal Fibrosis in Crohn's Disease. *Cells*. 2022 Jan 26;11(3):429. DOI: 10.3390/cells11030429.
 33. D'Haens G, Rieder F, Feagan BG, Higgins PDR, Panés J, Maaser C, et al. Challenges in the Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Intestinal Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2022 Jan;162(1):26-31. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.072.
 34. Tavares de Sousa H, Magro F. How to Evaluate Fibrosis in IBD? *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 27;13(13):2188. DOI: 10.3390/diagnostics13132188.
 35. Solitano V, Dal Buono A, Gabbiadini R, Wozny M, Repici A, Spinelli A, et al. Fibro-Stenosing Crohn's Disease: What Is New and What Is Next? *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Jan;12(9):3052.
 36. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U, Farraye FA, Schwartz DA, Iacucci M, et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):393-405.
 37. Bettenworth D, Mücke MM, Lopez R, Singh A, Zhu W, Guo F, et al. Efficacy of Endoscopic Dilatation of Gastroduodenal Crohn's Disease Strictures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;17(12):2514-2522. e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.048.
 38. Ning S bin, Yang H, Li B, Zhang Y, Huang S, Peng B, et al. Balloon-assisted enteroscopy-based endoscopic stricturotomy for deep small bowel strictures from Crohn's disease: First cohort study of a novel approach. *Digestive and Liver Disease*. 2023 Jun;S1590865823006667. DOI: 10.1016/j.dld.2023.05.033.
 39. Reutemann BA, Turkeltaub JA, Al-Hawary M, Waljee AK, Higgins PDR, Stidham RW. Endoscopic Balloon Dilatation Size and Avoidance of Surgery in Stricturing Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Oct;23(10):1803-9. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001181.
 40. Loras C, Andújar X, Gornals JB, Sanchiz V, Brullet E, Sicilia B, et al. Self-expandable metal stents versus endoscopic balloon dilation for the treatment of strictures in Crohn's disease (ProtDilat study): an open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022 Apr 1;7(4):332-41. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00386-1.
 41. Yaffe BH, Korelitz BI. Prognosis for nonoperative management of small-bowel obstruction in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1983 Jun;5(3):211-5. DOI: 10.1097/00004836-198306000.
 42. Lorenzo-Zúñiga V, García-Planella E, Moreno De Vega V, Domènech E, Boix J. Manejo endoscópico de las estenosis lumbales en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun 1;35(6):404-10. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2011.12.008.
 43. Loras C. Endoscopic Stenting for Inflammatory Bowel Disease Strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022 Oct;32(4):699-717. DOI: 10.1016/j.giec.2022.04.004.
 44. Loras C, Mañosa M, Andújar X, Sanchiz V, Martí-Gallostra M, Zabana Y, et al. Documento de posicionamiento. Recomendaciones del grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) sobre el tratamiento de la estenosis en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr 1;45(4):315-34. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.07.001.
 45. Navaneethan U, Lourdasamy D. Endoscopic Stricturotomy and Strictureplasty. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022 Oct;32(4):687-97. DOI: 10.1016/j.giec.2022.05.002.
 46. Zhang LJ, Lan N, Wu XR, Shen B. Endoscopic stricturotomy in the treatment of anastomotic strictures in inflammatory bowel disease (IBD) and non-IBD patients. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Oct 21;8(2):143-50. DOI: 10.1093/gastro/goz051.
 47. Lan N, Shen B. Endoscopic Stricturotomy with Needle Knife in the Treatment of Strictures from Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Apr;23(4):502-13. DOI: 10.1093/gastro/goz051.
 48. Goren I, Rieder F. Endoscopic interventions for stricturing Crohn's disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022 Apr 1;7(4):279-80. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00429-5.
 49. Ning S bin, Yang H, Li B, Zhang Y, Huang S, Peng B, et al. Balloon-assisted enteroscopy-based endoscopic stricturotomy for deep small bowel strictures from Crohn's disease: First cohort study of a novel approach. *Digestive and Liver Disease*. 2023 Jun;S1590865823006667. DOI: 10.1016/j.dld.2023.05.033.
 50. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010 Feb;105(2):289-97. DOI: 10.1038/ajg.2009.579.
 51. Ford MM. Crohn's Disease Obstructions. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021 Jul;34(4):227-32. DOI: 10.1055/s-0041-1729926.
 52. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017 May 11. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx061.
 53. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, Von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Disease*. 2007;9(8):686-94. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01114.
 54. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013 Jul;62(7):1072-84. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304353.
 55. Axelrad JE, Faye A, Slaughter JC, Harpaz N, Itzkowitz SH, Shah SC. Colorectal Strictures in Patients With Inflammatory Bowel Disease Do Not Independently Predict Colorectal Neoplasia. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jul 28;28(6):855-61. DOI: 10.1093/ibd/izab177.
 56. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, Buisson A, Bressenot A, Beaugerie L, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures.

- Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Oct;13(10):1770-5. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.185.
57. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-83. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
 58. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(5):1030-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00463.x.
 59. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
 60. Li X, Liang D, Meng J, Zhou J, Chen Z, Huang S, et al. Development and Validation of a Novel Computed-Tomography Enterography Radiomic Approach for Characterization of Intestinal Fibrosis in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2303-2316.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.02.027.