

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



FACTORES PRONÓSTICO DE RECIDIVA EN LA ENFERMEDAD DE
CROHN ILEOCECAL TRAS LA CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL DE:
ROCÍO ANULA FERNÁNDEZ

BAJO LA DIRECCIÓN DE:
JESÚS ÁLVAREZ FERNÁNDEZ-REPRESA
JULIO ÁNGEL MAYOL MARTÍNEZ

Madrid, 2014

©Rocío Anula Fernández, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**FACTORES PRONÓSTICO DE RECIDIVA EN LA
ENFERMEDAD DE CROHN ILEOCECAL TRAS LA
CIRUGÍA**

AUTOR

ROCÍO ANULA FERNÁNDEZ

DIRECTORES

DR. JESÚS ÁLVAREZ FERNÁNDEZ-REPRESA

DR. JULIO ÁNGEL MAYOL MARTÍNEZ

2013

**D. JESÚS ÁLVAREZ FERNÁNDEZ-REPRESA, PROFESOR EMÉRITO DEL
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA, DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.**

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta **D^a. ROCÍO ANULA FERNÁNDEZ** sobre el tema **“Factores pronóstico de recidiva en la enfermedad de Crohn ileocecal tras la cirugía”**, ha sido realizada bajo mi dirección, que se encuentra finalizada y reúne las condiciones para optar al Título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado



Madrid, a 29 de Mayo de 2013

Prof. Dr. D. Jesús Álvarez Fernández-Represa

**D. JULIO ÁNGEL MAYOL MARTÍNEZ, PROFESOR TITULAR DEL
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA, DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.**

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta **D^a. ROCÍO ANULA FERNÁNDEZ** sobre el tema **“Factores pronóstico de recidiva en la enfermedad de Crohn ileocecal tras la cirugía”**, ha sido realizada bajo mi dirección, que se encuentra finalizada y reúne las condiciones para optar al Título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado



Madrid, a 29 de Mayo de 2013

Prof. Dr. D. Julio Ángel Mayol Martínez

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que quiero expresar mi agradecimiento por su colaboración y apoyo prestados de forma desinteresada en la elaboración de esta tesis.

En primer lugar, a mis directores de tesis, el Profesor Jesús Álvarez Fernández-Represa y el Profesor Julio Mayol Martínez, por la confianza que han depositado en mí desde que inicié mi actividad profesional en el Hospital Clínico San Carlos, por su apoyo y asesoramiento constantes en la elaboración de esta tesis.

A los doctores Carlos Taxonera, Juan Luis Mendoza y David Olivares de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico San Carlos, por la colaboración prestada en la actualización de los datos.

Al Dr. Manuel Fuentes Ferrer de la Unidad de Investigación por su colaboración, asesoramiento e implicación en el análisis de resultados.

A mis compañeros, por los conocimientos adquiridos durante todo este tiempo.

A mi familia, por su apoyo y su paciencia.

*A mis padres, a mi hermana, y a Iván,
por todo su cariño, ... por estar siempre ahí*

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	11
2.1. DEFINICIÓN	15
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	17
2.2.1. Incidencia y prevalencia	17
2.2.2. Etnia	18
2.2.3. Edad	18
2.2.4. Sexo	19
2.3. FACTORES AMBIENTALES	20
2.3.1. Dieta	20
2.3.2. Tabaco	20
2.3.3. Antiinflamatorios no esteroideos	21
2.3.4. Agentes infecciosos	22
2.3.5. Lactancia materna	22
2.3.6. Apendicectomía	23
2.4. FACTORES GENÉTICOS	24
2.4.1. Agregación familiar	24
2.4.2. Determinantes genéticos	25
2.5. CRITERIOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DE LA EC	28
2.5.1. Manifestaciones clínicas	28
2.5.2. Comportamiento clínico	31
2.5.3. Clasificación de la enfermedad	32
2.5.4. Pruebas complementarias	35
2.6. TRATAMIENTO DE LA EC	44
2.6.1. Fármacos en la EC	46
2.6.2. Tratamiento endoscópico	55
2.6.3. Tratamiento quirúrgico en la EC	57
2.7. RECIDIVA EN LA EC	66
2.7.1. Definición	66
2.7.2. Etiopatogenia	67

2.7.3. Factores de riesgo	67
2.7.4. Tipos de recidiva	70
3. HIPÓTESIS	73
4. OBJETIVOS	77
5. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO	81
5.1. Diseño, población y ámbito de estudio	83
5.2. Recogida de datos y codificación	84
5.3. Criterios de inclusión y exclusión	85
5.4. Variables de estudio	86
5.5. Análisis estadístico	93
6. RESULTADOS	101
6.1. Análisis descriptivo	103
6.2. Factores relacionados con la recidiva	
6.3. Factores relacionados con la influencia del tiempo de forma previa a la cirugía.	110
6.4. Análisis de la influencia del tiempo de tratamiento postquirúrgico en la recidiva	119
7. DISCUSIÓN	143
8. CONCLUSIONES	187
9. ANEXOS	193
10. BIBLIOGRAFÍA	202

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla1:	Incidencia en España de la EC	18
Tabla 2:	Efectos del tabaco en la EC	21
Tabla 3:	Clasificación de las fistulas perianales	30
Tabla 4:	Clasificación de Montreal	35
Tabla 5:	Cálculo del índice CDAI	45
Tabla 6:	Índice endoscópico de Rutgeerts	71
Tabla 7:	Distribución según clasificación de Montreal	104
Tabla 8:	Manifestaciones extraintestinales	104
Tabla 9:	Factores de riesgo asociados	105
Tabla 10:	Edad y tiempo hasta la cirugía	105
Tabla 11:	Aspectos quirúrgicos	106
Tabla 12:	Tratamiento médico asociado	108
Tabla 13:	Características sociodemográficas/ recidiva	110
Tabla 14:	Localización y patrón de la enfermedad/recidiva	111
Tabla15:	Factores de riesgo asociados/recidiva	113
Tabla 16:	Factores relacionados con el procedimiento quirúrgico/ recidiva	114
Tabla 17:	Tratamiento médico asociado/recidiva	115
Tabla 18:	Análisis multivariado	117
Tabla 19:	Datos demográficos/ TLR	120
Tabla 20:	Características de la enfermedad/ TLR	122
Tabla 21:	Factores de riesgo asociados/TLR	125
Tabla 22:	Factores quirúrgicos/TLR	126
Tabla 23:	Tratamiento médico asociado/TLR	131

Tabla 24:	Factores predictivos independientes	132
Tabla 25:	Características sociodemográficas/ duración tratamiento inmunomodulador postcirugía	138
Tabla 26:	Factores pronóstico de recidiva/ duración tratamiento inmunomodulador postcirugía	139
Tabla 27:	Tasas de recidiva según criterio clínico, radiológico y/o endoscópico	152
Tabla 28:	Tasas de recidiva a 5 y 10 años entre fumadores y no fumadores.	159
Tabla 29:	Tasas de recidiva entre anastomosis mecánica y manuales	165

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1:	Estructura del gen NOD2/CARD15	26
Figura 2:	Clasificación de Parks de las fístulas	30
Figura 3:	Frecuencia absoluta y distribución de los procedimientos quirúrgicos	33
Figura 4:	Complicaciones postoperatorio inmediato	107
Figura 5:	Área Curva ROC de la probabilidad predicha por el modelo de regresión logística para la recidiva	118
Figura 6:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva	119
Figura 7:	Tasas de recidiva a los 12 y 24 meses	119
Figura 8:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva según localización	121
Figura 9:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva según número de localizaciones	121
Figura 10:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva, región ileocecal frente al resto	123
Figura 11:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva según manifestaciones extraintestinales	124
Figura 12:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva según consumo de tabaco	124
Figura 13:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva según tipo de abordaje	127
Figura 14:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva según tipo de anastomosis	128
Figura 15:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva según disposición de la anastomosis	128
Figura 16:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva en pacientes con tratamiento biológico pre cirugía	130
Figura 17:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva según duración del tratamiento biológico pre cirugía	130

Figura 18:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva en pacientes con tratamiento inmunomodulador postcirugía	135
Figura 19:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva en relación con la duración del tratamiento inmunomodulador postcirugía	136
Figura 20:	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva en relación con el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento	137

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	Adalimumab
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
5-ASA	5- Aminosalicílico
AUC	Area Under Curve
AZA	Azatriopina
CARD15	C-terminal caspase recruitment domains
CE	Corticoides
CI	Colitis indeterminada
CU	Colitis ulcerosa
DE	Desviación estándar
EAs	Efectos adversos
EC	Enfermedad de Crohn
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
GI	Gatrointestinal
HR	Hazard ratios
IBD	Inflammatory bowel disease
ID	Intestino delgado
IFX	Infliximab
IS	Inmunosupresores
LL	Latero-lateral
LT	Latero-terminal
MDP	Mureína del peptidoglicano
6-MP	6-Mercaptopurina
MTX	Metotrexato
NOD2	Nucleotide oligomerization domain
OR	Odds ratio
RIC	Rango intercuartílico
RNM	Resonancia nuclear magnética
ROC	Receiver Operating Characteristic
RPQ	Recidiva postquirúrgica
RR	Riesgo relativo
TC	Tomografía computerizada

TLR	Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva
TMPT	Tiopurina metiltransferasa
TNFα	Factor de necrosis tumoral α
TT	Termino-terminal
USE	Ultrasonografía endoscópica

1. RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con un curso clínico impredecible, que se caracteriza por una elevada incidencia de recidiva. Casi el 80% de los pacientes con enfermedad de Crohn van a requerir una cirugía durante su vida, con tasas de recidiva postoperatoria que oscilan entre el 20% y el 80%, diferencias que se explican fundamentalmente, por la variabilidad de criterios para definir la recidiva entre las distintas series publicadas. La recidiva postquirúrgica se define como la existencia de lesiones intestinales típicas de la EC en la anastomosis o en su proximidad tras una resección completa del segmento intestinal afecto. A pesar de que la recidiva postquirúrgica es la norma, los factores determinantes de la aparición de recidiva no están bien establecidos, aunque son varios los factores de riesgo que han sido estudiados como potenciales factores pronóstico de recidiva tras la cirugía en la enfermedad de Crohn. La identificación de esos factores pretende reconocer los pacientes de alto riesgo, y establecer estrategias específicas para disminuir o retrasar la aparición de recidiva, modificando aspectos del procedimiento quirúrgico, o en la selección del tratamiento médico empleado como mantenimiento de la enfermedad

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue evaluar los potenciales factores pronóstico de recidiva en la enfermedad de Crohn tras una cirugía de resección

Resumen

ileocólica, considerando que la técnica quirúrgica y el tratamiento médico asociado pudieran actuar como factores de recidiva.

Se plantearon otros objetivos específicos con los que se pretende evaluar si las distintas variables estudiadas pueden considerarse como factores pronóstico de recidiva de forma independiente, y se valoró su relación con el tiempo libre de enfermedad; se evaluó además, la influencia del tiempo de tratamiento de los distintos fármacos utilizados en el mantenimiento y profilaxis de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Estudio de una cohorte clínica retrospectiva en la que se incluyen un total de 214 pacientes diagnosticados de EC en base a criterios clínicos, radiológicos e histológicos, y sometidos a un procedimiento quirúrgico por afectación ileocecal. Se excluyeron aquellos pacientes con EC en los que, a pesar de tener afectación ileocecal, el motivo de la intervención quirúrgica fue debido a una localización distinta de la enfermedad, y aquéllos en los que el procedimiento planteado no precisó exploración de la cavidad abdominal.

La recidiva postquirúrgica se establece como la variable dependiente del estudio, y es definida como la aparición de lesiones compatibles con EC, tras una resección completa del intestino afecto. Las variables independientes se agrupan en relación con aspectos sociodemográficos, características de la enfermedad, factores de riesgo, características del procedimiento quirúrgico, y del tratamiento médico asociado. El seguimiento se establece hasta la fecha de la última revisión en consultas.

El análisis estadístico incluye el descriptivo de las variables, y el análisis univariado y multivariado de todos los factores relacionados con la aparición de recidiva, aplicando un modelo de regresión logística que pretende identificar aquéllos que puedan ser considerados como factores predictivos de recidiva de forma independiente. Se analizaron también las distintas variables recogidas, con el objetivo de identificar factores predictivos relacionados con el tiempo libre de enfermedad. Y por último, se realizó un análisis con el objetivo de evaluar la relación de la recidiva con el tratamiento médico postoperatorio, considerando la influencia de la duración del mismo, y el tiempo transcurrido hasta su inicio.

CONCLUSIONES

El análisis de resultados de esta cohorte clínica retrospectiva, nos permite concluir que la edad más avanzada de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad constituye un factor protector frente a la recidiva, mientras que la existencia de manifestaciones extraintestinales se presenta con un riesgo 1,59 veces mayor. En relación con el procedimiento quirúrgico, el abordaje laparoscópico presenta en nuestra serie menor riesgo de recidiva que el abordaje abierto, mientras que la disposición de la anastomosis en su forma termino-terminal (TT) o latero-terminal (LT) aumenta el riesgo de recidiva en 2,56 veces cuando se compara con la anastomosis latero-lateral (LL). En relación con el tratamiento médico asociado, se observó un aumento del riesgo de recidiva postoperatoria entre los pacientes a los que se administró inmunosupresores (IS) de forma previa a la cirugía, que se eleva según

Resumen

aumenta la duración del tratamiento. La terapia biológica, sin embargo, administrada durante periodos de tiempo prolongados, presenta una disminución de las tasas de recidiva, confiriéndole un efecto protector comparado con los que no recibieron tratamiento.

SUMMARY

INTRODUCTION

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease, with an unpredictable clinical course characterized by the high incidence of recurrence. Nearly 80% of patients with Crohn's disease require surgery during their lifetime, and postoperative recurrence rates varies from 20% to 80%. This variation is due to the criteria used to define recurrence are highly variable. Postsurgical recurrence is defined as the presence of intestinal lesions typical of CD in the anastomosis or in proximity after complete resection of the affected bowel segment. Although in Crohn's disease postoperative recurrence is common, the determinants of disease recurrence are not well established. There are several risk factors that have been studied as potential predictors of recurrence after surgery. It is important to identify those patients at particular risk of recurrence because some surgical techniques and medical therapies may help prevent or delay recurrence after surgery.

OBJECTIVES

The main goal of this study was to evaluate potential prognosis factors for recurrence after ileocolonic resection of Crohn's disease, considering that surgical technique and medical treatment could act as factors associated with recurrence. Other specific objectives were proposed to evaluate whether the different variables included can be considered as predictors of recurrence independently, and their relationship with disease-free time. The duration of treatment and the time of onset was also assessed.

METHODS

The records of 214 consecutive patients who underwent initial resection for ileocolonic disease Crohn's disease were reviewed retrospectively. The diagnosis of Crohn's disease was based on accepted clinical, radiological and histological criteria. Patients with other surgical indications were excluded, as well as those without exploration of the abdominal cavity.

The diagnosis of postsurgical recurrence was defined as the appearance of Crohn's disease lesions adjacent to the previous anastomosis after a complete resection of affected bowel. Demographic and preoperative clinical were analysed, as well as risk factors associated, surgical technique, and medical treatment.

The statistical analysis includes a description of the variables included. Univariate analysis was used to determine the variables related to recurrence, and multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent risk factors for postsurgical recurrence. Those variables related to prognosis factors of recurrence were included to analyse recurrence-free survival.

Finally, an analysis was performed in order to evaluate the influence of medical treatment after surgery, considering the duration, and the time to onset.

CONCLUSIONS

After the analysis of results, we can conclude that older patients at the onset of the disease have less risk of recurrence, while presence of extraintestinal manifestations is related with a 1,59 fold higher risk of recurrence. In relation to the surgical procedure, the laparoscopic approach is presented with a

protective effect against recurrence, whereas end-to-end or side-to-end anastomosis increase the risk of recurrence by 2,56 times as compared to the side-to-side anastomosis. Patients who received immunomodulator medications previous to surgery, had a higher risk of postoperative recurrence, higher with increasing duration of treatment. Biologic therapy, however, administered over prolonged periods of time, has a decreased recurrence rates, giving a protective effect compared with no treatment.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica que puede afectar a cualquier segmento del tracto digestivo. Aunque varios fármacos han demostrado su eficacia en la remisión de la enfermedad, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la misma, la cirugía sigue siendo un paso difícilmente evitable en el curso natural de la enfermedad, principalmente en el tratamiento de las estenosis y otras complicaciones asociadas. A pesar de los cambios inducidos en el manejo de la enfermedad durante la pasada década, resultado del desarrollo de los tratamientos médicos, aproximadamente el 80% de los pacientes necesitan una resección intestinal a lo largo de su vida (1); sin embargo, la resección quirúrgica en la EC no es curativa, y la enfermedad, con frecuencia, reaparece en el sitio de la anastomosis o en su proximidad.

La causa precisa de recidiva permanece indeterminada, pero varios factores pronósticos han sido investigados como potenciales factores de riesgo en la tasa de recidiva tras la cirugía en la EC: sexo, edad al inicio de la enfermedad, tabaquismo, duración de la enfermedad antes de la cirugía, localización anatómica y extensión de la misma, tratamientos médicos asociados, técnica quirúrgica y complicaciones postoperatorias.

Aunque son muchos los factores que se consideran determinantes de recidiva en la EC, esos parámetros clínicos tienden a agruparse en, aquellos relacionados con el paciente y las características propias de la enfermedad, y aquellos que dependen de la técnica quirúrgica y los tratamientos médicos asociados. La identificación de factores de riesgo de recidiva postoperatoria

podría ser de utilidad para reconocer aquellos pacientes de alto riesgo, y poder establecer estrategias específicas relativas tanto al procedimiento quirúrgico, como a la terapia de mantenimiento y profilaxis de la recidiva.

2. 1. DEFINICIÓN

La EC es junto a la colitis ulcerosa (CU), uno de los trastornos inflamatorios crónicos que se agrupan en el término de enfermedad inflamatoria intestinal (EII); de etiología no filiada, se caracterizan por su cronicidad, y por la alternancia de períodos de actividad o brotes, con períodos de inactividad o remisión. Ambas entidades difieren, sin embargo, en su presentación clínica, pronóstico, respuesta al tratamiento médico, necesidad de tratamiento quirúrgico y tasas de recidiva tras la cirugía.

En EC puede verse afectado cualquier segmento del tracto gastrointestinal de forma focal, segmentaria, asimétrica y discontinua. Al tratarse de un proceso inflamatorio transmural con tendencia a la fibrosis, el desarrollo de fístulas y abscesos, así como la estenosis, son situaciones frecuentes.

La etiopatogenia de la EC es desconocida pero una de las teorías más aceptadas considera la existencia de una alteración en la regulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales, en individuos genéticamente susceptibles (2).

La EC es un trastorno inflamatorio crónico con un curso clínico impredecible que se caracteriza por una elevada tasa de recidiva. Casi el 80% de pacientes con EC van a precisar de una intervención quirúrgica durante su vida. Las tasas de recidiva endoscópica el primer año tras la cirugía se aproximan al 80%, definidas en términos clínicos oscilan entre el 17 y el 55 % a los 5 años, y aquellos que van a precisar una segunda intervención alcanzan el 11-32% a los 5 años (3).

Aunque la recidiva es la norma en la EC, los factores determinantes de esa recidiva no están claramente definidos, algunos pacientes sufren múltiples

Introducción

recidivas mientras que otros tienen periodos de remisión prolongados después de la cirugía.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

2.2.1. Incidencia y prevalencia

Las tasas de incidencia y prevalencia de EII han aumentado progresivamente en los últimos 50 años en todos los países desarrollados, con los valores más altos registrados en los países del norte de Europa, Reino Unido y Norteamérica, y con valores emergentes en regiones de clima cálido y países poco desarrollados.

En Europa, los datos actualmente disponibles de incidencia la sitúan entre los 10 y los 15 casos /100.000 habitantes /año, con tasas de prevalencia que oscilan entre los 18 y los 294 casos/ 100.000 habitantes, lo que extrapolado al total de la población, se corresponde con un número estimado de un millón de habitantes afectados por EC (4,5).

El gradiente norte- sur y este- oeste, en términos de incidencia y prevalencia, muestra como se están igualando las diferencias entre regiones geográficas, incrementándose en los países mediterráneos y más occidentales, lo que confiere un importante papel a los factores medioambientales, sugiriendo que la EII se distribuye de forma paralela al nivel socioeconómico de los distintos países (6,7,8).

En las últimas series publicadas en España los resultados objetivan tasas de incidencia crecientes, siendo la teoría más aceptada para su interpretación, que el desarrollo social de las poblaciones ha supuesto cambios en los hábitos dietéticos y en el nivel de vida (9,10,11,12), al compararlo con series anteriores en las que la incidencia fue más baja (Tabla 1). Sin embargo, no hay que olvidar los defectos de metodología en la obtención de datos, por las diferencias entre

los sistemas de salud y las posibilidades de acceso a la medicina entre áreas poblacionales, que pueden implicar resultados más sesgados en los estudios más antiguos (13,14,15,16,17).

Tabla 1.- Incidencia en España de la EC

Autor	Región	Año	Tipo	EC
Letamendia	Pamplona	1983-93	Retro	2,47
Gomollón	Zaragoza	1992-93	Prospec	3
Monferrer	Castellón	1992-96	Retro	1,9
EIICEA	Asturias	1994-97	Prospec	5,95
Shivananda	Europa	1991- 93	Prospec	5,6
López-Serrano	Madrid	2003-05	Prospec	7,92

2.2.2. Etnia

En lo referente a los diferentes grupos étnicos, la EI afecta principalmente a individuos de origen caucásico, con una menor prevalencia entre afroamericanos e hispanos y mínima en asiáticos (18,19). Dentro de la población blanca la etnia judía es la más afectada, con una mayor prevalencia entre los judíos Askhenazi (originarios de Europa central y del este). Estos hallazgos se han explicado por una mayor predisposición genética asociada a factores ambientales (20,21).

2.2.3. Edad

Aunque la EC puede manifestarse a cualquier edad, la distribución de la incidencia por grupos de edad, muestra un descenso progresivo de la misma, con un pico máximo de incidencia entre los 15 y los 34 años, y otro entre los 45 y los 64 años (7,8).

2.2.4. Sexo

En cuanto al sexo, la mayoría de los estudios de incidencia no muestran diferencias en su presentación, aunque algunos objetivan una mayor frecuencia en mujeres, que se corresponde con las zonas de mayor incidencia (7,8).

2.3. FACTORES AMBIENTALES

Los factores ambientales parecen estar involucrados en el desarrollo de la EC, debido a las variaciones observadas en las tasas de incidencia y prevalencia entre diferentes áreas geográficas, y su variabilidad en el tiempo. De los diferentes factores estudiados que pueden considerarse precipitantes o desencadenantes, sólo se han identificado como concluyentes, el consumo de tabaco y las infecciones perinatales.

2.3.1. Dieta

Los antígenos procedentes de la dieta suponen la mayoría de los antígenos de origen no bacteriano presentes en el tracto gastrointestinal. Por ese motivo, se supone que la dieta puede constituir un factor involucrado en la patogenia de la EII. Sin embargo, la realización de estudios relacionados con la dieta es muy compleja y, hasta ahora, no existen pruebas de que algún alimento particular pueda sustentar una relación causal con la enfermedad (22).

2.3.2. Tabaco

En la EC el consumo de tabaco aumenta la susceptibilidad a la enfermedad, predispone a formas más graves, y afecta negativamente el curso evolutivo de la enfermedad. Los fumadores presentan más brotes de EC que los no fumadores, y cuando abandonan el tabaco los beneficios se equiparan con el grupo de los ex-fumadores (23). Cuando se comparan los pacientes de EC no fumadores con aquéllos que sí fuman, estos últimos sufren más recaídas clínicas, desarrollan un mayor número de complicaciones con evolución a formas estenosantes y penetrantes (24), y precisan mayor número de

reintervenciones (25). Los pacientes con EC que dejan de fumar presentan un curso clínico más benigno, con menos recaídas y menor necesidad de corticoides (CE) e inmunosupresores (IS). (Tabla 2). De igual manera abandonar el tabaco protege a los pacientes con EC de futuras reintervenciones por recidiva.

Tabla 2.- Efectos del tabaco en la EC

Efectos nocivos del tabaco en la EC
Incremento de la necesidad de terapia corticoidea e inmunosupresora
Incremento de la recidiva clínica y endoscópica
Incremento de la progresión a formas estenóticas y penetrantes
Mayor riesgo de cirugía precoz
Incremento de riesgo de recidiva clínica, endoscópica y post-cirugía

En el metaanálisis de Calkins la probabilidad de presentar EC es significativamente superior en fumadores que en no fumadores con un odds ratio (OR) de 2.0 (IC 95%:1.65-2.47) (26). En el estudio de Regueiro la influencia del tabaco es mayor en mujeres y en pacientes con EC de debut tardío (>40 años), pero no en la EC de aparición más precoz (27).

2.3.3. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Existen diferentes publicaciones que han sugerido que el consumo de AINEs tiene un papel inductor en la EII, así como en su asociación con la recidiva y con un aumento de las complicaciones. Estos estudios no cuentan con una evidencia científica suficiente, siendo necesarias investigaciones específicas a este respecto (28, 29).

2.3.4. Agentes infecciosos

Los agentes infecciosos que se consideran involucrados en la etiología de la EII, incluyen los correspondientes a la flora endógena, pero también otros como los virus, especialmente el del sarampión (30,31), *Listeria* (32), *Mycobacterium paratuberculosis* (33) y *Escherichia Coli* (34). Sin embargo, no se ha podido aislar un único agente infeccioso como responsable directo en el desarrollo de la EII; parece más probable que sean múltiples microorganismos, normalmente patógenos, los que interactúan.

Son muchos los estudios publicados recientemente relacionados con la presencia de *Mycobacterium avium* subespecie de *paratuberculosis* (33,35), que sugieren que la infección en humanos por este microorganismo puede ser en parte la causa de la EC.

2.3.5. Lactancia materna

En diferentes publicaciones se ha estudiado la posible relación entre el tipo de lactancia recibida y el desarrollo de infecciones gastrointestinales en la infancia, con la aparición de EII; sin embargo, los resultados obtenidos carecen de uniformidad y no son concluyentes. En la actualidad se sugiere que los procesos inflamatorios e infecciosos perinatales, el uso excesivo de antibióticos y la amigdalectomía favorecen la EII, mientras que la lactancia materna parece ofrecer una protección a padecerla porque estimula y favorece el desarrollo de la mucosa intestinal, y da lugar a un aumento de los niveles de Ig A (36, 37).

2.3.6. Apendicectomía

Aunque la mayoría de los estudios presentan a la apendicectomía como un factor de riesgo (38), otros consideran el tejido linfoide apendicular como punto de partida de las células que participan en el desarrollo de la inflamación intestinal, confiriéndole a la apendicectomía un factor protector en el desarrollo de EC (39).

2.4. FACTORES GENÉTICOS

Una de las hipótesis más aceptadas que intenta explicar la etiopatogenia de la EII, es la que sugiere que se trata de enfermedades poligénicas, con ciertos genes que confieren susceptibilidad, y otros que predisponen únicamente a la EC o a la CU (2). Si además, se añaden los diferentes factores ambientales se podría explicar la amplia variación fenotípica de ambas enfermedades.

Hasta hace poco tiempo el papel de la susceptibilidad genética provenía de los datos indirectos recogidos en estudios epidemiológicos, en los que se incluían estudios de gemelos, de agregación familiar y asociación con síndromes genéticos reconocidos (40).

2.4.1. Agregación familiar

El principal factor de riesgo de padecer EII es tener algún miembro afecto en la familia; además, las dos enfermedades, CU y EC, pueden darse en la misma familia. Entre un 10- 20% de los enfermos tiene antecedentes de EII entre sus familiares, con un riesgo más elevado para aquellos pacientes con familiares de primer grado afectados, principalmente entre hermanos. En los últimos años se ha publicado que la agregación familiar es mucho más alta en la EC (4,5-18,8%), con un riesgo relativo (RR) para los hermanos de un paciente que varía entre el 12 y el 35%, resultando ser los pacientes con más riesgo los hijos de dos progenitores con la enfermedad. Los estudios en familias con múltiples miembros afectados de EII muestran una elevada concordancia en el tipo de enfermedad y, posiblemente, de la localización de la misma (41,42).

En cuanto a la anticipación genética que hace referencia a la aparición del primer brote de actividad en los hijos a una edad más temprana, no existe actualmente evidencia científica (43). Los estudios de gemelos son muy útiles para evaluar el papel relativo de los factores genéticos y ambientales. En la EC existe una concordancia significativamente superior en gemelos homocigotos (37%) que en gemelos heterocigotos (7%) (44).

2.4.2. Determinantes genéticos

La búsqueda de genes de susceptibilidad es compleja debido a los múltiples factores genéticos implicados, la ausencia de un patrón de herencia de transmisión mendeliana simple, la penetrancia incompleta de los genes, la heterogenicidad genética y la implicación de varios genes de susceptibilidad.

El estudio del clonado posicional, como búsqueda a través del genoma humano, ha identificado un número de regiones (o locus) generadoras de susceptibilidad para la EII como las halladas en los cromosomas 1,3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 14, 16, 19 y X. Solamente siete locus de susceptibilidad (denominados IBD1- IBD7) cumplen criterios de reproductibilidad en estudios independientes, sin embargo, ningún locus ha sido detectado de forma constante en todos los estudios, lo cual sugiere la existencia de una heterogenicidad genética (45-49).

Los primeros estudios de identificación de genes en trastornos genéticos complejos fueron los realizados con el NOD2 (*nucleotide oligomerization domain*), en los que se realizaba un análisis detallado de la región pericentromérica del cromosoma 16 seguido de estudios de asociación intrafamiliar, lo que permitió identificar el NOD2 como el gen IBD1 (16q12), renombrado recientemente como CARD15 (*C-terminal caspase recruitment*

domains), implicado en la susceptibilidad a la EC pero no en la predisposición a padecer CU (Figura 1).

Este gen codifica una proteína que se expresa en monocitos y macrófagos, actuando como receptor intracelular de componentes bacterianos. La estructura básica de la proteína sintetizada se divide en tres regiones:

1. Región amino terminal con dos dominios N-terminales, implicados en la activación de caspasas (dominio de activación y reclutamiento de caspasas o CARD). Este dominio ha dado nombre al gen y a su proteína.
2. Región central con un dominio de unión a nucleótidos (NBD).
3. Región C-terminal con diez secuencias repetidas ricas en leucina (LRR), de forma similar a los dominios extracelulares de los receptores de membrana implicados en reconocer patógenos extracelulares.

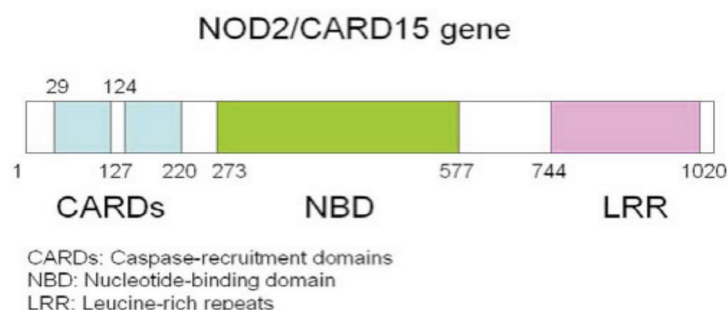


Figura 1.- Estructura del gen NOD2/CARD15.

El gen NOD2/CARD15 codifica una proteína implicada en el reconocimiento del dipéptido derivado de la mureína del petidoglicano (MDP) de bacterias gram negativas y positivas activando la ruta de señalización del factor de transcripción Kappa B (NF- κ B). En este gen se han identificado aproximadamente 30 mutaciones asociadas a EC, siendo sólo 3 de ellas frecuentes. Estas tres mutaciones, también denominadas SNP8, SNP12 y

SNP13, son responsables de más del 80% de los alelos mutados, siendo poco probable que la contribución de las restantes variantes sea significativa al estar presentes en un escaso número de individuos (50,51).

Los datos comunicados en estudios multicéntricos indican que del 30 al 40% de los pacientes son heterocigotos para una de las tres mutaciones, y entre el 3 y el 15 % son homocigotos o heterocigotos compuestos (dos mutaciones diferentes, una en cada cromosoma), en comparación con la población de controles sanos, en la que un 7-12% son heterocigotos y un 0-1% homocigotos. El riesgo relativo de desarrollar EC en portadores de una mutación es de 2 a 3, pero aumenta hasta un 20-40 en el caso de dos mutaciones (heterocigoto compuesto u homocigoto), lo que sugiere un efecto de dosis génica para las tres mutaciones. Sin embargo, la penetrancia es reducida, menos del 10% de los pacientes portadores de dos alelos de riesgo NOD2/CARD15 desarrollará la enfermedad, lo que implica que otros genes y estímulos medioambientales están también implicados en la génesis de la misma (52,53).

El valor de las mutaciones genéticas en la EC se ha analizado teniendo en cuenta el sistema de clasificación de Viena, que incluye la localización de la enfermedad, su curso o patrón evolutivo y la edad a la que se diagnostica. Los resultados obtenidos objetivan una mayor asociación entre las mutaciones del CARD15 y la localización ileal, el comportamiento clínico estenosante, la presentación temprana de la enfermedad, los familiares de los pacientes portadores de mutaciones, y las cirugías previas, fundamentalmente resecciones ileales, objetivándose un mayor riesgo de reintervenciones entre los portadores de mutaciones (54-57).

2.5. CRITERIOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DE LA EC.

El diagnóstico de enfermedad de Crohn se establece a partir de la combinación de datos clínicos y biológicos, los hallazgos proporcionados por las técnicas de imagen, y el estudio histológico.

2.5.1. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la EC es muy variada, al manifestarse de forma aguda, subaguda o crónica. Esta heterogeneidad en su presentación puede explicarse debido a la variabilidad en la edad de inicio, así como a la extensión, localización anatómica y gravedad del proceso. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea, aunque también pueden presentar rectorragia, pérdida de peso con déficit nutricional, fiebre, dolores articulares y afectación anal, entre otros (58).

2.5.1.1. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente de la EC, y sus características dependen del patrón clínico de la enfermedad y de la localización de la misma. La afectación transmural del proceso inflamatorio conduce a las estenosis fibróticas, que ocasionan episodios repetidos de suboclusión intestinal con dolor abdominal tipo cólico.

2.5.1.2. La diarrea suele estar presente cuando la EC está activa, sobre todo si existe afectación colónica de la enfermedad . Son muchas las causas que pueden determinar la aparición de diarrea en la EC, desde la secreción excesiva de líquidos, malabsorción por la afectación de la mucosa intestinal,

malabsorción de sales biliares por la afectación ileal y esteatorrea, hasta el sobrecrecimiento bacteriano por estenosis a nivel de intestino delgado, o fístulas enteroentéricas. En la valoración clínica de estos pacientes hay que definir las características de las deposiciones: considerar el número, consistencia, composición (sangre, moco o pus) y su duración en el tiempo. El síndrome rectal, definido como urgencia, tenesmo o incontinencia rectal también puede aparecer en la EC.

2.5.1.3. Otros signos y síntomas:

La fiebre puede ser una expresión del propio proceso inflamatorio o puede aparecer como consecuencia de alguna complicación como la existencia de un absceso, perforación o sobreinfección bacteriana.

La pérdida de peso es una manifestación sistémica frecuente de la EII, en relación con déficits nutricionales acontecidos ante las alteraciones de la absorción y con una actividad catabólica incrementada como consecuencia de la actividad inflamatoria. En pacientes con estenosis, los cuadros suboclusivos de repetición, llevan a los pacientes a la disminución de la ingesta. En niños, la pérdida de peso puede estar relacionada con la malabsorción, y puede ser un signo presente antes de que aparezcan las manifestaciones intestinales de la enfermedad.

2.5.1.4. La enfermedad perianal en la EC incluye la presencia de colgajos cutáneos perianales, úlceras, erosiones, hemorroides, abscesos perianales y perineales, fisuras de localización atípica y la presencia de fístulas simples o complejas. Las fístulas perianales suelen ser crónicas e indoloras presentando

varios orificios externos, no sólo en región perianal si no también a distancia. La clasificación de Hughes-Cardiff de las lesiones perianales se basa en la presencia de tres alteraciones: 1) úlceras, 2) fístulas o abscesos y 3) estenosis, pero su aplicabilidad clínica puede ser compleja (59).

La clasificación de Parks (60) es anatómicamente más precisa, utiliza el esfínter anal interno y externo como referencia para clasificar las fístulas (figura 2), en simples (superficiales, interesfinterianas y transesfinterianas bajas) y complejas (transesfinterianas altas, supraesfinterianas, extraesfinterianas, con orificio interno por encima de la línea dentada, y múltiples orificios externos).

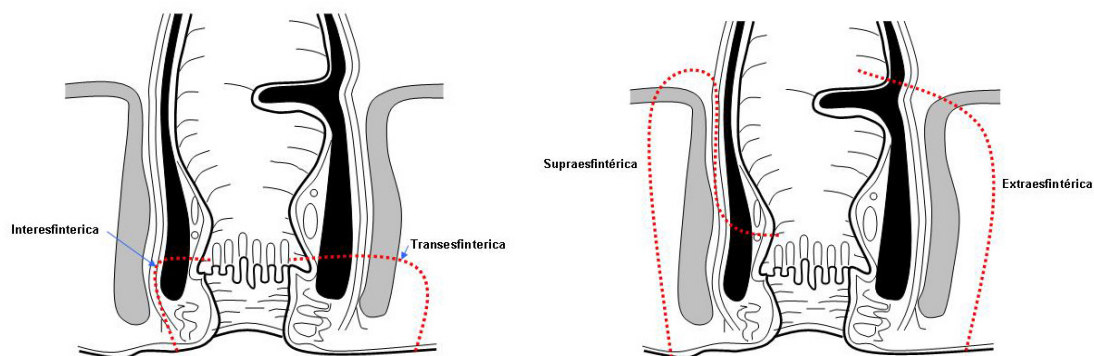


Figura 2.- Clasificación de Parks de las fístulas

De forma más esquemática las fístulas perianales se pueden englobar en dos grandes grupos, simples y complejas (Tabla 3):

Tabla 3.- Clasificación de las fístulas perianales

Fístulas simples

Bajas (superficial, interesfinteriana, transesfinteriana baja)

Orificio externo único

No dolor ni fluctuación

Fístulas complejas

Altas (inter o transesfinteriana alta, supra o extraesfinteriana)

Múltiple orificios

Dolor/ fluctuación

Actividad rectal

Rectovaginal

Estenosis anal

2.5.1.5. Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes asociadas a la EC son las cutáneas, presentándose fundamentalmente como estomatitis aftosa y eritema nodoso. Son también habituales las manifestaciones articulares (artropatía periférica y espondiloartropatía), y las oculares (epiescleritis, uveitis y enfermedad corneal).

2.5.2. Comportamiento clínico

2.5.2.1. Clínica **inflamatoria**: En pacientes con EC de afectación ileal se manifiesta como dolor leve o moderado en la fosa iliaca derecha sin signos de peritonismo y, asociado o no, a un dolor periumbilical intermitente. En el caso de EC de colon, el dolor se suele referir al hemiabdomen inferior junto con diarrea, hematoquecia, tenesmo y urgencia rectal.

2.5.2.2. Clínica **estenosante**: El dolor es más frecuente que sea de tipo cólico y con carácter suboclusivo, con dificultad para la expulsión de gases o heces, meteorismo, náuseas y vómitos. En la mayoría de los casos es de afectación ileal. Se suele asociar con pérdida de peso , y en ocasiones, con fiebre por sobrecrecimiento bacteriano.

2.5.2.3. Clínica **penetrante**: Dentro del término penetrante se incluye la presencia de perforación libre, abscesos intraabdominales, fistulas internas (entero-entéricas, entero-ureterovesicales y entero-vaginales), y fistulas externas (entero-cutáneas y perianales). Los abscesos y las perforaciones pueden dar una clínica silente e inespecífica como astenia, febrícula, pérdida

de peso y deterioro del estado general, hasta cuadros más evidentes de dolor, fiebre, masa abdominal o abdomen agudo. La sospecha de fístulas internas la determinarán los síntomas o signos asociados:

- Fístula entero-vesical: Infecciones urinarias de repetición, neumaturia o fecaluria.
- Fístula entero-vaginal: La expulsión de gases o heces por la vagina.
- Fístulas entero-entéricas: La mayoría son silentes, cuando dan síntomas son diarrea secundaria a malabsorción.

2.5.3. Clasificación de la enfermedad

La forma de expresarse la enfermedad varía mucho de unos sujetos a otros. Esta variabilidad se explica por la extensión, forma de presentación clínica y por la respuesta a los distintos tratamientos. Por esta razón se han intentado definir subgrupos de la enfermedad según distintos parámetros.

La clasificación fenotípica actualmente utilizada es la clasificación de Montreal (61,62), versión modificada de la de Viena y que tiene en cuenta tres categorías (tabla 4):

- Edad al diagnóstico (A): La edad en el momento de inicio de los síntomas y del diagnóstico influye en el patrón de enfermedad. Los pacientes diagnosticados a edad temprana presentan con mayor frecuencia historia familiar, más complicaciones estenóticas y fistulizantes, y la localización suele

ser ileal, mientras que los pacientes diagnosticados a edades más avanzadas tienen con mayor frecuencia afectación colónica.

- Localización (L): La mínima lesión requerida en una localización para considerar su afectación es la lesión aftoide o la úlcera, la presencia de eritema o edema mucoso no es suficiente. En lo que respecta a su localización:

- L1 o ileal: Se considera como tal la enfermedad limitada al íleon terminal, entendiendo como tal el tercio distal del intestino delgado (ID), con o sin participación del polo cecal en continuidad.
- L2 o colónica: Supone la afectación de cualquier localización entre recto y ciego sin participación del ID ni del tracto gastrointestinal superior.
- L3 o ileo-colónica: Enfermedad que afecta al íleon terminal, con o sin participación del ciego en continuidad, y cualquier localización de colon.
- L4 o gastrointestinal alto: Se considera como tal la enfermedad que afecta a cualquier localización proximal al íleon distal, independientemente de que exista o no afectación del íleon terminal o del colon asociada.

- Patrón evolutivo (B):

- B1 o inflamatorio: Las lesiones mucosas iniciales consisten en ulceraciones superficiales de pequeño tamaño (aftas) que progresan a úlceras profundas lineales rodeadas de una mucosa en empedrado. Cursa en forma de brotes con clínica inflamatoria.
- B2 o estenosante: Definido como estenosis fibrosa sin respuesta al tratamiento médico y que precisa cirugía resectiva, estricturoplastia o

dilataciones endoscópicas. La sintomatología más frecuente es la presencia de cuadros suboclusivos junto con ausencia de marcadores biológicos de inflamación.

- B3 o fistulizante: Se produce con el desarrollo de perforaciones libres, abscesos intrabdominales, fístulas internas (entero-entéricas, entero-vesicales y enterovaginales) y fístulas entero-cutáneas. También incluye la enfermedad perianal, en su presentación como fístulas y abscesos perianales, y úlceras profundas ano-rectales.

Las diferencias sustanciales que introduce la clasificación de Montreal con respecto a la anterior de Viena son la introducción de los siguientes cambios:

- Edad al diagnóstico: Se añade el subtipo A1 diferenciando los pacientes con inicio antes de los 16 años, dado que en la edad pediátrica la EC evoluciona con mayor frecuencia a fenotipos complicados de la enfermedad.

- Según la localización: Se añade como epígrafe descriptivo en la localización L4 a los pacientes que teniendo otra localización primaria además tengan afección gastroduodenal.

- Comportamiento clínico: Distintos estudios sugieren que la enfermedad perianal es un fenotipo diferente al penetrante, por esto motivo se elimina la forma perianal como subtipo de la penetrante, y a cambio se introduce el epígrafe “p” cuando en cualquiera de los fenotipos (inflamatorio, estenosante o penetrante) coexista enfermedad perianal.

Tabla 4.- Clasificación de Montreal

Edad al diagnóstico (A)	
A1	≤ 16 años
A2	17- 40 años
A3	> 40 años
Localización (L)	
L1	Ileon terminal (tercio distal del ileon con o sin extensión al ciego)
L2	Colon (incluye recto, excluye ileon terminal)
L3	Ileocólica (ileon distal con colon)
L4	Tracto digestivo superior (con o sin afectación de otros tramos)
Comportamiento clínico (B)	
B1	Inflamatorio (No estenosante, no penetrante)
B2	Estenosante (incluye todo tipo de estenosis)
B3	Penetrante (incluye perianal, masa y absceso)

Estas tres categorías no son necesariamente independientes y, además, el patrón evolutivo no es estable en el tiempo. Así, a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayor probabilidad de que un patrón inflamatorio evolucione a un patrón estenosante y/o fistulizante. Siempre se asigna el comportamiento más grave de los presentados en cualquier momento de la evolución.

2.5.4. Pruebas complementarias

El diagnóstico de EC normalmente se establece en base a los hallazgos endoscópicos en un paciente con historia clínica compatible. De manera que, ante la sospecha clínica de EC debe procederse a la realización de una serie de exploraciones encaminadas a confirmar el diagnóstico y a valorar la extensión y actividad de las lesiones. Como pruebas convencionales para el diagnóstico de EII se deberá de realizar:

- Un examen de las heces, con cultivo para descartar proceso infeccioso.

- Parámetros de laboratorio básicos, que incluyen la realización de hemograma, bioquímica básica con perfil de sideremia, albúmina y marcadores de actividad inflamatoria (fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva).
- Pruebas de imagen: La colonoscopia con ileoscopia juega un papel principal en establecer el diagnóstico de EII. Si se sospecha una enfermedad de ID deberá iniciarse el estudio con un tránsito intestinal baritado, aunque nuevas técnicas diagnósticas, como la cápsula endoscópica, enteroscopia, tomografía computerizada (TC) y resonancia nuclear magnética (RNM) con enteroclis, han ido ganando en importancia.

2.5.4.1. Endoscopia:

La endoscopia es, tanto en su modalidad diagnóstica como terapéutica, de gran ayuda en el manejo de los pacientes con EII. Sus principales aportaciones son que:

- Permite el diagnóstico inicial de EII.
- Distingue entre EC y CU
- Establece la extensión, actividad y gravedad de la enfermedad
- Monitoriza la respuesta a tratamientos
- Vigila la aparición de displasia o neoplasia
- Permite el tratamiento de las estenosis, mediante dilatación de las mismas o implantación de prótesis.

Desde el punto de vista clínico, la endoscopia digestiva, está indicada en el estudio de pacientes con diarrea crónica, rectorragia, dolor abdominal, rectorragia con cambio del ritmo intestinal, fiebre o afectación del estado general, sospecha de fistula intestinal y ante cualquier indicio de EII.

- Colonoscopia con ileoscopia

Debería realizarse como estudio inicial en aquellos pacientes con sospecha de EII, ya que permite la visión directa de las lesiones con toma de biopsias de la mucosa de recto, colon e íleon terminal. Los hallazgos endoscópicos más típicos de la EC son la afectación segmentaria con preservación del recto, la afectación ileal, la presencia de lesiones anales, las erosiones aftoides y la mucosa en empedrado.

- Esofagogastroduodenoscopia o endoscopia superior

Cuando existe sospecha de afectación del tracto digestivo superior, está indicada la realización de una endoscopia superior.

- Enteroscopia

Se limita a los pacientes con afectación del ID diagnosticados por otros medios (cápsula endoscópica, TC, tránsito gastrointestinal), en los que se precisa confirmación histológica o diferentes procedimientos terapéuticos como la hemostasia o la dilatación de estenosis.

- Cápsula endoscópica

Hace posible el estudio del ID pudiendo apreciar pequeñas lesiones erosivas o ulceradas, difíciles de diagnosticar por otros medios de diagnóstico por imagen. En fases iniciales de la EC con lesiones mínimas, puede ser útil para detectar recidivas de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Las principales limitaciones de la cápsula endoscópica son la imposibilidad de tomar muestras de tejido, y la aplicación de terapéutica. Como posible complicación se ha descrito la retención de la cápsula por una disminución del calibre de la luz intestinal por estenosis; por ese motivo, cuando se sospecha la posibilidad de una estenosis, se recomienda la realización previa de un estudio radiológico con contraste. Las pequeñas lesiones erosivas o ulceradas visualizadas mediante cápsula endoscópica en yeyuno e íleon no son específicas de la EC puesto que también se pueden visualizar en pacientes con infecciones intestinales, isquemia, enteritis post-radiación o enteropatía por fármacos (63).

- Ultrasonografía endoscópica

La ultrasonografía endoscópica (USE) ha sido utilizada principalmente para la evaluación de la actividad de la enfermedad, grado de afectación transmural y el estudio de fístulas y abscesos. En pacientes con EC perianal, la USE permite delimitar la existencia de absceso, lesiones asociadas del aparato

esfinteriano, y permite monitorizar la respuesta al tratamiento de la enfermedad fistulosa (64).

El estudio histológico de las muestras de biopsias obtenidas por endoscopia, o de las piezas quirúrgicas, es el método fundamental para el diagnóstico de la EII. La toma de biopsias debe realizarse de las lesiones observadas y del tejido adyacente, así como de diferentes segmentos de recto, colon e íleon. Para conocer la extensión de la enfermedad se precisa la toma de biopsias de los segmentos macroscópicamente sanos, ya que el criterio anatomopatológico de afectación por inflamación es superior al criterio endoscópico (65).

El hallazgo histológico más característico de la EC son los granulomas no caseificados, aunque se hallan únicamente en un 10-30% de las biopsias endoscópicas y en el 50% de las piezas de resección. Son cuatro las categorías principales que se utilizan en la evaluación de las muestras:

- Arquitectura de la mucosa
- Celularidad de la lamina propia
- Infiltración de polimorfonucleares neutrófilos
- Anormalidad de las células epiteliales.

La presencia de inflamación transmural, ulceraciones y agregados linfoides son también altamente sugestivos de EC, y se incluyen dentro de los criterios diagnósticos clásicos. La inflamación con carácter discontinuo de la submucosa, con arquitectura epitelial conservada, y la presencia de fisuras son aspectos que pueden respaldar el diagnóstico de EC. En aproximadamente un 10% de los casos, los clínicos y los patólogos no son capaces de distinguir

entre una EC colónica y una CU refiriéndose a estos casos como colitis indeterminada (CI).

- Características macroscópicas de la EC: Las lesiones pueden afectar a distintos segmentos del tracto intestinal, separados por áreas aparentemente sanas, con una longitud de los mismos variable. El aspecto de la mucosa es heterogéneo, con lesiones de diferente tamaño y, probablemente, con tiempo de evolución diferentes. La presencia de úlceras longitudinales y transversales sobre una mucosa edematosa, confiere a ésta el aspecto característico en empedrado. Las lesiones mucosas precoces de la EC son habitualmente pequeñas, 1-2 mm, múltiples y aparecen como placas eritematosas o pequeños nódulos que pueden estar erosionados. Con el tiempo, esas lesiones confluyen en forma de úlceras longitudinales que pueden llegar a formar fisuras y favorecer así, la aparición de abscesos o fístulas. Las fístulas se definen como comunicaciones anormales entre la luz del intestino con diferentes estructuras adyacentes: el mesenterio, otras vísceras, la pared abdominal y la piel. Al tratarse de una enfermedad transmural, la pared intestinal está engrosada con afectación de la submucosa, muscularis propia, subserosa y grasa mesentérica. El mesenterio de la zona afecta está habitualmente engrosado y retraído.

- Características microscópicas de la EC: Los hallazgos típicos de la EC son los granulomas epitelioides, la distribución segmentaria y atrofia de las criptas, la inflamación focal o parcheada, y la preservación de la mucina en el epitelio del borde de las úlceras. Suelen combinarse muestras normales e inflamadas en el total de biopsias tomadas del mismo área.

2.5.4.2. Radiología convencional:

Las técnicas de radiología convencional con contraste permiten delimitar el contorno de la mucosa y el calibre del asa intestinal, así como identificar determinadas complicaciones de la enfermedad, como la presencia de áreas de motilidad reducida o la presencia de contraste fuera del intestino. La principal indicación de estas técnicas es en el estudio de pacientes en los que la endoscopia convencional no puede ser usada, y para evaluar la presencia de enfermedad en el ID, y diferenciar así, la EC de la CU.

Se recomienda el estudio del ID antes de una cirugía programada por estenosis, para descartar afectación a otros niveles. Hay diferentes pruebas radiológicas para examinar el ID, pero se prefiere el tránsito intestinal como práctica habitual porque es sencilla de realizar, tiene menos efectos secundarios, y consigue una mayor aceptación por parte del paciente. Para el estudio del colon pueden realizarse pruebas con contraste simple o doble. Aunque la colonoscopia ha sustituido al enema con bario en la evaluación de la EII, todavía proporciona información valiosa en el diagnóstico de la colitis, al aportar imágenes de áreas de colon cuando la colonoscopia resulta

incompleta, mostrando lesiones estructurales en la pared o informando de la profundidad de las úlceras o la presencia de fístulas.

Los hallazgos radiológicos, tanto en intestino delgado como en el colon, se refieren a dos aspectos fundamentales, los que afectan a la mucosa y los que afectan a la configuración del tracto digestivo:

- Alteraciones de la mucosa: Los cambios radiológicos más precoces se refieren a la irregularidad de la mucosa, y la presencia de pequeñas ulceraciones. La progresión de estas lesiones determina la aparición de un patrón en empedrado donde las ulceraciones longitudinales y fisuras transversales alternan con zonas de mucosa sana. Las úlceras profundas pueden complicarse con la aparición de fístulas, abscesos, adherencias y perforaciones. En el colon es más frecuente la aparición de pólipos inflamatorios y pseudopólipos.
- Alteraciones de la pared del tracto digestivo: La afectación transmural y segmentaria, da lugar a estenosis, y en situaciones más avanzadas pueden hallarse dilataciones pre-estenóticas, o aparecer fístulas ciegas, entre asas o a órganos vecinos. La afectación asimétrica de la pared intestinal puede dar lugar a la formación de pseudodivertículos por retracción del borde mesentérico intestinal. La alteración clásica del íleon distal es el denominado signo de la cuerda que se refiere a la estenosis ileal.

2.5.4.3. Otras pruebas de imagen:

- Ecografía transabdominal

La ecografía transabdominal es capaz de diagnosticar y localizar la inflamación intestinal transmural en la EC y detectar complicaciones tales como fístulas, estenosis y abscesos.

- TC y RNM

La TC abdomen y la RNM con enteroclisia son muy útiles en la evaluación de las características de la pared abdominal del ID (engrosamiento segmentario, estenosis o dilataciones preestenóticas), y en la detección de posibles complicaciones extraluminales (abscesos, adenopatías y afectación mesentérica). En el caso de la enfermedad perianal, es especialmente útil la RNM de pelvis para valorar los abscesos, fístulas y la extensión de la enfermedad. Su sensibilidad y especificidad es similar a la encoendoscopia anal. La utilización conjunta de dos de tres métodos (RNM, ecoendoscopia y exploración bajo anestesia) permite el diagnóstico de la enfermedad fistulosa perianal con una sensibilidad y especificidad superior al 90% (66,67).

2.6. TRATAMIENTO DE LA EC

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 ofertarse en la actualidad. El objetivo primordial del tratamiento consiste en mantener la remisión completa de la enfermedad y, evitar y tratar las complicaciones.

La variabilidad clínica de la EC, tanto en su forma de presentación como en su evolución, requiere 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 complicaciones. La intención es identificar subgrupos de pacientes que permitan administrar la terapéutica más apropiada a cada situación específica, siendo conscientes de que en la EC no existe una buena correlación entre la clínica, los parámetros de laboratorio, y los exámenes endoscópicos y radiológicos.

La elección del tratamiento viene determinada por la fase en la que nos encontremos: en fase de inducción, de mantenimiento de la respuesta o de remisión. El principal factor a considerar es la gravedad de la inflamación, y para ello se han identificado una serie de índices de actividad que proporcionan una estimación cuantitativa de esta gravedad y, por tanto, son de ayuda en la elección del tratamiento. El índice de Best o índice de actividad de EC (CAI), sigue siendo el más utilizado en los ensayos clínicos controlados (68). Incluye ocho variables, siete de ellas clínicas y sólo un parámetro analítico. Es por ello un índice más de gravedad clínica que de actividad inflamatoria (Tabla 5). Sin

embargo, hay otros aspectos que deben tenerse en cuenta, como la posibilidad de la existencia de complicaciones locales o manifestaciones extraintestinales, que requieren un manejo específico. En espera de definir un índice adecuado que valore la actividad de la enfermedad, monitorice la respuesta al tratamiento y pueda predecir la recidiva o la necesidad de cirugía, el CDAI continúa siendo el más utilizado.

Tabla 5. Cálculo del índice CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma x factor	Subtotal
1. Número de heces líquidas o muy blandas	—	—	—	—	—	—	—	x 2 =	
2. Dolor abdominal (n=0, leve=1, moderado=2, grave=3)	—	—	—	—	—	—	—	x 5 =	
3. Estado general 4) (bueno=0, regular=1, malo=2, muy malo=3, pésimo=4)	—	—	—	—	—	—	—	x 7 =	
4. Número de las siguientes 6 manifestaciones clínicas									
Artritis/ artralgia									
Iritis/ uveítis									
Eritema nodoso/pioderma/aftas									
Fisura anal/fístula/abceso									
Otras fístulas									
Fiebre > 38,5°C								x 20 =	
5. Toma de antidiarreicos (no=0, sí=5)								x 30 =	
6. Masa abdominal (n=0, dudosa=1, sí=2)								x 10 =	
7. Hematocrito (47%: Hematocrito actual en varones) (43%: Hematocrito actual en mujeres)								x 6 =	
8. Peso corporal ___Peso estándar_____ (porcentaje por debajo del peso estándar)								x 1 =	

Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido en los 7 días previos a la consulta

Tras la suma se obtendrá una puntuación que corresponde a:

CDAI<150= no activo/ CDAI150-200=brote leve/ CDAI>220=brote moderado/ CDAI>450= brote grave

Otras variables clínicas, como el fenotipo de la enfermedad, la localización o la edad de inicio, se han considerado importantes en la elección del tratamiento.

2.6.1. Fármacos en la EC

2.6.1.1. Antibióticos

Excepto para las situaciones de complicaciones sépticas, síntomas atribuibles a sobrecrecimiento bacteriano, en enfermedad perianal y en la profilaxis de la recidiva postquirúrgica, no se recomienda el uso de antibióticos como tratamiento primario de la recidiva ni de su prevención. Tampoco se consideran como primera línea terapéutica en la afectación de colon salvo en casos seleccionados donde se desee evitar la administración de corticoides (69).

2.6.1.2. Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos han sido uno de los grupos farmacológicos más ampliamente prescritos en la EC. Contienen en su estructura una molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), con diferentes diseños en lo que respecta a su forma de liberación para su absorción a nivel intestinal, que intentan evitar sus efectos adversos (EAs) mientras se mantienen sus beneficios terapéuticos. Los estudios iniciales mostraban que los aminosalicilatos orales eran efectivos en el tratamiento de la EC activa leve de afectación ileal, ileocólica o colónica, con una toxicidad limitada.

- La *sulfasalazina*, diseñada inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, está compuesta de 5-ASA ligado a la sulfapiridina a través de un enlace diazo. Este enlace se separa fácilmente por azorreductasas bacterianas en el colon para producir los dos componentes. De los dos, el 5-ASA es el componente terapéuticamente activo, mientras que la sulfapiridina es la molécula transportadora y responsable de sus efectos secundarios. Tras su ingestión, el 20-30% se

absorbe en el ID y llega al hígado, eliminándose con la bilis. Casi la totalidad de la molécula inalterada pasa a la parte distal del intestino y al colon, donde gracias a las enzimas bacterianas se rompe el enlace azo, desdoblándose la molécula, en sulfapiridina y 5-ASA. Sus indicaciones se limitan a las formas agudas leves de colon tanto en CU como en EC, y es eficaz en mantener la remisión en CU pero es cuestionable en los pacientes con EC. Pese a sus indicaciones, el 50% de los pacientes que reciben sulfasalazina presentan efectos secundarios dosis dependiente como cefalea, náuseas y dolor abdominal, derivados de la fracción inactiva de la molécula que obligan a suspender la medicación hasta en un 10-20% de las ocasiones. Otros efectos secundarios idiosincrásicos descritos son alteraciones hematológicas (leucopenia, pancitopenia, anemia hemolítica), toxicidad renal y hepática. Es por ello que su uso queda casi reservado para formas agudas y de mantenimiento cuando se asocian a afectación articular reactiva.

- La *mesalazina* se ha empleado en la inducción y mantenimiento de la remisión en la EC, aunque actualmente su uso en la EC es motivo de controversia. Para inducir la remisión, sólo dosis altas han demostrado ser capaces de disminuir la actividad de la enfermedad, aun así, su eficacia terapéutica es inferior a la de los CE. La eficacia de la mesalazina en el mantenimiento de la remisión también ha sido ampliamente debatida, sin que se haya alcanzado un consenso, presentando un efecto muy modesto.

Los efectos adversos de 5-ASA son la diarrea, cefalea, náuseas, rash y trombocitopenia siendo estos últimos raros. La mayor precaución que debemos tomar es la aparición de una insuficiencia renal (síndrome nefrótico o nefritis intersticial), aunque es rara e idiosincrásica (70,71).

2.6.1.3. Corticoides:

En general, el tratamiento de primera línea de la enfermedad activa son los corticoides sistémicos. Mientras que en la EC ileal o ileocecal los corticoides de acción local (budesonida) son los recomendados en las formas leves, en los brotes moderados se prefieren los corticoides sistémicos (orales) dependiendo de las condiciones clínicas del paciente. El brote grave implica habitualmente ingreso hospitalario para la administración intravenosa del tratamiento, a las mismas dosis que en los brotes moderados.

- Budesonida

La budesonida es un corticoide sintético, que se metaboliza de forma extensa por hidroxilación, y se expresa en los hepatocitos y en las células epiteliales intestinales. Después de su administración oral y de su absorción, la budesonida sufre un 90% de metabolismo de primer paso hepático formando 6- β -hidroxibudesonida y 16- α -hidroxiprednisolona, ambas con menos de un 1% de la potencia corticoidea respecto de la que tiene la budesonida. Esa es la causa de que sólo tenga una biodisponibilidad oral del 10%, lo cual reduce en gran parte sus efectos a nivel sistémico. Para que sea efectivo en la EC, el fármaco debe liberarse localmente, de tal forma que las formulaciones

actualmente disponibles sólo permiten el tratamiento de la EC confinada al íleon terminal y colon derecho y sólo se utiliza en pacientes con enfermedad leve o moderada baja. Su eficacia es superior a 5-ASA y placebo, pero inferior a la de los CE clásicos. La budesonida presenta menos efectos adversos que los corticoides sistémicos y cuando aparecen, éstos suelen ser leves o moderados. Se han descrito la dispepsia, cambios en el comportamiento, tales como nerviosismo, insomnio y cambios del estado de ánimo, calambres musculares, temblor, palpitaciones, visión borrosa o erupción cutánea, entre otros.

- Corticoides sistémicos

Los corticoides (CE) sistémicos son los fármacos más empleados para la inducción de la remisión de los brotes moderados y graves en la EC de cualquier localización. Las dosis habitualmente utilizadas son de 0,75 mg/Kg/ día de prednisolona, ó 1 mg/Kg/día de prednisona; dosis superiores no parecen ofrecer ventajas terapéuticas, y sí incrementan sustancialmente la toxicidad. En general, la dosis inicial se mantiene hasta la remisión clínica y después se reduce de 5 a 10 mg semanales hasta llegar a 20 mg/día; a partir de esta dosis se disminuyen en 2,5-5 mg cada semana hasta su retirada.

El porcentaje aproximado de pacientes que responden a los corticoides es del 70%, pero sólo el 40-50% mantienen una respuesta prolongada en el tiempo después de recibir este tratamiento. El resto desarrollan corticodependencia (30-40%) o corticorrefractariedad (10-30%) y, en conjunto, alrededor del 70%

de los enfermos recidivan durante el primer año, lo que obliga a buscar alternativas terapéuticas en un porcentaje elevado de pacientes a corto o medio plazo.

La corticorrefractariedad se define como la actividad persistente que no responde al tratamiento corticoideo, tras dos semanas de tratamiento intravenoso en la enfermedad grave, o como máximo un mes de tratamiento por vía oral cuando la actividad es moderada o leve. La corticodependencia se define como la reaparición de los síntomas que se presenta cuando se reduce la dosis de corticoides o el desarrollo de dos o más brotes que precisen corticoides para su control en el período de 6 meses a un año.

Uno de los principales inconvenientes de los CE es la aparición de efectos adversos, entre los que destacan la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la pérdida de masa ósea; además, hay que considerar que la falta de eficacia para mantener la remisión a largo plazo limitan el uso prolongado de los CE (72,73).

2.6.1.4. Inmunosupresores (IS)

Los inmunomoduladores tiopurínicos, azatriopina (AZA) y 6-mercaptopurina (6MP), son fármacos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EC, y son ampliamente utilizados como tratamiento de mantenimiento de la remisión. Las indicaciones para su uso incluyen la corticodependencia, la aparición de efectos adversos de los corticoides, el inicio precoz de la enfermedad, la enfermedad perianal asociada, o la enfermedad extensa. Cada vez se propugna más su introducción precoz como medicación adyuvante, junto a los tratamientos empleados en la inducción, para conseguir el

mantenimiento de la remisión. Así, su empleo muy temprano es una opción a considerar en los pacientes con criterios de riesgo de EC discapacitante. La elección de la medicación para la prevención de la recidiva tras la remisión inducida por fármacos debe tener en cuenta el curso previo de la enfermedad, su extensión, y la respuesta y la tolerancia a los tratamientos previos.

- AZA y 6-MP

Son antimetabolitos de las purinas, y constituyen los inmunomoduladores más utilizados en la EII. La AZA es un profármaco que rápidamente es convertido a 6-MP. Las indicaciones aceptadas en la EC son, la inducción a remisión, y la prevención de recidiva en los pacientes con corticodependencia y corticorrefractoriedad, la prevención de la recidiva post-cirugía y el tratamiento de la enfermedad fistulizante, especialmente las fístulas de localización perianal. La dosis recomendada de la AZA es de 2,5 mg/kg/día y de 6-MP de 1,5 mg/kg/día.

En aproximadamente la cuarta parte de los pacientes el fármaco no va a ser tolerado, bien por reacciones de hipersensibilidad (hepatotoxicidad, pancreatitis, fiebre, exantema, mialgias), o bien por toxicidad gastrointestinal. Existe un mínimo riesgo de aplasia medular (0,3%), y un riesgo más elevado de toxicidad medular leve (leucopenia y macrocitos). La determinación de tiopurina metiltransferasa (TMPT), enzima implicada en el metabolismo de la azatriopina, podría detectar a un cierto grupo de pacientes que pueden desarrollar esa toxicidad, por lo que se aconseja su determinación.

La monitorización del tratamiento debe ser más estrecha al inicio, y dependiendo de la dosis inicial podría recomendarse cada 1-2 semanas; en el mantenimiento deben realizarse controles hematológicos cada 3-4 meses. (74,75,76).

- Metotrexato (MTX)

El metotrexato es un antimetabolito que inhibe la proliferación celular a través de la inhibición de la síntesis de ADN por bloqueo de la dihidrofolato reductasa. Se ha utilizado especialmente como segundo inmunosupresor, estando indicado su uso en la inducción de la remisión y prevención de la recidiva en los pacientes con EC activa, reservando su uso para las situaciones con refractariedad o con intolerancia a los tiopurínicos. Para la inducción de la remisión, debe administrarse a dosis de 25 mg semanales por vía intramuscular, y de 15 mg semanales para mantenimiento de la misma, en aquellos pacientes en los que se ha mostrado eficaz en la inducción. La biodisponibilidad de la vía oral es muy variable y los estudios que avalan su uso recomiendan la vía intramuscular, siendo la vía subcutánea una alternativa válida. Los efectos adversos incluyen neumonitis, osteopatía, hiperhomocisteinemia, toxicidad hematológica, neurológica y hepática. Es abortivo y teratógeno por lesión de las células germinales, por ello no debe administrarse en pacientes que deseen embarazo (77).

2.6.1.5. Terapia biológica:

La terapia biológica engloba una serie de mecanismos terapéuticos que incluyen la administración de sustancias biológicas naturales, tales como productos derivados de la sangre o microorganismos, péptidos o proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales contra sustancias inflamatorias y ácidos nucleicos.

Los anticuerpos monoclonales anti-TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), son agentes terapéuticos con una acción antiinflamatoria selectiva, de los que existe sobrada evidencia sobre su eficacia en la inducción de la remisión y en el mantenimiento de la enfermedad inflamatoria intraluminal. En general 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 éstos presentan toxicidad. Los aprobados en Europa para uso son infliximab (IFX) y adalimumab (ADA), aunque puede utilizarse certoluzimab como uso compasivo.

La estrategia habitual antes de iniciar tratamiento con anti-TNF está dirigida a minimizar el riesgo de complicaciones, siendo especialmente relevante descartar la infección tuberculosa latente. Con ello y una adecuada pauta de vacunación se minimiza el riesgo de infecciones en estos pacientes (78).

- El IFX es un anticuerpo monoclonal anti-TNF α de clase IgG1, que se administra en perfusión intravenosa a una dosis de inducción de 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas como tratamiento de mantenimiento a esa misma dosis. Las indicaciones de IFX son la inducción a la remisión en la EC luminal activa de patrón inflamatorio en

pacientes con enfermedad grave corticorrefractaria y en la EC corticodependiente ante el fracaso o contraindicación de tratamiento inmunosupresor. Es eficaz en el mantenimiento de la remisión a largo plazo en los pacientes con EC luminal activa que responden a la pauta de inicio. También induce la remisión y previene la recidiva en pacientes con EC fistulizante no controlada con inmunosupresores. En las situaciones de fallo en la respuesta primaria o de pérdida de ésta durante el mantenimiento, puede plantearse el aumento de la dosis, utilizando el doble de la habitual, o el acortamiento del intervalo de administración a la mitad. Los EAs incluyen reacciones locales relacionadas con la infusión, y reacciones sistémicas de hipersensibilidad, complicaciones infecciosas, como el aumento de infecciones oportunistas, tuberculosis, y neoplasias. Se han descrito casos aislados de linfoma, especialmente linfoma hepatoesplénico de células T, en pacientes tratados al mismo tiempo con AZA y anti-TNF- α .

- El adalimumab se administra de forma subcutánea, con una dosis habitual para la inducción de 160, 80 y 40 mg en las semanas 0, 2 y 4, y 40 mg cada 2 semanas como mantenimiento . Es eficaz también en la inducción de remisión y mantenimiento para EC luminal con ganancias frente a placebo muy similares a las del IFX, por lo que la elección de uno u otro fármaco depende de las circunstancias y preferencias del paciente. En general, está más justificado el uso de IFX cuando existe enfermedad perianal asociada, y en los pacientes hospitalizados con enfermedad grave.

Estos fármacos también se utilizan cada vez de forma más precoz, así incluso en pacientes que no han tomado previamente inmunomoduladores pueden estar indicados como puente hacia ellos (79).

2.6.2. Tratamiento endoscópico

La endoscopia es, tanto en su modalidad diagnóstica como terapéutica, de gran ayuda en el manejo de los pacientes con EC. Aproximadamente un tercio de los pacientes con EC presentan estenosis en los primeros 10 años del diagnóstico. La historia natural de las formas estenosantes de EC muestra que al menos el 40% de los pacientes que han requerido una resección ileal por estenosis presentan nueva sintomatología obstructiva tras 4 años de la intervención y que se hace necesario reintervenir al 50% de los pacientes en el periodo de 15 años tras la cirugía inicial. Las localizaciones más frecuentes se sitúan a nivel de la válvula ileocecal, ileon terminal y sobre las anastomosis quirúrgicas ileocólicas, y aunque lo habitual es que sean asintomáticas, cuando son responsables de la clínica, deben ser exploradas endoscópicamente con toma de biopsias para excluir la malignización, y de cara a valorar las opciones terapéuticas.

2.6.2.1. Dilataciones con balón

Desde hace más de dos décadas se ha intentado el tratamiento endoscópico de las estenosis sintomáticas mediante la dilatación con balones neumáticos de diferentes calibres, que se pasan a través del canal de biopsia de los

colonoscopios y que permiten la dilatación bajo visión directa, pudiendo prescindir del control radiológico. La eficacia de la dilatación endoscópica es relativa, ya que solo es útil en estenosis intestinales, accesibles, cortas (menos de 4-5 cm), en número reducido (<3), y con poca o ninguna inflamación asociada. La dilatación se puede repetir hasta obtener una mejoría clínica con desaparición de la sintomatología obstructiva. Ocasionalmente se puede inyectar corticoides depot vía endoscópica en la estenosis, para mejorar el resultado de la dilatación o hacerlo más duradero. Las dilataciones endoscópicas de las estenosis intestinales se pueden complicar en forma de sangrado o perforación (80).

2.6.2.2. Prótesis expandibles

Hoy en día se dispone de prótesis expandibles metálicas, de plástico y biodegradables, de diferentes longitudes y diámetros, con cobertura de silicona y con diferentes sistemas de transporte y liberación que permiten su colocación en cualquier zona del tracto digestivo alto, colon, e incluso en ileon terminal.

En las estenosis por EC, la colocación de prótesis expandibles se ha indicado en pacientes de alto riesgo quirúrgico o cuando existe contraindicación para la cirugía por estenosis recidivantes sintomáticas. Como en todas las estenosis benignas se desaconseja utilizar stents no cubiertos, ya que el riesgo de inclusión tisular por crecimiento es muy elevado y podría dificultar su posterior extracción, ya que su retirada se aconseja en un periodo inferior a las 6-12 semanas. Como complicaciones añadidas se describen el riesgo de sangrado, perforación o migración espontánea.

La experiencia mundial publicada en EC es muy corta, se limita a 8 estudios de casos clínicos que incluyen un total de 10 pacientes, todos ellos con estenosis sintomáticas recidivantes, salvo en 6 casos en los que no se había realizado ninguna dilatación previa, utilizando diferentes tipos de prótesis. En nuestro medio la experiencia recogida de forma retrospectiva también es limitada, un total de 11 pacientes, 9 de ellos sometidos a dilataciones previas antes de plantear la indicación del stent. Un 70% de los pacientes presentaron mejoría hasta la desaparición de los síntomas obstructivos después de un seguimiento de entre 7 y 48 meses, sin complicaciones graves, pero con migración de la prótesis en 6 casos.

Actualmente se considera un procedimiento eficaz y seguro de las estenosis sintomáticas, cortas y recidivantes, que debe plantearse como alternativa en casos de estenosis refractarias al tratamiento endoscópico y médico intensivo, en los que la cirugía esté desaconsejada o tenga un riesgo elevado (81,82).

2.6.3. Tratamiento quirúrgico en la EC

La mayoría de los pacientes con EC, hasta el 80-90%, requerirá al menos una cirugía en el transcurso de su vida. Dada la historia natural de la enfermedad, en la que puede verse afectado cualquier tramo del tubo digestivo, y por la tendencia a la recidiva, la cirugía no tiene intención curativa en la EC. La recidiva tras la primera cirugía se sitúa alrededor del 8-10% al año, con un 50% de pacientes reintervenidos por ese motivo. No obstante, la cirugía resectiva es la medida terapéutica que consigue mayor tiempo libre de enfermedad en los pacientes con EC grave.

Las indicaciones quirúrgicas en la EC se resumen en el fracaso del tratamiento farmacológico, considerando también la corticodependencia, y la aparición de complicaciones (hemorragia masiva, perforación, obstrucción intestinal y megacolon tóxico); además, en los niños hay que evitar el retraso en el crecimiento.

Las indicaciones y técnicas quirúrgicas varían dependiendo de la localización anatómica, del curso clínico de la enfermedad, y sobre todo, de las complicaciones asociadas (83).

2.6.3.1. Tracto digestivo superior

La EC gastroduodenal raramente asocia sintomatología, y normalmente aparece asociada a otras localizaciones. Aunque esta localización raramente requiere tratamiento quirúrgico, la indicación más frecuente suele deberse a obstrucción por estenosis, seguida de la hemorragia masiva no controlable, y la aparición de perforación o fístula.

En caso de estenosis duodenal se puede realizar una gastroyeyunostomía, o si la zona es fácilmente accesible una estricturoplastia; en la medida de lo posible es preferible evitar el by-pass para prevenir la aparición de úlceras de boca anastomótica. La hemorragia rara vez requiere tratamiento quirúrgico, y si se trata de una perforación o una fístula a un asa de intestino delgado el tratamiento consistirá en la resección y anastomosis del asa afectada. La sutura primaria del defecto duodenal puede cubrirse con un asa intestinal a modo de parche o mediante asa desfuncionalizada en Y de Roux.

La afectación yeyunoileal suele ser en forma de estenosis, habitualmente múltiples como consecuencia de una yeyunoileítis difusa, y determinan la

aparición de episodios repetidos de suboclusión intestinal. La indicación quirúrgica viene dada por la existencia de estenosis fibrosas que condicionan cuadros suboclusivos o brotes de actividad no controlables médicamente.

2.6.3.2. Ileal e ileocecal

Se trata de la localización más frecuente, y la que con mayor probabilidad va a precisar tratamiento quirúrgico, por fracaso del tratamiento médico o la aparición de complicaciones asociadas. Se disponen de varias opciones quirúrgicas en función de la localización, indicación, tipo de complicación, y las condiciones generales del paciente.

- Bypass intestinal: El bypass del segmento afectado se reserva para aquellas situaciones en las que no es posible la resección intestinal por imposibilidad para la movilización del segmento enfermo, o la afectación de estructuras vitales. Se realiza una anastomosis laterolateral ileotransversa para desfuncionalizar el segmento de íleon afectado. Esta técnica se ha asociado a un mayor número de complicaciones debido a la persistencia de la enfermedad en el tramo excluido, tales como abscesos, fístulas, perforaciones, sobrecrecimiento bacteriano, así como una mayor tasa de recidiva, o la aparición de displasia.
- Resección: Es la técnica de elección cuando la enfermedad se asienta en la región ileocecal. Dado que los objetivos del tratamiento quirúrgico son la paliación de los síntomas y la preservación intestinal, dadas las

altas tasas de recidiva, los bordes de resección deben limitarse al intestino macroscópicamente sano. En lo referente a la configuración de la anastomosis los resultados obtenidos de la revisión de la literatura no son concluyentes, pero parece que la disposición latero-lateral (L-L) de la misma se relaciona con menor tasa de fuga anastomótica y de complicaciones, pero con resultados similares a la termino-terminal (T-T) en términos de recidiva (84). Tampoco hay evidencia en lo que respecta al tipo de anastomosis, manual o mecánica, en relación con complicaciones postoperatorias o mayor riesgo de recidiva (85). En los últimos años el abordaje laparoscópico también ha estado presente en casos seleccionados de EC, con resultados superponibles a la cirugía abierta en cuanto a recidiva, complicaciones sépticas, hemorragia, obstrucción o dehiscencia; las ventajas se refieren a la menor morbilidad, menor dolor postoperatorio, más rápida recuperación de la función pulmonar e intestinal, mejores resultados estéticos, y menor estancia hospitalaria (86,87).

- **Estricturoplastia:** Mediante este procedimiento es posible preservar intestino, y aliviar los síntomas del paciente. Está indicada en pacientes seleccionados con estenosis fibrosas aisladas o múltiples que provoquen síntomas obstructivos, sobre todo en aquellos casos con cirugía resectivas previas. Se asocia con una mejoría significativa de la sintomatología, con bajas tasas de morbilidad asociada, siendo la fuga anastomótica una complicación infrecuente, que oscila entre el 0 y el 5%. Las tasas de recidiva en el sitio de la anastomosis son similares a

las registradas tras una anastomosis convencional. La estricturoplastia se encuentra contraindicada en presencia de inflamación activa, absceso o fístula, dada la friabilidad de los tejidos. Si las estenosis son numerosas en un segmento corto de intestino, también se contraindica la estricturoplastia dada la imposibilidad de crear una línea de sutura libre de tensión debido a la rigidez y la falta de movilidad del segmento afectado (88).

Hay descritas diferentes técnicas de estricturoplastia en función de la localización de la estenosis y la longitud del segmento afecto:

- Tipo de *Heineke- Mikulicz*: Si la estenosis mide menos de 10 cm es la técnica de elección. La porción media de la estenosis, se marca 1cm por encima y por debajo, con puntos sueltos de tracción, y posteriormente se efectúa una incisión longitudinal que debe extenderse de 2 a 3 cm sobre intestino de aspecto normal a ambos lados de la estenosis. La incisión longitudinal se cierra en sentido transversal en un sólo plano de puntos sueltos.
- Tipo de *Finney*: Es la técnica indicada si la estenosis mide más de 10 cm. Tras la incisión longitudinal sobre el segmento afecto, éste se repliega sobre sí mismo, suturando la cara posterior en un solo plano, y la anterior mediante puntos sueltos seromusculares; también se ha descrito la técnica con sutura mecánica, utilizando una endograpadora lineal para construir una anastomosis latero- lateral.

2.6.3.3. Colon

La EC del colon puede afectar a la totalidad de éste, o puede ser segmentaria con lesiones parcheadas. Se asocia con una mayor incidencia de complicaciones, como las fístulas internas y externas, abscesos abdominales, sepsis perianal, perforación, colitis tóxica y hemorragia. Cualquiera de ellas constituyen indicación de cirugía, junto a otras como las estenosis, procesos malignos, o incontinencia asociada con una proctitis severa y pérdida de la distensibilidad rectal.

En los casos en los que existe una resección de intestino delgado previa, la función del colon como superficie reabsortiva, puede justificar una resección limitada al segmento afecto. Debido a la mayor tasa de recidiva de esta localización, y el riesgo de cáncer, la mayoría de los pacientes con colitis de Crohn que requieren cirugía se tratan con una colectomía total con anastomosis ileorrectal, o ileostomía terminal.

- Colectomía total con ileostomía terminal: Es el procedimiento realizado con más frecuencia en pacientes con EC de localización colónica. En una fase posterior puede considerarse la reconstrucción del tránsito intestinal mediante una anastomosis ileorrectal, dependiendo del estado del paciente y la magnitud de la enfermedad.
- Colectomía total con anastomosis ileorrectal: Este procedimiento está indicado en pacientes con un recto indemne, distensibilidad rectal adecuada con función esfintérica normal, ausencia de enfermedad perianal severa y ausencia de enfermedad en el íleon terminal. No se

recomienda realizar anastomosis primaria en individuos con enfermedad activa. La mayoría de los pacientes se adapta de forma gradual a los efectos de la cirugía, con una reducción de la frecuencia de las deposiciones, y normalización de su consistencia.

- Proctocolectomía total con ileostomía terminal: Está indicada en pacientes con proctitis severa, incontinencia fecal y enfermedad perianal refractaria al tratamiento. Se suele realizar en dos etapas, una colectomía total con ileostomía inicialmente, y una proctectomía posterior. La recidiva de la enfermedad de Crohn en la ileostomía puede variar entre el 25 y el 60%, normalmente a una distancia no mayor a 25 cm del estoma.

2.6.3.4. Perianal

Las manifestaciones anales y perianales de la EC a menudo preceden, en meses o años, a la aparición de enfermedad intestinal. Aunque la afectación perianal puede asociarse con enfermedad del intestino delgado, ileocólica o colónica, la prevalencia aumenta en presencia de EC más distal.

El objetivo de la cirugía en la EC debe ser la paliación de los síntomas más que la completa normalización de la anatomía anorrectal. En presencia de sepsis, úlceras u otras lesiones perianales es recomendable realizar una exploración bajo anestesia, que permita identificar trayectos fistulosos, y llevar a cabo el procedimiento quirúrgico más adecuado en función de los hallazgos (89,90).

- **Pólipos cutáneos y hemorroides:** La patología hemorroidal es infrecuente en la EC, con mayor frecuencia se presentan pólipos cutáneos externos edematosos. La resección quirúrgica de estas lesiones se desaconseja por la difícil curación de las heridas en estos pacientes.
- **Estenosis:** La estenosis en estos pacientes es consecuencia de episodios repetidos de inflamación y cicatrización. En la mayoría de los casos son asintomáticas y bien toleradas, aunque en ocasiones son responsables de un cuadro de tenesmo y sensación de defecación inminente. Las estenosis cortas mejoran con dilatación, estando relacionadas con un comportamiento más agresivo de la enfermedad las que no lo hacen. En esos casos, o si se trata de estenosis largas, o con afectación del recto medio y alto, puede requerirse una derivación o una proctomía.
- **Fisuras:** Las fisuras son manifestaciones frecuentes de la EC perianal, de localización excéntrica en la mayoría de los casos, de base amplia, y cursan de forma asintomática o con dolor leve. La mayoría de los casos sigue una evolución benigna y remiten de forma espontánea. El tratamiento quirúrgico sólo se aconseja ante la persistencia del dolor con sospecha de un foco séptico para proceder a su drenaje. La esfinterotomía lateral interna debería reservarse para aquellos casos de fisura anal típica de localización en línea media posterior.

- Abcesos y fistulas:

La incisión y drenaje de un absceso perianal es uno de los procedimientos más frecuentes en pacientes con EC perianal, con el que se consigue el control de la infección y el alivio del dolor.

El tratamiento de las fistulas sintomáticas depende de la relación entre el trayecto de la fístula y los esfínteres anales interno y externo:

- Las fistulas interesfinterianas y transesfinterianas bajas pueden tratarse con fistulotomía, siempre y cuando no exista enfermedad rectal activa.
- Las fistulas supraesfinterianas y extraesfinterianas, se asocian con un grado variable de sepsis perineal, por lo que en estos casos el drenaje del absceso y la colocación de sedales no cortantes suele ser un procedimiento eficaz para paliar los síntomas, limitando la recidiva y preservando la función del esfínter (91). El colgajo mucoso endorrectal para cerrar el orificio fistuloso interno se reserva para las fistulas transesfinterianas altas con afectación rectal mínima.

2.7. RECIDIVA EN LA EC

2.7.1. Definición

El término recidiva se utiliza para definir la aparición de nuevas lesiones de EC tras una resección intestinal quirúrgica teóricamente curativa, a diferencia del término recurrencia, que hace referencia a la reaparición secuencial de sintomatología.

Se entiende por recidiva posquirúrgica (RPQ) la existencia de lesiones intestinales típicas de la EC en la anastomosis o en su proximidad tras una resección completa del segmento intestinal afecto. Se localiza frecuentemente en la zona de la anastomosis y/o proximalmente a la misma, reproduciendo el mismo patrón inicial de la enfermedad, con una tendencia mayor en la localización ileocólica, en comparación con el resto. Su incidencia varía según las series publicadas y según el tipo de recidiva considerada (endoscópica, clínica, radiológica o quirúrgica), pero siempre tiende a ser elevada. Los primeros signos de RPQ se pueden detectar en el intestino neoterminal semanas o meses tras la intervención quirúrgica, mediante técnicas de imagen, tanto endoscópicas como radiológicas. Cuando aparecen las lesiones, la mayor parte de los pacientes no presentan síntomas de enfermedad, aunque si éstas son graves existe un elevado riesgo de aparición de síntomas y de necesidad de una nueva intervención quirúrgica (92,93). La reaparición de sintomatología en el postoperatorio puede no ser debida a la reactivación de la enfermedad, si no a los efectos derivados del procedimiento quirúrgico (malabsorción de sales biliares, síndrome adherencial, etc.). Esto explica por qué los índices clínicos utilizados habitualmente en la valoración de la actividad de la EC no permiten

predecir la RPQ sobre todo durante el primer año tras la cirugía. El índice CDAI presenta una sensibilidad muy baja, aproximadamente del 30%, a la hora de discriminar a los pacientes que pueden presentar una recidiva (94).

2.7.2. Etiopatogenia.

El flujo fecal procedente del intestino grueso sobre el nuevo ileon terminal y el estasis bacteriano a ese nivel, parecen estar implicados en la recidiva anastomótica. Mientras que los pacientes con resecciones de ileon e ileostomía derivativa no recidivan hasta que se reconstruye el tránsito intestinal, aquéllos a los que se realiza un bypass intestinal pueden presentar recidiva de la enfermedad. Parece que los componentes fecales inducen la respuesta inflamatoria pudiendo promover un nuevo brote.

Además, la alteración de la flora bacteriana puede determinar la persistencia de la inflamación, debido a una mayor expresión de moléculas de adhesión y de infiltración por granulocitos, los cuales se ven reducidos por los antibióticos o mediante la aceleración del flujo fecal. Todo ello sugiere que un desbalance microbiano puede ser un factor importante en el desarrollo, mantenimiento o reaparición de la inflamación intestinal crónica (95).

2.7.3. Factores de riesgo

Se han descrito diferentes factores de riesgo asociados con la recidiva de la enfermedad tras una resección intestinal, confiriendo especial importancia a algunos de ellos, mientras que los resultados obtenidos con otros factores ofrecen resultados contradictorios (96,97).

2.7.3.1. Factores sociodemográficos:

- Sexo: El sexo femenino se ha relacionado en algunos estudios con un mayor riesgo de recidiva, mientras que en la mayoría la probabilidad es similar en ambos sexos.
- Edad temprana al diagnóstico de la enfermedad.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la cirugía: Sin que se hayan identificado datos concluyentes en lo que respecta a la recidiva, sí parece que un intervalo corto entre el diagnóstico de la enfermedad y la cirugía es indicativo de un fenotipo más agresivo.

2.7.3.2. Características de la enfermedad:

- Patrón de la enfermedad: Los resultados de estudios recientes ofrecen resultados contradictorios en cuanto a que el fenotipo perforante se relacione con un mayor riesgo de RPQ (98).
- Localización ileocólica (99).
- Extensión de la enfermedad, sobre todo si supera los 100 centímetros.
- Enfermedad perianal asociada.

2.7.3.3. Procedimiento quirúrgico:

- Indicación quirúrgica: No se ha encontrado asociación ni con el carácter perforante de la enfermedad ni con la necesidad de cirugía urgente.
- Tipo de anastomosis: La anastomosis LL parece asociarse con un menor número de fugas anastomóticas y complicaciones en el

postoperatorio, y con un menor riesgo de RPQ que la anastomosis TT, en la mayoría de las series publicadas, aunque otros estudios documentan resultados contrarios (100). La anastomosis manual presenta un mayor tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva que la mecánica.

- El margen de resección limitado o ampliado no parece influir claramente en la aparición de recidiva (101).
- La presencia de granulomas en la pieza quirúrgica (EC granulomatosa) suele asociarse a un mayor índice de recidiva y de reintervenciones, con periodos de tiempo cada vez más cortos entre estos eventos (102).

2.7.3.4. Tratamiento médico asociado:

En cuanto al tratamiento médico, la profilaxis con 5-ASA y antibióticos parece ser beneficiosa con la intención de prevenir la recidiva, pero fundamentalmente la combinación con inmunomoduladores y/o biológicos. De manera que la ausencia de tratamiento con inmunomoduladores en el postoperatorio se asocia con un riesgo más elevado de recidiva (103).

2.7.3.5. Otros factores de riesgo:

- Tabaco: El tabaco ha sido ampliamente estudiado en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias, y no solo ha sido asociado a un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn sino que en varios estudios se ha demostrado un riesgo incrementado en la recidiva postquirúrgica.

- Mutaciones genéticas: Los estudios sobre mutaciones genéticas del gen CARD15 muestran resultados contradictorios. Entre las diferentes variaciones genéticas estudiadas, solo el polimorfismo en la proteína NOD2/CARD15, está relacionado con una mayor actividad inmunológica que aumenta la probabilidad de recidiva.

2.7.4. Tipos de recidiva.

2.7.4.1. Clínica:

La recidiva clínica se entiende como la reaparición de signos y síntomas compatibles con EC, desestimándose aquellas circunstancias que se relacionan directamente con el procedimiento quirúrgico. La tasa de recidiva clínica postquirúrgica sin tratamiento se presenta hasta en un 20-30% de los pacientes al año de una resección ileal o ileocolónica, con un incremento del 10% en cada año posterior.

2.7.4.2. Radiológica:

La recidiva radiológica se define por la presencia de patrón típico de EC evidenciado mediante diferentes técnicas radiológicas: Enema de bario, ecografía abdominal, tomografía computerizada y resonancia magnética fundamentalmente.

2.7.4.3. Endoscópica:

Se estima que, en ausencia de tratamiento, más del 60% de los pacientes sometidos a una resección ileocecal presentan lesiones endoscópicas en el

neóleon terminal al año de la cirugía. Se ha demostrado que la gravedad de las lesiones endoscópicas muestra una buena correlación con la probabilidad de presentar síntomas de la enfermedad. De hecho, los síntomas suelen aparecer cuando el paciente ya presenta lesiones endoscópicas severas y no es infrecuente observar pacientes con lesiones de recidiva bastante avanzadas, que todavía permanecen asintomáticos

Los hallazgos endoscópicos que sugieren la existencia de una RPQ incluyen aftas, úlceras, inflamación mucosa, fístulas y estenosis. Las lesiones endoscópicas descritas pueden progresar a lo largo del tiempo, desde úlceras aftosas hasta grandes úlceras y estenosis, con la consiguiente repercusión clínica posterior. Rutgeerts y colaboradores publicaron en 1990 un estudio que pretendía conocer los factores de riesgo de RPQ, desarrollando un sistema de puntuación que permite la evaluación histológica de las lesiones ⁽¹⁰⁴⁾ (Tabla 6).

Tabla 6.- Índice endoscópico de Rutgeerts

Grado	Hallazgo endoscópico
0	Sin lesiones
1	< 5 aftas
2	> 5 aftas o lesiones ulcerada a menos de 1 cm de la anastomosis
3	Ileítis aftosa difusa en mucosa inflamada
4	Úlceras, nódulos o estenosis

En base a los resultados obtenidos se pueden establecer dos categorías:

- Remisión endoscópica (grados 0 y 1): Se define como la ausencia de lesiones o lesiones leves (grados 0 y 1) con una baja probabilidad de que empeoren posteriormente y con una tasa de RPQ clínica a los 10 años de menos del 10% ⁽²²⁾.

- Recidiva endoscópica (grados 2 a 4). Las lesiones de gravedad intermedia (grado 2) se asocian a una tasa de RPQ del 20% a los 10 años, mientras que en las lesiones difusas y complejas (grados 3 y 4) la RPQ clínica posterior es la norma, con tasas del 50-100% a los 5 años y con una alta probabilidad de complicaciones posteriores y de reintervenciones quirúrgicas.

Dado que la RPQ endoscópica se correlaciona con el riesgo de RPQ clínica y predice la aparición de complicaciones por la EC y la necesidad de reintervenciones quirúrgicas, en la actualidad se recomienda una valoración endoscópica a los 12 meses de la intervención.

2.7.4.4. Quirúrgica:

La recidiva quirúrgica es la necesidad de una nueva cirugía derivada de una reactivación de la enfermedad de forma grave, hecho que ocurre hasta en el 35% y 70% de los pacientes a los 5 y a los 15 años de la cirugía inicial, respectivamente (1). No se considera recidiva quirúrgica la necesidad de cirugía en el postoperatorio, ni la reconstrucción de una ileostomía, pues la cirugía no está causada por la enfermedad sino que es secundaria a complicaciones postoperatorias o al acto quirúrgico previo.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La EC es un trastorno inflamatorio crónico con un curso clínico impredecible que se caracteriza por una elevada tasa de recidiva, aunque los factores determinantes de la misma no están claramente definidos.

Tras un procedimiento quirúrgico de resección intestinal, son muchos los factores de riesgo que pueden condicionar la aparición de recidiva. En la actualidad se presta especial importancia a aquellas circunstancias relacionadas con la forma de presentación y extensión de la enfermedad, el tabaquismo, y el tratamiento médico asociado como mantenimiento de la enfermedad o profilaxis de la recidiva. Los resultados obtenidos tras el estudio de las distintas variables descritas han sido, para algunos de ellos, contradictorios.

La hipótesis planteada es que tanto la técnica quirúrgica como el tratamiento médico asociado podrían actuar como factores pronóstico de recidiva en la EC ileocecal.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es evaluar los factores de riesgo descritos en la EC, e identificar los asociados a recidiva postquirúrgica.

Para lograr este objetivo general se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y quirúrgicas, así como las terapias descritas en el mantenimiento y profilaxis de la EC.
2. Identificar y estudiar los factores de riesgo (sociodemográficos, características de la enfermedad, y polimorfismos genéticos entre otros), que se asocian con la aparición de recidiva
3. Identificar y estudiar la indicación y técnica quirúrgica, así como el tratamiento médico asociado en relación con la aparición de recidiva.
4. Evaluar si las distintas variables estudiadas relacionadas con la recidiva pueden considerarse como factores pronóstico de forma independiente.
5. Identificar aquellas variables que pueden ser consideradas como factor pronóstico de recidiva en relación con el tiempo libre de enfermedad.

Objetivos

6. Evaluar la influencia de la administración de los distintos fármacos empleados en el mantenimiento y profilaxis de la enfermedad, sobre el tiempo libre de enfermedad.

7. Evaluar el efecto del tratamiento médico tras la intervención quirúrgica sobre la recidiva, y la influencia del tiempo hasta su administración en la aparición de la misma.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

5.1. DISEÑO, POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de una cohorte clínica retrospectiva en el que se incluyen un total de 214 pacientes, en seguimiento por los Servicios de Cirugía General, y por la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico San Carlos, en Madrid, España, hasta el 31 de julio de 2011. Los pacientes incluidos fueron aquellos sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico relacionado con la enfermedad de Crohn de localización ileocecal, abarcando un periodo de tiempo que se extiende desde 1966 hasta 2011, con una distribución en el número de cirugías en cada uno de esos años como se indica en la figura 3.

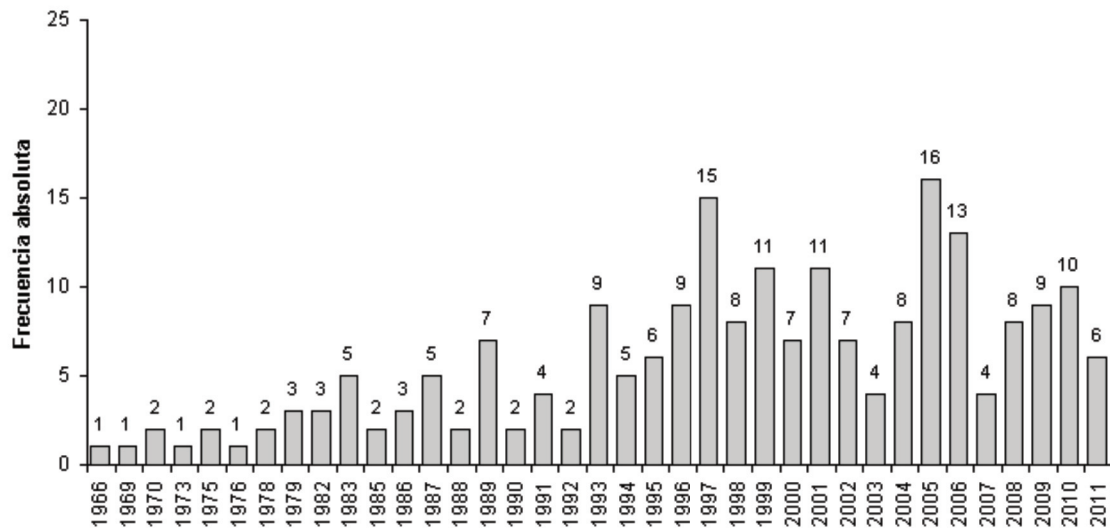


Figura 3. Frecuencia absoluta y distribución de los procedimientos quirúrgicos

5.2. RECOGIDA DE DATOS Y CODIFICACIÓN

Los datos de los pacientes fueron recogidos de manera retrospectiva, a partir de la historia clínica, haciendo uso de unas hojas de recogida de datos en las que las variables de estudio fueron divididas en diferentes categorías. Tanto la recogida de datos como su registro fueron realizados por una única persona (Anexo I).

La codificación se realizó para todas aquellas variables que entran en el análisis como numéricas, en función del tipo. Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica, como 1=sí, 2=no. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas en su valor numérico.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.3.1. Criterios de inclusión.

Se incluyeron aquellos pacientes que habían sido sometidos a una intervención quirúrgica debido a la presencia de enfermedad de Crohn de localización ileocecal. Los pacientes incluidos en el estudio habían sido revisados en al menos una ocasión en consultas externas de los servicios implicados, salvo los que fueron éxitos durante el ingreso hospitalario.

El diagnóstico de enfermedad de Crohn referido en la historia clínica queda establecido mediante datos clínicos, radiológicos, endoscópicos, y confirmación histológica.

5.3.2. Criterios de exclusión.

Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad de Crohn ileocecal en los que el motivo de la intervención quirúrgica fue debido a una localización distinta de la enfermedad, y en los que el procedimiento planteado no precisó exploración de la cavidad abdominal.

5.4. VARIABLES DE ESTUDIO

5.4.1. Variable dependiente

La recidiva postquirúrgica es definida como la aparición de nuevas lesiones compatibles con EC en la anastomosis o en su proximidad tras una resección completa del intestino afecto.

- Tipo de recidiva: Variable cualitativa (1=clínica, 2=endoscópica, 3=radiológica):
 - Clínica: Reparición de signos y síntomas compatibles con EC desestimándose los que pudieran estar relacionados directamente con el procedimiento quirúrgico.
 - Radiológica: Patrón típico de EC en las diferentes pruebas de imagen.
 - Endoscópica: Hallazgos endoscópicos compatibles con EC, incluidos como aftas, úlceras, inflamación mucosa, fístulas y estenosis.
- Edad a la recidiva de la enfermedad: Se recoge como fecha de la recidiva de la enfermedad tras la intervención quirúrgica (día, mes, año).

5.4.2. Variables independientes

5.4.2.1. Sociodemográficas

- Edad: Se recoge como fecha de nacimiento (día, mes, año).
- Sexo: Variable cualitativa (1=hombre, 2=mujer).
- Etnia: Variable cualitativa (1=caucásica, 2=africana, 3=asiática, 4=judía, 5=árabe, 6=otra).

5.4.2.2. Características de la enfermedad:

- Edad al diagnóstico: Se recoge como fecha al diagnóstico de la enfermedad (día, mes, año).
- Localización de la enfermedad: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no), para cada una de las siguientes localizaciones: tracto digestivo superior, ileon terminal, ciego, colon, y recto-sigma.
- Enfermedad perianal asociada: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).
- Patrón clínico: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no), para cada uno de los siguientes patrones: inflamatorio, estenosante y fistulizante.
- Manifestaciones extraintestinales asociadas: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no), para cada una de las siguientes manifestaciones: artropatía periférica, espondilitis anquilopoyética, sacroileitis, lesiones cutáneas, estomatitis, lesiones oculares, colangitis esclerosante y trombosis.

5.4.2.3. Factores de riesgo asociados:

- Antecedentes familiares de EII, definidos como la presencia de enfermedad en familiares de 1º ó 2º grado: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).
- Consumo de AINEs: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).
- Consumo de tabaco: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).
- Antecedentes de apendicectomía: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).

Material y métodos

- Polimorfismo genético: Variable cualitativa (1= no mutación, 2= heterocigoto, 3= homocigoto) para cada uno de los siguientes genes asociados con la recidiva en la EC: SNP 13, SNP 12, SNP 8 y SNPC.

5.4.2.4. Características relacionadas con el procedimiento quirúrgico:

- Edad en el momento de la cirugía: Se recoge como fecha de la primera intervención quirúrgica en relación con la localización ileocecal de la enfermedad (día, mes, año).
- Tipo de cirugía: Variable cualitativa (1=electiva, 2=urgente).
- Abordaje quirúrgico: Variable cualitativa (1=abierto, 2=laparoscópico).
- Indicación quirúrgica: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no), para cada una de las siguientes indicaciones: ausencia de respuesta al tratamiento médico, obstrucción intestinal, abdomen agudo, patrón perforante, enfermedad perianal, y otras.
- Técnica quirúrgica: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no), para cada uno de los siguientes procedimientos quirúrgicos: estricturoplastia, resección intestinal, resección ileocecal, colectomía, drenaje absceso intraabdominal y otras.
- Tipo de anastomosis: Variable cualitativa (1>manual, 2=mecánica).
- Disposición de la anastomosis: Variable cualitativa (1=LL, 2=TT, 3=LT).
- Complicaciones postoperatorio inmediato, considerándose éste como el periodo de tiempo que transcurre durante el ingreso hospitalario: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no), para cada una de las siguientes complicaciones:

- Dehiscencia de la anastomosis: Disrupción de la sutura intestinal que produce en el paciente un cuadro de peritonitis localizada o generalizada, y que precisa de una intervención urgente.
- Obstrucción intestinal: Ausencia parcial o completa del tránsito intestinal en algún punto del tubo digestivo de causa mecánica.
- Íleo prolongado: Se entiende como la ausencia de peristaltismo que impide el inicio de la tolerancia por vía oral pasados 5 días desde la intervención quirúrgica.
- Absceso intraabdominal: Se entiende por una infección intraabdominal localizada, que se sospecha por la presencia de fiebre, dolor abdominal y leucocitosis, y se confirma mediante prueba de imagen, ecografía o TC abdominal.
- Infección de la herida quirúrgica: Se define como la infección en el sitio quirúrgico en el transcurso de 30 días desde la intervención, que involucra la piel y el tejido celular subcutáneo, por encima de la aponeurosis y cualquiera de los siguientes hallazgos: drenaje purulento, aislamiento de un microorganismo en cultivo obtenido asépticamente, y/o apertura deliberada de la herida por el cirujano.
- Infección urinaria: Se entiende como la presencia de síndrome miccional con sedimento de orina compatible y/o confirmación por urocultivo que requiere tratamiento antibiótico.

Material y métodos

- Infección respiratoria: Clínica y exploración física compatible con proceso infeccioso de vías respiratorias, con confirmación analítica y radiológica, que precisa tratamiento antibiótico.
 - Hemorragia: Entendida como la pérdida de sangre documentada en la analítica, que precisa transfusión de al menos dos concentrados de hematíes.
 - Mortalidad: Aquel éxitus que se produce en los 30 días del postoperatorio.
- Fecha de la segunda intervención quirúrgica: Se recoge como fecha del siguiente procedimiento quirúrgico directamente relacionado con el proceso inicial (día, mes, año).
 - Número total de cirugías: Variable cuantitativa (valor numérico).

5.4.2.5. Tratamiento médico asociado.

Dada la influencia del tratamiento médico asociado en la evolución de la enfermedad, tanto en el mantenimiento de la misma como en la profilaxis de la recidiva postquirúrgica, se recogieron aquellos fármacos que pudieran estar implicados.

En el grupo de los inmunomoduladores, y en el de los biológicos se especificó: nombre del fármaco, momento de su administración (previo o posterior a la intervención quirúrgica), duración del tratamiento, y periodo de tiempo hasta el comienzo de su administración tras la cirugía.

- 5-ASA: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).
- Esteroides: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).
- Inmunomoduladores: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no):
 - Nombre del fármaco: Variable cualitativa (1=azatriopina, 2=mercaptipurina, 3=tioguanina, 4=ciclosporina, 5=metotrexate, 6=tacrólimus, 7=micofenolato, 8=otro).
 - Administración previa o posterior a la cirugía: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).
 - Tiempo de administración del fármaco: Variable cuantitativa (valor numérico).
 - Periodo de tiempo en meses hasta el comienzo del tratamiento tras la cirugía: Variable cuantitativa (valor numérico).
- Terapia biológica: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no):
 - Nombre del fármaco: Variable cualitativa (1=infliximab, 2=certolizumab, 3=adalimumab, 4=natalizumab, 5=visilizumab).
 - Administración previa o posterior a la cirugía: Variable cualitativa dicotómica (1=sí, 2=no).
 - Tiempo de administración del fármaco: Variable cuantitativa (valor numérico).
 - Periodo de tiempo en meses hasta el comienzo del tratamiento tras la cirugía: Variable cuantitativa (valor numérico).

5.4.2.6. Seguimiento:

- Fecha de la última revisión: Fecha de la última visita en consultas externas de cualquiera de las unidades (día, mes, año).

Material y métodos

- Situación en la última revisión: Variable cualitativa (1=seguimiento sin cambios, 2=perdido en el seguimiento (última visita, previa al 31 de julio de 2006), 3=éxito).

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.5.1. Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE), o su mediana y rango intercuartílico (RIC) para variables que no siguen una distribución normal. El estudio de la normalidad se realizó mediante la inspección gráfica del histograma y el diagrama de cajas de cada una de las variables continuas.

5.5.2. Factores relacionados con la recidiva

5.5.2.1. Análisis univariado

Se evalúa la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5. Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene si las variables siguieran una distribución normal. Para las variables que se describen con mediana y RIC se utilizó el test no paramétrico U de Mann Whitney.

5.5.2.2. Análisis multivariado

Con el objetivo de identificar los factores predictivos que se relacionan de manera independiente con la recidiva durante el seguimiento tras la intervención quirúrgica, se ajustó un modelo de regresión logística múltiple binario. La variable dependiente del modelo fue la recidiva (sí/no) y se

Material y métodos

introdujeron como variables independientes aquellos factores que en el análisis univariado presentaron un nivel de significación ($p \leq 0,05$) y/o los que fueran clínicamente relevantes.

Los parámetros del modelo de regresión con signo positivo indican un aumento de la relación, es decir, una mayor frecuencia de evento para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica una menor frecuencia de evento para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^β , que es el factor por el cual se multiplica el riesgo de un sujeto, cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como la odds ratio de los sujetos.

En variables dicotómicas significa pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x . En variables cuantitativas se interpreta como el incremento lineal de la probabilidad cuando se incrementa la variable x en una unidad. En variables policotómicas (más de dos categorías), una categoría se toma como referencia y por lo tanto el Odds Ratio (OR) es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia. Se presentan los OR ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

La capacidad predictiva del modelo se evaluó calculando la sensibilidad y la especificidad de los valores pronosticados de recidiva del modelo frente a los observados. Así mismo, se estimó la curva ROC ("Receiver Operating Characteristic") de la variable cuantitativa capacidad predicha del modelo frente a la recidiva observada. El área bajo la curva ROC (se simboliza como AUC "Area Under Curve") es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global del modelo; un área igual a 1 indica una

capacidad predictiva perfecta, mientras que una prueba sin poder predictivo le corresponde un área igual a 0,5. Se presenta el AUC junto a su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística.

5.5.3. Factores relacionados con la influencia del tiempo previa a la cirugía

5.5.3.1. Análisis univariado

Se estimaron las funciones de tiempo libre de evento por el método de Kaplan-Meier para cada una de las variables independientes para el estudio del evento de recidiva. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas, la mediana de la distribución del tiempo libre de enfermedad y la probabilidad acumulada a los 12 y 24 meses. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de Breslow. Consiste en comparar el número de eventos observados en cada uno de los subgrupos con el número de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula). De manera univariada a través de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, se estimaron las “razones de tasas” o Hazard Ratios (HR) de cada una de las variables independientes.

5.5.3.2. Análisis multivariado

Se ajustó un modelo con finalidad predictiva de riesgos proporcionales de Cox con el objetivo de identificar los factores predictivos que de manera independiente se relacionan con el tiempo libre de recidiva. Este modelo

Material y métodos

permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento y también predecir el tiempo libre de evento de un determinado sujeto a partir de los valores que toma en las variables explicativas o pronósticas.

La tasa de riesgo de un sujeto, con valores $X=(x_1; x_2; \dots; x_p)$ en las variables explicativas, en el instante t , es la variable respuesta que se modeliza. Representa el riesgo de recaer en el instante t , de los sujetos que tienen un determinado patrón de valores x en las variables explicativas. Función exponencial, cuyo exponente es la combinación lineal, sin término constante, de las p variables explicativas X_i .

La función de riesgo de referencia (“baseline” o “underlying hazard function”), que sólo depende del tiempo, llamada así porque representa las tasas instantáneas de riesgo de un sujeto hipotético con valor 0 en todas las variables predictivas.

Se presentan los HR ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. La interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indica un aumento de la tasa instantánea de riesgo, es decir, un peor pronóstico del sujeto para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica mejor pronóstico para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^β , que es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como el riesgo relativo

en el instante t de los sujetos. En variables dicotómicas es pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x .

En variables cuantitativas es el incremento lineal de la tasa de riesgo cuando se incrementa la variable x en una unidad. Este aumento es proporcional en todos los valores que toma la variable. En variables policotómicas (más de dos categorías) una categoría se toma como referencia y por lo tanto, la HR es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia.

Los supuestos básicos que deben de cumplir los datos para poder aplicar dicho modelo son, sobre todo, de la parte paramétrica ya que la contribución de las diferentes variables explicativas en la predicción de la supervivencia, o más precisamente, de la tasa instantánea de riesgo, es la misma en cualquier momento de tiempo de seguimiento. La parte no paramétrica del modelo no impone ningún supuesto sobre la forma de distribución de los tiempos de supervivencia.

Se seleccionaron para el análisis multivariado aquellas variables que se relacionan de manera significativa con el evento de estudio y aquellas clínicamente y/o biológicamente relevantes. Adicionalmente, se evaluó la capacidad discriminatoria del modelo final mediante el estadístico C de Harrell.

5.5.4. Análisis de la influencia del tiempo de tratamiento médico postquirúrgico en la recidiva

Con el objetivo de evaluar la influencia del tratamiento médico (inmunomodulador y/o biológico) postquirúrgico en la recidiva, se calculó en cada paciente el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento postquirúrgico hasta la finalización del mismo. Para los sujetos que tuvieron una recidiva durante el seguimiento, el tiempo de tratamiento se refiere al tiempo hasta la recidiva. En los sujetos que no tuvieron recidiva, el tiempo de tratamiento se refiere al tiempo hasta finalización de tratamiento o finalización de seguimiento (en el caso de sujetos que continúan con el tratamiento al finalizar el periodo de estudio).

La variable continua independiente principal (tiempo de tratamiento) se agrupó en tres categorías: nunca, 0-36 y >36 meses. Se compararon las características basales de la muestra entre estos tres grupos de estudio.

Se ajustó un modelo explicativo de riesgos proporcionales de Cox con el objetivo de estimar el efecto del tiempo de tratamiento tras la cirugía, ajustando por aquellos factores que en la comparación entre los grupos fueron estadísticamente significativos y/o clínicamente relevantes. Para seleccionar las variables de ajuste candidatas a ser incluidas en el modelo final, se evaluó el cambio en el HR del tiempo de tratamiento postquirúrgico tras ajustar por cada una de las variables de manera individual. Se incluyeron en el modelo

aquellas variables de ajustes que produjeron un cambio en el HR bruto del tiempo de tratamiento superior al 10%.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 15.0.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

6.1.1. Aspectos sociodemográficos

Se incluyeron un total de 214 pacientes con EC de localización ileocecal sometidos a tratamiento quirúrgico, de los cuales 111 fueron hombres (51,9%) y 103 mujeres (48,1%). La raza caucásica fue la predominante, en 210 pacientes (98,1%). La mediana de edad de los pacientes, al diagnóstico de la enfermedad, fue de 28,3 años (RIC: 22,2-41,6). La mediana de tiempo transcurrido, desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la intervención quirúrgica, fue de 20,3 meses (RIC: 0,5-79,8), lo que supone una mediana de edad en el momento de la cirugía de 34,1 años (RIC: 27,1-47,0).

6.1.2. Aspectos clínicos

La edad de presentación de la enfermedad se distribuye como se indica en la tabla 7, según dicta la clasificación de Montreal a este respecto, así como el resto de parámetros relacionados con la localización de la enfermedad y el patrón de la misma. La localización predominante de la enfermedad fue el íleon terminal, en 206 pacientes (96,3%), seguida del ciego con 99 (46,3%). Aunque la enfermedad puede afectar de forma exclusiva a un tramo intestinal, es posible su presentación de forma combinada: Íleon y ciego en 59 pacientes (27,6%), e íleon, ciego y colon en 14 (6,5%). El patrón predominante de la enfermedad es el fistulizante, con 122 pacientes (57%), y una distribución según el trayecto fistuloso como sigue: enterocutánea 28 (15,2%), enterovesical 14 (7%), enteroentérica 62 (33,9%), y enterovaginal 8 (4,4%).

Tabla 7. Distribución según clasificación de Montreal

Clasificación de Montreal		
	N	%
Edad al diagnóstico		
A1, <16	17	7,9
A2, 16-40	138	64,5
A3, >40	59	27,6
Localización de la enfermedad		
Ileon terminal	206	96,3
Ciego	99	46,3
Colon	42	19,6
Rectosigma	34	15,9
Tracto GI superior	12	5,6
Patrón de la enfermedad		
Inflamatorio	24	11,2
Estenosante	94	43,9
Fistulizante	122	57,0
Enfermedad perianal asociada		
Sí	57	26,8
No	175	73,2

El 43,7% de los pacientes presentaron manifestaciones extraintestinales asociadas, con predominio de la artropatía periférica sobre las demás, con un 29,6% de los pacientes afectados (Tabla 8).

Tabla 8. Manifestaciones extraintestinales

Manifestaciones extraintestinales		
	N	%
Artropatía periférica	63	29,6
Espondilitis anquilopoyética	4	1,9
Sacroileitis	12	5,6
Cutáneas	15	7
Estomatitis	16	7,5
Oculares	9	4,2
Colangitis esclerosante	1	0,5
Trombosis	7	3,3

Entre otros posibles factores de riesgo asociados con la recidiva, se incluyeron los antecedentes familiares, el tabaquismo, consumo de AINEs, los antecedentes de apendicectomía, y los polimorfismos genéticos asociados a la recidiva en la EC (Tabla 9).

Tabla 9. Factores de riesgo asociados

Factores de riesgo	N	%
Antecedentes familiares	27	13,2
AINEs	18	9
Tabaco	146	71,6
Apendicectomía	60	28
Polimorfismo genético		
SNP 13	15	14,1
SNP 12	8	7,5
SNP 8	21	19,6
SNPC	41	38,3

6.1.3. Factores quirúrgicos

La edad de los pacientes en el momento de la cirugía se calculó utilizando los mismos tramos de edad que los utilizados al considerar la edad al diagnóstico, con un predominio para el grupo entre los 16 y 40 años (62,1%), y con un mayor porcentaje de pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico pasados los 24 meses desde el diagnóstico (47,7%). (Tabla 10).

Tabla 10. Edad y tiempo hasta cirugía

	N	%
Edad cirugía		
<16 años	3	1,4
16-40 años	133	62,1
>40 años	78	36,4
Tiempo hasta cirugía		
< 12 meses	92	43,0
12- 24 meses	200	9,3
> 24 meses	102	47,7

Los factores relacionados con aspectos quirúrgicos se describen considerando aquellos referentes a la indicación y técnica quirúrgica, así como las complicaciones asociadas en el postoperatorio inmediato. El abordaje quirúrgico más frecuente fue abierto, por vía laparotómica, en 186 de los

Resultados

pacientes incluidos (87,3%), siendo la principal indicación quirúrgica la obstrucción intestinal (59,7%), seguida de la presentación en forma de abdomen agudo (tabla 11).

Tabla 11. Aspectos quirúrgicos

Aspectos quirúrgicos	N	%
Abordaje		
Abierto	186	87,3
Laparoscópico	27	12,7
Tipo cirugía		
Urgente	65	30,4
Electiva	134	62,6
Indicación quirúrgica		
No respuesta al tratamiento	41	19,4
Obstrucción intestinal	126	59,7
Abdomen agudo	66	31,3
Patrón perforante	51	24,2
Técnica quirúrgica		
Resección intestinal	31	14,5
Resección ileocecal	120	56,1
Colectomía	68	31,8
Drenaje absceso	47	22
Estricturoplastia	1	0,5
Otras	36	16,8
Anastomosis		
Manual	150	69,8
Mecánica	27	12,6
L-L	123	57,5
T-T	21	9,8
T-L	33	15,4

De entre las diferentes técnicas quirúrgicas realizadas, la resección ileocecal fue el procedimiento más repetido, en 120 ocasiones (56,1%), seguido de la colectomía en 68. En este apartado de técnica quirúrgica, bajo el epígrafe de otras, se incluye la realización de ostomías, tanto terminales como de derivación, asociadas a un procedimiento resectivo. La anastomosis manual se realizó en 150 pacientes (69,8%), frente a 27 mecánicas (12,6%), siendo la disposición más frecuente la LL.

Las complicaciones registradas en el postoperatorio inmediato alcanzan el 44,7%, y se consideraron las indicadas en la figura 4, en la que se puede observar como complicación más frecuente la presencia de íleo prolongado en un 20,9% de casos, seguida de la infección de la herida quirúrgica con un 19,2%.

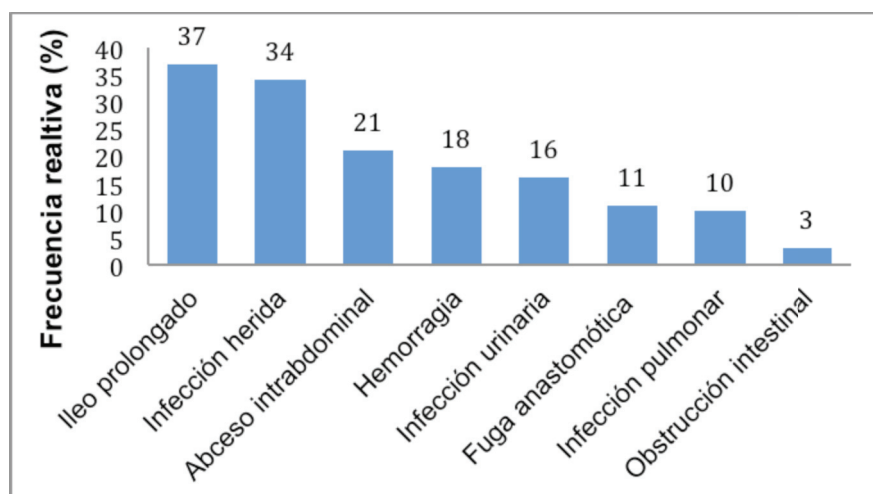


Figura 4. Complicaciones postoperatorio inmediato

Un 47,2% del total de pacientes incluidos en la serie, fue sometido a más de un procedimiento quirúrgico, de los que un 75,2% presentaron al menos 3 cirugías. Se registraron un total de 15 fallecidos en la serie (7,1%), con una mediana de tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta el éxitus de 10,4 meses (RIC: 0,5- 131,4).

6.1.4. Tratamiento médico asociado

La práctica totalidad de los pacientes con EC incluidos en la serie (97,7%), recibieron algún tipo de tratamiento médico asociado relacionado con su enfermedad, como terapia de mantenimiento o como profilaxis de la recidiva postquirúrgica. Al margen de los aminosalicilatos y los esteroides, los

Resultados

principales fármacos empleados en el mantenimiento y profilaxis de la recidiva postquirúrgica, se dividen en dos grandes grupos, el de los inmunomoduladores, y el de la terapia biológica (Tabla 12).

Tabla 12. Tratamiento médico asociado

Tratamiento médico asociado		
	N	%
Aminosalicilatos	193	92,8
Esteroides	185	88,9
Inmunomoduladores	144	68,2
Precirugía (N=45)	45	31,3
Azatriopina	38	84,4
6-Mercaptopurina	9	20,0
Metotrexato	3	6,7
Ciclosporina	1	2,2
Otros	1	2,2
Tiempo de tratamiento	11,9	(5,4- 48,3)*
Nunca	166	78,7
<= 12 meses	23	10,9
>12 meses	22	10,4
Postcirugía (N=131)	131	91,0
Azatriopina	97	74,0
6-Mercaptopurina	20	15,3
Metotrexato	19	14,5
Ciclosporina	1	0,8
Otros	4	3,1
Tiempo de tratamiento	13,2	(3,4- 40,3)*
Nunca	80	39,8
< =12 meses	55	27,4
>12 meses	66	32,8
Biológicos	66	31,7
Precirugía (N=16)	16	24,2
Infliximab	14	87,5
Adalimumab	5	31,3
Tiempo de tratamiento	13,8	(6,7- 21,8)*
Nunca	198	92,5
<=12 meses	7	3,3
>12 meses	9	4,2
Postcirugía (N=62)	62	93,9
Infliximab	38	57,6
Adalimumab	26	39,4
Certolizumab	1	1,5
Natalizumab	1	1,5
Tiempo de tratamiento	23,7	(8,1- 76,3)*
Nunca	152	71,0
< =12 meses	22	10,3
>12 meses	40	18,7

* Mediana y rango intercuartílico (RIC)

Por la posible influencia que en la historia natural de la enfermedad pueden tener inmunomoduladores y biológicos, se diferenció en ellos el momento de su administración, de forma previa a la cirugía, y después de ésta, así como el tiempo de duración del tratamiento en ambos periodos

El porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento con inmunomoduladores fue superior al de los que recibieron terapia biológica, 68,2% frente a 31,7%. De forma previa a la cirugía, tan sólo el 31,3% de los pacientes fueron sometidos a un tratamiento con inmunomoduladores (45/144), frente al 91% (131/144) que lo hicieron tras la intervención quirúrgica. En lo que respecta a la terapia biológica, el 24,2% (16/66) recibió tratamiento antes de la intervención quirúrgica frente al 93,9% (62/66) que lo hizo posteriormente.

6.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA RECIDIVA

6.2.1. Análisis univariado

La recidiva de la enfermedad después de la cirugía se describe en 156 pacientes (76,8%), con una distribución según el tipo de recidiva como sigue: clínica en 131 pacientes (84%), documentada radiológicamente en 29 (18,7%), y endoscópica en 49 (31,4%).

En lo referente a las **características sociodemográficas**, se incluyen el sexo, la edad al diagnóstico, y la edad en el momento de la cirugía (Tabla 13). La mediana de la edad al diagnóstico entre los sujetos con y sin recidiva no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,170$), mostrando una mediana de 27,7 años (RIC:22,1- 40,6) en el grupo de recidiva, y de 31,9 años (RIC:22,9- 47,6) en el grupo de no recidiva.

Tabla 13. Características sociodemográficas/ Recidiva

		N	n	%	p
Características generales					
Sexo	Hombre	102	76	74,5	0,428
	Mujer	101	80	79,2	
Edad al diagnóstico	<16	17	16	94,1	0,070
	16-40	130	101	77,7	
	>40	56	39	69,6	
Edad a la cirugía	<16	3	3	100	0,130
	16-40	126	101	80,2	
	>40	74	52	70,3	
Tiempo hasta cirugía	<12 m	84	69	82,1	0,215
	12-24 m	20	13	65,0	
	>24 m	99	74	74,7	

En relación a la edad en el momento de la cirugía, los pacientes con recidiva presentaron cifras significativamente inferiores ($p=0,027$) a los sujetos sin recidiva ($p50$: 32,5; RIC:26,9- 46,0, $p50$:39,0; RIC:29,9- 53,7, respectivamente). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta que el

paciente es sometido a un procedimiento quirúrgico se presenta con una mediana de 15,3 meses (RIC: 0,2- 70,3), agrupándose en tres tramos de tiempo, por debajo de los 12 meses, entre los 12 y los 24, y por encima de los 24 meses, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En cuanto a la **localización y patrón de la enfermedad** al diagnóstico, de forma individual la localización no expresó un mayor porcentaje de recidiva con resultados estadísticamente significativos, salvo en aquellos pacientes en los que se añadía afectación a nivel del tracto gastrointestinal superior, o presentaban enfermedad perianal asociada (Tabla 14).

Tabla 14. Localización y patrón enfermedad/ Recidiva

		N	n	%	p
Localización					
Ileon terminal	Sí	195	150	76,9	1,000
	No	8	6	75,0	
Ciego	Sí	91	66	72,5	0,188
	No	112	90	80,4	
Colon	Sí	42	35	83,3	0,263
	No	161	121	75,2	
Rectosigma	Sí	34	27	79,4	0,698
	No	169	129	76,3	
TGI superior	Sí	11	11	100	0,071
	No	192	145	75,5	
Enfermedad perianal	Sí	56	48	85,7	0,075
	No	146	108	74,0	
Número de localizaciones					
	< 3	159	120	75,5	0,426
	>= 3	44	36	81,8	
Combinación de localizaciones					
	Ileo/ciego/Ileocecal	137	101	73,7	0,128
	Otras	66	55	83,3	
Patrón enfermedad					
Inflamatorio	Sí	23	15	65,2	0,160
	No	180	141	78,3	
Estenosante	Sí	90	70	77,8	0,779
	No	113	86	76,1	
Fistulizante	Sí	116	91	78,4	0,532
	No	87	65	74,7	

Resultados

Dado que la localización de la enfermedad no es siempre única y que, en ocasiones, existen combinaciones en relación con la región ileocecal, de cara a valorar la posible relación de dicha localización con respecto al resto, en términos de recidiva, se comparó la localización ileal, cecal e ileocecal de forma conjunta, con el resto de ellas, sin que se identificaran diferencias estadísticamente significativas en términos de recidiva. El patrón de la enfermedad en el momento del diagnóstico tampoco permite establecer diferencias entre ellos en términos de recidiva.

Entre los distintos **factores de riesgo asociados** con la EC, se incluyeron la existencia de antecedentes familiares, el consumo habitual de AINEs, el tabaco, la apendicectomía previa, y las manifestaciones extraintestinales, siendo ésta última variable, la única que mostró un valor estadísticamente significativo, con una $p < 0,001$.

En este apartado se incluyeron los valores obtenidos del estudio de polimorfismo genético que pudieran estar relacionados con la probabilidad de recidiva, sin identificar en ninguno de ellos, valores estadísticamente significativos, aunque en cada uno de los genes estudiados se identificó un porcentaje de heterocigotos elevado (SNP 13: 91,7%, SNP 12: 75%, SNP 8: 81,3% y SNPC: 88,6%) (Tabla 15).

Entre los posibles factores de riesgo asociados al **procedimiento quirúrgico**, el carácter de la cirugía, electiva o urgente, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, el abordaje abierto, frente al laparoscópico,

mostró un valor estadísticamente significativo en términos de recidiva, 80,6% frente al 51,9% respectivamente, con una $p < 0,001$.

Tabla 15. Factores de riesgo asociados/ Recidiva

		N	n	%	p
Factores de riesgo					
A. Familiares	Sí	27	22	81,5	0,555
	No	169	129	76,3	
AINEs	Sí	18	14	77,8	1,000
	No	175	134	76,6	
Tabaco	Sí	141	111	78,7	0,406
	No	56	41	73,2	
Apendicectomía	Sí	58	48	82,8	0,207
	No	145	108	74,5	
Manifestaciones extraintestinales	Sí	92	83	90,2	<0,001
	No	110	72	65,5	
Polimorfismo genético					
SNP 13	No mutac	89	75	84,3	0,118
	Hetero	12	11	91,7	
	Homo	1	0	0	
SNP 12	No mutac	95	81	85,3	0,607
	Hetero	8	6	75	
SNP 8	No mutac	83	70	84,3	0,479
	Hetero	16	13	81,3	
	Homo	4	4	100	
SNPC	No mutac	64	54	84,4	0,216
	Hetero	35	31	88,6	
	Homo	4	2	50	

El resto de las variables se distribuyeron en diferentes bloques atendiendo a la indicación quirúrgica, la técnica realizada, y las características de la anastomosis. La indicación quirúrgica más frecuente fue la obstrucción intestinal con 121 pacientes, seguido del abdomen agudo con 62, el patrón perforante y la ausencia de respuesta al tratamiento, y las tasas de recidiva, expresadas en porcentaje, se distribuyen como sigue: 75,2, 82,3, 77,1 y, 76,9 % respectivamente, sin establecerse diferencias estadísticamente significativas entre ellos en términos de recidiva de la enfermedad. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el tipo de

Resultados

anastomosis realizada (manual, mecánica o no realización de anastomosis), pero al considerar la disposición de la misma (LL, TT, LT o no realización de anastomosis), el resultado obtenido se aproxima al nivel de significación estadística con una $p=0,075$ (Tabla 16).

Tabla 16. Factores relacionados con el procedimiento quirúrgico/ Recidiva

		N	n	%	p
Cirugía					
Tipo	Electiva	134	101	75,4	0,468
	Urgente	65	52	80	
Abordaje	Abierto	175	141	80,6	0,001
	Laparoscopia	27	14	51,9	
Indicación quirúrgica					
<i>No rpt a al tto</i>	Sí	39	30	76,9	0,990
	No	161	124	77	
<i>Obstrucción</i>	Sí	121	91	75,2	0,456
	No	79	63	79,7	
<i>Abdomen agudo</i>	Sí	62	51	82,3	0,236
	No	138	103	74,6	
<i>Perforante</i>	Sí	48	37	77,1	0,987
	No	152	117	77	
Técnica quirúrgica					
<i>Estricturoplastia</i>	Sí	1	1	100	1,000
	No	202	155	76,7	
<i>Resección intestinal</i>	Sí	31	25	80,6	0,586
	No	172	131	76,2	
<i>Resección ileocecal</i>	Sí	112	84	75	0,489
	No	91	72	79,1	
<i>Hemicolectomía</i>	Sí	65	51	78,5	0,708
	No	138	105	76,1	
<i>Drenaje</i>	Sí	42	33	78,6	0,766
	No	161	123	76,4	
<i>Otras</i>	Sí	35	27	77,1	0,964
	No	168	129	76,8	
Anastomosis					
<i>Tipo</i>	Manual	142	107	75,4	0,743
	Mecánica	25	18	72	
	No anastomosis	12	10	83,3	
<i>Disposición</i>	L-L	119	83	69,7	0,075
	T-T	19	17	89,5	
	L-T	29	25	74,9	
	No anastomosis	12	10	83,3	

La existencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato, entendidas éstas como las acontecidas durante el ingreso hospitalario, no fue significativa para la recidiva en términos estadísticos.

La recidiva de la enfermedad tras la cirugía se presenta en el 84,1% de los pacientes fumadores tras el procedimiento (53/63), sin que llegue a alcanzar valores estadísticamente significativos ($p=0,082$).

Tabla 17. Tratamiento médico asociado/ Recidiva

		N	n	%	p
Tto. Médico					
5 ASA	Sí	184	139	75,5	0,526
	No	14	12	85,7	
Esteroides	Sí	176	138	78,4	0,063
	No	23	14	60,9	
Inmunomoduladores					
<i>Global</i>	Sí	140	112	80	0,158
	No	62	44	71	
<i>Tratamiento precirugía</i>	No	159	130	81,8	0,003
	Sí	43	26	60,5	
<i>Tiempo tratamiento pre</i>	Nunca	159	130	81,8	0,017
	< =12 meses	21	12	57,1	
	> 12 meses	22	14	63,6	
<i>Tratamiento postcirugía</i>	Sí	63	44	69,8	0,020
	No	127	108	85	
<i>Tiempo tratamiento post</i>	Nunca	69	49	71	0,018
	< =12 meses	55	50	90,9	
	> 12 meses	66	53	80,3	
Biológicos					
<i>Global</i>	Sí	66	58	87,9	0,012
	No	136	98	72,1	
<i>Tratamiento precirugía</i>	Sí	187	146	78,1	0,212
	No	16	10	62,5	
<i>Tiempo tratamiento pre</i>	Nunca	187	146	78,1	0,374
	<12 meses	7	4	57,1	
	>= 12 meses	9	9	66,7	
<i>Tratamiento postcirugía</i>	Sí	66	58	87,9	0,012
	No	136	98	72,1	
<i>Tiempo tratamiento post</i>	Nunca	141	101	71,6	<0,001
	< =12 meses	22	16	72,7	
	> 12 meses	40	39	97,5	

Resultados

La recidiva relacionada con el **tratamiento médico asociado**, sólo alcanza valores estadísticamente significativos para el grupo de pacientes sometidos a tratamiento inmunomodulador antes de la cirugía ($p=0,003$), lo que se corresponde con el 81,8% de los casos (130/159), sin que se vea influenciado por el tiempo de duración del tratamiento (tabla 17).

6.2.2. Análisis multivariado

Con el objetivo de identificar factores pronóstico predictivos de recidiva, en el análisis multivariado se incluyeron las variables, estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes, identificadas en el análisis univariado. Las variables que se incluyeron en el modelo fueron: el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía, la edad en el momento de la cirugía, la existencia de enfermedad perianal asociada, las manifestaciones extraintestinales, el tipo de anastomosis y, el tratamiento inmunomodulador previo.

En la tabla 18 se muestran las variables que se mantuvieron como factores predictivos independientes. La presencia de manifestaciones extraintestinales asociadas, y el tratamiento inmunomodulador previo a la cirugía muestran valores con significación estadística ($p<0,05$), mientras que la disposición de la anastomosis TT y LT, roza el nivel de significación estadística ($p=0,068$). La edad de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad mostró un discreto efecto protector frente a la recidiva (OR: 0,98), de manera que, por cada aumento de la edad en un año, se aprecia una disminución de forma relativa de

la probabilidad de recidiva de un 2 %. La disposición de la anastomosis intestinal, en su forma TT y LT, tiene 2,56 veces más riesgo de recidiva comparada con la LL. Los pacientes que recibieron tratamiento inmunomodulador previo a la cirugía presentaron una reducción relativa de la probabilidad de recidiva del 71,3 %.

Tabla 18. Análisis multivariado

	OR	IC (95%)	p
Edad al diagnóstico	0,98	(0,96- 1,00)	0,137
Manifestaciones extraintestinales			
Sí	4,95	2,09- 11,70	<0,001
No	1		
Tipo anastomosis			
No anastomosis	1,99	036- 10,07	0,404
L-T y T-T	2,56	0,93- 7,03	0,067
L-L	1		
Inmunomodulador preCx			
Sí	0,29	0,12- 0,69	0,005
No	1		

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza

El modelo de regresión logística presenta una sensibilidad del 66,4% y una especificidad del 74,4%. La figura 5 muestra el área bajo la curva (ABC) de la probabilidad predicha por el modelo frente a la recidiva observada. El modelo presenta un ABC estadísticamente significativo (ABC: 0,763; IC 95%= 0,682-0,843; $p < 0,001$).

Resultados

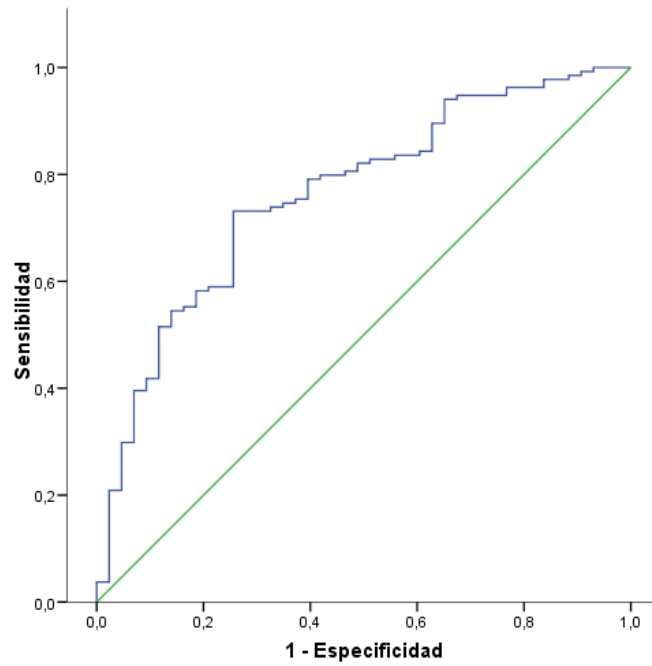


Figura 5. Área Curva ROC de la probabilidad predicha por el modelo de regresión logística para la recidiva

6.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA INFLUENCIA DEL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD.

6.3.1. Análisis univariado.

La mediana del tiempo de seguimiento desde la intervención quirúrgica, calculada de forma global, fue de 2,99 años (RIC: 0,9- 6,8). Al calcular la mediana del tiempo hasta la recidiva, el valor obtenido fue de 3,99 años (RIC: 2,9- 5,1), (figura 6), con unos valores de tiempo libre de enfermedad a los 12 y 24 meses del 82,9% (2,8) y 71,7% (3,3), respectivamente (figura 7).

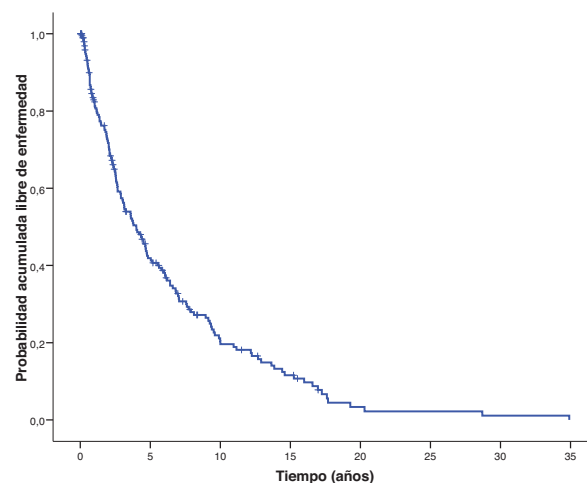


Figura 6. Tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva

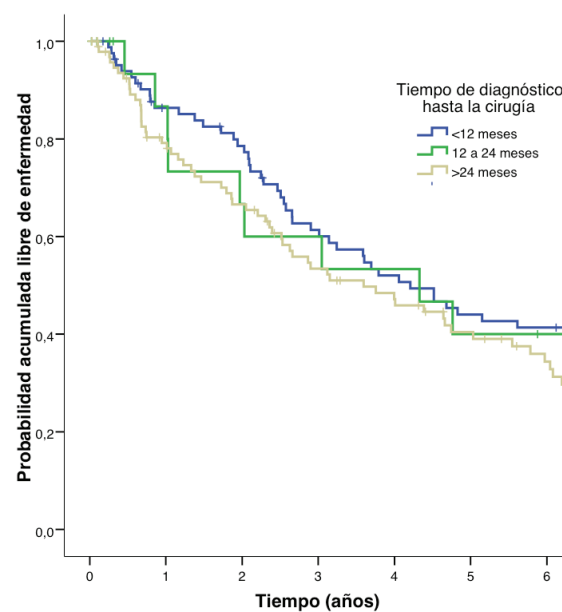


Figura 7. Tasas de recidiva a los 12 y 24 meses

Resultados

En lo que respecta a los **datos demográficos**, ni el sexo, ni la edad (tanto al diagnóstico de la enfermedad como en el momento de la cirugía) mostraron, como se indica en la tabla 19, diferencias estadísticamente significativas cuando se analiza su posible influencia en el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva (TLR). Solamente el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía, cuando éste supera los 24 meses, aumenta el riesgo de recidiva en 1,43 veces con un valor estadísticamente significativo ($p=0,039$).

Tabla 19. Datos demográficos/ TLRecidiva

	N	n	SV 12 meses	n	SV 24 meses	p	HR	IC 95% (LI- LS)	p
Sexo									
Hombre	102	71	77,6 (4,3)	56	65,0 (5,0)	0,165	1,01	0,74- 1,40	0,925
Mujer	99	81	88,3 (3,3)	72	78,4 (4,3)		1		
Edad diagnóstico									
<16	17	13	76,5 (10,3)	10	58,8 (11,9)	0,895	1,49	0,75- 2,96	0,252
16-40	130	99	82,9 (3,4)	83	71,0 (4,1)		0,93	0,62- 1,39	0,724
>40	54	40	85,2 (5,2)	35	78,5 (6,0)		1		
Edad cirugía									
<16	3	3	100 (-)	3	100 (-)	0,563	1		
16-40	126	95	81,5 (3,6)	79	68,5 (4,3)		1,36	0,43- 4,30	0,604
>40	72	54	84,6 (4,5)	46	76,4 (5,3)		1,45	0,45- 4,66	
Tiempo a cirugía									
< 12 m	83	68	86,4 (3,8)	60	78,6 (4,6)	0,237	1		
12-24 m	19	13	86,7 (8,8)	10	66,7 (12,2)		1,21	0,66- 2,20	0,536
>24 m	99	70	79,2 (4,3)	58	66,6 (5,0)		1,43	1,02- 2,00	0,039

SV: Supervivencia; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; LS: Límite superior; LI: Límite inferior

Al analizar la **localización** de la enfermedad de forma individual, considerando la supervivencia a los 12 y 24 meses como la tasa libre de recidiva a esos tiempos, sólo se identificaron diferencias estadísticamente significativas en

aqueellos pacientes con afectación concomitante de la enfermedad en rectosigma ($p=0,002$). (figura 8).

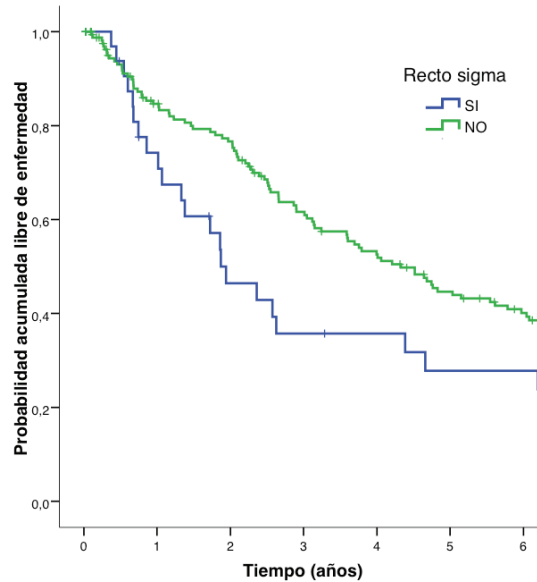


Figura 8. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva según localización

La extensión de la enfermedad afectando a más de 3 localizaciones aumenta la tasa de recidiva en 1,64 veces ($p=0,011$). (figura 9)

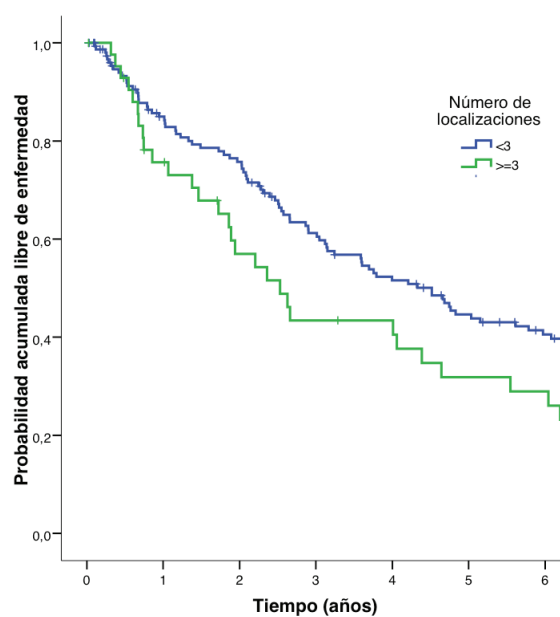


Figura 9. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva según número de localizaciones

Resultados

En el resto de localizaciones se observaron resultados por encima de los niveles de significación estadística (tabla 20).

Tabla 20. Características de la enfermedad/TLRecidiva

	N	n	SV 12 meses	n	SV 24 meses	p	HR	IC 95% (LI- LS)	p
Localización									
Ileon	Sí 194	146	83,3 (2,8)	124	72,3 (3,4)	0,954	1,03	0,45- 2,34	0,943
	No 7	5	71,4 (17,1)	5	71,4 (17,1)		1		
Ciego	Sí 90	64	81,7 (4,3)	52	68,6 (5,2)	0,782	1,15	0,83- 1,59	0,397
	No 111	87	83,9 (3,6)	76	74,1 (4,3)		1		
Colon	Sí 41	35	85,4 (5,5)	29	75,2 (6,8)	0,967	1,2	0,82- 1,76	0,343
	No 160	116	82,2 (3,2)	99	70,8 (3,8)		1		
Rectosigma	Sí 33	22	74,2 (7,9)	13	46,4 (9,2)	0,020	1,52	1,00- 2,31	0,049
	No 168	129	84,6 (2,9)	115	76,6 (3,4)		1		
Tracto GI sup	Sí 11	10	90,9 (8,7)	5	45,5 (1,5)	0,173	1,72	0,93- 3,19	0,085
	No 190	141	82,4 (2,9)	123	73,5 (3,4)		1		
Enf. perianal	Sí 55	49	90,7 (3,9)	40	75,8 (5,8)	0,169	0,78	0,55- 1,10	0,160
	No 145	102	79,7 (3,5)	88	70,1 (4,0)		1		
Número									
< 3	158	121	85,0 (3,0)	107	75,8 (3,6)	0,041	1		
>= 3	43	30	75,7 (6,7)	21	57,0 (7,9)		1,64	1,12- 2,40	0,011
Combinación									
Ileon/Ciego	136	100	83,1 (3,4)	91	76,4 (3,8)	0,075	1		
Otras	65	51	82,6 (4,8)	37	62,6 (6,2)		1,46	1,04- 2,04	0,027
Patrón									
Inflamatorio	Sí 22	14	73,9 (10,1)	13	68,6 (10,6)	0,890	0,71	0,41- 1,23	0,221
	No 179	137	83,9 (2,8)	115	72,1 (3,5)		1		
Estenosante	Sí 89	70	87,7 (3,6)	60	76,3 (4,8)	0,664	0,98	0,71- 1,35	0,896
	No 112	82	79,2 (4,0)	68	68,3 (4,6)		1		
Fistulizante	Sí 115	87	81,7 (3,7)	71	69,2 (4,5)	0,771	1,18	0,85- 1,64	0,325
	No 86	64	84,6 (4,1)	57	75,3 (4,9)		1		

SV: Supervivencia; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; LI: Límite inferior; LS: Límite superior

Cuando se compara el grupo en el que se incluye la afectación ileal, cecal e ileocecal frente al resto, se observan resultados con valor de significación estadística ($p=0,027$), con un menor tiempo hasta la recidiva en el grupo con afectación de la enfermedad fuera de la región ileocecal (figura 10).

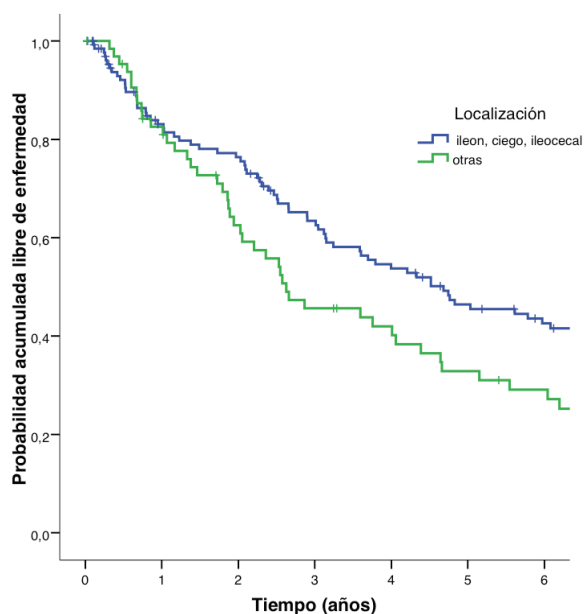


Figura 10. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva región ileocecal frente al resto

El patrón de la enfermedad no muestra diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia, ni en la tasa de recidiva (tabla 19).

Entre los **factores de riesgo asociados** con la recidiva mostrados en la tabla 20, la presencia de manifestaciones extraintestinales, muestra valores estadísticamente significativos en tasas libres de recidiva a 12 y 24 meses ($p=0,017$), con un aumento en la tasa de recidiva en 1,59 veces ($p=0,005$). (figura 11).

Resultados

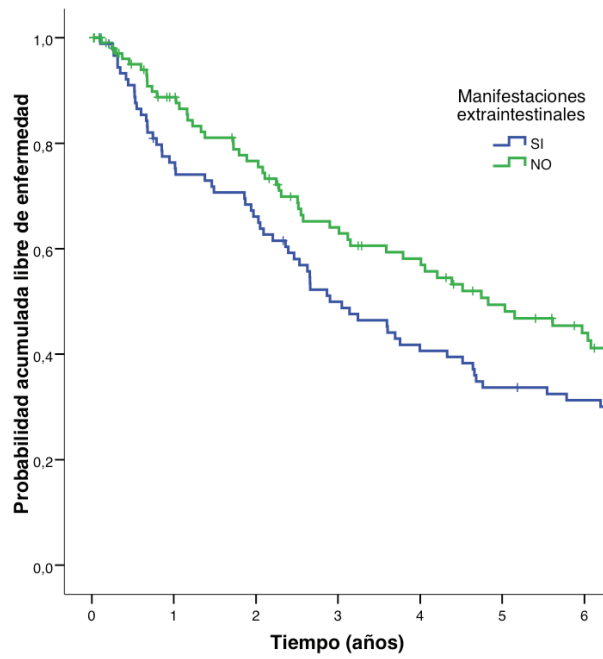


Figura 11. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva según manifestaciones extraintestinales

El consumo de tabaco roza el nivel de significación estadística ($p= 0,069$), en lo referente a un mayor riesgo de recidiva. (figura 12).

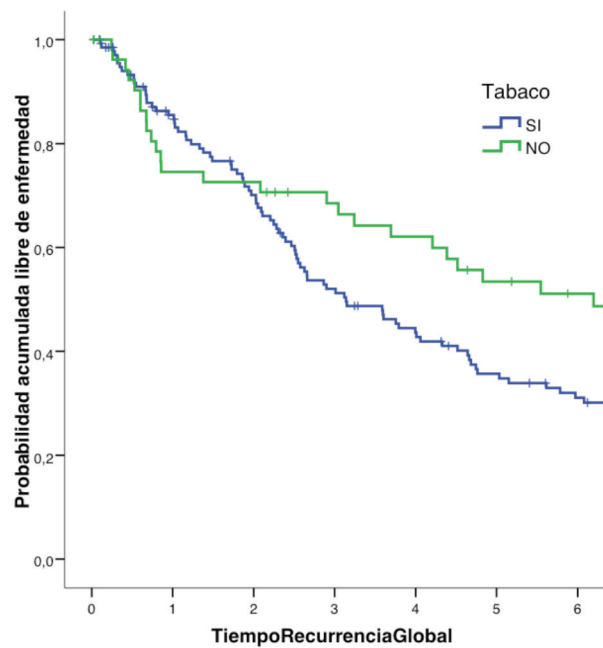


Figura 12. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva según consumo de tabaco

Con valores similares se muestran los resultados relacionados con las mutaciones de los diferentes polimorfismos genéticos estudiados, sin observarse diferencias significativas entre ellos (Tabla 21).

Tabla 21. Factores de riesgo asociados/ TLRecidiva

		N	n	SV 12 meses	n	SV 24 meses	p	HR	IC 95% (LI- LS)	p
Factores de riesgo										
M. Extraintestinales	Sí	92	67	76,4 (4,5)	58	66,1 (5,0)	0,017	1,59	1,15- 2,20	0,005
	No	108	85	88,7 (3,2)	69	76,6 (4,4)		1		
A. Familiares	Sí	27	21	84,0 (7,3)	18	72,0 (9,0)	0,969	1,00	0,63- 1,58	0,999
	No	167	127	84,9 (2,9)	107	72,5 (3,6)		1		
AINEs	Sí	18	13	76,5 (10,3)	11	64,7 (11,6)	0,614	1,04	0,60- 1,82	0,876
	No	173	132	84,5 (2,9)	111	72,7 (3,6)		1		
Tabaco	Sí	140	108	85,5 (3,1)	86	70,1 (4,1)	0,138	1,4	0,97- 2,01	0,069
	No	55	38	74,6 (6,1)	37	72,2 (6,2)		1		
Apendicectomía	Sí	58	47	87,1 (4,6)	39	72,2 (6,1)	0,987	1,06	0,75- 1,49	0,753
	No	143	104	81,2 (3,4)	89	71,6 (4,0)		1		
Polimorfismo genético										
SNP 13 mutado	Sí	13	11	84,6 (10,0)	10	76,9 (11,7)	0,975	1,03	0,55- 1,95	0,918
	No	89	76	86,4 (3,7)	66	75,0 (4,6)		1		
SNP 8 mutado	Sí	20	15	78,9 (9,4)	10	52,6 (11,5)	0,026	1,68	0,98- 2,87	0,057
	No	83	72	86,7 (3,7)	66	79,5 (4,4)		1		
SNP 12 mutado	Sí	8	7	87,5 (11,7)	6	75,0 (15,3)	0,633	1,36	0,59- 3,16	0,471
	No	95	80	85,1 (3,7)	70	74,5 (4,5)		1		
SNPC	Sí	39	32	84,2 (5,9)	25	65,8 (7,7)	0,080	1,50	0,97- 2,33	0,070
	No	64	55	85,9 (4,3)	55	79,7 (5,0)		1		

SV: Supervivencia; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; LI: Límite inferior; LS: Límite superior

De las variables recogidas en relación con **aspectos quirúrgicos**, ni en la indicación de la cirugía ni en la técnica quirúrgica, se observaron resultados estadísticamente significativos (tabla 22).

Resultados

Tabla 22. Factores quirúrgicos/ TLRecidiva

		N	n	SV 12 meses	n	SV 24 meses	p	HR	IC 95% (LI- LS)	p
Tipo										
	Electiva	132	101	83,1 (3,4)	84	71,2 (4,1)	0,918	0,99	0,71- 1,39	0,961
	Urgente	65	48	81,5 (5,0)	40	70,9 (6,0)		1		
Abordaje										
	Laparoscópico	27	14	68,3 (10,0)	8	45,5 (11,4)	0,020	0,54	0,31- 0,96	0,034
	Abierto	173	138	84,7 (2,8)	119	74,8 (3,4)		1		
Indicación qx										
No respuesta al tto	Sí	39	30	83,4 (6,2)	23	68,5 (7,9)	0,536	1,25	0,84- 1,88	0,269
	No	159	120	82,4 (3,1)	102	71,9 (3,7)		1		
Obstrucción intest	Sí	120	89	81,9 (3,7)	76	72,4 (4,3)	0,895	0,99	0,72- 1,38	0,991
	No	78	60	83,8 (4,3)	49	69,6 (5,4)		1		
Abdomen agudo	Sí	62	49	83,2 (4,8)	41	72,6 (5,8)	0,380	0,85	0,61- 1,20	0,358
	No	136	100	82,4 (3,4)	84	70,6 (4,1)		1		
Enf. perforante	Sí	47	35	82,1 (5,7)	28	65,7 (7,2)	0,583	1,12	0,77- 1,63	0,552
	No	151	113	82,8 (3,2)	97	73,1 (3,8)		1		
Técnica quirúrgica										
Resección intestinal	Sí	31	21	72,5 (8,3)	18	62,1 (9,0)	0,139	1,33	0,87- 2,05	0,191
	No	170	130	84,8 (2,9)	110	73,5 (3,6)		1		
Resección ileocecal	Sí	111	82	82,5 (3,8)	68	69,2 (4,6)	0,282	1,13	0,83- 1,56	0,433
	No	90	69	83,4 (4,1)	60	74,8 (4,8)		1		
Colectomía derecha	Sí	64	53	88,4 (4,1)	43	77,8 (5,4)	0,101	1,15	0,82- 1,61	0,425
	No	137	100	80,3 (3,5)	85	69,0 (4,1)		1		
Drenaje colecciones	Sí	42	33	80,5 (6,2)	24	60,4 (7,7)	0,162	1,27	0,86- 1,87	0,233
	No	159	119	83,6 (3,1)	104	75,0 (3,6)		1		
Otras	Sí	35	24	75,9 (7,4)	18	57,0 (8,7)	0,390	1,03	0,68- 1,58	0,870
	No	166	127	84,4 (2,9)	110	74,9 (3,5)		1		
Anastomosis										
Tipo										
	Manual	140	102	82,1 (3,4)	84	69,0 (4,1)	0,054	0,48	0,25- 0,92	0,027
	Mecánica	25	22	91,7 (5,6)	19	87,1 (7,0)		0,55	0,25- 1,20	0,134
	No anastomosis	12	7	58,3 (14,2)	5	41,7 (14,2)		1		
Disposición										
	L-L	118	81	79,4 (3,9)	69	70,3 (4,5)	0,031	1,22	0,84- 1,78	0,300
	TT-LT	47	42	93,4 (3,7)	34	75,6 (6,4)		1		
	No anastomosis	12	7	58,3 (14,2)	5	41,7 (14,2)		2,34	1,16- 4,76	0,018

SV: Supervivencia; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; LI: Límite inferior; LS: Límite superior

El abordaje laparoscópico frente al abierto muestra un efecto protector con un riesgo de recidiva 0,54 veces menor ($p=0,034$), en relación con la cirugía abierta (figura 13).

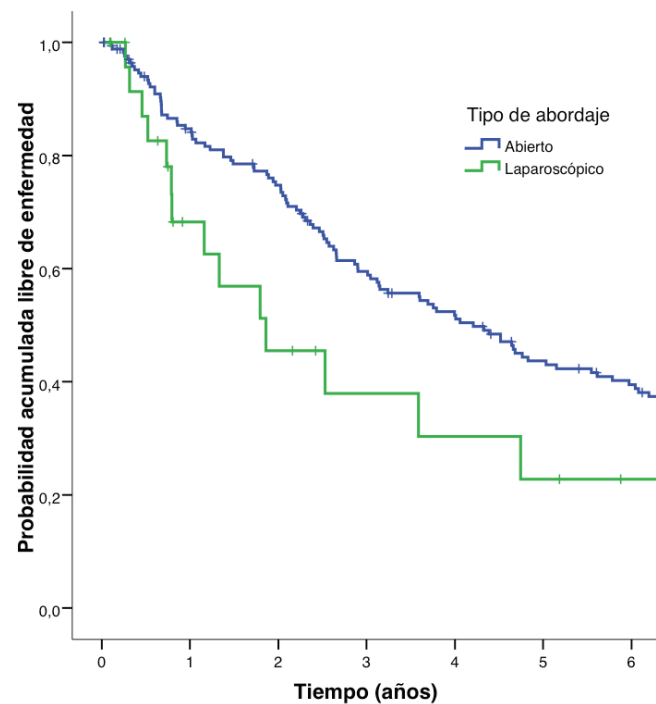


Figura 13. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva según tipo de abordaje

En lo que respecta a la anastomosis intestinal, la no realización de la misma se relaciona con un riesgo 2,34 veces mayor de recidiva con respecto a cualquier forma de anastomosis, con un valor estadísticamente significativo ($p=0,018$). (figuras 14 y 15).

Resultados

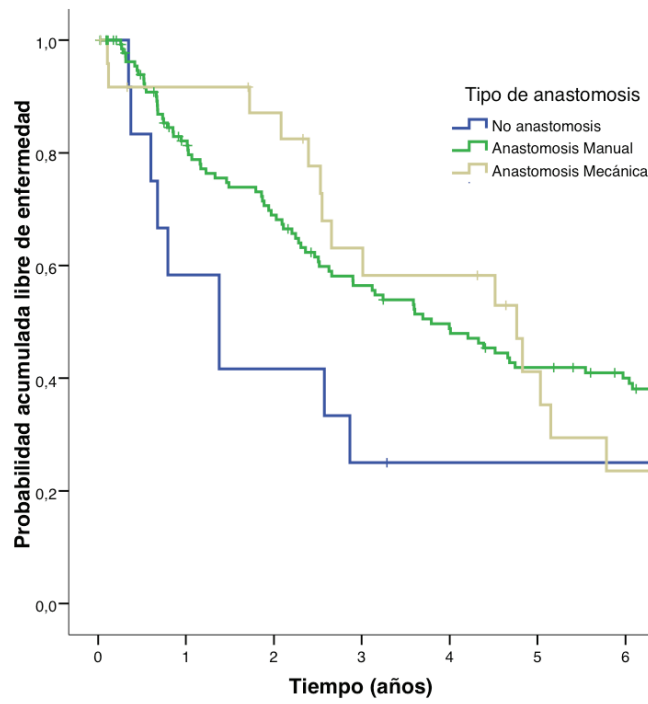


Figura 14. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva/tipo de anastomosis

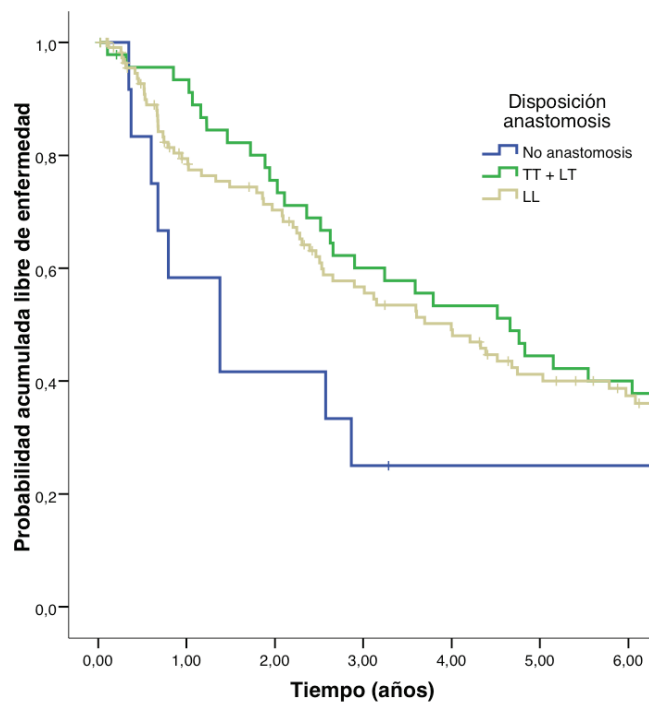


Figura 15. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva/disposición anastomosis

En lo que respecta al **tratamiento médico asociado** (tabla 23), el consumo de esteroides mostró valores próximos al nivel de significación estadística ($p=0,009$), al analizar el tiempo libre de enfermedad a los 12 y 24 meses. Al comparar el grupo de pacientes sometido a tratamiento con esteroides frente al de los que no los habían recibido, se observa un riesgo 2,51 veces superior de recidiva en el primer grupo con valor estadísticamente significativo ($p=0,001$).

En el apartado de inmunomoduladores, los resultados obtenidos al considerar su administración de forma global, y la duración del tratamiento antes de la cirugía, presentaron valores estadísticamente significativos en términos de recidiva, con $p=0,030$ y $p=0,056$, respectivamente. El riesgo de recidiva en su administración de forma global es 1,50 veces mayor frente a los que no reciben tratamiento, y cuando se considera su administración de forma previa a la cirugía durante más de 12 meses, el riesgo aumenta en 1,73 veces.

La terapia biológica muestra valores con niveles de significación estadística, en lo que respecta al tiempo libre de enfermedad a los 12 y 24 meses cuando se analiza su administración de forma global, y en relación al tiempo empleado antes de la cirugía, con $p=0,009$ y $p=0,016$ respectivamente (figuras 16 y 17).

Resultados

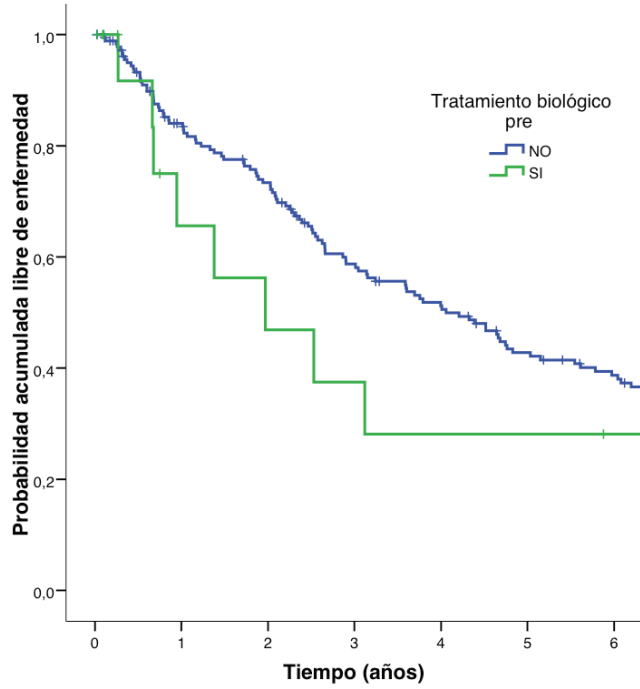


Figura 16. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva/tratamiento biológico pre cirugía

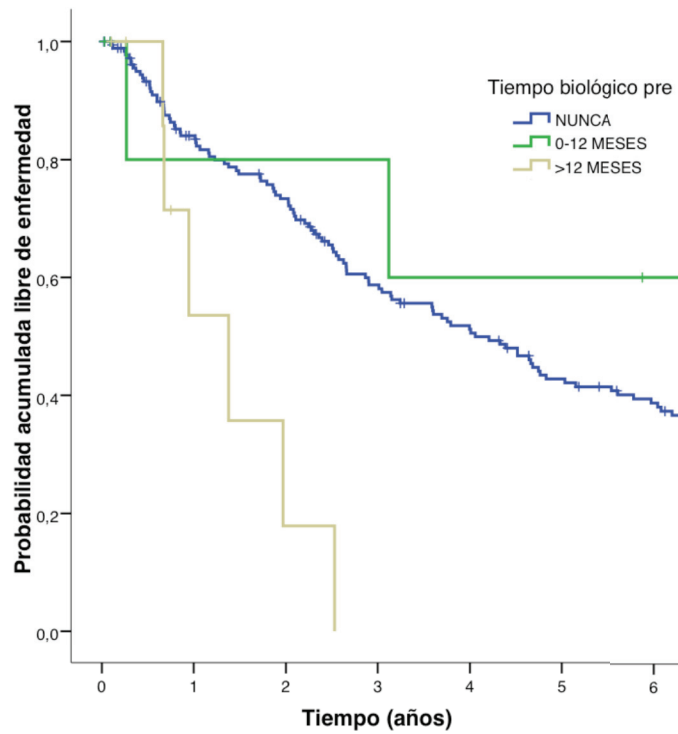


Figura 17. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva/ duración tratamiento biológico pre cirugía

Tabla 23. Tratamiento médico asociado/ TLRecidiva

		N	n	SV 12 meses	n	SV 24 meses	p	HR	IC 95% (LI-LS)	p		
Tto. médico												
5-ASA	Sí	183	136	82,8 (2,9)	116	72,3 (3,5)	0,398	0,79	0,43- 1,42	0,425		
	No	13	10	76,9 (11,7)	8	61,5 (13,5)		1				
Esteroides	Sí	174	128	80,8 (3,1)	108	69,3 (3,7)	0,009	2,51	1,43- 4,43	0,001		
	No	23	21	95,5 (4,4)	17	90,2 (6,6)		1				
Inmunomodulador												
Global	Sí	140	106	82,0 (3,3)	89	70,3 (4,0)	0,237	1,50	1,04- 2,15	0,030		
	No	60	45	85,1 (4,9)	39	75,4 (5,9)		1,00				
PreCx	No	157	124	84,5 (3,0)	108	74,9 (3,6)	0,274	0,80	0,52- 1-23	0,304		
	Sí	43	27	76,4 (6,9)	20	58,7 (8,2)		1,00				
Tiempo pre	Nunca	157	124	84,5 (3,0)	108	74,9 (3,6)	0,241	1				
	<=12 m	21	13	73,0 (10,4)	13	73,0 (10,4)		0,95			0,52- 1,72	0,869
	> 12 m	22	16	80,0 (8,9)	7	43,1 (12,1)		1,73			0,99- 3,04	0,056
Biológico												
Global	Sí	65	46	76,9 (5,4)	37	63,5 (6,2)	0,009	1,66	1,19- 2,31	0,003		
	No	135	107	85,8 (3,1)	91	75,8 (3,9)		1				
PreCx	Sí	16	7	65,6 (14,0)	5	46,9 (15,0)	0,074	1,91	0,99- 3,66	0,050		
	No	185	145	84,0 (2,8)	123	73,4 (3,4)		1				
Tiempo pre	Nunca	185	145	84,0 (2,8)	123	73,4 (3,4)	0,016	1		0,07		
	<=12 m	7	4	80,0 (13,2)	4	80,0 (13,2)		1,09			0,40- 2,96	0,867
	> 12 m	9	3	53,6 (20,1)	1	17,9 (16,0)		3,94			1,69- 9,20	0,002

SV: Supervivencia; HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza; LI: Límite inferior; LS: Límite superior

De los pacientes con tratamiento previo a la cirugía, el 42,9% de los casos recibieron únicamente inmunomoduladores, frente a un único caso con terapia biológica, y un 33,3% de casos que recibieron ambos fármacos.

6.3.2. Análisis multivariado

Con el objetivo de identificar factores pronóstico en relación con el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva, en el análisis multivariado se incluyeron aquellas variables cuyos resultados alcanzaron valores con significación estadística en el univariado, y/o las que se consideraron clínicamente relevantes.

Las variables incluidas en el modelo fueron: la edad al diagnóstico de la enfermedad, la presencia de más de 3 localizaciones de la enfermedad, la presencia de manifestaciones extraintestinales, el consumo de tabaco, el tipo de anastomosis, y el tratamiento biológico previo a la cirugía. En la tabla 24 se muestran aquellas variables que se mantuvieron como factores predictivos independientes.

Tabla 24. Factores predictivos independientes relacionados con el tiempo libre de enfermedad

	HR	IC (95%)	p
Número de localizaciones			
>= 3	1,61	1,04-2,48	0,032
< 3	1		
Tabaco			
Sí	1,54	1,03- 2,30	0,037
No	1		
Tipo anastomosis			
No anastomosis	2,11	1,01- 4,41	0,047
L-L	1,29	0,87- 1,92	0,208
L-T y T-T	1		
Tratamiento biológico pre			
<= 12 meses	0,87	0,31- 2,47	0,801
> 12 meses	2,53	1,05- 6,06	0,038
Nunca	1		

HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confianza

La presentación de la enfermedad afectando a más de 3 localizaciones, y el consumo de tabaco se muestran como factores pronóstico relacionados con significación estadística ($p=0,032$ y $p=0,037$). La ausencia de anastomosis en el procedimiento quirúrgico tiene 2,11 veces más riesgo de recidiva si se compara con la anastomosis LT y TT ($p=0,047$). La terapia biológica, recibida durante más de 12 meses antes de la cirugía, frente a la ausencia de tratamiento biológico se muestra como un factor de riesgo de recidiva (HR: 2,53).

El estadístico C de Harrell del modelo seleccionado muestra un valor de 0,6.

6.4. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL TIEMPO DE TRATAMIENTO MÉDICO POSTQUIRÚRGICO EN LA RECIDIVA

Los tratamientos más frecuentemente empleados como profilaxis de la recidiva postquirúrgica, son los fármacos inmunomoduladores y, más recientemente los biológicos. En este apartado se pretende explorar el efecto de estos fármacos sobre la recidiva cuando se administran tras la cirugía, y la posible influencia del tiempo en la aparición de la misma.

De un total de 59 pacientes sometidos a tratamiento inmunomodulador tras la intervención quirúrgica, el 72,9% de los pacientes presentaron recidiva de la enfermedad, frente al 78,7% (107/136) que recidivaron sin haber recibido dicho tratamiento, sin que se identificaran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,378$). Únicamente 7 pacientes recibieron terapia biológica después de la intervención quirúrgica, con una recidiva del 85,7%, motivo por el que se desestimó la evaluación del tratamiento con biológicos al no contar con suficiente tamaño muestral, limitando el estudio al tratamiento con inmunomoduladores.

6.4.1. Influencia del tratamiento inmunomodulador postcirugía en la recidiva de la enfermedad.

Al considerar el tiempo libre de recidiva a los 12 y 24 meses de la intervención quirúrgica entre aquellos pacientes sometidos a tratamiento inmunomodulador y los que no lo recibieron, se obtienen resultados estadísticamente significativos ($p=0,038$), estableciéndose un riesgo de recidiva 1,68 veces

mayor en aquellos pacientes sometidos a tratamiento inmunomodulador postcirugía ($p=0,007$), (figura 18)

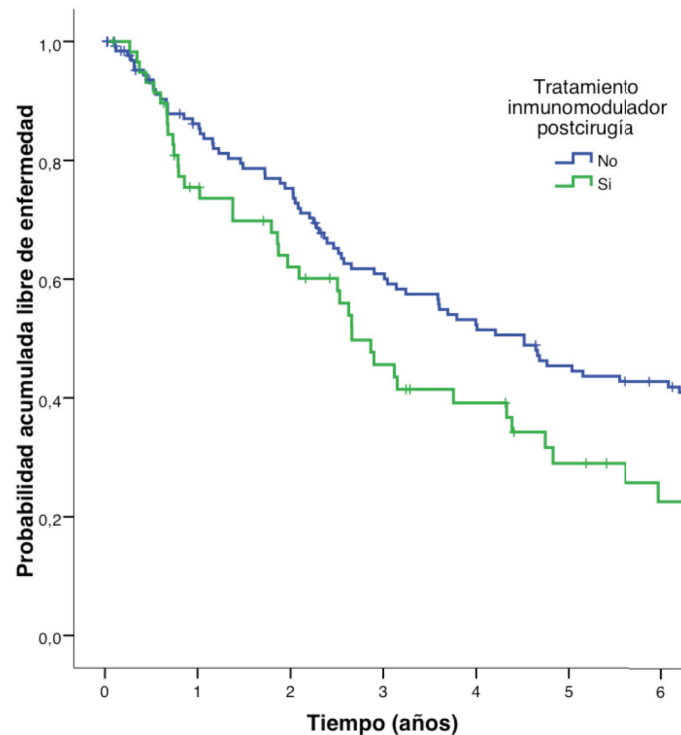


Figura 18. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva/tratamiento inmunomodulador postcirugía

Cuando estratificamos considerando el tiempo que han recibido el tratamiento, los que nunca lo recibieron presentaron una tasa de recidiva del 78,7% (107/136), mientras que los que recibieron tratamiento durante un periodo de tiempo inferior a 36 meses presentaron una recidiva del 81% (34/42), cayendo al 50,0% (9/18) en el subgrupo de pacientes que superaron los 36 meses de tratamiento. Los resultados se consideran estadísticamente significativos, con una $p=0,034$ (figura 19).

Resultados

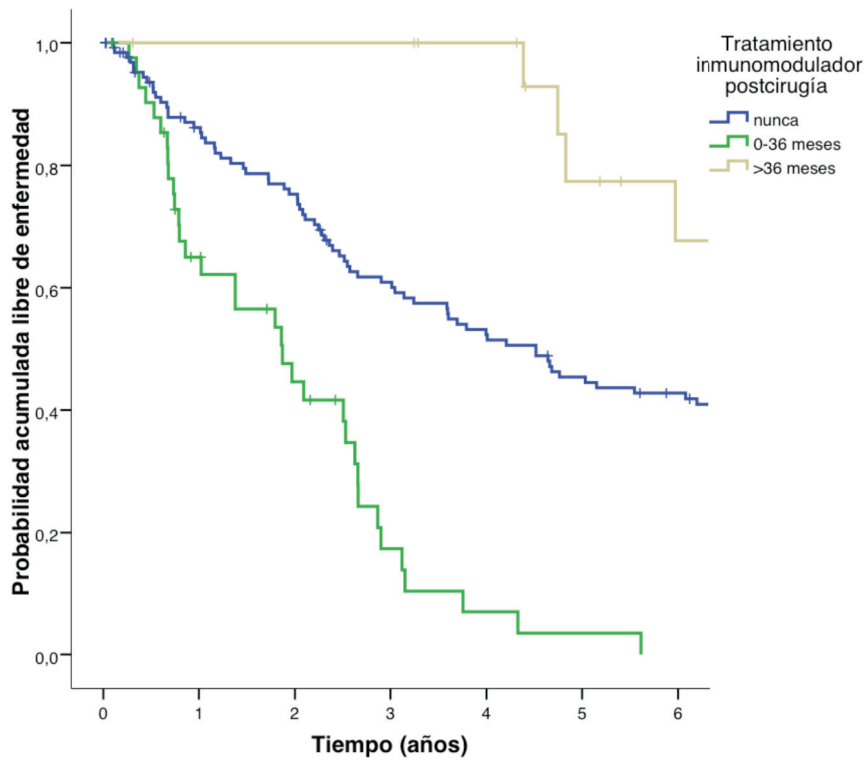


Figura 19. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva/ tiempo tratamiento inmunomodulador postcirugía (<ó> 36 meses)

Al analizar el tiempo libre de enfermedad tras la cirugía a los 12 y 24 meses de la misma, en los pacientes sometidos a tratamiento inmunomodulador, se identificaron resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Se observa un efecto protector para el subgrupo que recibió tratamiento durante más de 36 meses con respecto al que lo recibió entre 0 y 36 meses (HR: 0,17; IC 95%: 0,1-0,4), así como para el subgrupo de los que nunca lo recibieron (HR: 0,28; IC 95%: 0,2- 0,4); ambos con una $p < 0,001$.

6.4.2. Influencia del tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la instauración del tratamiento inmunomodulador

Con el objetivo de valorar si el tiempo transcurrido hasta la instauración del tratamiento con inmunomoduladores influye en la recidiva, se consideraron dos tramos de tiempo, en los primeros 14 meses, y superando este periodo. Un 35,5% de los pacientes (31) recibieron tratamiento antes de superar los 14 meses desde la cirugía, frente al 17,9% (28), que lo hicieron transcurrido ese tiempo (figura 20). Al considerar el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva, a los 12 y 24 meses, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos ($p= 0,833$).

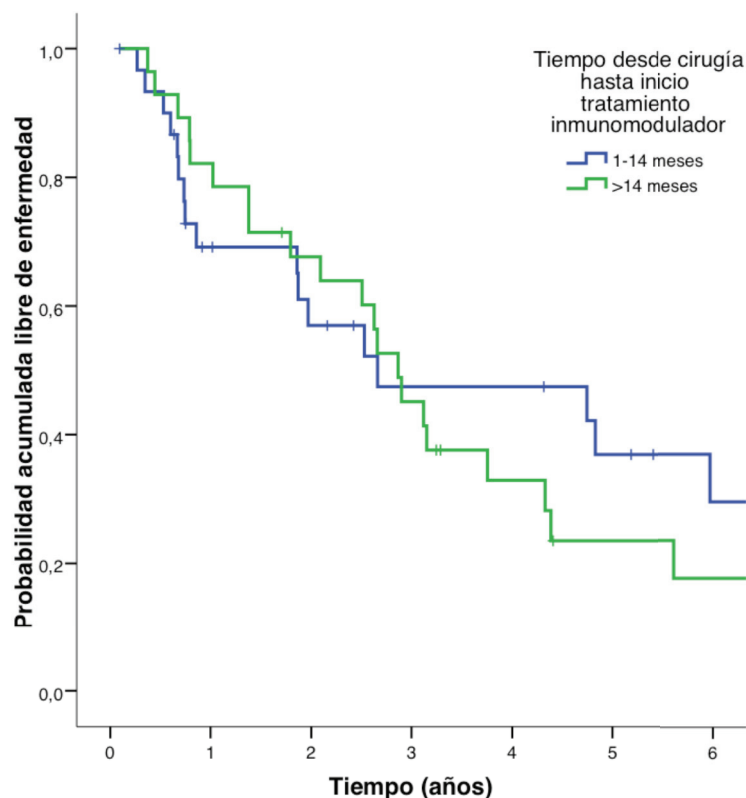


Figura 20. Tiempo libre de enfermedad hasta recidiva/ tiempo hasta inicio tratamiento inmunomodulador (<ó> 14 meses)

6.4.3. Estudio de comparabilidad entre grupos para las variables que pueden influir en la recidiva.

Con el objetivo de evaluar la comparabilidad de los 3 grupos de estudio (nunca, 0-36 meses y >36 meses de tratamiento inmunomodulador postcirugía), en relación con los factores pronóstico de recidiva, se compararon las características entre ellos (Tabla 25). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad ($p=0,034$), y en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de la cirugía ($p=0,003$).

Tabla 25. Características sociodemográficas/duración del tratamiento inmunomodulador

	n	Nunca (%)	n	0-36 m (%)	n	> 36 m (%)	p
Sexo							
Hombre	67	47,5	25	59,5	13	65	0,177
Mujer	74	52,5	17	40,5	7	35	
Edad diagnóstico							
<16 años	13	9,2	3	7,1	0	0	0,034
16-40 años	81	57,4	31	73,8	17	85	
>40 años	47	33,3	8	19	3	15	
Edad diagnóstico*	141		42		20		0,069
	29,9	(22,9- 47,7)	23,9	(21,0- 38,7)	26,2	(21,6- 35,2)	
Tiempo a cirugía*							
	141		42		20		0,003
	11,4	(0,33- 58,9)	60	(4,30- 116,68)	38,4	(8,52- 101,05)	
Edad cirugía							
<16 años	3	2,1	0	0	0	0	0,470
16-40 años	82	58,2	28	66,7	14	70	
>40 años	56	39,7	14	33,3	6	30	
Edad cirugía**	39,9	17,8	35,9	10,5	34,1	7,9	0,149

* Datos mostrados con mediana y rango intercuartílico

** Datos mostrados con mediana y desviación estándar

Tabla 26. Factores pronóstico de recidiva/duración del tratamiento inmunomodulador

	n	Nunca (%)	n	0-36 m (%)	n	> 36 m (%)	p
Localización							
Ileon terminal	137	97,2	39	92,9	19	95,0	0,477
Ciego	62	44,0	22	52,4	8	40,0	0,556
Colon	24	17,0	10	23,8	6	30,0	0,318
Rectosigma	21	14,9	11	26,2	2	10,0	0,176
TGI	7	5,0	5	11,9	0	0,0	0,090
Núm localizaciones							
< 3	115	81,6	28	66,7	17	85,0	0,107
> 3	26	18,4	14	33,3	3	15,0	
Combinaciones							
Ileo/ciego/ileocecal	101	71,6	23	54,8	14	70,0	0,118
Resto	40	28,4	19	45,2	6	30,0	
Enfermedad perianal							
Sí	35	25,0	10	23,8	7	35,0	0,618
No	105	75,0	32	76,2	13	65,0	
Patrón enfermedad							
Inflamatorio	17	12,1	2	4,8	3	15,0	0,284
Estenosante	64	45,4	19	45,2	5	25,0	0,201
Fistulizante	77	54,6	28	66,7	14	70,0	0,204
Anastomosis							
No	3	2,5	6	15,8	3	15,0	0,013
Manual	98	81,0	30	78,9	14	70,0	
Mecánica	20	16,5	2	5,3	3	15,0	
Tratamiento médico							
5ASA	128	93,4	38	90,5	18	94,7	0,776
Esteroides	117	85,4	40	95,2	18	100,0	0,060
Inmunomodulador	18	12,8	17	40,5	8	47,1	<0,001
Biológico	7	5	7	16,7	2	10,0	0,065
Polimorfismo genético							
SNP 13	9	11,5	3	18,8	2	22,2	0,572
SNP 8	13	16,7	5	31,3	0	0,0	0,132
SNP 12	5	6,4	2	12,5	1	11,1	0,682
SNPC	26	33,3	9	56,3	3	33,3	0,229
Otros factores							
M. Extraintestinales	61	43,6	23	54,8	5	25,0	0,079
A. Familiares	14	10,4	9	21,4	1	5,3	0,119
Tabaco	93	68,9	32	76,2	14	77,8	0,529
Tabaco postcirugía	38	32,2	18	47,4	6	37,5	0,244

Resultados

Se tuvieron en cuenta diferentes variables correspondientes, no sólo a las características propias de la enfermedad, si no también a los factores de riesgo considerados, procedimiento quirúrgico, y tratamiento médico asociado (tabla 26).

La presencia de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad, refleja diferencias con valores rozando el nivel de significación estadística ($p=0,079$), mientras que la no realización de anastomosis intestinal en el procedimiento quirúrgico alcanza valores estadísticamente significativos ($p=0,013$). En lo referente al tratamiento médico asociado destacar, en términos estadísticos, los resultados obtenidos entre los pacientes que recibieron inmunomoduladores ($p<0,001$), así como el tratamiento con esteroides y biológicos que rozaron el nivel de significación estadística.

El tiempo desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento inmunomodulador no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La mediana del tiempo de tratamiento con inmunomoduladores tras la cirugía por debajo de 36 meses fue de 23 meses (RIC: 1,2-117,7), frente a los 11 meses (RIC: 1-54) cuando se superan los 36 meses de tratamiento.

Se ajustó un modelo de regresión de Cox con el objetivo de estimar el efecto del tiempo de tratamiento con inmunomoduladores tras la cirugía, ajustando por los factores de confusión que producen un cambio en el efecto (HR) mayor del 10%. Los factores de confusión seleccionados e incluidos en el modelo

fueron: tiempo de diagnóstico hasta la cirugía, consumo de tabaco post cirugía y tipo de anastomosis.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el grupo de los que nunca habían recibido tratamiento, y en el de los que lo recibieron durante más de 36 meses. Tomando como referencia el grupo de 0-36 meses, el efecto protector para el grupo de pacientes que nunca recibió tratamiento obtuvo un HR de 0,34 (IC 95%: 0,2-0,6; $p < 0,001$), y para los que recibieron tratamiento durante más de 36 meses, con un HR de 0,14 (IC 95%: 0,1-0,3; $p < 0,001$).

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO

Se trata de una cohorte clínica recogida de forma retrospectiva. La principal limitación del estudio se centra en la calidad de la información recogida a partir de un registro preexistente, abarcando un amplio periodo de tiempo, con la posibilidad de pérdida de datos durante el periodo de seguimiento.

7.2. MATERIAL Y MÉTODO

La información fue recogida a partir de la historia clínica del paciente, y tanto ésta, como su registro en una base de datos, fue realizada por un único investigador.

7.3. DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

7.3.1. Sociodemográficas

De forma similar a la mayoría de los estudios de incidencia publicados, en los que se muestra una presentación de la enfermedad con un pico de edad entre los 20 y 30 años, en nuestra serie la edad media al diagnóstico fue de 28,3 años; tampoco se observan diferencias, con respecto a las series publicadas, en cuanto al sexo, con una proporción similar entre ambos (51,9% hombres y 48,1% mujeres) (105,106).

7.3.2. Características de la enfermedad

La **localización** habitual de la enfermedad de Crohn corresponde al íleon terminal, con un predominio en nuestra serie que alcanza el 96,3%; si bien es cierto que, la localización ileocecal de la enfermedad supone en sí mismo un criterio de inclusión en el estudio.

En torno a un 80% de los pacientes diagnosticados de EC van a precisar una intervención quirúrgica en algún momento de su vida, siendo el **patrón** fistulizante una de las indicaciones más frecuentes de cirugía; en nuestra serie, de sujetos sometidos a un procedimiento quirúrgico, se corresponde con el patrón predominante con 122 pacientes (57%) (107).

La presencia de **manifestaciones extraintestinales** asociadas se describen en nuestra serie en el 43,7% de los afectados, porcentaje similar a los resultados descritos en otras series retrospectivas (108), y superior a los descritos en series con otro diseño metodológico y/o la definición establecida previamente (109).

7.3.3. Factores de riesgo asociados

El **consumo de tabaco** está presente en el 71,6% de los pacientes incluidos en la serie, en la que se consideraron como fumadores de forma global, aquéllos que lo fueron en algún momento de su historia. Esta cifra es significativamente mayor a las series publicadas, con valores que oscilan entre el 33 y el 48% (27, 110) de fumadores al diagnóstico de la enfermedad. Esta diferencia se puede explicar por tratarse de una serie de pacientes sometidos a algún procedimiento quirúrgico, lo que hace pensar en formas complicadas de

la enfermedad o con mala respuesta al tratamiento médico , sin descartar a la vista de estos datos el efecto nocivo del tabaco en la evolución de la enfermedad.

Aunque el papel de la **apendicectomía** como factor protector o de riesgo no está claramente establecido, lo cierto es que, la mayoría de las series publicadas lo identifican como éste último. En nuestra serie, en la que se registraron las apendicectomías realizadas de forma previa al diagnóstico de la enfermedad, los resultados obtenidos alcanzan el 28% de los pacientes, lo que sugieren una asociación positiva con respecto a la aparición de la enfermedad, a pesar de no contar con un grupo control.

Los estudios publicados en relación con el consumo de **AINEs** en el establecimiento o recaída de la enfermedad son en algunos casos contradictorios y confusos (29,112). En esta serie la información disponible a este respecto es limitada, y sólo se registró un 9% de pacientes que precisaron AINEs en algún momento de su historia, sin que sea posible establecer relación con la aparición de la enfermedad o su recidiva.

La prevalencia de **antecedentes familiares** de EII entre los pacientes incluidos en la serie con diagnóstico de EC es del 13,2%. Los datos obtenidos de otras series publicadas como la de Orhlm et al (41) muestran datos de prevalencia similares, del 13,4% de familiares con EII; otras presentan frecuencias que oscilan entre el 6 y el 33%.

Discusión

El 38,3 % de los pacientes presentaron algún tipo de **mutación genética** en el gen CARD 15, datos superponibles a las series publicadas en nuestro país que oscilan entre el 32,8 y el 39,1% (49,55).

7.3.4. Factores quirúrgicos

La **edad de la cirugía** en nuestra serie alcanza el 63,5% para el grupo de pacientes menores 40 años, mostrando la mayor proporción de pacientes que precisan cirugía a edades tempranas. Estos resultados son superponibles a los publicados en otros estudios retrospectivos que demuestran que edades más altas al diagnóstico se corresponden con menores tasas de cirugía (114,115).

El **abordaje** abierto alcanza en nuestra serie el 83,7% de los pacientes incluidos durante un largo periodo de tiempo, algunos de ellos incluso antes de introducirse la laparoscopia como vía de abordaje en la EII. El abordaje laparoscópico entre los sometidos a cirugía electiva alcanza el 20,1% de los pacientes seleccionados. No se evidenciaron diferencias significativas con respecto al grupo de cirugía abierta, de forma similar a lo publicado en otros estudios también retrospectivos, y con un número limitado de pacientes (86,116).

La **indicación quirúrgica** más frecuente fue la obstrucción intestinal, en el 59,7% de los pacientes incluidos. Estos resultados difieren de otras series retrospectivas publicadas, como la de Kim et al (117), en la que la indicación más frecuente de cirugía es el fallo de tratamiento médico en el 68,4% de los casos, o la de Michelassi et al (118), con un 33%. Las diferencias encontradas pueden explicarse por la inclusión de pacientes con carácter urgente, a la consideración implícita de fracaso del tratamiento en algunas formas de

obstrucción intestinal, y a una mayor proporción de formas estenóticas en nuestra serie.

Es complicado establecer comparaciones y sacar conclusiones relativas al **tipo de anastomosis** debido a la heterogenicidad de los estudios publicados, y al carácter retrospectivo de muchos de ellos (119,120,121). En nuestra serie la mayoría de las anastomosis fueron manuales (69,8%), y en lo que respecta a la disposición de las mismas, en el 57,5% de los pacientes se realizó una anastomosis LL. Al igual que en otras series, no se estudian de forma individualizada ambas circunstancias, lo que limita la extrapolación de conclusiones al respecto.

7.3.5. Tratamiento médico asociado

En lo que respecta al tratamiento médico, indicado como mantenimiento o en la profilaxis de la recidiva, los **inmunomoduladores** constituyen uno de los dos grupos de fármacos empleados con mayor frecuencia. Considerando los derivados tiopurínicos y el metotrexato, su uso se extiende en esta serie al 68,2% de los pacientes en algún momento de la historia de su enfermedad. Considerando su administración en el postoperatorio, el porcentaje se eleva al 63%, cifras superiores a las presentadas por Papay et al (75), con un 49'4% de pacientes sometidos a tratamiento con tiopurinas después de la primera cirugía. Sin embargo, en el estudio retrospectivo publicado por Cuillerier et al (122), las cifras obtenidas se aproximan más a las presentadas en nuestra serie, con un 31'6% de pacientes con tratamiento previo a la cirugía, y un 68'4% después de la misma.

Discusión

En la relativo a la **terapia biológica** es complejo establecer comparaciones con los resultados publicados hasta la fecha en la literatura, al tratarse éstos de series prospectivas o ensayos clínicos randomizados (123,124). A nuestro favor el número de pacientes sometidos a terapia biológica alcanza el valor de 66 (31'3%), cifras superiores a otras series publicadas, con el sesgo de su carácter retrospectivo a la hora de establecer conclusiones.

7.4. VALORACIÓN DE LA RECIDIVA.

Muchos son los estudios que tratan de identificar factores predictores de recidiva, tras una cirugía de resección en la EC, con resultados heterogéneos. Algunos de ellos se limitan únicamente a aspectos clínicos o quirúrgicos, y otros se centran en los tratamientos médicos asociados. En esta serie, a pesar de las limitaciones que puede suponer un estudio retrospectivo, se ha obtenido información sobre la inmensa mayoría de los factores que pueden verse implicados en la recidiva; a esta circunstancia se añade un tamaño muestral alto y un largo periodo de seguimiento en un único centro, con la consiguiente uniformidad en las líneas de tratamiento, y en el manejo general de estos pacientes.

7.4.1. Tipo de recidiva

La recidiva de la enfermedad tras la resección ileocecal en nuestra serie afecta de forma global al 76,8% de los pacientes incluidos, con un tiempo medio de seguimiento desde la cirugía de 2,99 años. En estudios retrospectivos similares, como el de Kurer et al (125), la tasa de recidiva se establece en el 49% considerando un tiempo de seguimiento de tan sólo 36 meses desde el procedimiento quirúrgico, lo que permite suponer unos porcentajes superiores de recidiva en el transcurso de la enfermedad. Con tiempos de seguimiento más prolongados, la mayoría de las series publicadas muestran tasas de recidiva similares, que oscilan entre el 38 y el 76% a los 5 y 10 años de seguimiento (Tabla 27). Las variaciones observadas entre series parecen

Discusión

deberse a la inconsistencia en la definición previa de recidiva, y en definitiva en su medición basada en criterios clínicos, radiológicos o endoscópicos (126).

Tabla 27. Tasas de recidiva según criterio clínico, radiológico y/o endoscópico

Referencia	Año	Periodo estudio	Criterio de recidiva	Tasa de recidiva (%)			
				n	3 años	5 años	10 años
Wettergren et al	1991	1961-1987	Clínico o radiológico	48		38	52
Heen et al	1984	1962-1978	Clínico y radiológico	66		55	76
Lindhagen et al	1983	1958-1974	Radiológico o endoscópico	102			
Pallone et al	1982	1972-1986	Clínico y radiológico/endoscópico	58		42	
Kurer et al	2006	1995-2004	Clínico y radiológico/endoscópico	98	49		

En nuestra serie la mayoría de los casos que recidivaron, el 84%, la recidiva fue definida como **clínica**, en base a los datos registrados en la historia del paciente. La definición de recidiva clínica implica una serie de limitaciones relacionadas con la existencia de síntomas superponibles tras una resección ileocecal, como diarrea, dolor abdominal debido al sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción de sales biliares, o síndrome de intestino corto. En cualquier caso, a pesar de la posible sobrevaloración de la recidiva clínica, los porcentajes se asemejan a los publicados en la literatura considerando tiempos similares en el seguimiento (125, 126).

La recidiva **radiológica** sólo fue documentada en el 18,7% de los pacientes incluidos, motivo por el que se hace complejo el establecimiento de comparaciones con otras series publicadas. En cualquier caso, son escasos los estudios en los que se valora de forma exclusiva la recidiva radiológica, siendo más común su complementación con técnicas endoscópicas. El estudio publicado por McLeod et al (127), incluye 76 pacientes sometidos a algún procedimiento resectivo, con un 67% de tasa de recidiva global, en el que a los

pacientes con sintomatología compatible se realiza endoscopia y/o algún examen radiológico. A la dificultad para establecer comparaciones debido a la falta de uniformidad en las series publicadas, se añade en nuestro caso la inclusión de diferentes técnicas radiológicas a la hora de considerar la recidiva, lo que hace imposible el establecimiento de conclusiones a este respecto.

La valoración **endoscópica** se ha convertido en el método más objetivo y precoz para determinar la aparición de recidiva después de una intervención quirúrgica resectiva por EC, que además permite predecir en función de la severidad de las lesiones el curso de la enfermedad. Desde la descripción de Rutgeerts et al en 1984, de un sistema de clasificación en función de los hallazgos endoscópicos tras la cirugía (104), se han publicado numerosos trabajos que hacen uso de esta clasificación como factor predictor de riesgo. En 1990 este mismo grupo, publica los resultados de un estudio prospectivo en el que se evalúa la historia natural de la EC tras la cirugía de resección ileocecal en 122 pacientes, con una tasa de recidiva endoscópica al año del 73%, y en el que se concluye que la severidad de las lesiones endoscópicas postoperatorias determinan el curso clínico de la enfermedad (128). Otros estudios como el de Olasion et al (129) presentan datos superponibles, con un total de 42 pacientes sometidos a cirugía resectiva por EC, entre los que un 73% presentan lesiones inflamatorias perianastomóticas en la endoscopia a los 3 meses de la intervención, con evidencia clínica en el 33% de los casos. Estos datos sugieren que la recidiva clínica no aparece hasta que la inflamación de la mucosa intestinal se encuentra en una fase avanzada.

Discusión

En nuestra serie se identificaron únicamente un 31'4% de casos de recidiva endoscópica entre los pacientes incluidos. Estos resultados, que difieren tanto de los publicados en la literatura hasta la fecha, se explican en parte por el sesgo que supone la recogida de datos en un estudio retrospectivo, a lo que probablemente haya que añadir que la endoscopia como práctica habitual tras la cirugía no se establece como tal hasta los últimos años del periodo de inclusión.

7.4.2. Análisis univariado de las variables.

7.4.2.1. Sociodemográficas.

Son escasos los artículos en los que se han encontrado diferencias entre sexos, con mayores índices de recidiva entre mujeres (96). En esta serie no se identificaron diferencias en términos de recidiva relacionadas con el **sexo** de los pacientes. Este resultado es superponible a otras series publicadas en las que se valoran posibles factores de riesgo asociados con la recidiva como la de Lautenbach et al (130), Chardavoyne et al (131) y otras tantas (132,133), en las que tampoco fue posible establecer asociación alguna entre el sexo y la aparición de recidiva.

En multitud de estudios relacionados con la tasa de recidiva después de la cirugía, se ha valorado el impacto que puede tener sobre la misma, la **edad al diagnóstico** de la enfermedad. Aunque parece obvio que los pacientes más jóvenes presenten tasas de recidiva más elevadas debido a que el tiempo de seguimiento es más largo, los resultados obtenidos en las series publicadas

difieren a este respecto. En nuestra serie se obtuvieron diferencias en términos de recidiva, rozando el nivel de significación estadística ($p=0'07$), con tasas mayores entre los pacientes más jóvenes, fundamentalmente entre los menores de 16 años, con recidivas que alcanzan el 94,1%. Varios autores han presentado series en las que concluyen que los pacientes más jóvenes presentan mayor riesgo de recidiva tras la cirugía (25, 134, 135). En otros, sin embargo, no es posible establecer estas diferencias en función de la edad de presentación de los síntomas y la recidiva (128,131, 133, 136). En definitiva, son muchos los artículos publicados con resultados contradictorios en relación con la importancia de la edad al diagnóstico de la enfermedad, por lo que no parece que ésta pueda ser considerada un factor predictor de recidiva en el postoperatorio.

En nuestra serie, el **tiempo transcurrido** desde el diagnóstico de la enfermedad **hasta la cirugía**, se relacionó con un mayor porcentaje de recidiva cuanto menor era el tiempo transcurrido (82,1% de recidiva entre los pacientes en los que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad fue menor de 12 meses); sin embargo, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con rangos de tiempo superiores. En el estudio prospectivo de Poggioli *et al* (136), se describe que la duración de la enfermedad por debajo de los 6 años antes de la cirugía se asocia con una mayor tasa de recidiva comparada con los pacientes con una duración de la enfermedad que supera los 6 años. Sahar *et al* (137) encontraron diferencias estadísticamente significativas, con las tasas de recidiva más bajas entre aquellos pacientes con tiempos más prolongados de duración de la enfermedad hasta la cirugía. Estos resultados difieren de los publicados por

Discusión

otros grupos en los que no ha sido posible establecer relación entre duración de la enfermedad hasta la cirugía y recidiva (132, 133,135). No está claro porque la corta duración de la enfermedad antes de la cirugía, en muchas de las series publicadas se relaciona con una alta tasa de recidiva, aunque puede estar relacionado con fenotipos más agresivos de la enfermedad. Sin embargo, tampoco hace posible considerar esta circunstancia como un factor de riesgo en sí mismo.

7.4.2.2. Características de la enfermedad

En lo que respecta a la **localización** de la enfermedad y su relación con la recidiva, la literatura ofrece también resultados variables, aunque en la mayoría se considera que la afectación del intestino delgado se relaciona con un mayor riesgo de recidiva. El grupo de Wolff *et al* (138) en una serie de la Clínica Mayo, determinó que los pacientes con afectación del intestino delgado presentaban el riesgo más alto de recidiva. De forma similar se pueden interpretar los resultados de Borley *et al* (139), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0'001$) en las tasas de recidiva, entre la enfermedad de localización ileal, ileocólica o cólica. Mientras que Caprilli *et al* (132) es incapaz de demostrar diferencias al respecto, únicamente el estudio presentado por Chardavoigne *et al* (131), identifica a los pacientes con afectación predominante del colon con una tasa mayor de recidiva.

En nuestra serie todos los pacientes tienen enfermedad de localización ileocólica, al tratarse de un criterio de inclusión. Esta circunstancia hace imposible determinar si determinadas localizaciones de la enfermedad pueden considerarse un factor de riesgo asociado de forma individual. Sin embargo, se

ha identificado que la afectación del tracto GI superior y la enfermedad perianal asociada a la localización ileocecal, se relaciona con diferencias rozando el nivel de significación estadística en términos de recidiva.

El **patrón de enfermedad** en nuestra serie se mantiene indiferente entre los distintos tipos con respecto a la tasa de recidiva. Estos resultados difieren de los publicados en otras series (140), en los que, considerando formas perforantes y no perforantes de la enfermedad, y la recidiva como indicación de una segunda cirugía, el porcentaje de reintervenciones se eleva en las formas perforantes. A pesar de la dificultad para la comparación entre series, ésta pueda explicarse en parte por la diferencia en la definición de recidiva.

7.4.2.3. Factores de riesgo asociados

La existencia de **antecedentes familiares** en nuestra serie, quizá debido a la limitación de la información recogida en una serie retrospectiva, no permitió establecer diferencias en términos de recidiva. Son escasos los estudios publicados a este respecto, y con resultados dispares. Chardavoyne *et al*, no identificaron influencia sobre la recidiva, mientras que en la serie de Ryan *et al* se observa una mayor tasa de recidiva entre los pacientes con historia familiar de enfermedad inflamatoria.

La presencia de **manifestaciones extraintestinales**, en la mayoría de las series publicadas, no se ha relacionado con la aparición de recidiva (125,131,132). En nuestra serie, sin embargo, la recidiva está presente en el 90'2% de los pacientes que presentan manifestaciones extraintestinales, con resultados

Discusión

estadísticamente significativos ($p < 0,001$). La explicación a estos resultados quizá podamos encontrarla en una mayor afectación del intestino delgado (141) en nuestra serie, la cual se ha relacionado con una mayor presencia de manifestaciones extraintestinales.

Diferentes estudios han demostrado que en la EC, el **tabaco** se asocia con un aumento del riesgo de recidiva después de la cirugía. Sutherland *et al* (142), publicaron que las tasas de recidiva a los 5 y 10 años de la cirugía eran significativamente mayores entre los fumadores (36 y 70% respectivamente), que entre los no fumadores (20 y 41% respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,007$). Breuer-Katschinski *et al* (143), estudiaron 346 pacientes con EC en los que identificaron que la tasa de reintervenciones entre los fumadores era claramente superior a los no fumadores (73 vs 39%); al estudiar las tasas de recidiva a 5 y 10 años, los porcentajes se elevan del lado de los fumadores, 43 y 64% respectivamente, frente al 26 y 33% entre los no fumadores. Yamamoto *et al* (144), presentaron resultados superponibles en una serie con 141 pacientes, fumadores y no fumadores, sometidos a una resección ileocecal en la que las tasas de recidiva a los 5 y 10 años fueron superiores entre los fumadores. El mismo autor publica resultados similares en una serie de pacientes sometidos a una colectomía con anastomosis ileorectal (145) (Tabla 28).

Tabla 28.- Tasas de entre fumadores y no fumadores

	Recidiva (%)				OR	p
	5 años Fumadores	10 años	5 años No fumadores	10 años		
<i>Sutherland</i>	36	70	20	41	2.1	0'007
<i>Breuer- Katschinski</i>	43	64	26	33	3.1	<0'001
<i>Yamamoto</i>	35	55	19	36	2.3	0'007
<i>Yamamoto</i>	25	46	11	15	3.0	0'005

Kane et al (146) también publican una serie en la que el tabaco se asocia con un aumento en el riesgo de recidiva clínica, que además resulta con una presentación más temprana entre los fumadores. Sin embargo, también existen publicaciones en las que el tabaquismo no parece tener una influencia significativa en la necesidad de cirugía ni en el desarrollo posterior de enfermedad, aunque sí la recidiva parece ser más precoz entre los fumadores (147). En esta serie los resultados se asemejan a los publicados por Kurer *et al* (125), en el que existen diferencias en relación con la recidiva, entre fumadores y no fumadores, pero no alcanzan resultados estadísticamente significativos ($p=0'269$). Al analizar la recidiva de la enfermedad tras la cirugía la tasa alcanza el 84,1% en los pacientes fumadores (53/63), sin que llegue a suponer valores estadísticamente significativos ($p=0,008$); a pesar de que los resultados tienen el peso suficiente para ser tenidos en cuenta, el tabaquismo no fue incluido por este motivo dentro del análisis multivariado para identificar factores de riesgo independientes.

La determinación de **las mutaciones genéticas** del gen **Nod2/CARD 15**, ha pretendido establecer una asociación con la predisposición a padecer EC, su localización ileal, determinadas formas de presentación, y la necesidad de cirugía. La relación con la aparición de recidiva de la enfermedad no se ha

Discusión

podido demostrar en la mayoría de las series publicadas. En nuestra serie podemos destacar un elevado porcentaje de recidiva de la enfermedad entre los sujetos heterocigotos, en cada una de los polimorfismos estudiados, que alcanza el 88'6% para el SNPC. Sin embargo, al compararlos con sujetos no portadores de ninguna mutación, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en términos de recidiva postquirúrgica.

Los resultados del estudio prospectivo de Álvarez-Lobos *et al* (57) publicado en 2005, muestra las variaciones del gen Nod2/ CARD15 como un factor predictivo de recidiva de forma independiente en el análisis multivariado, con valores estadísticamente significativos ($p=0,01$). Sin embargo Maconi *et al* (148), en un estudio multicéntrico en el que se incluyen 253 pacientes, no encontraron diferencias estadísticamente significativas de recidiva postquirúrgica entre los portadores de la mutación y los que no la presentaban. Probablemente las diferencias encontradas entre estos dos estudios se deban a las diferencias entre las poblaciones seleccionadas; mientras que en la publicación de Maconi *et al*, la principal indicación de cirugía fue la estenosis y/o suboclusión intestinal, en la serie de Álvarez Lobos la mayoría fueron formas penetrantes. De todas formas, al estratificar en relación con la indicación de cirugía tampoco se identificaron diferencias en términos de recidiva postquirúrgica entre los portadores y no portadores de la mutación genética. En esta misma línea se mantiene el reciente metaanálisis publicado por Solon *et al* (149) en el que se seleccionaron 6 estudios con un total de 1003 pacientes incluidos, entre los que el 33'4% presentaron recidiva quirúrgica; al valorar las diferencias entre los portadores de alguna mutación genética y los no portadores no se

establecieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (39,1 vs 30,5%).

7.4.2.4. Factores quirúrgicos

Más del 80% de los pacientes con EC son sometidos a una intervención quirúrgica, en al menos una ocasión, durante la historia natural de su enfermedad. El estudio de la relación existente entre el procedimiento quirúrgico y sus resultados, se presenta como una oportunidad de definir factores predictivos de recurrencia, en un intento de minimizar su incidencia.

El **abordaje** abierto en nuestra serie presenta una mayor tasa de recidiva comparado con el laparoscópico (80,6 vs 51,9%), con resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Del mismo modo, el estudio retrospectivo de Lowney *et al* (150), en el que se incluyen 113 pacientes sometidos a ambos abordajes, identifica una menor tasa de recidiva postquirúrgica para el abordaje laparoscópico (9'5%), en relación con el abierto (24%), sin que los resultados sean, en este caso, estadísticamente significativos. Sin embargo, otros estudios como el de Eshuis *et al* (151), o el de Bergamaschi *et al* (152), no muestran mayores tasas de recidiva entre los sometidos a un abordaje abierto, con tiempos de seguimiento similares. En este estudio, los resultados obtenidos a favor del abordaje laparoscópico en términos de recidiva, arrastran el sesgo de la selección de los pacientes. Mientras que los pacientes derivados a un abordaje laparoscópico fueron seleccionados de forma más estricta, en el abierto se incluyen la mayoría de las cirugías con carácter urgente y las formas más complicadas de la

Discusión

enfermedad. A esta circunstancia hay que añadir el sesgo que supone la decisión del abordaje por parte del cirujano y, en esta serie, la diferencia de tamaño muestral entre ambos grupos, lo que compromete su comparabilidad.

En lo que respecta a la **indicación quirúrgica**, hay que señalar a pesar de la ausencia de significación estadística, el mayor porcentaje de recidiva entre los pacientes que se intervinieron por un abdomen agudo, 82,3%, y con un patrón perforante de la enfermedad, 77,1%, en relación con el resto de indicaciones. Son muchos los estudios que pretenden definir la relación entre el patrón de enfermedad que determina la indicación quirúrgica, y las tasas de recidiva postquirúrgicas. Lautenbach *et al* (130), presentaron un estudio con 88 pacientes sometidos a más de dos intervenciones quirúrgicas por EC, en el que el patrón perforante de la enfermedad aparece como un factor predictor de recidiva precoz de forma independiente, con resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Del mismo modo concluye otro estudio (153), en el que se incluyen 287 pacientes sometidos a cirugía abdominal por EC, en el que aquéllos con patrón fistulizante de la enfermedad presentaban mayor riesgo de recidiva precoz después de la cirugía. Por el contrario, otros estudios, como el de Yamamoto *et al* (154), no evidencian diferencias significativas en la tasa libre de enfermedad hasta la recidiva entre el patrón perforante y el no perforante a los 5 (78 vs 73%), y 10 años (61 vs 55%) de la cirugía. Con resultados similares concluye el estudio previo de McDonald *et al* (155), con 486 pacientes sometidos a una intervención quirúrgica y categorizados según patrón perforante o no de la enfermedad. La diversidad de los resultados publicados hasta la fecha en la

literatura no han permitido demostrar evidencia a este respecto en términos de recidiva postquirúrgica.

El **tipo de anastomosis** después de la resección quirúrgica es uno de los aspectos que más se ha tenido en cuenta al estudiar la posible influencia del manejo quirúrgico sobre la recidiva postoperatoria, ya que más del 90% ocurren en el área preanastomótica (156). El mecanismo es desconocido, pero parece que el flujo fecal, el cual puede verse modificado por el tipo y disposición de la anastomosis realizada, pueda estar implicado en la aparición de recidiva, debido a la estenosis y al sobrecrecimiento bacteriano sobre la zona anastomótica. Los dos aspectos fundamentales a tener en cuenta son, por un lado la disposición de la anastomosis y, por otro, si ésta es mecánica o manual. En esta serie no se encontraron diferencias en tasas de recidiva entre los pacientes sometidos a una anastomosis manual o mecánica, 75,4% y 72% respectivamente. Sin embargo, al considerar la disposición de la anastomosis, la forma LL presenta una menor tasa de recidiva que el resto de disposiciones, incluyendo la no realización de la misma, con resultados que rozan el valor de significación estadística ($p=0,075$). La mayoría de los resultados publicados, tanto en series retrospectivas como en estudios controlados y randomizados, consideran la anastomosis mecánica relacionada con una menor tasa de recidiva, correspondiendo la gran parte de ellas a una disposición LL de las mismas; por esta razón podemos equiparar la anastomosis mecánica con la LL en términos de recidiva posquirúrgica. En la mayoría de los estudios publicados al comparar los diferentes tipos de anastomosis se establecen grupos en las que se valora de forma conjunta la disposición y el tipo de anastomosis.

Discusión

El estudio retrospectivo de Hashemi *et al* (157), compara dos grupos de pacientes sometidos a una anastomosis TT, 27 manuales y 42 mecánicas, identificando una mayor tasa de recidiva (2% vs 43%), en el grupo con anastomosis manual. Yamamoto *et al* (158), publican otro estudio retrospectivo con características similares al anterior, en el que la tasa de recidiva también es significativamente más baja en el grupo sometido a anastomosis mecánica; con tiempos de seguimiento a 1, 2 y 5 años, al comparar anastomosis mecánica frente a manual, las tasas de recidiva fueron del 0%, 0% y 3%, y del 5%, 11% y 24%, respectivamente. El estudio de Scarpa (159), sin embargo, considera 3 grupos de pacientes en función de la anastomosis realizada (mecánica LL, mecánica TL, manual LL), con unas tasas de recidiva clínica acumulada a los 42 meses de seguimiento de 90%, 74% y 74% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos; sin embargo, en el análisis de supervivencia, al valorar el tiempo libre de enfermedad hasta la reintervención entre grupos, sí se identificaron diferencias entre los mismos con resultados estadísticamente significativos ($p=0.03$), a favor de la anastomosis mecánica LL. Cuando consideramos otro tipo de estudios, el análisis comparativo tipo caso- control de Muñoz-Juárez *et al* (160), considera 2 grupos de pacientes, a los que se realiza una anastomosis mecánica LL, y los sometidos a una anastomosis manual TT. Al considerar la recidiva clínica, ésta se demostró en el 57% de los pacientes con anastomosis manual TT, y en el 24% de aquéllos con anastomosis mecánica LL; con una tasa de reintervenciones por recidiva anastomótica significativamente más baja ($p=0.017$) para el grupo con anastomosis mecánica LL. El ensayo multicéntrico, randomizado y controlado publicado por McLeod *et al* (100),

incluye además, un número más elevado de pacientes sometidos a una resección ileocolónica en cada uno de los grupos, 78 para anastomosis LL mecánica, 81 para la TT manual. Los resultados presentan tasas de recidiva endoscópica al año de seguimiento similares entre ambos grupos: 42'5% de recidiva (31/73) en la manual TT, frente al 37'9% (25/66) en la mecánica LL. El estudio prospectivo randomizado publicado por Ikeuchi *et al* (85), compara anastomosis mecánica TT y circulares, con las manuales de disposición LL, en el que concluye que no existen diferencias significativas en términos de recidiva con un seguimiento a 5 años, aunque sí las hay ($p=0'022$) cuando se valora la tasa de reintervención, a favor de la anastomosis mecánica (Tabla 29).

Tabla 29.- Tasas de recidiva entre anastomosis mecánica y manual

Autor	Estudio	n	Mecánica		Manual	
			n	Recurrencia	n	Recurrencia
<i>Hashemi</i>	Retrospectivo	42	1	(2%)	27	14 (43%)
<i>Yamamoto</i>	Retrospectivo	45	1	(2'2%)	78	26 (33'3%)
<i>Muñoz-Juárez</i>	Caso-control	69	16	(24%)	69	39 (57%)
<i>McLeod</i>	Prospectivo randomizado	66	25	(37'9%)	73	31 (42'5%)
<i>Ikeuchi</i>	Prospectivo randomizado	37	7	(18'9%)	45	17 (37,8%)

EL metaanálisis publicado por Simillis *et al* (84) incluye 8 estudios publicados entre 1992 y 2005: 2 randomizados, 1 estudio prospectivo no randomizado y 5 retrospectivos no randomizados. Con un total de 661 pacientes sometidos a 712 anastomosis (383 TT, y 329 con otra configuración), al comparar TT con LL, no se establecieron diferencias en tasas de recidiva perianastomótica ni en la necesidad de reintervención entre ambas.

Discusión

Aunque la tendencia en la mayoría de los estudios es, en términos de recidiva, a favor de la anastomosis mecánica, lo cierto es que en la mayoría de las series publicadas éstas se corresponden con una disposición LL, lo que impide establecer conclusiones al introducir como posible factor de confusión esta circunstancia. Además, las series publicadas difieren no sólo en la técnica anastomótica, si no también en la definición de recidiva (endoscópica, clínica o necesidad de reintervención), y en el tiempo de seguimiento de cada una de ellas.

7.4.2.5. Tratamiento médico asociado

Con la intención de prevenir la recidiva postquirúrgica en la EC, son muchos los fármacos que se han utilizado con esta intención, pero no existe acuerdo sobre cuál puede ser el fármaco de elección.

El tratamiento con **inmunomoduladores**, azatriopina y 6-mercaptopurina, ha demostrado su eficacia en el mantenimiento de la enfermedad, y en la profilaxis de la recidiva postquirúrgica en la EC. Varios ensayos clínicos controlados y randomizados sugieren que el uso de AZA o 6-MP en el postoperatorio es superior al placebo a la hora de prevenir la recidiva después de la cirugía.

Un estudio prospectivo, randomizado, no ciego (161), compara la eficacia de la mesalamina con la AZA en la prevención de la recidiva después de la cirugía. Se incluyen 142 pacientes randomizados a AZA (2 mg/Kg/día), o mesalamina (3g/día), sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre

ambos grupos en relación con el riesgo de recidiva clínica o quirúrgica. Únicamente en el subgrupo de pacientes sometidos a una intervención quirúrgica previamente, AZA fue significativamente más efectivo en la prevención de la recidiva clínica; y aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas, el riesgo de recidiva quirúrgica fue 5 veces mayor entre los pacientes que recibieron mesalamina. En otro ensayo multicéntrico, randomizado y doble ciego, el publicado por Hanauer et al (162), se comparan los resultados al administrar 6-MP (50 mg), mesalamina (3g) o placebo, en 131 pacientes sometidos a una resección ileocólica con anastomosis. Las tasas de recidiva clínica a los 24 meses en pacientes que recibieron 6-MP, mesalamina y placebo, fueron del 50%, 58% y 77% respectivamente; y las tasas de recidiva radiológica fueron del 43%, 63% y 64%, concluyendo que 6-MP es más efectivo que el placebo en reducir las tasas de recidiva clínica y endoscópica en la anastomosis, tras una resección ileocólica. En un estudio más reciente con 81 pacientes sometidos a una resección ileocólica con anastomosis (163), todos ellos recibieron un tratamiento con metronidazol durante 3 meses, y fueron randomizados para recibir AZA o placebo. Al valorar la recidiva endoscópica a los 3 meses de la cirugía, ésta se identificó en el 34'3% (12/35) del grupo AZA, y en el 52'6% (20/38) del grupo placebo; a los 12 meses las tasas de recidiva fueron del 43'7% (14/32) y del 69% (20/29) respectivamente. En otro estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego publicado recientemente (164), los autores comparan el uso de AZA o mesalazina en la prevención de la recidiva clínica postquirúrgica en pacientes de alto riesgo que desarrollan recidiva endoscópica, evidenciando que la recidiva clínica fue menos frecuente en el grupo de AZA comparado con el de

Discusión

mesalazina (0% vs 20'8%), con resultados estadísticamente significativos ($p=0'031$); la proporción de pacientes que mejoraron el score endoscópico fue del 63'3% en el grupo de AZA (19/30), comparado con el grupo de mesalazina con un 34'4% (11/32), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0'023$). El metaanálisis publicado por Peyrin-Biroulet (103), incluye los 3 estudios referidos previamente y uno más, con un total de 433 pacientes en el que concluye que los derivados tiopurínicos fueron más efectivos en la prevención de la recidiva clínica y endoscópica, pero debido a las diferencias presentes en el brazo control entre mesalazina y placebo, y en la definición de recidiva, el análisis de resultados es complejo en su interpretación.

La serie presentada, al tratarse de un estudio retrospectivo, no permite establecer comparaciones con ninguna de las publicaciones referidas anteriormente, al tratarse aquéllas de estudios prospectivos randomizados. Las series retrospectivas publicadas, como la de Myrelid *et al* (165), muestran los beneficios de la AZA reduciendo la severidad de la recidiva clínica y prolongando el tiempo hasta misma. Al valorar el impacto del tratamiento con IS en nuestra serie, observamos que los pacientes que no habían recibido tratamiento previo a la cirugía presentaban una tasa de recidiva mayor (81'8%), que los que sí habían sido expuestos a dicho tratamiento (60'5%), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0'003$). Las series publicadas no valoran de forma específica el tratamiento previo con IS en relación con la recidiva postquirúrgica, pero entendemos que los resultados pueden ser explicados por el mayor riesgo de los pacientes incluidos en la serie, en base a otros factores de riesgo asociados. Del mismo modo, se establecen diferencias

en el tratamiento tras la intervención quirúrgica, los que no recibieron IS presentan una tasa de recidiva del 85% (108/127), frente a los que sí lo hicieron que fue del 69'8% (44/63), aunque en este caso no alcanzaron valores con significación estadística.

Aunque los IS parecen ser una estrategia útil en la prevención de la recidiva postquirúrgica, la **terapia biológica** puede ser incluso más eficiente que ésta, especialmente en los pacientes con enfermedad previa agresiva, toxicidad a inmunosupresores o antecedentes de resecciones múltiples. Infiximab ha demostrado su eficacia en la inducción y mantenimiento de la enfermedad con actividad moderada o severa, y hasta la fecha son varios los estudios que sugieren que también puede ser beneficioso para prevenir la recidiva postquirúrgica (79, 166), añadiendo la importancia de la estratificación del riesgo para valorar la necesidad de iniciar tratamiento con este tipo de fármacos.

Así, Sorrentino *et al* (167), presentan un estudio prospectivo en el que, a las 2 semanas de la cirugía, a los pacientes se les administra infiximab intravenoso (5 mg/Kg) junto a metotrexate a dosis baja, o mesalamina (800 mg/día) por vía oral. En el grupo tratado con infiximab ninguno de los 7 pacientes incluidos tuvo recidiva clínica o endoscópica a los 2 años de la cirugía, por el contrario, sólo 4 de los 16 pacientes tratados con mesalamina (25%), estaban libres de enfermedad. A pesar de las limitaciones del estudio, por la ausencia de randomización, el pequeño tamaño muestral y el posible factor de confusión introducido por la administración de metotrexate, en esta serie el uso de infiximab fue efectivo en la prevención de la recidiva postquirúrgica.

Discusión

El ensayo clínico randomizado, controlado, y doble ciego de Regueiro *et al* (168), incluye 24 pacientes sometidos a una resección ileocólica, recibiendo 11 de ellos infliximab iv (5mg/Kg) dentro las primeras 4 semanas tras la cirugía, y los 13 restantes placebo. Al valorar la tasa de recidiva endoscópica al año, ésta fue significativamente más baja en el grupo que había recibido infliximab (9'1%) comparado con placebo (84'6%). En recidiva clínica no se mostró tanta diferencia, 20'0% vs 46'2%, pero al comparar la tasa de recidiva histológica, ésta fue significativamente más baja en el grupo de infliximab (27'3%) que en el grupo placebo (84'6%). A pesar del escaso tamaño muestral, el estudio proporciona evidencia sobre la efectividad del infliximab en la prevención de la recidiva endoscópica e histológica, al año de tratamiento tras la cirugía.

Con la misma intención de valorar la eficacia de infliximab en la prevención de la recidiva endoscópica tras resección ileocolónica, Yamamoto *et al* (169), diseñaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron 26 pacientes que se mantenían en remisión clínica con mesalazina y que mostraron recidiva endoscópica en el neoíleon a los 6 meses de la cirugía, siendo randomizados para mantener tratamiento con mesalazina (10), iniciar tratamiento con AZA (8), o con infliximab (8). Durante 6 meses de seguimiento ningún paciente del grupo tratado con infliximab desarrolló recidiva clínica, 3 en el grupo de AZA (38%), y 7 (70%) en el de mesalamina; a pesar de los claros efectos del infliximab sobre la actividad de la enfermedad, para confirmar estas conclusiones son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados.

En estudios publicados con posterioridad, como el de Yoshida *et al* (169) a pesar de mantener un tamaño muestral reducido, 15 pacientes en el grupo de infliximab frente a 16 en el grupo placebo, a los 12 y 36 meses de seguimiento

tras resección ileocecal, el 100% y 93'3% se mantienen en remisión clínica en el grupo de infliximab, frente al 68'8 y 56'3% del grupo placebo.

Más recientes son las publicaciones en las que se han incorporado dentro de la terapia biológica otros fármacos como el adalimumab, en un intento de valorar su efectividad en la prevención de la recidiva postoperatoria. El estudio prospectivo, multicéntrico de Aguas et al (171) , incluye 29 pacientes con criterios de alto riesgo sometidos a una resección ileal o ieocólica por EC, a los que se administra adalimumab vía subcutánea a las 2 semanas de la cirugía, mostrando recidiva endoscópica en 6 de 29 (20'7%), y clínica en 4 de 29 (13'7%) al año de seguimiento; a pesar de tratarse de un fármaco efectivo y seguro, es necesario diseñar ensayos prospectivos, randomizados, en los que se incluyan un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados iniciales y determinar la duración del tratamiento.

En nuestra serie a pesar de las limitaciones que implica un estudio retrospectivo, los resultados difieren de lo publicado hasta la fecha en la literatura, debido fundamentalmente a las características del estudio, y al tiempo de seguimiento considerado. De los 66 pacientes sometidos a terapia biológica después de la cirugía, el 87'9% (58/66), presentó recidiva de la enfermedad, frente al 72'1% (98/136) de los que no recibieron este tipo de tratamiento. Probablemente la ausencia de selección de los pacientes con un objetivo previamente definido, en relación con la prevención de la recidiva al iniciar el tratamiento de mantenimiento, pueda explicar que sean precisamente los pacientes sometidos a este tipo de terapia, los que presenten mayores tasas de recidiva. Cuando consideramos la duración del tratamiento con

Discusión

biológicos después de la cirugía, en los que sobrepasaron los 12 meses de terapia, se observó un 97,5% de recidiva, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), respecto a los que nunca recibieron este tratamiento o lo hicieron durante un tiempo inferior a 12 meses. A la vista de estos resultados habría que considerar si el tiempo de seguimiento tan prolongado en esta serie, sea el que explique las altas tasas de recidiva descritas, independientemente de la terapia elegida como mantenimiento. A pesar de las diferencias observadas en esta serie y dadas las limitaciones en cuanto al tipo de estudio, selección de los pacientes, y seguimiento, a razón de lo publicado en la literatura, parece que existe una expectativa razonable en la terapia biológica en la prevención o retraso de la recidiva postoperatoria en pacientes de alto riesgo, lo que supondría un cambio en la historia natural de la enfermedad, aunque siguen siendo necesarios estudios prospectivos a más largo plazo focalizados en este objetivo para poder establecer conclusiones.

7.4.3. Análisis multivariado

Una vez consideradas las distintas variables, se realizó el análisis multivariado con la intención de identificar aquellos factores que pudieran considerarse como predictivos de recidiva de forma independiente.

La presencia de **manifestaciones extraintestinales** se relacionó en el análisis univariado con la aparición de recidiva en un elevado porcentaje de pacientes. Esta relación se mantiene al considerarlo como factor predictivo de forma independiente, con un riesgo 4'95 veces superior con respecto a los que no

refieren manifestaciones extraintestinales. Persiste así una tendencia contraria a las series publicadas en las que no se ha relacionado su presencia con la aparición de recidiva (125,131,132).

De la misma manera, la disposición de la **anastomosis** en su forma LL presentó una menor tasa de recidiva comprada con el resto de disposiciones, con resultados rozando el nivel de significación estadística. La inclusión de esta variable en el análisis multivariado muestra un riesgo de recidiva 2'56 veces mayor en las anastomosis de disposición TT y LT, comparada con la LL. Estos resultados permiten afianzarnos en la recomendación de realizar anastomosis LL, ya que confirma la tendencia de la mayoría de las series publicadas, en relación con un menor riesgo de recidiva.

La **edad al diagnóstico** de la enfermedad, en el análisis univariado identificó tasas de recidiva mayores entre los pacientes diagnosticados a edades más tempranas, con valores rozando el nivel de significación estadística. Al valorar esta variable como un factor de riesgo independiente, ésta se presenta con un efecto protector, de tal manera que cada año de más en la edad al diagnóstico supone una disminución relativa de la probabilidad de recidiva en un 2%. Aunque son varios los autores que presentan en sus series resultados que mantienen esta tendencia (25, 134, 135), otros, sin embargo, no establecen diferencias en función de la edad de presentación de los síntomas y la aparición de recidiva (128,131, 133, 136), por lo que no es posible establecer una relación directa que pueda ser considerada un factor predictor de recidiva en el postoperatorio.

El **tratamiento con inmunosupresores** ha demostrado su eficacia en el mantenimiento de la enfermedad, y en la profilaxis de la recidiva posquirúrgica. En esta serie, al valorar el tratamiento previo a la cirugía se observó que los pacientes que no lo habían recibido presentaban mayores tasas de recidiva, con diferencias estadísticamente significativas. El análisis multivariado permite establecer una disminución relativa de la probabilidad de recidiva del 71,3%, con valores que alcanzan el nivel de significación estadística ($p=0'005$). Las series publicadas no valoran de forma específica el tratamiento previo con IS en relación con la recidiva postquirúrgica, pero sí han demostrado su eficacia en el mantenimiento de la enfermedad. Probablemente la eficacia del fármaco se mantiene a pesar de las circunstancias que hayan determinado la necesidad de la intervención quirúrgica, y persiste cuando se considera su utilidad en la profilaxis de la recidiva postquirúrgica.

7.5. FACTORES RELACIONADOS CON EL TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD HASTA LA RECIDIVA

La mediana de seguimiento en relación con el tiempo libre de enfermedad desde la cirugía hasta la recidiva en esta serie alcanza los 3'99 años, con unas tasas de pacientes libres de enfermedad, del 82,9% y del 71,7% a los 12 y 24 meses de seguimiento respectivamente. Con tiempos de seguimiento similares a otras series publicadas, los porcentajes de tiempo libres de enfermedad son más altos, probablemente debido a la consideración en la mayoría de los casos de recidiva clínica, con un porcentaje de pacientes sometidos a endoscopia para valorar recidiva muy bajos. En este apartado se pretende identificar aquellas circunstancias que pudieran estar relacionadas con el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva, analizando las distintas variables incluidas en el estudio.

7.5.1. Análisis univariado

En lo referente a los datos sociodemográficos, al analizar los resultados de esta serie, solamente el **tiempo transcurrido** desde el diagnóstico de la enfermedad **hasta la cirugía**, mostró resultados con valores estadísticamente significativos. Al superar los 24 meses desde la fecha de diagnóstico hasta la intervención quirúrgica, se observó un aumento del riesgo de recidiva en 1'34 veces. Estos resultados difieren de lo publicado en la literatura, tanto en aquellas series en las que se evidencia una mayor tendencia a la recidiva entre los pacientes con menos tiempo transcurrido hasta la cirugía, (136, 137), como en los grupos en los que no se observan diferencias a este respecto (132,133). El

Discusión

aumento del riesgo de recidiva en esta serie podría explicarse por un retraso en la indicación quirúrgica, que llevara asociado un deterioro del estado general del paciente, y de formas agresivas de la enfermedad sin respuesta al tratamiento médico.

La **localización de la enfermedad** de forma individual no se relacionó con diferencias significativas en relación con el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva. Sin embargo, cuando se analiza la existencia de enfermedad concomitante, la localización en rectosigma se acompaña de un aumento de la recidiva en 1,52 veces con una p estadísticamente significativa ($p=0,049$) y unas tasas libres de enfermedad a los 12 y 24 meses significativamente menores en relación con los que no mostraron afectación a ese nivel. Estos resultados se asemejan a los publicados por Chardavoyne *et al* (131), en el estudio en el que concluyen que los pacientes con enfermedad localizada en colon tienen mayor riesgo de recidiva. Así, al valorar la presencia de enfermedad fuera de la región ileocecal se observó un riesgo de recidiva 1'46 veces mayor en este grupo, con resultados estadísticamente significativos ($p=0'027$). De la misma manera, si la enfermedad está presente en más de 3 localizaciones, la tasa de recidiva aumenta en 1,64 veces, con resultados que también alcanzan el nivel de significación estadística.

Sin embargo, el **patrón de la enfermedad** que en otras serie se presenta relacionado con un mayor riesgo de recidiva fundamentalmente en su forma penetrante (140), aquí no mostró diferencias en relación con la recidiva ni con un menor o mayor tiempo libre de enfermedad hasta la misma, a los tiempos de seguimiento considerados.

Entre los factores de riesgo asociados, las **manifestaciones extraintestinales** mantienen una clara relación con la aparición de recidiva, con un aumento del riesgo en 1,59 veces, y una disminución en el tiempo libre de enfermedad a 12 y 24 meses, ambos con resultados estadísticamente significativos. Estos resultados difieren de la mayoría de las serie publicadas (125,131,132), aunque existen otros estudios como el de Cottone *et al* (172) en el que las manifestaciones extraintestinales se presentan como un factor predictor de recidiva de forma independiente, con un HR de 1'61. Las diferencias entre estudios podrían explicarse en relación con la mayor o menor afectación del intestino delgado, circunstancia que se relaciona con una mayor presencia de manifestaciones extraintestinales.

El **tabaquismo**, considerado un factor con una clara influencia en la evolución y riesgo de recidiva en la EC, roza en esta serie el nivel de significación estadística ($p=0'069$), con un aumento del riesgo en 1'4 veces, sin establecer diferencias en relación con los tiempos libres de enfermedad hasta la recidiva. Estos resultados se asemejan a la serie publicada por Medina *et al* (147), en la que no se estableció relación entre el hábito tabáquico y la recidiva postoperatoria, aunque el tiempo libre de enfermedad hasta la misma fue menor entre los fumadores, sin que en ninguna de las dos situaciones los resultados alcanzaran valores estadísticamente significativos. La mayoría de los autores, sin embargo, presentan resultados en los que se identifican tasas de recidiva superiores a los 5 y 10 años de seguimiento, entre los fumadores (142,143,172). En cualquier caso, en relación con otras series publicadas la valoración de la influencia del tabaco en el curso de la EC es compleja, sobre

Discusión

todo cuando se basa en estudios retrospectivos. En nuestra serie al sesgo asociado a la obtención de datos, hay que añadir la variabilidad en el tiempo de seguimiento hasta la recidiva.

En la mayoría de las series publicadas no se ha podido establecer una clara relación entre la aparición de recidiva de la enfermedad, y la presencia de los diferentes **polimorfismos genéticos** (148,149). Sin embargo, en la serie que presentamos, al considerar la posibilidad de recidiva postquirúrgica, se observaron resultados con valores que rozan el nivel de significación estadística ($p=0'070$), con un aumento del riesgo de recidiva en 1'5 veces para los portadores de la mutación SNPC. Pero al comparar los tiempos libres de enfermedad a 12 y 24 meses, con sujetos no portadores de ninguna mutación, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En los aspectos quirúrgicos, hay que destacar los resultados obtenidos en relación con el **abordaje quirúrgico**, presentándose el abordaje laparoscópico con un efecto protector, con un riesgo de recidiva 0,54 veces menor, respecto al abordaje abierto ($p=0'034$). Al analizar los tiempos libres de enfermedad los resultados también se inclinan a favor del abordaje laparoscópico, aunque en este caso hay que considerar las diferencias de tamaño muestral entre ambos grupos que nos impiden establecer conclusiones a este respecto. Como en otras series publicadas (151,152), en ésta también, los resultados arrastran el sesgo de la selección de pacientes que se derivan a este tipo de abordaje, que suelen corresponder a un patrón estenosante de la enfermedad, el cual se

asocia a menores tasas de recidiva, aunque no se hayan identificado diferencias significativas en este sentido en la serie que presentamos.

En relación con el tipo de **anastomosis**, hay que mencionar el efecto protector observado en la anastomosis manual, con un riesgo de recidiva 0'48 veces menor, en rango de significación estadística; sin embargo, la diferencia de tamaño muestral entre grupos dificulta el establecimiento de conclusiones. En la disposición de la anastomosis hay que destacar que la no realización de la misma después de la resección conlleva, en esta serie, un riesgo 2,34 veces mayor de recidiva frente a cualquier tipo de anastomosis, con tiempos libres de enfermedad a 12 y 24 meses claramente inferiores al resto de grupos, y resultados estadísticamente significativos. A pesar de los estudios publicados, como el de Rutgeerts *et al* (173), que apoyan la teoría de la derivación del flujo fecal y su relación con una menor tasa de recidiva postquirúrgica, otros como el retrospectivo de Onali *et al* (174), observan recidiva en más de un tercio de los pacientes portadores de ileostomía. Los resultados obtenidos en esta serie muestran la realización de una ostomía como un factor de riesgo importante de recidiva, lo que obliga a considerar la posibilidad de su aparición, y a la recomendación de endoscopias periódicas en estos pacientes.

El tratamiento médico constituye un pilar fundamental en el mantenimiento de la enfermedad y la profilaxis de la recidiva, pero las diferencias entre los distintos fármacos empleados son considerables, y por ese motivo se han considerado aquí de forma independiente. La administración de **esteroides** se relacionó con un aumento del riesgo de recidiva en 2'51 veces, y unos tiempos

Discusión

libres de enfermedad a 12 y 24 meses claramente inferiores en comparación con aquellos que no habían precisado este tipo de tratamiento, con valores estadísticamente significativos. Los resultados publicados en la literatura, correspondientes a ensayos clínicos randomizados (175,176) no muestran diferencias significativas, al año de seguimiento, entre los pacientes tratados con budesonida oral y el grupo placebo. En nuestro caso, la relación que se establece entre el consumo de esteroides y la recidiva se explica por la ausencia de discriminación entre los fármacos utilizados, y el momento de su administración, pudiendo corresponder a los brotes, no siendo posible, por lo tanto, valorar su efectividad en relación con la aparición de recidiva.

Los estudios publicados hasta la fecha han podido demostrar la eficacia del tratamiento con **inmunosupresores** en la profilaxis de la recidiva postquirúrgica. En esta serie, al valorar el riesgo de recidiva entre los pacientes sometidos a tratamiento con inmunosupresores en algún momento de su historia, se observa un aumento del riesgo en 1,50 veces. Cuando se considera el tratamiento previo a la cirugía, cuando éste supera los 12 meses, el riesgo aumenta hasta 1,73 ($p=0'056$). Es necesario considerar las diferencias en el diseño del estudio, la dosis y duración del tratamiento, y el tiempo de seguimiento en un intento de explicar los resultados obtenidos en esta serie, así como la posibilidad de un retraso en la indicación quirúrgica que termina seleccionando a aquellos con mayor índice de riesgo independientemente de la terapia utilizada.

Al valorar el efecto del tratamiento con **biológicos** se observó un aumento del riesgo en 1,66 veces entre los que habían recibido este tipo de terapia en algún momento de su evolución. Al considerar el momento de la administración, este riesgo se eleva a 1,91 veces ($p=0'05$) si fue previo a la cirugía, y a 3,94 veces si la duración del tratamiento superó los 12 meses ($p=0'002$), lo que se correlaciona con tasas libres de enfermedad a 12 y 24 meses menores para este último grupo ($p=0'016$). Los estudios publicados hasta la fecha han demostrado la eficacia de la terapia biológica en la inducción y mantenimiento de la enfermedad (78,79), lo que nos lleva a plantearnos, a la vista de los resultados obtenidos, que estemos ante un retraso en la indicación quirúrgica en las formas más agresivas de la enfermedad, más que ante un fracaso de la terapia.

7.5.2. Análisis multivariado

El análisis multivariado en este apartado pretende identificar los factores que puedan tener valor pronóstico en relación con el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva de forma independiente. Al analizar las variables que resultaron significativas, sólo algunas de ellas se mantienen con valor predictivo independiente.

La presencia de **múltiples localizaciones** de la enfermedad, se presenta como un factor predictivo independiente, con 1,61 veces más riesgo en relación con un número de localizaciones inferior a 3, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,032$). El **consumo de tabaco** también se mantiene, con un riesgo 1,54 veces superior frente a los no fumadores, y

Discusión

diferencias estadísticamente significativas ($p=0,037$). La no realización de **anastomosis**, eleva el riesgo de recidiva en 2,11 veces, con niveles de significación estadística ($p=0,047$). Y la **terapia biológica** administrada antes de la cirugía durante un periodo superior a 12 meses, aumenta el riesgo de recidiva en 2,53 veces, obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,038$).

Si comparamos los resultados de nuestra serie con los publicados en la literatura, las variables coincidentes con factor predictivo de forma independiente son el tabaco, y un número elevado de localizaciones de la enfermedad, mientras que para el resto de variables no se identifican diferencias que alcancen esos valores de significación estadística. A pesar de la importancia que pueden suponer estos hallazgos, no hay que desestimar en esta serie, el sesgo derivado de un estudio retrospectivo.

7.6. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL TIEMPO DE TRATAMIENTO MÉDICO POSTQUIRÚRGICO EN LA RECIDIVA

Dada la importancia del tratamiento postquirúrgico en el mantenimiento de la enfermedad y de la profilaxis de la recidiva, se planteó el estudio de forma independiente de los fármacos que se han considerados más efectivos y más frecuentemente utilizados en esta situación, inmunosupresores y biológicos, y la influencia del tiempo en la aparición de la misma.

Tras la intervención quirúrgica, solamente 7 pacientes fueron sometidos a tratamiento con **biológicos**, de los que el 85'7% presentaron recidiva. Debido al pequeño tamaño muestral, se desestimó el estudio en este grupo de pacientes dada la imposibilidad de poder establecer conclusiones a razón de los resultados obtenidos.

Al considerar el tratamiento con **inmunosupresores** tras la intervención quirúrgica no se identificaron diferencias de forma global, en relación con la aparición de recidiva, entre los pacientes que habían recibido tratamiento y los que no. En la identificación de aquellas circunstancias que pudieran influenciar la aparición de recidiva en relación con el tratamiento inmunomodulador postcirugía se valoraron las siguientes circunstancias.

7.6.1. Influencia del tratamiento inmunosupresor postcirugía.

Al considerar el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva no se observaron diferencias a los 12 y 24 meses de la intervención, entre los sometidos a tratamiento con IS y los que no lo habían recibido. Sin embargo, al calcular el riesgo de recidiva éste es 1,68 veces mayor en los pacientes sometidos a tratamiento IS ($p=0,007$). La administración de IS en el postoperatorio ha demostrado, según las series publicadas, su eficacia en la prevención de la recidiva con tasas significativamente menores cuando se compara con otros fármacos o con placebo (161,162,163). En esta serie, el aumento del riesgo de recidiva observado entre los que reciben tratamiento IS, sólo puede explicarse considerando este grupo de riesgo elevado, en el que otros factores determinan la aparición de recidiva además del tratamiento IS. De la misma manera las tasas libres de enfermedad en los primeros 24 meses tras la cirugía se presentan con valores similares entre grupos, por lo que deben ser otros los factores que determinen la aparición de recidiva de forma temprana.

Al plantear si la duración del tratamiento con IS pudiera influir en la aparición de recidiva, se observó que la tasa de recidiva alcanzaba el 81% en el grupo que había recibido tratamiento durante menos de 36 meses, mientras que al superar los 36 meses, la tasa de recidiva cae al 50%, con valores estadísticamente significativos ($p=0,034$). Estos resultados coinciden con las recomendaciones publicadas en relación con el beneficio de tratamientos a largo plazo, al menos durante 2 años (177), y nos permiten asegurar la capacidad de estos fármacos en la prevención de recidiva postquirúrgica. Así, al analizar el tiempo libre de enfermedad a los 12 y 24 meses de la cirugía, los

tratamientos que superan los 36 meses de duración, se presentan con un efecto protector frente a la recidiva, con un HR de 0,17, y resultados estadísticamente significativos ($p < 0'001$).

7.6.2. Tiempo hasta la instauración del tratamiento

El momento para iniciar tratamiento médico profiláctico en el periodo postoperatorio ha sido un tema de controversia, pero las más recientes recomendaciones derivadas de los estudios publicados y las reuniones de consenso, aconsejan iniciar el tratamiento dentro de las primeras 2 semanas desde la cirugía (177). En esta serie no se obtuvieron diferencias en relación con el tiempo libre de enfermedad a los 12 y 24 meses, al valorar el tiempo transcurrido hasta iniciar el tratamiento, marcando como referencia los 14 meses desde la intervención quirúrgica. Si consideramos la importancia del inicio precoz del tratamiento, nuestros resultados muestran tan sólo un 35'5% de pacientes que iniciaron el tratamiento dentro de los primeros 14 meses desde la cirugía.

7.6.3. Estudio de comparabilidad entre grupos

Al comparar los grupos de estudio establecidos que han recibido tratamiento IS postcirugía durante diferentes periodos de tiempo (nunca, 0-36 meses y > 36 meses), con los posibles factores pronóstico de recidiva, se observaron diferencias en algunas de las variables a estudio. El modelo de regresión ajustado a los factores de confusión (tiempo transcurrido hasta la cirugía, consumo de tabaco postcirugía, y tipo de anastomosis), permite observar un efecto claramente protector en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento

Discusión

durante más de 36 meses ($p < 0'001$). Estos resultados nos permiten considerar la eficacia del tratamiento IS a largo plazo como profilaxis de la recidiva postquirúrgica.

Este análisis muestra los resultados de una serie con un elevado tamaño muestral, perteneciente a un único centro, con un seguimiento homogéneo y prolongado, en el que la limitación del poder estadístico puede deberse a la pérdida de datos, lo que es un problema común en los estudios retrospectivos ya que dependen de la calidad de los datos recogidos por los médicos en la documentación clínica.

En conclusión, a pesar de los resultados obtenidos, la recidiva de la enfermedad después de una cirugía resectiva en la enfermedad de Crohn continua siendo un desafío clínico, y siguen siendo necesarios más estudios para definir y mejorar la estratificación del riesgo y, poder así, establecer recomendaciones de tratamiento médico en el postoperatorio.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Dada la elevada tasa de recidiva en los pacientes diagnosticados de EC, parece lógico el empeño en conseguir identificar aquellos factores que pudieran ser considerados predictivos de recidiva. El conocimiento de las circunstancias que pueden favorecer la aparición de recidiva, puede suponer una modificación en el manejo terapéutico de estos pacientes.

El estudio de cohortes clínico retrospectivo realizado, muestra que en los pacientes con diagnóstico de EC ileocecal sometidos a cirugía:

1. Los pacientes de menor edad al diagnóstico de la enfermedad presentan mayores tasas de recidiva. En el análisis multivariado, la edad al diagnóstico muestra un efecto protector frente a la recidiva, con una disminución relativa de la probabilidad de aparición de la misma, de un 2% por cada año de aumento en la edad.
2. En los pacientes con manifestaciones extraintestinales de la enfermedad, se observa una tasa más elevada de recidiva, con un riesgo casi 5 veces mayor. En el análisis del tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva, los pacientes con manifestaciones extraintestinales, a los 12 y 24 meses de seguimiento, presentaron valores inferiores de tiempo libre de enfermedad.
3. Los pacientes sometidos a un abordaje abierto muestran, en nuestra serie, tasas de recidiva claramente superiores a los sometidos a un abordaje

Conclusiones

laparoscópico, lo que puede considerarse en este grupo como un efecto protector.

4. La disposición de la anastomosis intestinal en su forma LL presenta una menor tasa de recidiva cuando se compara con la TT o LT, con 2,56 veces más riesgo de recidiva que la LL.

5. Los pacientes sometidos a tratamiento inmunomodulador previo a la cirugía mostraron una reducción relativa de la probabilidad de recidiva. Sin embargo, cuando el tiempo de administración de este grupo de fármacos supera los 12 meses, el riesgo de recidiva postquirúrgica aumenta en 1,73 veces.

6. La administración de terapia biológica en algún momento de la enfermedad, se asocia con un riesgo de recidiva 1,66 veces mayor, que se eleva a 1,91 veces si se hizo de forma previa a la cirugía.

7. Al considerar el tiempo de administración de terapia biológica previa a la cirugía, el riesgo de recidiva es casi cuatro veces mayor en el grupo de pacientes que han recibido tratamiento durante más de 12 meses con respecto al resto.

8. Los pacientes sometidos a tratamiento postquirúrgico con fármacos inmunomoduladores durante menos de 36 meses, presentan una tasa de recidiva del 81%, mientras que si la duración del tratamiento supera los 36

meses ésta cae al 50%, confiriéndole un efecto protector frente a la recidiva comparado con los que no recibieron tratamiento.

9. El tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento inmunomodulador no parece un factor determinante, en relación el tiempo libre de enfermedad hasta la recidiva a los 12 y 24 meses de seguimiento.

9. ANEXOS

ANEXO I

RECOGIDA DE DATOS

Id _____

Nº Historia: _____

Apellidos: _____

Nombre: _____

Variables sociodemográficas

Fecha nacimiento: _____

Sexo: 1. Hombre
2. MujerEtnia: 1. Caucásica
2. Africana
3. Asiática
4. Judía
5. Árabe
6. Otra**Características de la enfermedad**

Fecha diagnóstico: _____

Localización enfermedad:- Tracto digestivo sup: 1: Sí
2: No- Ileon terminal: 1: Sí
2: No- Ciego: 1: Sí
2: No- Colon: 1: Sí
2: No- Recto/sigma: 1: Sí
2: NoPatrón clínico:- Inflamatorio: 1: Sí
2: No- Estenosante: 1: Sí
2: No

Características de la Cirugía

Fecha 1ª cirugía: _____

Tipo Cirugía: 1. Electiva
 2. Urgente

Abordaje quirúrgico: 1. Abierto
 2. Laparoscópico

Indicación quirúrgica:

- No rpta tto médico: 1. Sí
 2. No
- Obstrucción intestinal: 1. Sí
 2. No
- Abdomen agudo: 1. Sí
 2. No
- Patrón perforante: 1. Sí
 2. No
- Enfermedad perianal: 1. Sí
 2. No
- Otras: 1. Sí
 2. No

Técnica quirúrgica:

- Estricturoplastia: 1. Sí
 2. No
- Resección intestinal: 1. Sí
 2. No
- Resección ileocecal: 1. Sí
 2. No
- Colectomía: 1. Sí
 2. No
- Drenaje absceso: 1. Sí
 2. No
- Otras: 1. Sí
 2. No

Tipo de anastomosis: 1. Manual
 2. Mecánica

Disposición anastomosis: 1. L-L
 2. T-T
 3. L-T

Anexos

Complicaciones postquirúrgicas: 1. Sí
2. No

Dehiscencia anastomótica: 1. Sí
2. No

Obstrucción intestinal: 1. Sí
2. No

Ileo prolongado: 1. Sí
2. No

Abceso intrabdominal: 1. Sí
2. No

- Infección herida quirúrgica: 1. Sí
2. No

- Infección urinaria: 1. Sí
2. No

- Infección pulmonar: 1. Sí
2. No

- Hemorragia : 1. Sí
2. No

- Muerte : 1. Sí
2. No

- Otras : 1. Sí
2. No

Otros/Cirugía :

Fecha 2ª cirugía : _____

Más cirugías: 1. Sí
2. No

Nº total Cx : _____

Tratamiento médico asociado: 1. Sí
2. No

5-ASA: 1. Sí
2. No

Esteroides: 1. Sí
2. No

Inmunomoduladores: 1. Sí
2. No

- Fármaco: 1. Azatiopina
2. Mercaptopurina
3. Tioguanina
4. Ciclosporina
5. Metotrexate
6. Tacrólimus
7. Micofenolato

- Administración precirugía: 1. Sí
2. No
- Administración postcirugía: 1. Sí
2. No
- Tiempo de administración: _____
- Tiempo transcurrido desde cirugía al inicio del tto _____

Biológicos: 1. Sí
2. No

- Fármaco: 1. Infliximab
2. Certolizumab
3. Adalimumab
4. Natalizumab
5. Visilizumab
- Administración precirugía: 1. Sí
2. No
- Administración postcirugía: 1. Sí
2. No
- Tiempo de administración: _____
- Tiempo transcurrido desde cirugía al inicio del tto _____

Otros

- Aféresis : 1. Sí
2. No

- Probióticos: 1. Sí
2. No

- Antibióticos: 1. Sí -----> 1. Ciprofloxacino
2. No 2. Metronidazol
3. Amoxicilina
4. Rifaximina
5. Otro

- Nutrición enteral: 1. Sí
2. No

- Ácido fólico: 1. Sí 2. No - Ácido ursodesoxicólico: 1. Sí
2. No

Recurrencia:

Fecha recurrencia : _____

Tipo de recurrencia : 1. Clínica
 2. Endoscópica
 3. Radiológica

Seguimiento:

Fecha última revisión: ____/____/____

Situación en la última revisión:

1. Seguimiento sin cambios
2. Perdido en el seguimiento
3. Éxitus

Observaciones

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Spinelli A, Sacchi M, Fiorino G, Danese S, Montorsi M. Risk of postoperative recurrence and postoperative management of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (27): 3213- 3219.
2. Chamberlain W, Naser S. Integrating theories of the etiology of Crohn's Disease. On the etiology of Crohn's Disease: Questioning the hypotheses. *Med Sci Monit*, 2006; 12 (2): 27-33.
3. Seoane Vigo M, Pérez Grobas J, Berdeal Díaz M et al. Factores que afectan a la recurrencia postoperatoria a través de la experiencia de un centro. Nuevas controversias a través de la experiencia de un centro. *Cir Esp* 2011; 89 (5): 290-299.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794.
5. Mayberry JF, Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease. *Gut* 1984; 25: 886-899.
6. Maté Jimenez J, Pajares Garcia JM, Pérez-Miranda M. Epidemiology of inflammatory bowel disease: geographic distribution and environmental factors. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 86(1): 533-9.
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5): 690-7.
8. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz Ochoa V, Cueto M, Clofent J, et al. Epidemiological study on the incidence of inflammatory bowel disease in 4 Spanish areas. Spanish Group on the Epidemiological Study of Inflammatory Bowel Disease. *Med Clin (Barc)* 1998; 110(17): 651-6.
9. Ruiz Ochoa V. Estudio epidemiológico de la Enfermedad de Crohn en Galicia en el periodo de 1976 a 1983. *Rev Esp Enferm Dig* 1984; 68:273-279.
10. Maté-Jimenez J, Muñoz S, Vicent D, Pajares JM. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 18(1): 27-31.
11. Hinojosa J, Primo J, Lledó S, López A, Roig JV, Fernández J. Incidence of inflammatory bowel disease in Sagunto. *Rev Esp Enferm Dig* 1990; 78(5): 283-7.
12. Cella Lanau J, López Zaborras J, Gomollón F, Sáinz R. Inflammatory bowel disease in Aragon: a more and more frequent diagnosis. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87(5): 363-7.

13. Arin Letamendía A, Burusco MJ, Borda F, Pueyo A, Martínez A, Jiménez FJ. Aspectos epidemiológicos de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Área de Pamplona. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 11: 769-772.
14. Gomollón F, López J, Saiz R. High incidence of inflammatory bowel disease in Aragon (Spain): a prospective population based study. *Gastroenterology* 1995; 108: A865.
15. Monferrer R, Martín JA, Pedraza RG, Moreno I, Soler E, Hinojosa J. Incidencia de la Enfermedad inflamatoria intestinal en el área de salud 02 de Castellón (1992-1996). *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 33-39.
16. Saro C, Riestra S, Milla A, Sánchez Fernández R, Lacort M, Argüelles G, et al. Incidencia y prevalencia en enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Estudio asturiano en cinco áreas (EIICEA). *An. Med. Interna* 2003;20(1):3-9.
17. López- Serrano P, Pérez- Calle J.L. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101 (11): 768-772.
18. Sewel J, Inadomi J. Race and inflammatory Bowel Disease in an urban healthcare system. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3479- 3487.
19. Mangat BK, Evaschesen C, Lee T, Yoshida EM, Salh B. Ethnic variation in the annual rates of adult inflammatory bowel disease in hospitalized patients in Vancouver, British Columbia. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 (2): 73- 77.
20. Yang H, Mc Elree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517- 524.
21. Roth MP, Petersen GM, Mc Elree C, Feldman E, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96(4): 1016- 20.
22. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20(3): 561-73.
23. Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(3): 225-8.
24. Picco MF and Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2):363-8.

25. Ryan WR, Allan RN, 6 T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004; 187(2):219-25
26. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34 (12): 1841-54.
27. Regueiro M, Kip KE, Cheung O, Hegazi RA, Plevy S. Cigarette smoking and age at diagnosis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(1):42-7.
28. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(2): 196-202.
29. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(10):963-70.
30. Thayer WR Jr, Chitnavis V. Inflammatory bowel disease. The case for an infectious etiology. *Med Clin North Am* 1994; 78 (6): 1233-47.
31. Danese S, Flocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006 Aug 14; 12 (30): 4807-12.
32. Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS. Detection of *Listeria monocytogenes* by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (10): 1145-50.
33. Uzoigwe JC, Khaitza ML, and Gibbs PS. Epidemiological evidence for *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis as a cause of Crohn's disease. *Epidemiol Infect* 2007; 135(7): 1057-68.
34. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127(2):412-21.
35. Schwartz D, Shafran I, Romero C, Piromalli C, Biggerstaff J, Naser N, Chamberlin W, Naser SA. Use of short-term culture for identification of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in tissue from Crohn's disease patients. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(6): 303-7.
36. Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39(3): 555-60.
37. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-

- analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (5):1342-52.
38. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124(1):40-6.
39. Radford Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002; 51(6): 808-13.
40. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124(2):521-36.
41. Monsen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(3):302-6.
42. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38(5):738-41.
43. Picco MF, Goodman S, Reed J, Bayless TM. Methodologic pitfalls in the determination of genetic anticipation: the case of Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001;134(12):1124-9.
44. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29(7):990-6.
45. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 599-603.
46. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996;14(2):199-202.
47. Barmada MM, Brant SR, Nicolae DL, Achkar JP, Panhuysen CI, Bayless TM, et al. A genome scan in 260 inflammatory bowel disease-affected relative pairs. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(1):15-22.
48. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357(9272):1925-8.
49. Barreiro de Acosta M, Mendoza J.L. NOD2/CARD15: geographic differences in the Spanish population and clinical applications in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102 (5): 321-326.

50. McGovern DP, van Heel DA, Ahmad T, Jewell DP. NOD2 (CARD15), the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut* 2001; 49(6): 752-4.
51. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 603-6.
52. Vermeire, S. NOD2/CARD15: relevance in clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18(3): 569-75.
53. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2393-404.
54. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123 (3):679-88.
55. Barreiro M, Núñez C, Domínguez-Muñoz E, Lorenzo A et al. Association of NOD2/CARD15 mutations with previous surgical procedures in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97 (8): 547-553.
56. Büning C, Genschel J, Bühner S, Krüger S, Kling K, Dignass A, et al. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(10): b 1073-8.
57. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 242(5): 693-700.
58. Ogorek CP, Fisher RS. Differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin North Am* 1994; 78(6): 1249-58.
59. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (10): 928-32.
60. Parks AG, Gordon PH, and Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63(1): 1-12.
61. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6 (1): 8-15.
62. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward and integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World

- Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 5A- 36A.
63. Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(3): 331-7.
64. Dağlı U, Over H, Tezel A, Ulker A, Temuçin G. Transrectal ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1999; 31(2): 152-7.
65. Quinn PG, Binion DG, Connors PJ. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78(6): 1331-52.
66. Ros LH, Crespo AM, Gimenez F, Marcuello T, Galbe R. Diagnostic imaging of inflammatory bowel disease. *Radiología* 2006; 48(4): 205-15.
67. Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H. Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU1. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 (1):45-54.
68. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70(3):439-44.
69. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
70. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (4): 617-29.
71. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, Krawitt EL. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1993; 104(5): 1293-301.
72. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4: CD000296.
73. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86(2):249-66.
74. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 years review. *Gut* 2002; 50(4):485-9.

75. Papay P, Reinisch W. The impact of thiopurines on the risk of surgical recurrence in patients with Crohn's disease after first intestinal surgery. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1158- 1164.
76. Lakatos PL, Kiss LS. Current status of thiopurine analogues in the treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (839): 4372-81.
77. McDonald JWD, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD003459.
78. Gionchetti P, Calbrese C, Tambasco R et al. Role of conventional therapies in the era of biological treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (14): 1797-1806.
79. Yamamoto T. Prevention of recurrence after surgery for Crohn's disease: Efficacy of infliximab. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (43): 5405-5410.
80. Lorenzo-Zuñiga V, García-Planella E, Moreno de Vega V et al. Endoscopic management of luminal stenosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (6): 404-10.
81. Bickston SJ, Foley E, Lawrence C, Rockoff T, Shaffer HA Jr, Yeaton P. Terminal ileal stricture in Crohn's disease: treatment using a metallic enteral endoprosthesis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(5): 1081-5.
82. Martines G, Ugenti I, Giovanne M, Memeo R, Iambrenghi OC. Anastomotic stricture in Crohn's disease: bridge to surgery using a metallic endoprosthesis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (2): 291-92.
83. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(17): 2678-2690.
84. Simillis C, Purkayastha S. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1674-1687.
85. Ikeuchi H, Kusunoki M, Yamamura T. Long-term results of stapled and hand-sewn anastomoses in patients with Crohn's disease. *Dig Surg* 2000; 17: 493-496.
86. Benoist S, Panis Y, Beaufour A, Bouhnik Y, Matuchansky C, Valleur P. Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open surgery. *Surg Endosc* 2003; 17 (5): 814-8.
87. Milsom JW. Laparoscopic surgery in the treatment of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2005; 85 (1): 25-34.
88. Futami K, Arima S. Role of strictureplasty in surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2005; 40 (Suppl XVI): 35-39.

89. Pikarsky AJ, Gervaz P, Wexner SD. Perianal Crohn disease: a new scoring system to evaluate and predict outcome of surgical intervention. *Arch Surg* 2002; 137 (7): 774-7.
90. McClane SJ, Rombeau JL. Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81 (1): 169-83.
91. Williams JG, Mac Leod CA, Rothenberger DA, Goldberg SM. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg* 1991; 78 (10): 1159-61.
92. Nos P, Domènech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: A practical approach. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (36): 5540-5548.
93. Borowiec AM, Fedorak RN. Predicting, treating and preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: The state of the field. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 (3): 140-146.
94. Walters TD, Steinhart AH, Bernstein CN, et al. Validating Crohn's disease activity indices for use in assessing postoperative recurrence. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1547-1556..
95. Ahmed T, Rieder F. Pathogenesis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2011; 60 (4): 553-62.
96. Bernell O, Lapidus A. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000; 231 (1): 38-45.
97. Unkart J, Anderson L. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1211.1216.
98. Sachar DB, Lemmer E. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (7): 1071-5.
99. Scarpa M, Ruffolo C. Surgical predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1061- 1069.
100. McLeod RS, Wolff BG. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52 (5): 919-27.
101. Fazio V, Marchetti F, Church J et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996; 224 (4): 563-573.
102. Simillis C, Jacovides M, Reese GE, et al. Meta-analysis of the role of granulomas in the recurrence of Crohn disease. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53 (2): 177-85. Imprimis
103. Peyrin Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2089- 2096.
104. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25(6): 665-72.

105. Geary RB, Richardson A, Frampton CM et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: Results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(10): 936-943.
106. Finlay DG, Basu D, Sellin JH. Effect of race and ethnicity on perceptions of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (6): 503-7.
107. Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, et al. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6 (2):92-106.
108. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: Prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98 (7): 510-517.
109. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116- 22.
110. Russel M, Volovics A, Schoon E, et al. Inflammatory bowel disease: Is there any relation between smoking status and disease presentation?. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4 (3): 182- 186.
111. Kaplan GG, Jackon T, Sands BE et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (11): 2925-31.
112. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8): 1949- 1954.
113. Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324 (2): 84-8.
114. Tremaine WJ, Timmons LJ, Loftus EV, et al. Age at onset of inflammatory bowel disease and the risk of surgery for non-neoplastic bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1435- 1441.
115. Polito JM, Childs B, Mellits D, et al. Crohn's disease: Influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 580-6.
116. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, et al. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: A comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2): 205-210.
117. Kim NK, Senagore, AJ, Luchtefeld MA, et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997; 63(7): 627- 633.

118. Michelasi F, Balestracci T, Chappel R, et al. Primary and recurrent Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 214: 230-40.
119. Kusunoki M, Ikeuchi H, Yanagi H, et al. A comparison of stapled and hand-sewn anastomoses in Crohn's disease. *Dig Surg*. 1998;15(6):679-82.
120. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7 (9).
121. Resegotti A, Astegiano M, Farina E, et al. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(3): 464-468.
122. Cuillerier E, Lémann M, Bouhnik Y, et al. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(11):1291-6.
123. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441-450.
124. Yamamoto T, Umegae S, and Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: A prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1460-1466.
125. Kurer MA, Stamou KM, Wilson TR, et al. Early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease is unpredictable. *Colorectal Dis* 2007; 9(6): 567-71.
126. Borley Nr, Mortensen NJ, Jewel DP. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Br J Surg* 1997; 84:1493-502.
127. McLeod RS, Wolff BG, Steinthart AH, et al. Risk and significance of endoscopic/ radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113 (6): 1823-7.
128. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956-63.
129. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992; 33 (3): 331-5.
130. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115(2): 259-67.
131. Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L. Factors affecting

- recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1986 Aug; 29(8):495-502.
132. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, Tonelli F, Torchio P, Visscido A. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 335-341.
133. Wettergren A, Christiansen J. Risk of recurrence and reoperation after resection for ileocolic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (12): 1319-22.
134. Kyle J. Prognosis after ileal resection for Crohn's disease. *Br J Surg* 1971, 58 (10): 735-7.
135. Softley A, Myren J, Clamp SE, et al. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988; 144: 31-4.
136. Poggioli G, Laureti S, Selleri S, et al. Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11(6): 294-8.
137. Sachar DB, Wolfson DM, Greenstein AJ, et al. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1983; 85(4): 917-21.
138. Wolff BG. Factors determining recurrence following surgery for Crohn's disease. *World J Surg* 1998; 22:364-9.
139. Borley NR, Mortensen NJ. Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: relationship to disease site and surgical procedure. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (3): 377-83.
140. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988; 29 (5):588-92.
141. Bankin GB. Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1990;74(1): 39-50.
142. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98(5): 1123-8.
143. Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 225-8.
144. Yamamoto T, Keighley MR. The association of cigarette smoking with a high risk of recurrence after ileocolonic resection for ileocecal Crohn's disease. *Surg Today* 1999; 29: 579-580.

145. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Smoking is a predictive factor for outcome after colectomy and ileorectal anastomoses in patients with Crohn's colitis. *Br J Surg* 1999; 86: 1069-1070.
146. Kane SV, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (1): 32–5.
147. Medina C, Vergara M, Casellas F, et al. Influence of the smoking habit in the surgery of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 771-8.
148. Maconi G, Colombo E, Sampietro GM, et al. CARD15 gene variants and risk of reoperation in Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(109): 2438-91.
149. Solon JG, Burke JP, Walsh SR, et al. The Effect of NOD2 Polymorphism on Postsurgical Recurrence in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Apr;19(5):1099-105.
150. Lowney JK, Dietz DW, Birnbaum EH, et al. Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, follow-up study- *Dis Colon Rectum* 2005; 49:58-63.
151. Eshuis EJ, Polle SW, Slors JF, et al. Long-term surgical recurrence, morbidity, quality of life, and body image of laparoscopic-assisted vs open ileocolic resection for Crohn's disease: A comparative study. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(6): 858-67.
152. Bergamaschi R, Pessaux P, Arnaud JP. Comparison of conventional and laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(8): 1129-33.
153. Hofer B, Böttger T, Hernandez- Richter T, et al. The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2001; 48 (37): 152- 5.
154. Yamamoto T. Allan RN, Keighley MR. Perforating ileocecal Crohn's disease does not carry a high risk of recurrence but usually represents as perforating disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 (4): 519-24.
155. McDonald PJ, Fazio VW, Farmer RG, et al. Perforating and nonperforating Crohn's disease. An unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:117-120.
156. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical analysis of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627-35.

157. Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(10): 1293-6.
158. Yamamoto T, Bain IM, Mylonakis E, et al. Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 708-13.
159. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(58): 1053-7.
160. Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, et al. Wide-lumen stapled anastomosis vs conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(1): 20-5.
161. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127(3): 730-40.
162. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723-29.
163. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 135 (4): 1123-9.
164. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, et al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut* 2010; 59: 752-759.
165. Myrelid P, Svarm S, Andersson P, et al. Azathioprine as a postoperative prophylaxis reduces symptoms in aggressive Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1190-5.
166. Swoger JM, Regueiro M. Postoperative Crohn's disease: how can we prevent it? *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 501-504.
167. Sorrentino D, Terrosu G, Avellini C, et al. Infliximab with low-dose methotrexate for prevention of postsurgical recurrence of ileocolonic Crohn disease. *Arch Intern Med* 2007; 167:1804-7.
168. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009; 136(2): 441-50.

169. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (10): 1460- 6.
170. Yoshida K, Fukunaga K, Ikeuchi H, et al. Scheduled infliximab monotherapy to prevent recurrence of Crohn's disease following ileocolic or ileal resection: a 3-year prospective randomized open trial. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (9): 1617- 23.
171. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2012; 18(32): 4391-98.
172. Cottone M, Roselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 106 (3): 643-8.
173. Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338 (8770): 771-4.
174. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, et al. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileo-colonic. *J Gastrointestinal Surg* 2009; 13: 246-252.
175. Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion* 1989; 42: 224-232
176. Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1979; 490: 1-84
177. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *JCC* 2010; 4: 63-101.