



PUESTA
AL DÍA

CONSIDERACIONES EN CIRUGÍA BUCALE DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN

Ruiz Sáenz P, Sanz Alonso J, Buesa Barez J M^a, Martínez Rodríguez N, Martínez González J M^a.
Consideraciones en Cirugía Bucal de los pacientes con enfermedad de Crohn. Cient. Dent. 2018; 15; 1; 61-67



Ruiz Sáenz, Pedro Luis
Unidad de Estomatología, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid.

Sanz Alonso, Javier
Profesor asociado de Cirugía Bucal. Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Buesa Barez, José María
Profesor del Máster de Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Virgen de la Paloma.

Martínez Rodríguez, Natalia
Profesora del Máster de Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Virgen de la Paloma.

Martínez González, José María
Profesor titular de Cirugía Bucal y Maxilofacial UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

José M^a Martínez-González
Facultad de Odontología
Pza. Ramón y Cajal s/n. 28040 Madrid
jmargo@ucm.es
Tel.: 91 394 19 68

Fecha de recepción: 15 de noviembre de 2017.
Fecha de aceptación para su publicación:
13 de marzo de 2018.

RESUMEN

La enfermedad de Crohn es una inflamación crónica transmural de etiología desconocida que puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la cavidad oral hasta la región anal, aunque su localización más frecuente es el íleon.

El tratamiento odontológico de los pacientes requiere colaboración multidisciplinar, debido a que las manifestaciones orales de la enfermedad pueden aparecer incluso antes de que los signos intestinales. Especial mención merecen las terapias biológicas de última generación así como la corticoterapia empleada y sus repercusiones frente a cicatrización e infecciones del territorio bucal.

El propósito del presente artículo es revisar las manifestaciones orales que presentan los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn, así como establecer unos protocolos de actuación en la práctica odontológica, mediante el adecuado conocimiento de los diversos tratamientos que estos pacientes necesitan.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn; Medio ambiente; Síntomas orales; Tratamientos dentales.

CONSIDERATIONS IN ORAL SURGERY OF PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

ABSTRACT

Crohn's disease (C.D) is a chronic transmural inflammation of unknown etiology that can affect any part of the digestive tract, from the oral cavity to the anus, although its most frequent location is the ileum.

The dental treatment of patients with C.D requires multidisciplinary collaboration, because oral manifestations of the disease may appear even before the intestinal signs. Special mention should be made of the biological therapies of last generation as well as the corticotherapy used and their repercussions against healing and infections of the oral territory.

The purpose of our article is to review the oral manifestations presented by patients diagnosed with C.D, as well as to establish protocols of action in dental practice, through adequate knowledge of the various treatments that these patients need.

KEY WORDS

Crohn's disease; Environment; Oral symptoms; Dental treatments.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una inflamación crónica transmural de etiología desconocida que puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la cavidad oral hasta el ano, aunque su localización más frecuente es el íleon y suele asociarse a manifestaciones sistémicas y extraintestinales. Se trata de una de las enfermedades consideradas como raras por la Federación Española de Enfermedades Raras (F.E.D.E.R) cuyos síntomas fundamentales son la diarrea y/o el dolor abdominal¹⁻³.

Dentro de la práctica odontológica conviene saber que los fármacos utilizados en los tratamientos odontológicos pueden influir negativamente en la enfermedad, así como los tratamientos de la EC pueden afectar a los diferentes tratamientos odontológicos⁴⁻⁸.

El objetivo del siguiente trabajo es el de tratar de clarificar un protocolo sobre el manejo odontológico de pacientes diagnosticados de dicha enfermedad, así como el de realizar una breve descripción de las alteraciones orales que la EC puede provocar.

CLASIFICACIÓN

Su clasificación (Tabla 1), debe realizarse de acuerdo a los criterios de consenso realizados en Montreal, en orden a su localización: ileocólica, ileal, cólica, perianal, o de otras localizaciones; de su patrón clínico: inflamatorio, estenosante o fistulizante; y de su gravedad: leve, moderada, grave⁹.

Tabla 1. Clasificación De Montreal.

EDAD AL DIAGNÓSTICO	LOCALIZACIÓN	PATRÓN EVOLUTIVO
A1: ≤16 años	L1 Ileal	B1 No obstructivo No fistulizante Inflamatorio
A2: 17-40 años	L2 Cólica	B2 Obstructivo Fibroestenoseante
A3: > 40 años	L3 Ileocólica	B3 Fistulizante
	L4 Gastrointestinal alta	*Participación perianal**

**(Se añade a cualquiera de las anteriores si está presente).*

***Añadir "p" a cualquiera de las anteriores si existe participación perianal.*

ETIOPATOGENIA

La EC al igual que el resto de enfermedades intestinales, son entidades de origen complejo, en las que la interacción de factores genéticos y ambientales es particularmente interesante desde el punto de vista científico. Sobre todo y particularmente en la EC existe evidencia de que diversas alteraciones genéticas puntuales, al menos 71 hasta la fecha, influyen no sólo en su aparición, sino además en su fenotipo clínico, y en otras variables como la respuesta a determinados tratamientos¹⁰.

El modelo de transmisión es poligénico, y por tanto complejo. Entre los genes identificados destacan en primer lugar el NOD2/CARD¹⁵, que codifica una proteína implicada en la res-

puesta inmunológica innata a las bacterias, mucho más frecuentes en los pacientes con EC que en la población general, particularmente en las poblaciones de origen caucásico^{11,12}.

En relación a los factores ambientales, es indudable la contribución de la microbiota intestinal. Un gran número de evidencias experimentales confirman que la presencia de bacterias es una condición sine qua non para la aparición y mantenimiento de las lesiones, en esta enfermedad¹³.

Relevante es también el papel del tabaquismo, que constituye un factor de riesgo doble, aumentando su incidencia y empeorando su curso clínico¹⁴⁻¹⁷.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como aparece en la Tabla 2 se describen los signos y síntomas que establecen un diagnóstico claro sobre la enfermedad, según los criterios de Lenard Jones.

La sintomatología de la EC suele ser heterogénea y puede variar dependiendo de la localización de enfermedad. Generalmente incluye diarrea crónica, en el contexto de evacuaciones disminuidas de consistencia, ocasionalmente nocturnas, asociadas a dolor abdominal y/o pérdida de peso. Las evacuaciones con moco o sangre pueden aparecer entre el 40 y 50% de los pacientes^{13,15,17}.

Otros síntomas generales incluyen malestar general, fiebre y anorexia. Los pacientes pediátricos pueden llegar a presentar retraso en el crecimiento o una anemia inexplicable como parte del espectro de manifestaciones iniciales^{16,17}.

Tabla 2. Criterios De Lenard-Jones.

	CLÍNICA O ENDOSCOPIA	RADIOLOGÍA	BIOPSIA	MUESTRA QUIRÚRGICA
Lesión digestiva alta	+	+	+	+
Lesión anal	+		+	+
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura		+		+
Absceso	+	+		+
Fístula	+	+		+
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera			+	+
Agregados linfoides			+	+
Granulomas			+	+

La localización más común de inflamación es el íleo terminal y el colon (Figuras 1 y 2), y la presentación habitual de la ileocolitis es una historia crónica de episodios recurrentes de dolor en la fosa iliaca derecha y diarrea. En aquellos pacientes con involucro rectal, el sangrado y la aparición de fístulas perianales, úlceras o abscesos perianales ocurren alrededor de un tercio de los pacientes con la enfermedad¹⁷.

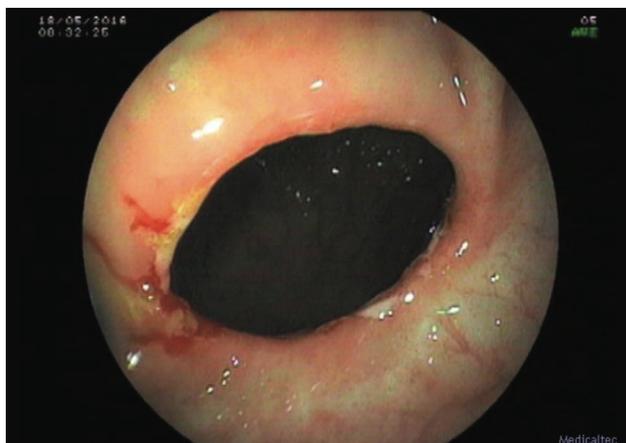


Figura 1. Íleo terminal con alteraciones en paciente con enfermedad de Crohn.

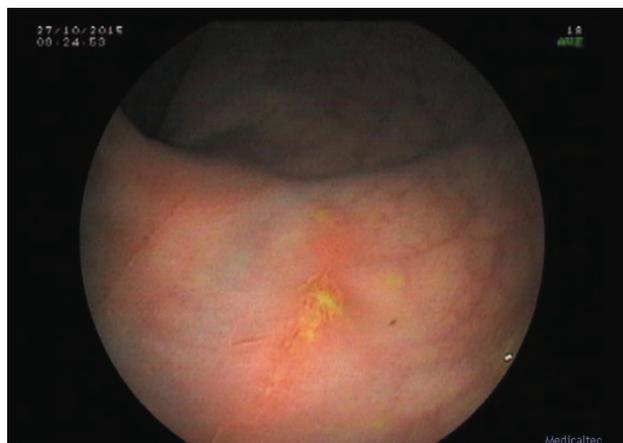


Figura 2. Úlceras en colon proximal.

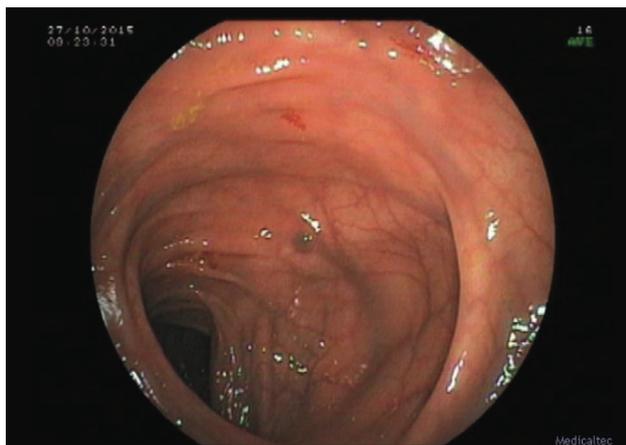


Figura 3. Estenosis en enfermedad de Crohn.

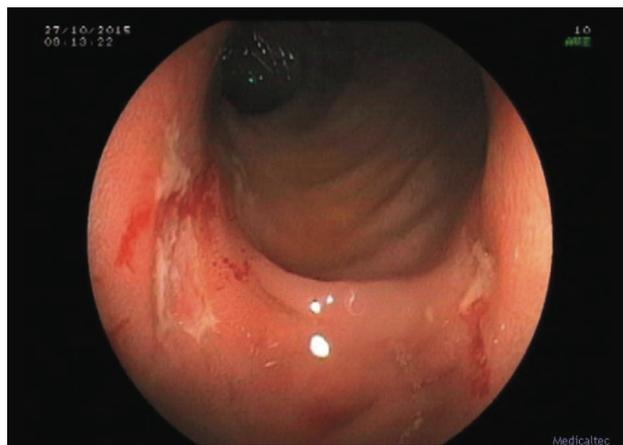


Figura 4. Úlceras y puntos sangrantes en paciente joven con enfermedad de Crohn.

En ocasiones, la presentación inicial puede imitar un cuadro de apendicitis aguda, con dolor a la palpación, fiebre y leucocitosis.

Por otro lado, el dolor crónico de tipo cólico que precede y es aliviado por la defecación y simula síntomas de un síndrome de intestino irritable¹⁸.

El curso de la EC se caracteriza por periodos de remisión y exacerbaciones con ciclos recurrentes de inflamación que pueden llegar al desarrollo de complicaciones como estenosis (Figura 3), o el desarrollo de fístulas. Se han descrito periodos prodrómicos de hasta 10 años antes de llegar al diagnóstico confirmado de EC.

Un interrogatorio completo deberá incluir atención a los factores de riesgo como: la edad del paciente, el antecedente de viajes recientes, la dieta, infecciones gastrointestinales, uso de AINEs, tabaquismo y la historia familiar, de tal manera que hagan sospechar la EC y la distinga de múltiples diagnósticos diferenciales¹⁸.

Tanto en los ensayos clínicos, como en la consulta diaria, son necesarios índices clínicos de actividad para un mejor seguimiento de los pacientes. Existen decenas de ellos, sin embargo, el más sencillo, práctico y que puede realizarse fácilmente incluso telefónicamente, es el índice de Harvey-Bradshaw^{18,19} (Tabla 3).

TRATAMIENTO

La EC es un proceso crónico e incurable; sin embargo, la historia natural y el pronóstico se encuentran modificados por las diferentes opciones de tratamiento médico y quirúrgico que pueden emplearse actualmente. El objetivo primordial del tratamiento consiste en evitar las complicaciones, y tratarlas cuando aparezcan. En la EC el tratamiento depende de la extensión, el fenotipo clínico y la gravedad, siendo esencial el abandono del tabaquismo^{18,19}.

La heterogeneidad clínica de la EC va a requerir un tratamiento individualizado que depende de múltiples factores entre los que destacan la localización, la gravedad, el patrón evolutivo, la respuesta previa al tratamiento y la presencia de complicaciones¹⁹.

Determinados factores clínicos al comienzo de la enfermedad (edad joven al diagnóstico, localización ileocólica, necesidad de corticoides y enfermedad perianal) implican un peor pronóstico y su presencia debe tenerse en cuenta en la decisión terapéutica¹⁹.

Fármacos utilizados

Aminosalicilatos: han sido uno de los grupos farmacológicos más ampliamente prescritos en la EC. La sulfasalazina podría tener alguna utilidad a dosis altas (3 a 6 g/día) en la inducción

TABLA 3. ÍNDICE HARVEY-BRADSHAW.

Nombre y Apellidos	Fecha de nacimiento	LOCALIZADOR
1. Bienestar general (el día anterior)		
<input type="checkbox"/> Muy bien		0
<input type="checkbox"/> Ligeramente molesto		1
<input type="checkbox"/> Mal		2
<input type="checkbox"/> Muy mal		3
<input type="checkbox"/> Pésimo		4
<input type="text"/>		
2. Dolor abdominal (el día anterior)		
<input type="checkbox"/> Ninguno		0
<input type="checkbox"/> Leve		1
<input type="checkbox"/> Moderado		2
<input type="checkbox"/> Fuerte		3
<input type="text"/>		
3. Nº de deposiciones líquidas al día		
<input type="text"/>		
4. Masa abdominal		
<input type="checkbox"/> Ninguna		0
<input type="checkbox"/> Dudosa		1
<input type="checkbox"/> Definida		2
<input type="checkbox"/> Definida y dolorosa		3
<input type="text"/>		
5. Complicaciones Un punto por cada una		
<input type="checkbox"/> Artralgia		
<input type="checkbox"/> Uveítis		
<input type="checkbox"/> Eritema nodoso		
<input type="checkbox"/> Aftas bucales		
<input type="checkbox"/> Pioderma gangrenoso		
<input type="checkbox"/> Fisura anal		
<input type="checkbox"/> Nueva fístula		
<input type="checkbox"/> Absceso		
TOTAL		
<input type="text"/>		
Harvey-Bradshaw Index score		
Remisión		< 5
Enfermedad leve		5 - 7
Enfermedad moderada		8 - 16
Enfermedad grave		>16

de la remisión en la EC leve de colon. Sin embargo, su uso se encuentra limitado por la alta frecuencia de efectos adversos.

En la actualidad existe un intenso debate sobre la eficacia real de mesalazina en la inducción de la remisión, ya que los resultados en los estudios realizados son contradictorios^{20,21}.

Corticoides: son la primera línea de tratamiento de la enfermedad activa en modo sistémico. En la EC ileal o ileocecal, los corticoides de acción local como la budesonida, a la dosis de 9 mg/día, son los preferibles en las formas leves.

Los brotes moderados pueden ser tratados con esta misma pauta o con corticoides sistémicos orales, dependiendo de las condiciones clínicas. El brote grave implica habitualmente ingreso hospitalario para la administración intravenosa del tratamiento a las mismas dosis que en los brotes moderados^{22,23}.

Inmunomoduladores: son fármacos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EC y son ampliamente utilizados como tratamiento de mantenimiento. Su inicio de acción lenta los hace inadecuados como único tratamiento para la enfermedad activa²⁴⁻²⁶.

Anti-TNF: Los dos anticuerpos monoclonales IgG1 anti-TNF aprobados en Europa para su uso en la EC son infliximab (uso pediátrico) y adalimumab. Deben tenerse en cuenta cuando la enfermedad activa no se controla con corticoides de forma rápida y cuando el mantenimiento no se consigue con inmunomoduladores o estos presentan toxicidad²⁷⁻³⁰. La estrategia habitual antes de iniciar tratamiento con anti-TNF está dirigida a minimizar el riesgo de complicaciones.

Otros tratamientos

Tratamientos biológicos: eficaces como natalizumab (molécula antiadhesión) está limitado por sus potenciales efectos adversos graves (desarrollo de encefalopatía multifocal progresiva), aunque en determinadas circunstancias puede plantearse su uso compasivo. Otras terapias biológicas selectivas están en fase de experimentación³¹.

Las dietas elementales y poliméricas (preferiblemente las poliméricas e hiperproteicas) son adecuadas como terapia coadyuvante en pacientes malnutridos; además, determinadas fórmulas de nutrición enteral han demostrado tener eficacia terapéutica primaria pero inferior a la obtenida con esteroides (porcentajes de remisión entre 50-60%)³².

La nutrición enteral puede considerarse una alternativa a los corticoides en los brotes leves y moderados y está particularmente indicada en la inducción de la remisión en la población pediátrica para evitar el uso de corticoides³³.

En el momento actual la evidencia sobre el tratamiento con probióticos es escasa. La aféresis o el trasplante autólogo de células madre siguen en fase de experimentación.

El tratamiento endoscópico: puede ser útil en estenosis intestinales accesibles, cortas y sintomáticas. En los pacientes con enfermedad muy localizada la cirugía debe considerarse siempre como una posible alternativa³⁴.

REPERCUSIONES ODONTOLÓGICAS

Existe una alta posibilidad de que el odontólogo sea capaz de diagnosticar la EC, ya que entre un 5% y 10% de los casos, las lesiones orales preceden a las manifestaciones intestinales en el debut de la enfermedad³⁵.

Las manifestaciones orales de la EC son más comunes en los niños, mientras que en los adultos oscilan entre el 20% y el 50% de los casos^{36,37}, pudiendo aparecer en cualquier mo-

mento del desarrollo de la enfermedad sistémica, incluso antes de las manifestaciones intestinales³⁸.

Entre esas lesiones orales, se pueden encontrar entidades tales como aftas orales, queilitis granulomatosa del labio inferior, liquen plano, e incluso en algunos casos, eritema exudativo multiforme localizado en el labio inferior, también se puede observar una lesión que es patognomónica de la enfermedad y que se denomina pioestomatitis vegetante, entre otras lesiones de la cavidad oral³⁹.

Pueden recidivar en diferentes formas y localizaciones, remitir y exacerbarse en relación o no con los síntomas intestinales. Son más frecuentes si está afectado también el colon y/o si la enfermedad tiene manifestaciones extraintestinales como lesiones cutáneas o articulares, distinguiéndose dos tipos de lesiones: «específicas e «inespecíficas»⁴⁰.

Las primeras tienen una histología similar a la del intestino. Aparecen en el pliegue mucovestibular, de aspecto lobulado, hipertrófico, edematoso, fisurado, con o sin ulceraciones lineales. El aspecto es de «adoquinado».

A nivel de la zona retromolar las lesiones son induradas, polipoides, con aspecto de épolis fisurado, aunque en ocasiones, estas lesiones son más granulosas y eritematosas a nivel de la encía insertada⁴¹.

Las lesiones inespecíficas son las úlceras aftosas recidivantes frecuentes en cualquier zona de la cavidad oral que sin tratarse de lesiones patognomónicas de la EC, la imagen de adoquinado sí es característica de las enfermedades granulomatosas orofaciales⁴². Por eso, ante la presencia de lesiones orales en pacientes afectados por EC sólo podrá establecerse una correlación en base a la anamnesis y al estudio anatómopatológico, pudiéndose realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades como: granulomatosis orofaciales, histiocitosis de Langherhans, gingivitis tuberculosa, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, queilitis granulomatosa, síndrome de Melkersson-Rosenthal, Síndrome de Behcet, síndrome de Reiter, eritema polimorfo y épolis fisuratum, que aunque son poco frecuentes, cursan con lesiones orales similares⁴³⁻⁵⁰. La terapia local de la región bucal debe ser complementaria al tratamiento sistémico, ya que habitualmente las manifestaciones orales remiten cuando se controlan los síntomas Intestinales.

Las lesiones inflamatorias se podrán controlar con esteroides locales y en el caso de lesiones nodulares o granulomatosas agrandadas estaría indicada la cirugía resectiva localizada.

MANEJO DEL PACIENTE ODONTOLÓGICO CON ENFERMEDAD DE CROHN

Como ha sido comentado en el apartado del tratamiento, los corticoides sistémicos son la principal alternativa para el trata-

miento de la EC. Es preciso establecer las siguientes recomendaciones previas a la visita, en los pacientes sometidos a corticoterapia⁵⁰.

Para pacientes tratados diariamente, no se aumentará la dosis si la intervención odontológica es simple como el sondaje periodontal y la profilaxis periodontal. Por el contrario, sí se aumentará cuando la intervención terapéutica sea extensa o requiera anestesia local, hasta una dosis máxima de 60 mg/día de prednisona. Se disminuirá, después, un 50% cada día hasta llegar a la dosis de mantenimiento. Por último, se administrarán corticoides intravenosos en intervenciones odontológicas importantes que requieran anestesia general en un medio hospitalario⁴⁵.

Para pacientes tratados con corticoides en días alternos, se realizarán las intervenciones odontológicas coincidiendo con la toma de los corticoides con la misma pauta que en el apartado anterior. Al día siguiente se reducirá a la dosis de mantenimiento y al tercer día se volverá a instaurar la pauta alterna.

Finalmente, para los pacientes con antecedentes de tratamientos con corticoides, distinguiremos dos supuestos; si no ha recibido esteroides en el último año, no se tendrá en cuenta el antecedente farmacológico. Por el contrario, si ha recibido 5 mg de prednisona durante 2 semanas como mínimo en el último año, el día de la intervención se administrarán 20 a 60 mg de prednisona; al día siguiente se reducirá la dosis a un 50%, y al tercer día se suspenderán los esteroides⁴⁶.

En relación a los pacientes que puedan estar sujetos a tratamiento con sulfasalazina, habrá que considerar el riesgo de sufrir alteraciones sanguíneas sobre todo del tipo de leucopenia y además las interacciones de este fármaco con antibióticos de amplio espectro⁴⁷.

Los inmunomoduladores y anti TNF, al igual que los anteriores provocan aparición de infecciones oportunistas por la bajada de las defensas del paciente, y cabe destacar la aparición de infecciones respiratorias como sinusitis o la exacerbación de infecciones en el terreno bucomaxilofacial⁴⁸.

Las terapias biológicas, utilizadas para la enfermedad de Crohn, actúan modulando la actividad biológica, que al igual que en los casos anteriores, favorecen la aparición de infecciones oportunistas, alterando el metabolismo óseo por lo que podrían aparecer casos de osteonecrosis postratamientos de cirugía bucal⁴⁸.

Por último, se debe tener en cuenta que a los pacientes tratados quirúrgicamente de la enfermedad de Crohn, es importante controlar la función hepática, así como establecer la comunicación continua con su médico para realizar el protocolo y el tratamiento más adecuado con relación a la antibioterapia, analgesia y terapia antiinflamatoria utilizada en la práctica odontológica y de la Cirugía Bucal⁴⁹.



BIBLIOGRAFÍA

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ y cols. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143:1179-87.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380:1590-605.
3. Richards CJ. Pathological considerations in Crohn's disease. In: Rajesh A, Sinha R, eds. *Crohn's Disease: Current Concepts*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2015:11-21.
4. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel diseases: Incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-17.
5. Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:332-7.
6. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641-57.
7. Schuller A, Blaser MJ. Risks of antibiotic exposures early in life on the developing microbiome. *PLoS Pathogens* 2015; 11: 1-6.
8. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS y cols. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156 (5): 350-9.
9. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2-6.
10. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563-73.
11. Ko Y, Butcher, R, Leong RW. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014; 20:1238-47.
12. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured U.S. population. *Dig Dis Sci* 2011; 58:519-25.
13. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1365-75.
14. Dignass A, VanAssche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF y cols. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4:28-62.
15. Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 112-25.
16. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 6: 339-46.
17. Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, y cols. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 148: 1087-106.
18. Ye Z, Lin Y, Cao Q, He Y, Xue L. Granulomas as the most useful histopathological feature in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in endoscopic biopsy specimens. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94:1-9.
19. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Sys Rev*. 2007; 1:542-7.
20. Prieto G. Nuevos tratamientos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr Contin* 2003; 1: 30-2.
21. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, Wruble L, Hardi R, Johanson J, y cols. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3078-86.
22. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicilates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD008870. DOI: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.
23. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, y cols. Budesonide and mesalazine in active Crohn's disease: a comparison of the effects on quality of life. *Am J Gastroenterol* 2002; 140; 75-80.
24. Hanauer SB. New steroids for IBD: progress report. *Gut* 2002; 51: 182-3.
25. Neurath MF, Wanitschke R, Peters, M, Krummenauer F, Meyer Kh, Schlaak JF. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999; 44: 625-8.
26. Mieshler W, Reinisch W, Moser G, Gangl A, Vogelsang H. Is mycophenolate mofetil an effective alternative in azathioprine-intolerant patients with chronic active Crohn's? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 782-7.
27. Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, Parker-Hartigan L, Daum F, Freeman KB, y cols.

- Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 2000; 137: 794-9.
28. Kugathasan S, Werlin SL, Martínez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189-94.
 29. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 192-6.
 30. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 196-200.
 31. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner B, y cols. Predictors or response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 707-13.
 32. MacDonald JK, McDonald JWD. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006097. DOI: 10.1002/14651858.CD006097.pub2.
 33. Pérez Tarrago C., Puebla Maestu A., Miján de la Torre A. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2008; 23: 418-28.
 34. Navas-López J, Blasco-Alonso S, Lacasa MF, Girón-Fernández CM.J, Serrano Nieto MI, et al. Exclusive enteral nutrition continues to be first line therapy for pediatric Crohn's disease in the era of biologics. *An Pediatr* 2015; 83: 47-54.
 35. Han Z, Qiao W, Ai X, Li A, Chen Z, Zhang J, y cols. Risk factors for surgery in patients with retention of endoscopic capsule. *Scand J Gastroenterol* 2017; 18:1-7.
 36. Tilakaratne WM, Freysdotir J, Fortune F. Orofacial granulomatosis: Review on aetiology and pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 2008; 37:191-5.
 37. Ham M, Longhi MS, Lahiff C, Cheifetz A, Robson S, Moss AC. Vitamin D levels in adults with Crohn's disease are responsive to disease activity and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:856-60.
 38. Alawi F. An update on granulomatous diseases of the oral tissues. *Dent Clin North Am* 2013; 57:657-71.
 39. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: Non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 40-60.
 40. Ormond M, Sanderson JD, Escudier M. Disorders of the mouth. *Medicine* 2015; 43: 187-91.
 41. Scully C, Cochran KM, Russell RI, Ferguson MM, Ghouri MA, Lee FD, y cols. Crohn's disease of the mouth: An indicator of intestinal involvement. *Gut* 1982; 23: 198-201.
 42. Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:332-7.
 43. Ejeil A-L, Thomas A, Mercier S, Moreau N. Unusual gingival swelling in a 4-year-old child. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 118:627-31.
 44. Lazzarini M, Martelossi S, Cont G, Bersanini C, Ventura G, Fontana M, y cols. Orofacial granulomatosis in children: Think about Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2015; 47:338-41.
 45. DeFelice KM, Katzka DA, Raffals LE. Crohn's disease of the esophagus: Clinical features and treatment outcomes in the biologic era. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21: 2106-13.
 46. Quijano D, Rodriguez M. Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59: 298-307.
 47. Mehravaran M, Kemeny L, Husz S, Korom I, Kiss M, Dobozy A. Pyodermitis-pyostomatitis vegetans. *Br J Dermatol* 1997; 137:266-9.
 48. Beltran B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol* 2011; 17:2702-7.
 49. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vavricka S. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 86 Suppl 1:28-35.
 50. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S. Vedolizumab Induction Therapy for Inflammatory Bowel Disease in Clinical Practice – A Nationwide Consecutive German Cohort Study (VE-DOIbd). *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1090-102.
 51. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahianidou S, Roma-Giannikou E, y cols. Dental caries and periodontal diseases in children and adults with inflammatory bowel disease: A case control study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1839-46.
 52. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 315: 514.