



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULDADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

**Historia natural y factores de riesgo de recurrencia postquirúrgica en
pacientes con Enfermedad de Crohn: estudio observacional unicéntrico
retrospectivo**

AUTORA: Clavijo López, Belén

TUTOR: Domínguez Muñoz, Juan Enrique

COTUTORA 1: Barreiro de Acosta, Manuel

COTUTOR 2: Bastón Rey, Iria

Departamento: Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Curso académico: 2019 - 2020

Convocatoria: junio 2020

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento a la Dra. Iria Bastón, mi cotutora, por su infinita paciencia, dulzura y dedicación; y por enseñarme tanto.

Gracias a mi tutor, el Dr. Juan Enrique Domínguez, por abrirme las puertas cuando lo necesité. Da gusto trabajar alrededor de personas que aman lo que hacen y el Servicio de Aparato Digestivo es un ejemplo de ello.

Asimismo, me gustaría agradecerle a mi familia su incondicional apoyo a lo largo de estos años. Esto ha sido una carrera de fondo y sin vuestro sostén en mis caídas, no hubiese sido posible. Hoy estoy aquí gracias a vosotros.

Compostela me ha convertido en la persona que soy y me ha dado un pequeño puñado de personas incondicionales que sé que me acompañarán toda una vida. Gracias.

Y, por último -y no menos importante- mi agradecimiento a todos aquellos docentes que me han transmitido el amor por la Medicina. Sin duda, espero no perder yo tampoco esa pasión en el camino que aún me queda por recorrer, y espero que me sirva de guía en los momentos más difíciles.

RESUMEN

Introducción: la cirugía en la enfermedad de Crohn (EC) no es curativa y, en ausencia de tratamiento tras la intervención quirúrgica, entre el 65-90% de los pacientes presentan recurrencia de la enfermedad. El objetivo de este estudio ha sido evaluar los factores de riesgo asociados a la recurrencia de la EC tras la resección intestinal.

Material y Métodos: se realizó un estudio observacional unicéntrico y retrospectivo incluyendo pacientes con EC sometidos a resección ileal, ileocecal o colónica entre enero 2008 y diciembre 2018, con un periodo de seguimiento mínimo de un año en consultas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico de Santiago. Los pacientes, fueron divididos en dos grupos en función de si presentaron recurrencia endoscópica posquirúrgica de la enfermedad o no en el periodo de seguimiento.

Resultados: 25 pacientes fueron incluidos (72% mujeres) con una edad media de $46,9 \pm 18,09$ años. El 55% presentó recurrencia endoscópica en la primera colonoscopia realizada tras la cirugía. La mediana de tiempo desde la intervención hasta la recurrencia fue de 482 días. 8/20 pacientes necesitaron realizar cambios en el tratamiento tras la primera colonoscopia de control. La mediana de calprotectina fecal (CF) a los 6 meses de la cirugía en los que no presentaron recurrencia fue de 130 mg/kg (RIQ 70-145) frente a 286 mg/kg (RIQ 20-424) en los que presentaron recurrencia. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los factores estudiados y la presencia de recurrencia endoscópica.

Conclusiones: aproximadamente la mitad de los pacientes de nuestra cohorte recurrieron a los 16 meses. Al 40% de los pacientes se les realizó un cambio de tratamiento tras la realización de la colonoscopia de control. Son necesarios más estudios para identificar los factores asociados a la recurrencia de la EC que permitirían estratificar a los pacientes según el riesgo de recurrencia y así implementar una terapia precoz individualizada.

Palabras Clave: enfermedad de Crohn, factor de riesgo, resección intestinal, recurrencia postquirúrgica.

ABSTRACT

Introduction: surgery in Crohn's disease (CD) is not curative and, in the absence of treatment after surgical intervention, between 65-90% of patients have recurrence of the disease. The objective of this study has been to evaluate the risk factors associated with the recurrence of CD after intestinal resection.

Material and Methods: a single-center, retrospective observational study was performed including patients with CD who underwent ileal, ileocecal, or colonic resection between January 2008 and December 2018, with a minimum follow-up period of one year in consultations of Inflammatory Bowel Disease at the Santiago Clinical Hospital. The patients were divided into two groups depending on whether or not they presented endoscopic recurrence of the disease during the follow-up period.

Results: 25 patients were included (72% women) with a mean age of 46.9 ± 18.09 years. 55% presented endoscopic recurrence in the first colonoscopy performed after surgery. The median time from intervention to recurrence was 482 days. 8/20 patients needed to make treatment changes after the first control colonoscopy. The median fecal calprotectin (FC) at 6 months after surgery in those who did not have recurrence was 130 mg/kg (IQR 70-145) compared to 286 mg/kg (IQR 20-424) in those who had recurrence. No statistically significant associations were found between the factors studied and the presence of endoscopic recurrence.

Conclusions: approximately half of the patients in our cohort recurred at 16 months. 40% of the patients underwent a change of treatment after performing the control colonoscopy. More studies are needed to identify the factors associated with CD recurrence that would allow patients to be stratified according to the risk of recurrence and thus implement individualized early therapy.

Keywords: Crohn's disease, risk factor, intestinal resection, postoperative recurrence.

ABREVIATURAS

Para las abreviaturas se ha utilizado la nomenclatura castellana en aquellos casos en los que existe, y la nomenclatura inglesa en el resto de casos. Algunos de los acrónimos corresponden a palabras del inglés.

- EII** - Enfermedad inflamatoria intestinal
- EC** - Enfermedad de Crohn
- CU** – Colitis Ulcerosa
- GWAS** - Estudios de asociación del genoma completo
- DNMT**- DNA metiltransferasa
- AINE** – Antiinflamatorio no esteroideo
- TGFβ** – Factor de crecimiento transformante beta
- CDAI** – Crohn´s Disease Activity Index
- PCR** – Proteína C reactiva
- VSG** – Velocidad de sedimentación globular
- CF** – Calprotectina Fecal
- TC** – Tomografía computarizada
- RMN** – Resonancia magnética nuclear
- TNFα** – Factor de necrosis tumoral alfa
- IL** – Interleucina
- CPA** – Célula presentadora de antígeno
(*célula*) **NK** – (*célula*) Natural Killer
- %** - Porcentaje
- CRD** – Cuaderno de Recogida de Datos
- MEI** – Manifestaciones extraintestinales
- TEP** – Tromboembolismo pulmonar
- ECCO** - European Crohn´s and Colitis Organisation
- IC** – Intervalo de confianza
- RIQ** – Rango intercuartílico
- POCER** - Post-Operative Crohn´s Endoscopic Recurrence
- SES-CD** - Simplified Endoscopic activity Score for Crohn´s disease
- RPQ** – Recurrencia postquirúrgica

1 INTRODUCCIÓN	6
1.1 GENERALIDADES	6
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN.....	6
1.3 ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	7
1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN.....	8
1.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA	9
1.6 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CROHN.....	10
1.7 DIAGNÓSTICO SEGÚN LA EUROPEAN CROHN’S AND COLITIS ORGANISATION	11
1.8 TRATAMIENTO Y MANEJO MULTIDISCIPLINAR.....	13
1.9 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD. COMPLICACIONES EVOLUTIVAS	15
1.10 RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA DE LA ENFERMEDAD	15
2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	18
2.1 HIPÓTESIS	18
2.2 OBJETIVOS.....	19
3 PACIENTES Y MÉTODOS	19
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
3.2 SELECCIÓN DE PACIENTES	20
3.3 DEFINICIONES	20
3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	21
3.5 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	24
3.6 TAMAÑO MUESTRAL	24
3.7 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	24
4 RESULTADOS	25
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	25
4.2 ESTUDIO DE LOS POSIBLES FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA ENDOSCÓPICA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN	33
5 DISCUSIÓN	39
5.1 DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	42
6 CONCLUSIONES	43
7 BIBLIOGRAFÍA	44
8 ANEXO	48

1 INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

El término de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) agrupa al conjunto de enfermedades de curso crónico y etiología desconocida, caracterizadas por una activación crónica o recidivante del sistema inmunitario y la consecuente inflamación del tubo digestivo. Abarca la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) como las dos formas principales, y quedarían excluidos de este término aquellos procesos de etiología conocida y aquellos que, aunque tienen causa desconocida, no presentan alteraciones endoscópicas ni radiológicas¹⁻³.

Dentro de este término genérico de EII, se incluyen dos conceptos que generan cierta confusión: Colitis Indeterminada y Colitis Inclasificable.

Hablaríamos de Colitis Indeterminada en los casos en los que, tras el examen de la pieza quirúrgica de colectomía, no es posible diferenciar entre CU y EC. Por otro lado, el concepto de Colitis Inclasificable se reserva para aquellos casos en los que, aun habiendo evidencia clínica y endoscópica de EII, esta se limita exclusivamente al colon y no se dispone de diagnóstico anatomopatológico ni otra evidencia que decante hacia una EC o hacia una CU. Actualmente, existen opiniones discordantes acerca de si la Colitis Inclasificable se puede considerar por sí misma una entidad propia o, por el contrario, es una colitis en evolución hacia CU o EC^{3,4}.

De la enfermedad de Crohn podemos decir que es un trastorno caracterizado por la activación crónica o recidivante del sistema inmunitario, y por la inflamación transmural y segmentaria de cualquier parte del tubo digestivo, siendo más frecuente la afectación del tejido circundante a la válvula ileocecal^{1,2}.

Aunque hay algunas alusiones a una patología semejante a la enfermedad de Crohn en la época de Hipócrates, las primeras referencias claras que existen acerca de esta entidad nos sitúan en 1761 de la mano de Morgagni, con la descripción de úlceras ileales en un paciente fallecido a causa de una perforación ileal. En 1882, después de la filiación del *Mycobacterium Tuberculosis* por parte de Koch, se pudo hacer similitud entre la tuberculosis intestinal con afectación ileocecal y otra entidad parecida, en la que no se encontraba la presencia de esta micobacteria; por lo que a principios del siglo XX cobró gran relevancia la diferenciación de estas dos entidades con inflamación granulomatosa del intestino. Sin embargo, no fue hasta 1932 cuando Crohn, Ginzburg y Oppenheimer publicaron un artículo en el que describieron esta entidad a la que denominaron “Ileitis Terminal”. Posteriormente, el término de “ileitis terminal” quedó inapropiado al demostrarse la posible afectación colónica de esta enfermedad; por lo que después de varias denominaciones, se adoptó el nombre de “Enfermedad de Crohn”^{1,5}.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La incidencia y la prevalencia de la EC están aumentando de una forma gradual tanto en países industrializados como en países en vías de desarrollo; siendo actualmente una enfermedad emergente a nivel global⁶.

La edad pico de incidencia de la enfermedad es entre los 20-30 años. Y aunque el momento del diagnóstico puede oscilar entre la infancia y las últimas décadas de la vida, hay tendencia

al incremento de incidencia de EC en la edad pediátrica⁷. Este inicio pediátrico está asociado a una manifestación más grave y extensa de la enfermedad con respecto al inicio en edad adulta⁸.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica, con una alta morbilidad y reducción de calidad de vida. En cuanto a la mortalidad asociada, está significativamente aumentada con respecto a la población general⁹.

1.3 ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

A día de hoy, el mecanismo por el cual se produce la enfermedad de Crohn no está totalmente esclarecido. Existen, sin embargo, algunos factores que pueden estar en relación con su patogenia:

1.3.1 Factores genéticos

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una mayor concordancia entre gemelos monocigóticos y una alta agregación familiar, incluso con una concordancia de entre el 75-80% en el tipo de enfermedad¹⁰.

Con los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han identificado varios genes relacionados con su patogenia. De los 163 locus de EII identificados, 30 de ellos se determinaron como específicos para la EC. Más de la mitad de estos locus son comunes a otras enfermedades inmunomediadas y muchos de ellos se han relacionado con locus asociados a inmunodeficiencias primarias¹¹.

El primer gen de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn que se descubrió fue NOD2/CARD15, situado en el cromosoma 16. Este gen codifica la proteína NOD2, expresada por una amplia variedad de células, pero específicamente por las células de Paneth encargadas de la producción de péptidos antimicrobianos denominados “defensinas”. En las células presentadoras de antígenos, NOD2 regula la producción de citoquinas pro-inflamatorias. Mutaciones en NOD2 atenúan la producción de estas defensinas y, por tanto, la respuesta antibacteriana^{12,13}.

1.3.2 Cambios epigenéticos

Entendemos como cambios epigenéticos aquellos cambios en la función génica heredables, no explicados por cambios en la secuencia de ADN. Los cambios epigenéticos median la interacción entre los factores ambientales y los factores genéticos¹⁴.

Los GWAS identificaron enzimas claves en la regulación epigenética, como por ejemplo la DNA metiltransferasa (DNMT), responsable de la metilación del ADN. La inflamación continuada de la mucosa intestinal que se produce en la EC, aumenta la tasa de recambio celular y esto conlleva cambios en la metilación del ADN de estas células epiteliales que, en condiciones normales, ocurrirían por envejecimiento¹⁴.

Se han propuesto varios mecanismos que relacionan la inflamación continuada con modificaciones en las histonas. Uno de los mecanismos propuestos es la respuesta inmune frente a la microbiota intestinal; como por ejemplo ocurre con el Butirato, un metabolito resultante de la fermentación por la microbiota de fibras de la dieta. El Butirato aumenta la expresión de NOD2, intensificando la acetilación de las histonas¹⁴.

1.3.3 Cambios en la respuesta inmunológica frente a la microbiota intestinal en individuos susceptibles

La existencia de una inflamación de bajo grado en la mucosa intestinal sana es fisiológica, se trata de un estado de preparación frente a microorganismos patógenos. Esta inflamación de la mucosa se mantiene controlada gracias a un fenómeno llamado “tolerancia inmunitaria”¹.

El balance entre la flora comensal y la respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal, juega un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad¹.

El sistema inmunitario de la mucosa intestinal detecta antígenos que entran en contacto con la superficie de la mucosa y distingue entre microorganismos inocuos y patógenos; poniendo en marcha una respuesta inflamatoria sistémica ante estos últimos a través de la expresión de citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión¹³.

La mucosa intestinal también juega un papel muy importante como barrera, impidiendo la penetración de macromoléculas y bacterias. En individuos genéticamente susceptibles, se ha demostrado un aumento de la permeabilidad de esta barrera; por lo que, en estos casos, los microorganismos patógenos o comensales pueden atravesarla con mayor facilidad y desencadenar una activación crónica del sistema inmunitario. Esta inflamación intestinal está delimitada por el equilibrio entre células T efectoras y células T reguladoras¹³.

1.3.4 Factores ambientales

A pesar de los avances obtenidos en el campo de la genética, el aumento gradual de la incidencia de enfermedad de Crohn a nivel global sugiere una participación del entorno en su etiopatogenia.

Los factores ambientales más importantes son aquellos que definen la composición de la flora intestinal, puesto que la función de esta es clave en el desarrollo de la enfermedad¹.

Dentro de los factores ambientales conocidos relacionados con la EC se incluyen: la composición de la dieta¹, la higiene, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)¹⁷, el tabaco¹⁶ y la lactancia materna (factor protector gracias a las propiedades inmunomoduladoras de la leche materna)¹⁵.

El más conocido de todos es el tabaco. Además de ser un factor de riesgo para la enfermedad de Crohn, también se asocia con patrones más agresivos de la enfermedad, menor respuesta al tratamiento, elevado riesgo de recurrencia postquirúrgica de la enfermedad y peor calidad de vida¹⁶.

Los AINEs se han relacionado tanto con el desarrollo de la enfermedad en individuos susceptibles como con su empeoramiento una vez ya instaurada la enfermedad. Se han vinculado a un aumento de la permeabilidad intestinal mediada por la inhibición de la Ciclooxigenasa, interrumpiéndose la función de barrera del intestino¹⁷.

1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La inflamación transmural de la enfermedad puede afectar a cualquier zona del tracto gastrointestinal. La presentación típica consta de afectación parcheada del intestino e incluye complicaciones como estenosis, abscesos o fístulas ¹⁸.

Las manifestaciones clínicas de la EC son muy variadas. En esta variabilidad de síntomas influyen la localización de enfermedad, el grado de inflamación, la existencia de complicaciones evolutivas y las manifestaciones extraintestinales asociadas ¹.

Los síntomas y signos clásicos incluyen diarrea de más de 6 semanas de evolución, dolor abdominal y/o pérdida de peso y desnutrición¹⁹. De estos síntomas clásicos, la diarrea es el más frecuente al diagnóstico. Su gravedad se relaciona con la extensión de la inflamación intestinal. También es frecuente la presencia de anemia, tanto de tipo ferropénica por déficit de hierro secundario a pérdidas de sangre, como de tipo megaloblástica por déficit de vitamina B12 en la afectación ileal extensa ¹.

Con respecto a la afectación perianal típica de la EC, puede preceder en algunos casos a los síntomas digestivos de la enfermedad, de hecho, puede presentarse al diagnóstico en un 10% de los pacientes. Dentro de la afectación perianal típica se incluyen las lesiones del canal anal, lesiones cutáneas y fístulas perianales ²⁰.

Hasta un 30% de los pacientes diagnosticados de EC presentan manifestaciones extraintestinales asociadas (MEI). Las más frecuentes son las musculoesqueléticas, las mucocutáneas y las oculares ²¹.

No obstante, hay pacientes que presentan un inicio insidioso de la enfermedad, síntomas atípicos de la misma o un periodo prodrómico; los cuales explican los habituales retrasos en el diagnóstico ¹.

1.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Desde un punto de vista histológico, el hallazgo más característico de la enfermedad es la presencia de granulomas no caseificantes. Estos granulomas se pueden encontrar tanto en tejido afecto como no afecto, en cualquier capa del intestino e incluso en los ganglios linfáticos mesentéricos ¹.

A pesar de ser un hallazgo característico, no son patognomónicos de esta enfermedad, pudiéndose encontrar también en otras enfermedades granulomatosas.

La inflamación granulomatosa es un tipo de reacción inflamatoria crónica caracterizada por acúmulos o colecciones de macrófagos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas. Para el desarrollo de este tipo específico de reacción inflamatoria se necesita la persistencia del estímulo nocivo, perpetuando esta respuesta granulomatosa por parte del sistema inmunitario y llevando finalmente al desarrollo de necrosis y fibrosis ²².

La fibrosis se debe a un aumento en la producción de colágeno tipo III como respuesta al TGFβ producido por los fibroblastos de la lámina propia ante la inflamación. Esta fibrosis juega un papel importante en el desarrollo de las estenosis intestinales características de la enfermedad ²³.

Otros hallazgos histológicos presentes en la EC son las úlceras, la atrofia, el embotamiento e irregularidades de las vellosidades intestinales, y las lesiones inflamatorias inespecíficas

focales. En estas lesiones inflamatorias focales, cuando son de curso agudo, se aprecia un infiltrado compuesto mayoritariamente de eosinófilos. Sin embargo, cuando el curso se cronifica, el infiltrado se hace mixto apareciendo polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos de la lámina propia ²⁴.

1.6 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

En el año 2005, en el Congreso Mundial de Gastroenterología de Montreal se propuso una actualización de la clasificación de Viena (1998). Ambas clasificaciones incluyen la edad al diagnóstico, la localización y el comportamiento de la enfermedad como parámetros a medir; pero la clasificación de Montreal realiza algunas modificaciones dentro de estas categorías (tabla 1). En resumen, según esta clasificación de Montreal, actualmente podemos agrupar a los pacientes en diferentes subgrupos en función de tres variables ²⁵:

Tabla 1. Clasificación de Montreal (adaptada de Satsangi et al, Gut 2006)

Variables	Montreal
Edad al diagnóstico	A1: <16 años A2: entre los 17 y los 40 años A3: >40 años
Localización	L1: íleon L2: colon L3: íleon y colon L4: alta *
Patrón (comportamiento evolutivo)	B1: inflamatorio B2: estenosante B3: penetrante p: si enfermedad perianal**

* L4 puede añadirse a L1, L2 y L3 si existe afectación concomitante del tubo digestivo alto.

** “p” puede añadirse a B1, B2 y B3 si existe enfermedad perianal concomitante.

También se puede clasificar la enfermedad de Crohn en función de la gravedad de los brotes. Para ello, el índice de actividad más utilizado actualmente es el CDAI (Crohn’s Disease Activity Index). Este índice clínico estudia ocho variables, cada una de las cuales multiplica por un factor de corrección y posteriormente se suman. Este score tiene un rango de puntuación

entre 0 y 600 puntos; siendo un CDAI < 150 puntos sugestivo de enfermedad quiescente y un CDAI > 450 puntos sugestivo de enfermedad grave ²⁶.

1.7 DIAGNÓSTICO SEGÚN LA EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANISATION (ECCO)

Para el diagnóstico de EC no existe un estándar de referencia ¹⁹. Por este motivo, una vez que se tiene sospecha clínica de la enfermedad y se ha hecho un diagnóstico diferencial adecuado en el que se incluye el examen de las heces (coprocultivo, análisis de huevos y parásitos, y toxina de *Clostridium difficile* ¹); recurrimos a la combinación de pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, endoscopia y marcadores de inflamación (PCR y CF).

1.7.1 Pruebas de laboratorio

En sangre se pueden detectar alteraciones de las tres series (leucocitosis, anemia y trombocitosis reactiva), hipoalbuminemia, elevación de la proteína C reactiva (PCR) y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG). No obstante, estos parámetros también pueden encontrarse dentro de los límites de la normalidad. Por lo tanto, la normalidad del hemograma no excluiría la presencia de enfermedad ³.

1.7.2 Pruebas de imagen

En la actualidad, los estudios baritados han sido sustituidos en su mayoría por la TC y la RMN ¹.

A pesar de que la TC no permite discernir con claridad detalles de la mucosa, es muy útil para observar las características extraluminales y las complicaciones de la EC ²⁷. Ciertos hallazgos están en relación con la evidencia endoscópica de enfermedad: el realce de la pared del intestino delgado, el aumento de densidad de la grasa perientérica y la dilatación selectiva de la *vasa recta* de un asa intestinal ¹.

La ecografía se puede usar para descartar otras causas de dolor abdominal, y la RMN para una mejor visualización de partes blandas como, por ejemplo, en el estudio de fístulas complejas. Con ninguna de las dos técnicas someteríamos al paciente a radiación ionizante ¹.

Independientemente de la prueba de imagen escogida, es necesaria siempre una correcta evaluación del intestino delgado para la valoración de la extensión de la enfermedad ³.

1.7.3 Endoscopia

La endoscopia permite la visualización directa de la mucosa intestinal y hacer toma de biopsias para el estudio histológico.

Las ulceraciones visualizadas en la ileocolonoscopia son de tamaño variable, con un patrón segmentario y asimétrico, y con islas de mucosa sana entre las zonas de mucosa lesionada; adoptando de esta manera un aspecto en empedrado ³. Para la clasificación de estas alteraciones inflamatorias visualizadas en la endoscopia, se dispone del índice endoscópico SES-CD

(Simplified Endoscopic activity Score for Crohn´s disease). Este índice (*ver tabla 2*) estudia cuatro variables: tamaño de la úlcera, porcentaje de superficie ulcerada, porcentaje de superficie afecta y presencia de estenosis. Cada variable puntúa de 0 a 3 puntos para cada segmento intestinal de tal forma que, en función de la puntuación final que se obtenga tras el sumatorio de todos los segmentos, clasifica la actividad inflamatoria en leve (3-6 puntos), moderada (7-15 puntos) o grave (>16 puntos); definiendo cicatrización mucosa como < 2puntos ²⁸.

Tabla 2. Índice SES-CD ²⁸

Variable	0	1	2	3
Tamaño de la úlcera	No	Afta (0,1-0,5cm)	Úlcera grande (0,5-2cm)	Úlcera muy grande (>2cm)
Superficie ulcerada	No	<10%	10-30%	> 30%
Superficie afecta	No	<50%	50-75%	> 75%
Estenosis	No	Única con paso	Múltiple franqueable	Infranqueable

Las biopsias para el estudio histológico deben de ser múltiples desde el íleon terminal, pasando por todos los segmentos del colon (deben incluir al menos cinco localizaciones y dos muestras de cada localización) para buscar evidencias histológicas y endoscópicas de EC. Debemos de tener en cuenta que la EC puede afectar a cualquier zona del tracto gastrointestinal, por lo que, en los pacientes con alta sospecha de EC e ileocolonoscopia normal, puede ser de utilidad el uso de video-cápsula endoscópica para la valoración del intestino delgado ¹⁹.

El infiltrado inflamatorio crónico y discontinuo de la mucosa, las irregularidades focales de las criptas y la presencia de granulomas no relacionados con las lesiones de las criptas; son las evidencias histológicas que permiten el diagnóstico de EC con una sensibilidad diagnóstica y especificidad de más del 50%. La presencia de solo una de estas características histológicas no se considera suficiente para dar un diagnóstico de certeza ¹⁹.

Debemos de tener en cuenta que, cuando hay enfermedad activa grave, el valor de la endoscopia es limitado por errores en el diagnóstico y por el riesgo de perforación ¹⁹.

1.7.4 Marcadores de inflamación

Los reactantes de fase aguda son parte de la respuesta del organismo ante el daño tisular, siendo marcadores de inflamación. La enfermedad activa puede acompañarse de una elevación de la PCR junto con los otros reactantes de fase aguda en sangre. Si bien es un marcador sensible de inflamación, no es específico de inflamación intestinal ^{29, 30}.

1.7.4.1 Calprotectina fecal (CF)

La calprotectina es una proteína que supone aproximadamente el 60% del total de proteínas citosólicas de los granulocitos. La cuantía de calprotectina hallada en heces es proporcional a la actividad migratoria de los neutrófilos desde la pared hasta la mucosa del intestino inflamado, siendo una señal indirecta del estado de la mucosa ³¹.

Se ha demostrado su utilidad para diferenciar la EII de otras enfermedades intestinales con características clínicas similares; y para anticipar la recaída en pacientes con enfermedad en remisión, ya que es capaz de detectar la actividad subclínica. Además, los niveles de CF presentan mayor correlación con la actividad endoscópica que los niveles PCR ³¹.

1.8 TRATAMIENTO Y MANEJO MULTIDISCIPLINAR

La enfermedad de Crohn no tiene un tratamiento curativo. Debido a esta razón, el primer objetivo de la terapia es la inducción de la remisión, suprimiendo la inflamación intestinal y logrando la curación de las lesiones mucosas. Una vez conseguida esta remisión, el siguiente objetivo es su mantenimiento ¹.

La elección del tratamiento debe de ser individualizada para cada paciente según: gravedad, localización de la enfermedad, curso clínico y respuesta a tratamientos previos, y presencia o no de manifestaciones extraintestinales. Para alcanzar un resultado óptimo, debemos mejorar la calidad de vida del paciente, teniendo en cuenta los efectos adversos de la terapia a largo plazo, asegurando que se mantiene un nivel de nutrición adecuado y, en el caso de niños o adolescentes, un crecimiento acorde a su edad ².

Para la **inducción de la remisión** de la EC, existe todo un ascensor terapéutico. De forma general y dependiendo de la localización de la enfermedad en el **brote leve-moderado**, se actúa de la siguiente manera:

Localización ileocecal o ileocólica: puede comenzarse la inducción con un corticoide oral de liberación intestinal, por tanto, con poco efecto secundario sistémico (Budesonida) ¹⁸.

Localización colónica: aunque existe controversia, en estos casos se podría comenzar con fármacos tipo 5-ASA (p. ej. Mesalazina) ¹⁸.

Los pacientes con enfermedad **leve-moderada que no responden a este primer escalón terapéutico**, pueden beneficiarse de inducción con corticoide sistémico (Prednisolona); reservándose el uso de fármacos biológicos para los casos en los que este fracase ¹⁸.

En los pacientes con **EC grave y refractaria** se recomienda la inducción con corticoides intravenosos o fármacos biológicos ¹⁸.

La Azatioprina y la Mercaptopurina no son eficaces en la fase de inducción debido a un inicio de acción lenta. Por ese motivo, son los fármacos de elección para la **fase de mantenimiento** de la remisión ya conseguida. De forma alternativa en esta fase de mantenimiento también se puede usar Metotrexate. Los fármacos biológicos son otras de las alternativas y, además, se pueden combinar con la Azatioprina, Mercaptopurina o el Metotrexate para conseguir un mantenimiento de remisión libre de esteroides ¹⁸.

1.8.1 Uso de fármacos biológicos

Como se ha mencionado anteriormente, los fármacos biológicos se usan en pacientes con enfermedad leve-moderada que no responden a los escalones terapéuticos previos, y en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave como tratamiento de primera línea, con el objetivo de reducir complicaciones futuras ¹⁸.

La terapia biológica actual ha supuesto un cambio radical en la progresión y pronóstico de esta enfermedad.

A continuación, expongo una tabla resumen de los principales fármacos biológicos usados en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (*tabla 3*).

Tabla 3. Fármacos biológicos usados en la enfermedad de Crohn

Diana	Acción	Fármacos
TNF α	Eliminación de TNF de forma multifactorial ¹ Control de respuesta inmune de la mucosa ¹	Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept
Integrina $\alpha 4\text{-}\beta 7$	Impide la adhesión de los leucocitos al receptor endotelial ¹ Bloquea el reclutamiento de linfocitos al tejido intestinal inflamado ¹	Vedolizumab
IL-12	Unión a subunidad común p40 ³⁰ .	
IL-23	Impide interacción de las interleucinas con sus receptores en linfocitos T, células NK y CPA ³⁰ .	Ustekinumab

1.8.2 Papel de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

La progresión de las lesiones crónicamente inducidas en el intestino, conduce al desarrollo de complicaciones inaccesibles a la terapia médica. Por este motivo, debemos plantearnos la cirugía en el caso de complicaciones obstructivas, abscesos y fístulas que no responden al abanico terapéutico; en el caso de megacolon tóxico, hemorragia, perforación, cáncer y, en aquellos pacientes con enfermedad grave que no toleren o no respondan a la terapia médica ^{1,18}.

La pieza quirúrgica extraída debe examinarse completamente de forma sistemática, tanto macroscópicamente como microscópicamente, tomando muestras de tejido para el estudio histológico, incluyendo muestras de ganglios linfáticos y grasa perientérica ¹⁹.

La progresión de las lesiones intestinales hace que, aproximadamente el 75% de los pacientes diagnosticados de EC, se sometan a alguna intervención quirúrgica en los siguientes 20 años tras el diagnóstico ⁷. De hecho, el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la EC, hasta la primera intervención quirúrgica en el 50% de los pacientes, es de menos de 10 años ³². Además, más de un 10% de los pacientes con EC, precisan de un estoma permanente ⁷. Dicho esto, la cirugía sigue siendo necesaria a día de hoy -a pesar de los nuevos fármacos- en un gran porcentaje de pacientes con EC.

Si bien la cirugía tiene un papel global en el control de los síntomas y en el tratamiento de las complicaciones de la EC, hay una alta probabilidad de recidiva de la enfermedad tras la

intervención quirúrgica; aproximadamente, la mitad de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de la enfermedad, recidivan en los siguientes 10 años³². El 30% de ellos, requieren una segunda intervención quirúrgica en un corto periodo de tiempo⁷, ampliándose este porcentaje de pacientes al 50% a los 5 años desde la primera intervención³³

A causa de esta alta probabilidad de recidiva y nueva intervención quirúrgica, el precepto que guía la cirugía es la preservación de la longitud y función intestinal, evitando el síndrome de intestino corto e insuficiencia intestinal tras cirugías repetidas¹. Por ende, los objetivos terapéuticos de la cirugía se centran en evitar la aparición de nuevas lesiones intestinales y, si esto no es posible, ralentizar la evolución a lesiones más avanzadas; preservando en todo momento la máxima integridad intestinal posible³⁴.

El manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn tras la cirugía es complicado. Es vital una perspectiva multidisciplinar en la que los gastroenterólogos y los cirujanos juegan un papel esencial³⁵.

1.9 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD. COMPLICACIONES EVOLUTIVAS

Si evaluamos el curso de la enfermedad, vemos que es progresiva en el tiempo pero solo está activa de forma intermitente, combinando estos periodos de actividad con periodos de enfermedad subclínica³⁶. Este curso clínico es impredecible y va asociado a múltiples complicaciones y disminución de la calidad de vida.

Respecto a las complicaciones asociadas, podemos distinguir entre las complicaciones extraintestinales, producidas por déficits nutricionales y por los fármacos usados de forma crónica para el tratamiento de la enfermedad²¹; y las complicaciones intestinales. Dentro de estas últimas, se incluyen: hemorragia por úlceras, perforación intestinal, abscesos intraabdominales, estenosis y obstrucción de la luz intestinal (ya sea por inflamación aguda, edema o fibrosis), fístulas y enfermedad perianal, plastrones inflamatorios, megacolon tóxico y neoplasia intestinal³⁷.

El factor de riesgo más importante de neoplasia intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn es la duración de la enfermedad inflamatoria. El riesgo de cáncer aumenta, por tanto, en pacientes diagnosticados a una edad temprana³⁸.

Aunque algunas de las complicaciones antes mencionadas pueden tratarse inicialmente con terapia médica, la mayoría precisará de intervención quirúrgica. De hecho, a pesar de la terapia inmunosupresora y biológica actual, aproximadamente, el 25% de los pacientes requieren resección intestinal en los primeros 5 años de evolución desde el diagnóstico³⁹.

1.10 RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA DE LA ENFERMEDAD

Entendemos como recurrencia postquirúrgica (RPQ) la reaparición de características endoscópicas y/o clínicas de enfermedad de Crohn tras una resección con intención curativa³⁵.

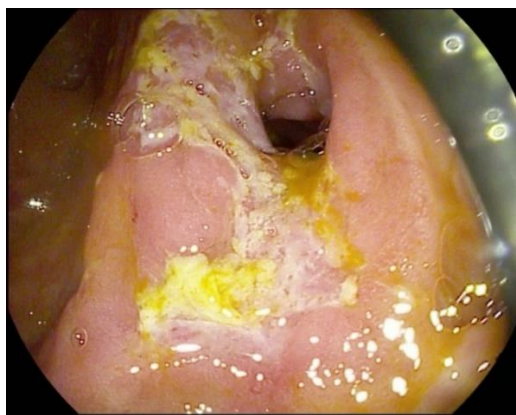
El porcentaje de pacientes operados que recurren endoscópicamente durante el primer año tras la intervención - a pesar de la intención curativa de la cirugía y en ausencia de tratamiento postquirúrgico- se sitúa entre el 65-90%⁴⁰. Debido a este alto porcentaje de recurrencia precoz, se han buscado y analizado numerosos posibles factores de riesgo asociados, actualmente se

realiza monitorización postquirúrgica de los pacientes y se han establecido métodos de prevención farmacológica de recurrencia.

Aunque endoscópicamente la recurrencia casi siempre se produce a lo largo del primer año tras la operación, las manifestaciones clínicas de la enfermedad suelen estar ausentes en este estadio tan precoz²⁴. Este hecho, condujo a diferenciar entre RPQe (recurrencia endoscópica postquirúrgica) y RPQc (recurrencia clínica posquirúrgica). Entendemos por RPQe, la aparición de lesiones endoscópicas independientemente de la presencia o no de clínica de EC; y por RPQc, la existencia de síntomas específicos de EC -estudiados mediante el índice de actividad CDAI- junto con signos endoscópicos de recurrencia³⁴.

El hecho de que la RPQ endoscópica sea más precoz y más frecuente que la RPQ clínica, propició el seguimiento postquirúrgico de los pacientes mediante ileocolonoscopias seriadas. La primera de ellas, se realiza a los 6-12 meses tras la cirugía y su objetivo es detectar una posible recurrencia endoscópica precoz (*como se aprecia en la imagen 1*) de forma que se pueda ajustar el tratamiento para evitar la progresión³⁴.

Imagen 1. Recurrencia endoscópica postquirúrgica (imagen extraída de la primera colonoscopia de uno de los participantes en este estudio)



Es importante diferenciar esta monitorización inicial en los primeros 6-12 meses, del seguimiento postquirúrgico a largo plazo. El motivo de esta distinción es que, hasta el 75% de los pacientes que presentan recurrencia endoscópica a los 12 meses, ya presentaban alteraciones en la endoscopia que se les había realizado los 6 meses de la cirugía. Sin embargo, se ha comprobado que este porcentaje de RPQe apenas se incrementa en el seguimiento a largo plazo (a partir de los 12 meses de la cirugía)³⁴.

Las alteraciones macroscópicas visualizadas en la endoscopia postquirúrgica, se clasifican de acuerdo al **índice de Rutgeerts**, que divide a los pacientes en 5 grupos (i0-i4)⁴¹:

- **i0**: sin lesión
- **i1**: 5 o < lesiones aftosas
- **i2**: >5 lesiones aftosas con mucosa normal entre las lesiones, o áreas salteadas de lesiones más grandes, o lesiones confinadas a la anastomosis
- **i3**: ileitis aftosa difusa sobre mucosa inflamada
- **i4**: inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos y/o estenosis

El punto de corte del índice de Rutgeerts establecido para definir la recurrencia endoscópica postquirúrgica, varía en función de los autores. La mayoría de ellos, definen la RPQe como la presencia de lesiones enmarcadas en un índice mayor o igual a i2³⁴

El índice de Rutgeerts, correlaciona las lesiones endoscópicas encontradas con el riesgo de recurrencia clínica en los próximos 3 años; siendo este riesgo < 5% en los grupos i0-i1, 15% en i2, 40% en i3 y en i4 >90%. Por tanto, hablaríamos de *riesgo de recurrencia clínica bajo* en el caso de no presentar lesiones o presentar solo lesiones leves (i0-i1), de *riesgo intermedio* las lesiones del grupo i2 y *riesgo elevado* las lesiones de los grupos i3-i4^{40,42}.

Además de estas ileocolonoscopias seriadas, en la monitorización postquirúrgica de los pacientes también se emplean métodos no invasivos como el seguimiento clínico y los marcadores de inflamación (PCR y CF).

La zona con mayor tendencia a la RPQe es la mucosa proximal al sitio de la anastomosis, reproduciendo en la mayoría de los casos el mismo patrón inicial de la enfermedad⁴². Por este motivo, se sugirió proteger la anastomosis del flujo de heces mediante ileostomía proximal. Sin embargo, la posible existencia de otros factores asociados a la RPQ además de los factores endoluminales -como, por ejemplo, el flujo de heces a través de la anastomosis, condicionando una respuesta inflamatoria intestinal-; apoya la posibilidad de una RPQ incluso tras la ileostomía definitiva³⁴. De hecho, se ha visto que, aproximadamente, entre el 30-35% de los pacientes con ileostomía definitiva presentan RPQ^{43,44}. Por esta razón, actualmente también es recomendable la monitorización endoscópica en los pacientes con ileostomía definitiva.

Los posibles factores asociados a la RPQ de la EC estudiados hasta la actualidad, se pueden clasificar en función de las características del paciente (p. ej.: hábito tabáquico, historia familiar de EII, factores genéticos, edad precoz al diagnóstico, MEI asociadas), las características de la enfermedad que padece (p. ej.: localización ileal o ileocólica, resección intestinal previa, patrón agresivo penetrante, afectación perianal, extensión amplia), o las características de la cirugía realizada (p. ej.: tipo de intervención, tipo de anastomosis, presencia de ileostomía definitiva, presencia de márgenes libres de enfermedad, presencia de granulomas en la pieza quirúrgica)³⁴.

De todos los factores estudiados hasta el momento, el que más claramente se ha relacionado con mayor riesgo de RPQ es el tabaco; de tal forma que los pacientes fumadores tras la cirugía presentan el doble de riesgo de RPQ de la enfermedad que los pacientes no fumadores. Por este motivo, el abandono del hábito tabáquico es una medida que debe recomendarse siempre en todos los pacientes diagnosticados de EC; ya que, además de disminuir el riesgo de recurrencia, conlleva beneficios más allá de la propia EII^{34,45}.

Dentro de los posibles factores endoluminales asociados a un mayor riesgo de RPQ y, como ya comentado en la etiología de la EC (*ver epígrafe 1.3*), se encuentra la microbiota intestinal. Se ha sugerido que los pacientes que presentan mayor concentración del género *Proteus* conjuntamente a una disminución del género *Faecalibacterium*, presentan mayor riesgo de recurrencia³⁴.

La historia previa de resección intestinal, el patrón agresivo y fistulizante, la afectación perianal, las resecciones extensas y la afectación ileocólica; se han asociado a enfermedades más agresivas, con mayor probabilidad de recurrencia postquirúrgica y nueva resección intestinal -con el riesgo de insuficiencia intestinal que esto conlleva-⁴⁶.

Conforme a esto, el riesgo de desarrollar RPQ es diferente en función de si el paciente presenta factores de riesgo asociados o no. Esto significa que habrá un grupo de pacientes en los que, al tener pocos factores de riesgo asociados, la balanza riesgo-beneficio de iniciar tratamiento farmacológico postquirúrgico como prevención de la recurrencia, no justifique su empleo ³⁴.

Los fármacos que, a día de hoy, han demostrado eficacia en la prevención farmacológica de RPQ, son los antibióticos nitroimidazólicos (Metronidazol) -recomendados en todos los pacientes sometidos a resección intestinal durante los primeros meses del postoperatorio- los fármacos 5-ASA (Aminosalicilatos), las tiopurinas (Azatioprina y Mercaptopurina) y los fármacos anti-TNF ³⁴.

Las estrategias de manejo postoperatorio de la EC tienen como objetivo prevenir la aparición de RPQ. Todas coinciden en la estratificación de los pacientes según el riesgo individual de recurrencia (bajo, medio o alto), definido en función de los factores de riesgo asociados que presente el paciente. En función de este riesgo de RPQ individual se inicia o no el tratamiento farmacológico y se decide el fármaco a emplear. Se realiza en todos los casos monitorización postquirúrgica de los pacientes, optimizando el tratamiento o iniciándolo (si fuese necesario) en función del índice de Rutgeerts de esta primera ileocolonoscopia postquirúrgica ³³.

2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como referido anteriormente, el curso de la enfermedad de Crohn es progresivo, impredecible y está vinculado a altas tasas de recidiva postoperatoria de la enfermedad.

En vista de que, aproximadamente la mitad de los pacientes intervenidos quirúrgicamente tendrán que volver a operar en los siguientes 5 años, y de que esta recurrencia es visible endoscópicamente en el primer año tras la cirugía; se han estudiado posibles factores que afecten a la incidencia de la recurrencia endoscópica precoz.

Estos factores de riesgo aún no están completamente determinados. Se necesitan aún más estudios para evaluar de forma más precisa el impacto de cada uno de ellos en el progreso de la enfermedad.

Un mejor conocimiento de los factores de riesgo asociados a un peor pronóstico y a la recurrencia de la enfermedad en los primeros años tras la cirugía, nos puede permitir predecir con mayor exactitud la recidiva de la enfermedad e identificar a aquellos pacientes con riesgo de mala evolución. Estos pacientes, se podrían beneficiar de una terapia precoz ajustada a su gravedad.

2.1 HIPÓTESIS

Existen factores de riesgo que influyen en la recurrencia de la enfermedad de Crohn tras la cirugía y en el tiempo que transcurre hasta que se produce.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo principal

Investigar qué factores de riesgo están asociados a la recurrencia postquirúrgica precoz de la enfermedad de Crohn tras la resección intestinal.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Analizar el tiempo medio de recurrencia postquirúrgica.
- Investigar la existencia de complicaciones postquirúrgicas.
- Evaluar si existen diferencias en cuanto a las tasas de recurrencia postquirúrgica con los diferentes tratamientos empleados como prevención de la misma.
- Evaluar si existen diferencias en cuanto al tiempo hasta la recurrencia con los diferentes tratamientos empleados como prevención de la misma.

3 PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional unicéntrico retrospectivo. Se trata de un estudio en el que, tras la entrega del Consentimiento Informado a los pacientes, revisaremos la historia clínica para incluir las variables a analizar (*ver epígrafe 3.4*).

3.1.1 Fuentes de información

Base de datos, Cuaderno de recogida de datos (CRD) e historias clínicas de los pacientes que han consentido su utilización, previa firma del Consentimiento Informado.

3.1.2 Población de estudio

Pacientes a seguimiento en consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico de Santiago de Compostela diagnosticados de enfermedad de Crohn y sometidos a resección ileal, ileocecal o colónica.

3.1.3 Periodo del estudio

Las resecciones intestinales de los pacientes deben de haber estado realizadas entre enero de 2008 y diciembre de 2018. El periodo de seguimiento mínimo para cada paciente incluido en el estudio es de un año, por lo que la fecha de la resección intestinal del último paciente incluido en el estudio no puede superar el mes de diciembre de 2018.

3.1.4 Centro de realización

Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

3.1.5 Descripción de la intervención

Se revisa la historia clínica del paciente y se recogen datos de sus antecedentes personales, enfermedad, cirugía y terapia médica. Los datos de cada paciente serán recogidos en un cuaderno de recogida de datos (CRD) cuyos aspectos éticos y legales se incluyen en el *epígrafe 3.7*.

3.1.6 Cronograma

Revisión bibliográfica sobre la EC: octubre y noviembre de 2019.

Redacción del protocolo para el Comité de Ética de Santiago – Lugo: octubre de 2019.

Espera de la resolución por parte del Comité de Ética: noviembre de 2019. Resolución recibida el 4 de diciembre de 2019.

Inclusión de pacientes: febrero - marzo de 2020. (Inclusión interrumpida por la pandemia del virus SARS-CoV-2)

Cumplimentación del CRD: marzo de 2020.

Análisis de los datos: 2 semanas de abril de 2020.

Escritura del TFG: abril y mayo de 2020.

3.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

3.2.1 Criterios de inclusión

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes deben cumplir los siguientes criterios de selección:

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de enfermedad de Crohn según los criterios de la ECCO (*ver epígrafe 1.7*).
- Resección intestinal entre enero de 2008 y diciembre de 2018.
- Firma del consentimiento informado.

3.2.2 Criterios de exclusión

Implicaría la exclusión de este estudio cualquiera de los siguientes criterios:

- Edad inferior a 18 años.
- Incapacidad para comprender el estudio y/o firmar el correspondiente consentimiento informado.
- Pacientes cuyo motivo de cirugía haya sido su enfermedad perianal.
- Pacientes en los que el motivo de la cirugía fuese una neoplasia intestinal.

3.3 DEFINICIONES

Definimos **enfermedad localizada** a aquella cuya afectación intestinal es < 30 centímetros de extensión ¹⁹.

Definimos **enfermedad extensa** a aquella cuya afectación intestinal total supera los 110 centímetros de extensión, independientemente de su presentación en segmentos discontinuos de intestino ¹⁹.

Definimos **recurrencia endoscópica postquirúrgica** a la reaparición de características endoscópicas de EC recogidas en un índice de Rutgeerts mayor o igual a i2 tras una resección con intención curativa ³³.

3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

3.4.1 Variable principal

Tiempo hasta recurrencia

3.4.2 Variables secundarias

Tabla 4. Desglose de las variables secundarias del estudio

VARIABLES SECUNDARIAS	
Tipos de variables secundarias	Desglose
Variables sociodemográficas	Edad Sexo Hábito tabáquico Antecedentes familiares de EII Fecha de diagnóstico
Características de la enfermedad	Patrón Extensión Afectación perianal Manifestaciones extraintestinales
Características de la cirugía	Tamaño de la pieza quirúrgica Granulomas en la pieza quirúrgica Fecha de la cirugía Tipo de cirugía Anastomosis Presencia de ostomía Motivo de cirugía Complicación postquirúrgica Margen de resección libre de enfermedad Reintervención en el periodo de estudio Resección previa
Variables relacionadas con la terapia médica	Tratamiento médico previo a la cirugía Intensificación de dosis de biológico precirugía Número de fármacos biológicos previos a la cirugía

	Continuación de tratamiento médico tras la cirugía
Variables relacionadas con el seguimiento postcirugía	CF a los 6 meses de la cirugía
	CF al año de la cirugía
	PCR a los 6 meses de la cirugía
	PCR al año de la cirugía
	Primera colonoscopia tras la cirugía
	fecha de realización
	índice de Rutgeerts
	cambio de tratamiento tras la realización
	intensificación de dosis tras la realización

Tabla 5. Definición y explicación de algunas variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN Y EXPLICACIÓN
Edad	Medida en años en el momento de la primera cirugía. Se registra mes y año, omitiendo el día, para evitar una posible identificación del paciente.
Sexo	Varón o mujer
Consumo de tabaco	Se define fumador como aquella persona que en el mes previo a la inclusión del estudio consumía tabaco y exfumador al paciente que no había fumado en el último año. Se registra fumador, no fumador o exfumador.
Patrón de la enfermedad	Se sigue la clasificación de Montreal explicada en la <i>tabla 1</i> de la introducción. Se registra patrón inflamatorio, estenosante o penetrante.
Extensión de la enfermedad	Se sigue la clasificación de Montreal explicada en la <i>tabla 1</i> de la introducción. Se registra localización ileal, colónica, ileocólica o alta.
Manifestaciones extraintestinales (MEI)	Manifestaciones clínicas extraintestinales asociadas a la enfermedad intestinal. Se recoge la presencia o no de ellas y el tipo de manifestación (articular / dérmica / hepatobiliar / articular y dérmica conjuntas / ocular y hepatobiliar conjuntas)
Tamaño de la pieza quirúrgica	Tamaño de la pieza intestinal extraída en la cirugía. Se registra en centímetros.
Tipo de cirugía	Tipo de resección intestinal realizada. Se registra resección ileal, ileocecal o colónica.
Anastomosis	Se recoge la realización o no de anastomosis en la intervención quirúrgica y el tipo de anastomosis

	realizada, que puede ser látero-lateral, látero-terminal o término-terminal.
Motivo de cirugía	Estenosis, fístula o absceso
Complicación postquirúrgica	Definida por criterios clínicos, analíticos, microbiológicos y radiológicos. Se registra su presencia o no y el tipo de complicación (obstrucción, infección postquirúrgica, infección de la herida quirúrgica o TEP).
Margen de resección libre de enfermedad	Debe de estar confirmado por anatomía patológica.
Reintervención en el periodo del estudio	Reintervención quirúrgica realizada en el periodo del estudio. En el caso de que exista reintervención, se registra su fecha.
Resección previa	Resección intestinal previa al periodo del estudio. En el caso de que exista resección previa, se recoge la fecha de la resección.
Tratamiento médico previo a la cirugía	Se recoge la fecha de inicio del fármaco usado antes de la cirugía y el tipo de fármaco (no fármacos, Infliximab, Adalimumab, Azatioprina, Ustekinumab, Metotrexate, Mesalazina o Vedolizumab y las combinaciones entre ellos)
Intensificación de dosis de biológico previa a la cirugía	En el caso de que exista intensificación, se registra la fecha de inicio de la misma.
Continuación de tratamiento médico tras la cirugía	Se recoge si el paciente continuó o no con tratamiento médico tras la intervención quirúrgica. En el caso de que así fuera, se registra la fecha de inicio del tratamiento tras la intervención quirúrgica y el tipo de fármaco empleado (Infliximab, Adalimumab, Azatioprina, Ustekinumab, Metotrexate, Mesalazina o Vedolizumab y las combinaciones entre ellos)
Primera colonoscopia tras la cirugía	Se recoge el índice de Rutgeerts (<i>ver epígrafe 1.10</i>) de la primera colonoscopia realizada tras la cirugía, la fecha de la realización, si se realizó o no, un cambio o intensificación tras la colonoscopia del tratamiento que recibía hasta ese momento
Calprotectina fecal (CF)	mg. de calprotectina por kg. de heces
Proteína C reactiva (PCR)	mg. de PCR por dl. de sangre
Recurrencia endoscópica	Entendemos como recurrencia endoscópica un índice de Rutgeerts de i2, i3 ó i4 (<i>ver epígrafe 1.10 de la introducción</i>) en la primera colonoscopia tras la cirugía
Tiempo	Medido en días

3.5 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

El análisis estadístico de todas las variables se realizará en STATA 14 (Statacorp LLC, Texas).

Los datos cuantitativos se presentarán como medias (\pm desviación estándar) o medianas (\pm rangos intercuartílicos) y las variables categóricas mediante números absolutos o porcentajes.

Las variables cualitativas se compararán mediante test chi cuadrado o test exacto de Fisher según proceda.

Las variables continuas se compararán mediante un test de T de student o test de U de Mann Whitney en función de la distribución de los datos.

La asunción de normalidad se valorará mediante la prueba de Shapiro-Wilk y métodos gráficos.

Los factores de riesgo que puedan estar asociados a la recurrencia se evaluarán mediante un modelo de regresión logística.

Se considerará tiempo de supervivencia a aquel tiempo que transcurre desde la cirugía hasta que ocurre el evento (recurrencia de la enfermedad).

Se creará un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para conocer qué factores se asocian con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad de Crohn.

El método de Kaplan-Meier se utilizará para estimar el tiempo hasta la recurrencia tras la cirugía.

La fórmula de Greenwood se utilizará para calcular los intervalos de confianza (IC) del 95% para las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier. La frecuencia y el porcentaje de valores perdidos para cada variable se recopilará, se analizará y se informará (análisis de valor perdido). Todos los valores de p son bilaterales y la significación estadística se evalúa a un nivel alfa de 0.05. Se calcularán los IC del 95% para evaluar la precisión de las estimaciones obtenidas.

3.6 TAMAÑO MUESTRAL

Según los datos publicados, la frecuencia esperada de recurrencia de la enfermedad de Crohn en pacientes con cirugía resectiva se sitúa en torno al 70%⁴⁷. Para una prevalencia esperada de un 70% considerando un alfa de 0,05 y una precisión del 10%, el tamaño muestral necesario para el estudio sería de 81 pacientes que, ajustado por valores perdidos, sería de 90 pacientes.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La investigación clínica fue revisada y aprobada por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo, con el código de registro 2019/554, antes de la inclusión de los pacientes (se adjunta aprobación en anexo).

El desarrollo del proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la Orden SCO/256/2007, de 5 de Febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio relativo a los derechos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de Abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio fue separado de los datos de identificación personal de modo que se aseguró el anonimato del paciente; respetando la Ley de Protección de Datos

de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por lo que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, a Ley 41/2002, de 14 de Noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación da Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero , por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Desde la entrada en vigor de la Disposición Adicional 17ª de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (el día 07/12/2018), debe existir consentimiento expreso del sujeto fuente para el proyecto por lo que sólo se incluyó a pacientes que cumpliesen criterios de inclusión/exclusión y diesen su consentimiento expreso para el uso de sus datos en este proyecto.

En caso de cambios significativos en el plan de investigación clínica, las modificaciones deben de haber sido aprobadas por el comité ético y autoridades competentes antes de su implementación, siempre que sea necesario.

Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos por el investigador en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD está codificado, protegiendo la identidad del paciente. Solamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tienen acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Solamente se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. Una vez acabado el estudio, los datos recogidos con fines de investigación serán destruidos (o anonimizados para a su utilización futura pidiendo permiso expreso para ello en el consentimiento informado a los participantes). Todas las desviaciones (incidente que afecta al aspecto científico de la investigación o a la seguridad del paciente) y los incumplimientos (incidente que no afecta al aspecto científico de la investigación ni a la seguridad del paciente) se registran en el CRD junto con una explicación. En caso de incumplimiento, el paciente debe ser retirado de la investigación.

Se les proporcionó a los pacientes información escrita y oral detallada del estudio antes de ser incluidos. Se informó en detalle a cada paciente del objetivo del estudio, de que su participación es voluntaria y de que pueden abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto tenga influencia alguna en su tratamiento futuro. Los participantes pudieron solicitar información adicional al investigador.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes en el estudio después de que el investigador o su representante, les proporcionara información verbal y escrita detallada.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un tamaño muestral de 25 pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección ileal, ileocecal o colónica.

4.1.1 Variables sociodemográficas

La muestra se compone de 18 mujeres (72%) y 7 hombres (28%).

Con respecto a la edad (medida en años en el momento de la cirugía) de los pacientes incluidos en el estudio, podemos decir que la media fue de 46,39 años con una desviación típica de 18,09 años. La media de edad fue de $48,80 \pm 4,30$ años en mujeres y de $40,19 \pm 6,60$ años en hombres.

Con respecto a los antecedentes familiares de EII, solo se pudo recoger de la historia clínica los antecedentes de 15 pacientes, siendo positivos en 2 de ellos.

De los 25 pacientes que componen la muestra, 9 pacientes eran fumadores (36%), 6 pacientes exfumadores (24%) y 10 pacientes no fumadores (40%).

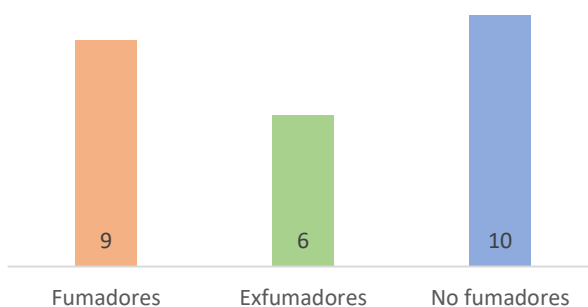


Gráfico 1. Hábito tabáquico de los pacientes de la muestra

4.1.2 Características de la enfermedad

Ninguno de los pacientes incluidos en la muestra presentó patrón inflamatorio (B1 de Montreal). El patrón estenosante (B2 de Montreal) supuso un 40% (N=10) y el patrón penetrante (B3 de Montreal) un 60% de la muestra (N=15).

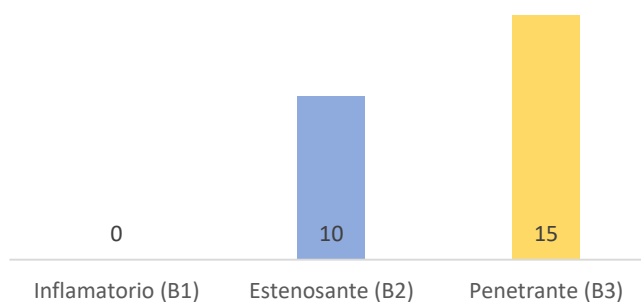


Gráfico 2. Número de pacientes según el patrón de la enfermedad

En cuanto a la localización de la enfermedad (*Gráfico 3*), más de la mitad de los pacientes (52%, N=13) presentaron localización ileocólica (L3 de Montreal) y el 40% (N=10) localización ileal (L1 de Montreal). Solo un paciente de la muestra (4%) presentó localización exclusiva en el colon (L2 de Montreal), y solo un paciente (4%) presentó localización alta (L4 de Montreal).

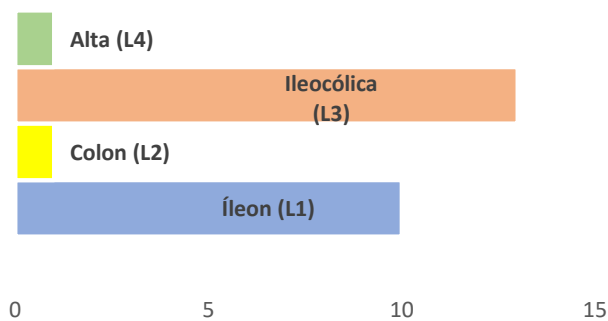


Gráfico 3. Número de pacientes según la localización de la enfermedad

La afectación perianal estuvo presente en el 24% (N= 6) de los pacientes.

Las manifestaciones extraintestinales estuvieron presentes en 11 de los 25 pacientes de la muestra (44%). La más frecuente fue la manifestación articular (*ver tabla 6*).

Tabla 6. Desglose de las manifestaciones extraintestinales de los pacientes de la muestra

Manifestaciones extraintestinales	N
Articular	6
Dérmica	1
Hepatobiliar	1
Articular y dérmica conjuntas	2
Ocular y hepatobiliar conjuntas	1
Total de MEI	N = 11 (44%)

4.1.3 Características de la cirugía

La estenosis fue el motivo de cirugía en la gran mayoría de los casos (76%, N=19). En 4 pacientes (16%) la causa de cirugía fue la presencia de fístula, y en 2 pacientes (8%) la presencia de absceso. Quedaron excluidos los pacientes cuyo motivo de cirugía fue la afectación perianal, y aquellos cuyo motivo de cirugía fue una neoplasia intestinal (*ver epígrafe 3.2.2*).

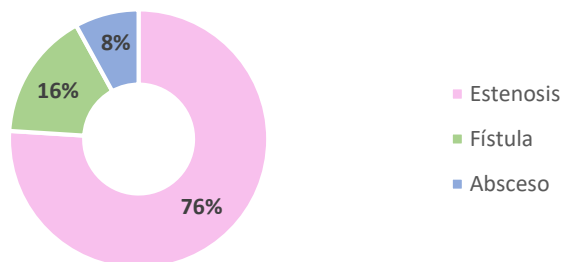


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes según el motivo de cirugía

Con respecto al tipo de cirugía realizada (*Gráfico 5*), a la mayoría de los pacientes se les realizó una cirugía ileocecal (68%, N=17), al 12% (N=3) cirugía ileal y al 20% de los pacientes (N=5), cirugía cólica.

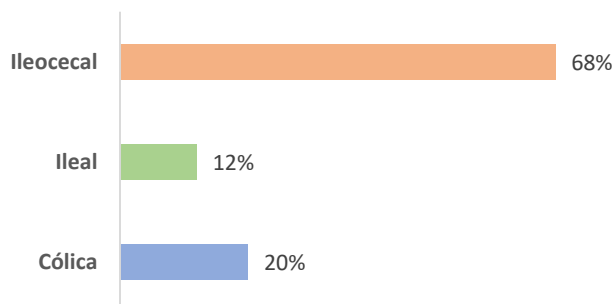


Gráfico 5. Porcentaje de pacientes según el tipo de cirugía realizada

El tamaño medio de la pieza quirúrgica extraída fue de 32,30 centímetros con una desviación típica de 22,49 centímetros. La pieza quirúrgica más pequeña constaba de 6,5 centímetros y la más grande de 110 centímetros.

Solo el 16% de las piezas quirúrgicas extraídas (4 piezas) presentaron granulomas.

El 80% de las piezas quirúrgicas (20 piezas) presentaron margen de resección libre de enfermedad.

Con respecto al tipo de anastomosis quirúrgica que se realizó, la gran mayoría fue de tipo látero-lateral (*ver tabla 7*). Se realizaron 2 ostomías.

Tabla 7. Tipos de anastomosis quirúrgicas realizadas y sus porcentajes correspondientes

Tipo de anastomosis	N	Porcentaje
Látero-lateral (LL)	22	88%
Término-terminal (TT)	1	4%
Látero-terminal (LT)	1	4%
No anastomosis	1	4%

El 24% de los pacientes (N=6) presentaron complicaciones postquirúrgicas, detalladas en la *tabla 8*.

Tabla 8. Desglose de las complicaciones postquirúrgicas halladas en la muestra

Tipo de complicación postquirúrgica	N
Obstrucción	2
Infección postquirúrgica	2
Infección de la herida quirúrgica	1
TEP	1
Total de complicaciones	N= 6

En el periodo del estudio tuvieron que ser reintervenidos quirúrgicamente 2 pacientes. Ambos habían presentado complicaciones postquirúrgicas. Uno de ellos presentó una obstrucción y el otro paciente presentó una infección postquirúrgica.

El 32% de los pacientes de la muestra (N=8) ya se habían sometido a una resección intestinal previa al periodo de estudio.

La mediana de tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de EC hasta la primera cirugía se fue de 5,55 años (tabla 9). Al ser una muestra pequeña y no seguir una distribución normal, se empleó la mediana para su cálculo.

Tabla 9. Tiempo desde el diagnóstico de EC hasta la primera cirugía

Tiempo desde el diagnóstico de EC hasta la primera cirugía (años)		
Mediana	Rango	
5,55	1,68	12,78

4.1.4 Variables relacionadas con la terapia médica

5 pacientes (20%) no recibieron terapia médica previa a la cirugía (Gráfico 6). De esos 5 pacientes, 4 fueron de debut directamente quirúrgico, y 1 paciente no fue capaz de seguir la terapia médica pautaada debido a una trombopenia severa que motivó la retirada de la medicación.

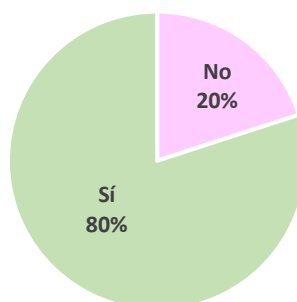


Gráfico 6. Porcentaje de pacientes en función de si recibieron o no tratamiento farmacológico previo a la cirugía

Los 20 pacientes restantes de la muestra (80%) sí recibieron terapia médica previa la cirugía (Gráfico 6). El tratamiento médico recibido se desglosa en la tabla 10:

Tabla 10. Desglose del tratamiento médico recibido antes de la cirugía

Fármaco	N
Infliximab	6
Adalimumab	4
Azatioprina	4
Azatioprina e Infliximab	3
Azatioprina y Adalimumab	2
Ustekinumab	1

Metotrexate	0
Mesalazina	0
Vedolizumab	0
N = 20	

Como podemos observar en la tabla anterior, el fármaco usado por más pacientes antes de la cirugía fue Infliximab. Ningún paciente recibió Metotrexate, Mesalazina ni Vedolizumab antes de la cirugía.

Hubo que intensificar la dosis de fármaco antes de la cirugía en el 43,48% de los pacientes (N=10)

En cuanto al tratamiento médico previo a la cirugía con fármacos biológicos (Gráfico 7), el 32% de los pacientes (N=8) no recibió terapia médica con ellos. En estos 8 pacientes se incluyen los 4 pacientes de debut quirúrgico de la enfermedad y los 4 pacientes que estaban a tratamiento médico exclusivamente con Azatioprina previa a la cirugía (ver tabla 10)

De los 17 pacientes restantes de la muestra que sí recibieron fármacos biológicos antes de la cirugía (68%); 6 pacientes recibieron 1 fármaco biológico, 6 pacientes recibieron 2 fármacos biológicos, 4 pacientes recibieron 3 fármacos biológicos y 1 paciente recibió 4 fármacos biológicos previos a la cirugía. (Gráfico 7).

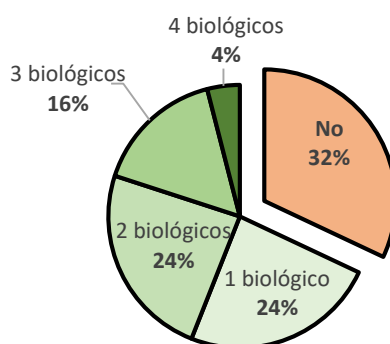


Gráfico 7. Desglose de los porcentajes de pacientes según el número de fármacos biológicos que usaron antes de la cirugía. En total, usó fármacos biológicos previamente a la cirugía el 68% de la muestra.

Tras la intervención quirúrgica, 22 pacientes continuaron con terapia médica (91,67%). En la tabla 11 se desglosa el tratamiento médico recibido por estos 22 pacientes. Como podemos observar, el fármaco más usado tras la cirugía fue Adalimumab. Ningún paciente recibió Metotrexate ni Vedolizumab tras la intervención quirúrgica.

Tabla 11. Desglose del tratamiento médico postcirugía

Tratamiento médico postcirugía	N
Adalimumab	8
Infliximab	5
Azatioprina	5
Mesalazina	1

Ustekinumab	1
Metotrexate	0
Vedolizumab	0
Azatioprina e Infliximab	1
Azatioprina y Adalimumab	1
N = 22	

Debido a un tamaño muestral inferior a lo esperado, no se realizó el análisis comparativo de las tasas de recurrencia, así como del tiempo hasta la misma en función del tipo de tratamiento preventivo administrado.

4.1.5 Variables relacionadas con el seguimiento postcirugía

Para el seguimiento postcirugía de los pacientes se realizaron colonoscopias, mediciones de calprotectina en heces (CF) y mediciones de proteína C reactiva en sangre (PCR).

4.1.5.1 Primera colonoscopia tras la cirugía

El índice de Rutgeerts solo se pudo recoger de la historia clínica de 20 pacientes (*tabla 12*) que realizaron la colonoscopia, por lo que los siguientes resultados se evaluaron en esta cohorte de pacientes.

Se entiende como recurrencia endoscópica presentar en la colonoscopia un índice de Rutgeerts de i2, i3 ó i4. En nuestra muestra, esto supuso un total de 11 pacientes (55%) con recurrencia endoscópica en la primera colonoscopia realizada.

Tras la primera colonoscopia, se intensificó la dosis del tratamiento ya recibido en 5 pacientes y se cambió el tratamiento médico en 3 pacientes. Estos 8 pacientes coinciden con índices de Rutgeerts de i3-i4, es decir, pacientes en recurrencia endoscópica.

Tabla 12. Relación entre el índice de Rutgeerts en la primera colonoscopia postquirúrgica y la intensificación de dosis o cambio de tratamiento médico

Índice de Rutgeerts	Recurrencia endoscópica	Intensificación de dosis /Cambio de tratamiento	N
i0	Libre de recurrencia	-	7
i1	Libre de recurrencia	-	2
i2	Sí	-	3
i3	Sí	Sí	1
i4	Sí	Sí	7

Recurrencia endoscópica = 11 pacientes (55%)

Intensificación o cambio = 8 pacientes

N de la muestra = 20

4.1.5.2 Cifras de calprotectina fecal (CF) tras la cirugía

Se midieron los niveles de calprotectina en heces a los 6 meses de la cirugía y al año de la cirugía. Se puede apreciar en la *tabla 13* y en el *gráfico 8* cómo los niveles de CF son más altos tanto a los 6 meses como al año de la cirugía en aquellos pacientes con recurrencia endoscópica de la enfermedad.

Tabla 13. Desglose de los valores de calprotectina fecal en función de la existencia de recurrencia endoscópica

Recurrencia endoscópica	CF 6 meses tras la cirugía		CF 1 año tras la cirugía	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango
No	130	70,5 – 145,5	87	64 - 96
Sí	286	20 - 424	106,5	30,5 - 304

Gráfico 8 - A

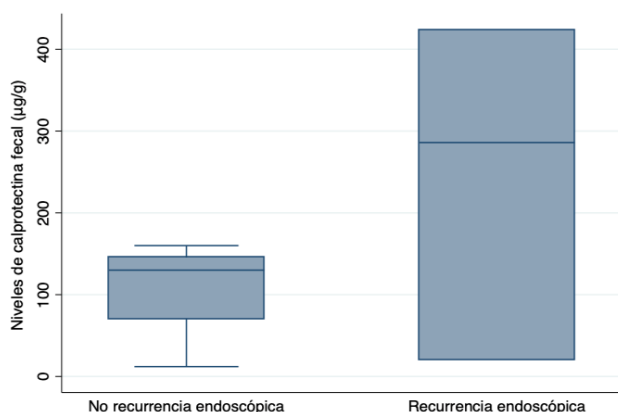


Gráfico 8 - B

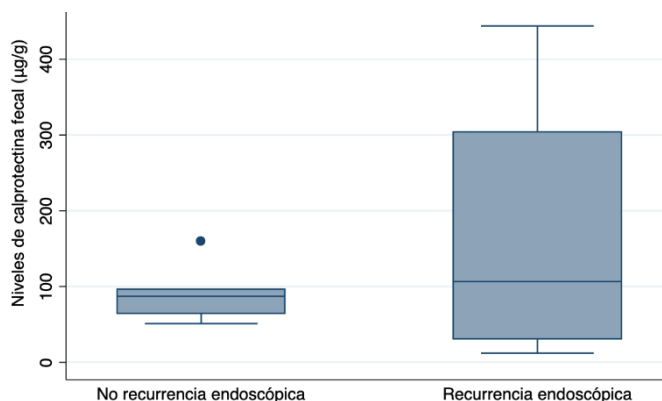


Gráfico 8. Niveles de calprotectina fecal en función de la existencia de recurrencia endoscópica.

A: 6 meses tras la cirugía. B: 1 año tras la cirugía

De igual manera, se midieron los niveles de proteína C reactiva (PCR) en sangre a los 6 meses de la cirugía y al año de la cirugía. En la *tabla 14* y en el *gráfico 9*, se pueden apreciar valores más altos de PCR tanto a los 6 meses como al año de la cirugía en pacientes con recurrencia endoscópica con respecto a los pacientes sin recurrencia.

Tabla 14. Desglose de los valores de PCR en sangre en función de la existencia de recurrencia endoscópica.

Recurrencia endoscópica	PCR 6 meses tras la cirugía		PCR 1 año tras la cirugía	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango
No	0,13	0,07 – 0,53	0,14	0,08 – 0,53
Sí	0,37	0,26 – 0,91	0,19	0,02 – 0,79

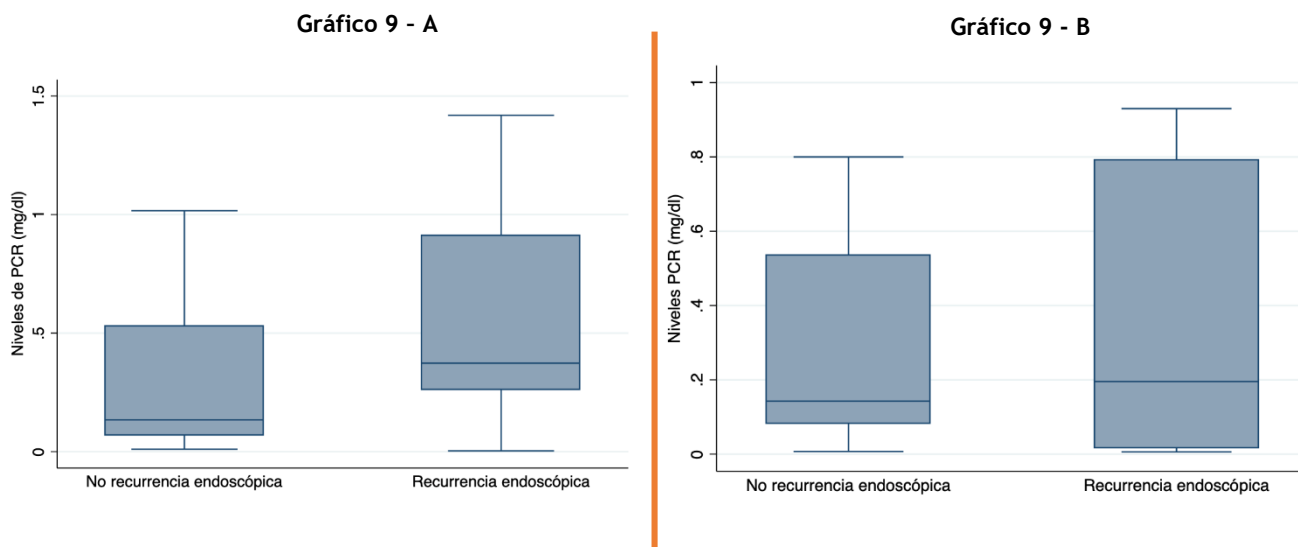


Gráfico 9. Niveles de PCR en sangre en función de la existencia de recurrencia endoscópica.

A: 6 meses tras la cirugía. B: 1 año tras la cirugía.

4.2 ESTUDIO DE LOS POSIBLES FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA ENDOSCÓPICA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

El objetivo principal de este estudio fue investigar qué factores de riesgo están asociados a la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn tras la resección intestinal. Para ello, se consideró recurrencia endoscópica postquirúrgica a un índice de Rutgeerts de i2, i3 ó i4 en la primera colonoscopia tras la cirugía. En este estudio, recurrieron 11 pacientes.

4.2.1 Características basales de la cohorte en función de la recurrencia endoscópica

A continuación, en la *tabla 15*, se relacionan características descriptivas de los pacientes de este estudio con la recurrencia endoscópica de la enfermedad. Al tratarse de variables cualitativas (categóricas), los datos se representan como número de pacientes (N). Se usó el Test exacto de Fisher cuando la tabla de contingencia del estadístico Chi cuadrado de Pearson tenía menos de 5 individuos en >25% de las casillas.

Tabla 15. Características descriptivas de los pacientes comparando aquellos que han presentado recurrencia de la enfermedad frente a los que no recurrieron

Característica	Todos los pacientes (N=25)	Recurrencia endoscópica		p-valor
		No (N=14)	Sí (N=11)	
Sexo				

Varón	7	4	3	1
Mujer	18	10	8	
Tabaco				
No fumador	10	7	3	0,28
Fumador	9	3	6	
Exfumador	6	4	2	
Patrón				
Estenosante	10	5	5	0,62
Penetrante	15	9	6	
Extensión				
íleon	10	6	4	
colon	1	1	0	0,9
íleon y colon	13	6	7	
alto	1	1	0	
MEI				
Sí	11	5	6	0,35
No	14	9	5	
Tipo de cirugía				
cólica	5	3	2	1
ileal	3	2	1	
ileocecal	17	9	8	
Motivo de cirugía				
estenosis	19	11	8	1
fístula	4	2	2	
absceso	2	1	1	
Granulomas				
Sí	4	2	2	1
No	21	12	9	
Cirugía previa				
Sí	8	5	3	0,65
No	17	9	8	

En la tabla anterior, el análisis de las variables muestra que no hay diferencias entre ninguna de ellas y la recurrencia (p -valor $> 0,05$), es decir, no hay asociación estadísticamente significativa entre las características basales de la cohorte y la recurrencia endoscópica de enfermedad.

Los tests no paramétricos son tests para estudios de comparación de variables que se utilizan cuando la variable cuantitativa no sigue una distribución normal y, además, la muestra es pequeña ($n < 30$). En

este caso, se usó el test no paramétrico W de Wilcoxon para comparar la edad media de los sujetos con y sin recurrencia endoscópica. En nuestra cohorte, no se ha visto que exista asociación entre ambas variables (p-valor=0,76).

A continuación, en la *tabla 16*, se presentan los valores de CF y PCR a los 6 meses y al año de la cirugía comparando aquellos pacientes que presentaron recurrencia endoscópica frente a los que no recurrieron. Al tratarse de variables cuantitativas, los datos se representan con mediana y rango intercuartílico (RIQ). Debido a que el tamaño muestral es pequeño, se usó la prueba de aleatorización de Fisher-Pitman.

Tabla 16. Valores de CF y PCR a los 6 meses y al año de la cirugía comparando los pacientes que presentaron recurrencia endoscópica frente a los que no recurrieron

Variable	Recurrencia endoscópica		p-valor
	No	Sí	
Calprotectina fecal (CF)	Mediana y rango	Mediana y rango	
6 meses	130 (70,5 – 145,5)	286 (20 – 424)	0,23
1 año	87 (64 – 96)	106,5 (30,5 – 304)	0,41
Proteína C reactiva (PCR)	Mediana y rango	Mediana y rango	
6 meses	0,13 (0,07 – 0,53)	0,37 (0,26 – 0,91)	0,14
1 año	0,14 (0,08 – 0,53)	0,19 (0,02 – 0,79)	0,60

Llama la atención la diferencia existente entre la mediana de calprotectina a los 6 meses postcirugía de los pacientes que recurren (286 mg/Kg) y la mediana de los pacientes que no presentaron recurrencia endoscópica (130 mg/Kg). A pesar de que esta misma tendencia a valores mayores (tanto de calprotectina como de proteína C reactiva) en los pacientes que presentaron recurrencia se puede observar en el resto de la *tabla 16*, ninguna asociación es estadísticamente significativa (todos los p-valor >0,05)

4.2.2 Variables asociadas con riesgo de recurrencia en función de los resultados obtenidos mediante el análisis de regresión logística

En este caso, analizamos cómo varía la variable dependiente (recurrencia) con los cambios que se producen en las variables independientes. Se pretende analizar la influencia de las variables independientes sobre el valor que toma la variable dependiente.

Se usó el análisis de regresión logística puesto que la variable dependiente (recurrencia) es cualitativa dicotómica. Los resultados del análisis se muestran en la *tabla 17*.

Tabla 17. Resultados del análisis de regresión logística de predictores de recurrencia

	Odds Ratio	Intervalo de confianza al 95%	p-valor
Edad	0,99	0,94 – 1,03	0,53
Sexo	0,94	0,16 – 5,46	0,94
Tabaco	1,22	0,45 – 3,36	0,70
Antecedentes familiares de EII	0,86	0,04 – 16,85	0,92
Patrón	0,67	0,13 – 3,35	0,62
Extensión	1,13	0,52 – 2,47	0,75
Afectación perianal	3,43	0,49 – 23,77	0,21
Presencia de MEI	2,16	0,43 – 10,84	0,35
Tipo de cirugía	1,20	0,44 – 3,25	0,72
Granulomas	1,33	0,16 – 11,36	0,79
Anastomosis	2,35	0,34 – 16,28	0,39
Motivo de cirugía	1,23	0,34 – 4,42	0,75
Márgenes libres	1,23	0,17 – 9,02	0,84
Cirugía previa	0,68	0,12 – 3,77	0,65
Tratamiento pre-cirugía	1,23	0,17 – 9,02	0,84
CF a los 6 meses	1,01	0,99 – 1,02	0,25
CF al año	1,01	0,99 – 1,02	0,32
PCR a los 6 meses	6,24	0,52 – 75,46	0,15
PCR al año	2,09	0,13 – 33,13	0,60

Teniendo en cuenta que los intervalos de confianza nos informan sobre la significación estadística de los resultados; al examinar los intervalos de confianza para la Odds ratio de la *tabla 17*, vemos que ninguno es estadísticamente significativo. Es decir, existe la posibilidad de que la variable que se estudia sea tanto un factor protector como un factor de riesgo de recurrencia. Además, ningún p-valor es $<0,05$.

4.2.3 Variables asociadas con riesgo de recurrencia en función de los resultados obtenidos mediante el análisis de regresión de Cox. Análisis de supervivencia.

El análisis de supervivencia se utiliza en aquellos casos en los que la variable respuesta es el tiempo que transcurre hasta que sucede un evento de interés (en este caso, tiempo hasta recurrencia). Por consiguiente, nuestra variable principal “tiempo hasta recurrencia” tiene una parte cuantitativa, que sería el tiempo que transcurre, y una parte cualitativa dicotómica, que sería la presencia de recurrencia.

En la *tabla 18*, se muestra el riesgo de presentar recurrencia en función de las variables analizadas mediante el modelo de regresión de Cox. Para cuantificar el grado de asociación existente entre estas variables y la recurrencia, se usa el Hazard ratio (HR) como medida de fuerza de asociación. El HR

analiza el riesgo instantáneo para cada unidad de tiempo (cociente entre las velocidades de progresión de la enfermedad), por lo que nos proporciona información temporal del riesgo.

Tabla 18. Resultados del análisis del modelo de riesgos proporcionales de Cox

	Hazard ratio (HR)	Intervalo de confianza al 95%	p-valor
Edad	1,00	0,97 – 1,04	0,91
Sexo	1,03	0,27 – 3,88	0,98
Tabaco	1,08	0,53 – 2,22	0,83
Patrón	0,64	0,19 – 2,11	0,47
Extensión	1,02	0,57 – 1,84	0,94
Antecedentes familiares	0,78	0,95 – 6,46	0,82
Afectación perianal	1,72	0,50 – 5,91	0,39
MEI	2,30	0,69 – 7,70	0,18
Tipo de cirugía	1,07	0,51 – 2,27	0,85
Granulomas	0,98	0,21 – 4,57	0,98
Anastomosis	1,33	0,51 – 3,44	0,56
Motivo de cirugía	1,01	0,44 – 2,35	0,98
Márgenes libres	1,02	0,22 – 4,77	0,98
Cirugía previa	1,08	0,27 – 4,28	0,91
Tratamiento pre-cirugía	1,55	0,33 – 7,30	0,58
CF a los 6 meses	1,00	1,00 – 1,01	0,15
CF al año	1,01	1,00 – 1,01	0,17
PCR a los 6 meses	1,71	0,45 – 6,43	0,43
PCR al año	2,48	0,31 – 20,16	0,40

Examinando los resultados de la *tabla 18*, no se han encontrado diferencias significativas en el riesgo en cuanto a ninguna de las variables estudiadas.

Adicionalmente, se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar el tiempo en días que transcurren desde la cirugía hasta la recurrencia. Se calcularon las medianas y los rangos intercuartílicos tanto del tiempo global de recurrencia tras la cirugía como del tiempo en función del sexo (*tabla 19* y *tabla 20*).

Tabla 19. Mediana y rango intercuartílico de tiempo global de recurrencia desde la cirugía

	Mediana	Rango intercuartílico
Tiempo de recurrencia desde la cirugía (días)	482	357 - 1292

Con respecto al tiempo global transcurrido desde la cirugía hasta la recurrencia, en la curva de Kaplan-Meier global (*gráfico 10*) se aprecia que, de la totalidad de los pacientes incluidos, la mitad han recurrido en torno a los 1600 días.

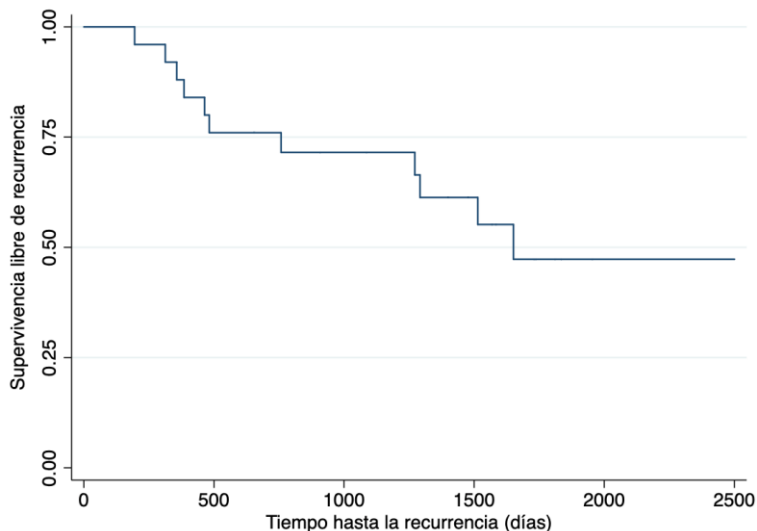


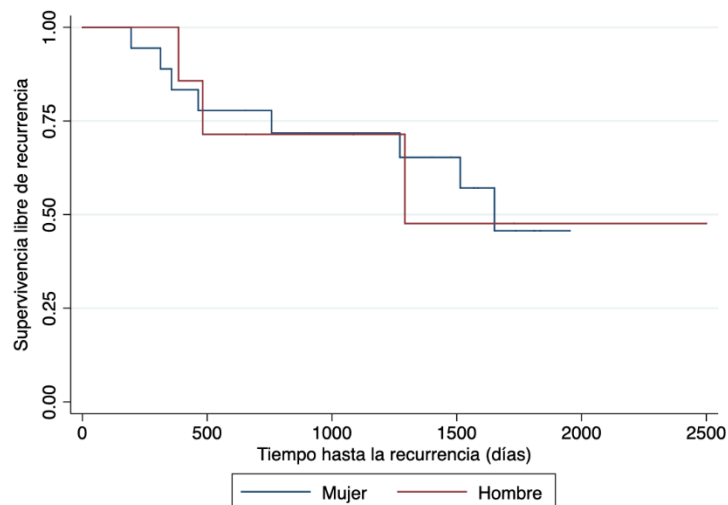
Gráfico 10. Curva de Kaplan-Meier GLOBAL

Tanto en la *tabla 20* como en la curva de Kaplan-Meier por sexos (*gráfico 11*), observamos que el tiempo que transcurre desde la cirugía hasta la recurrencia de la enfermedad es mayor en las mujeres. Sin embargo, a pesar de que parece existir una tendencia a una recurrencia más tardía en las mujeres, la asociación, como se vio en la *tabla 18*, no es estadísticamente significativa (IC 95% HR (0,27 – 3,88), p-valor=0,98).

Tabla 20. Mediana y rango intercuartílico de tiempo de recurrencia desde la cirugía en función del sexo

	Tiempo hasta la recurrencia desde la cirugía (días)	
	Mediana	Rango intercuartílico
Mujer	611	335 - 1393
Hombre	482	385 - 1292

Gráfico 11. Curva de Kaplan-Meier global por sexos



5 DISCUSIÓN

Ante la creciente incidencia de enfermedad de Crohn y debido a su pico de debut en pacientes jóvenes, la historia natural de esta enfermedad progresiva e impredecible lleva a gran parte de ellos a ser intervenidos quirúrgicamente en algún momento de su vida ⁶⁻⁸. Aproximadamente, el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la primera intervención quirúrgica del 50% de los pacientes es de menos de 10 años ³². De hecho, en nuestra cohorte, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la EC hasta la primera intervención fue de 5,55 años (*tabla 9*).

En la EC, la cirugía no es curativa y la recurrencia de la enfermedad tras la resección intestinal, es un acontecimiento frecuente: se sitúa en torno al 70% ⁴⁷. De hecho, en nuestro estudio, recurrió endoscópicamente el 55% de la cohorte en la primera endoscopia realizada tras la cirugía (*tabla 12*). Asimismo, el 50% de los pacientes ya habían recurrido a los 1600 días de la resección (*gráfico 10*), siendo la mediana de tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recurrencia de 482 días (*tabla 19*).

Dada la evidencia científica sobre esta recurrencia post-quirúrgica, el objetivo principal de este estudio fue investigar qué factores de riesgo están asociados a ella. El conocimiento de estos factores asociados a la recurrencia es esencial para la estratificación del riesgo, selección de una terapia médica adaptada a este riesgo para prevenir la recurrencia de enfermedad, y para que, si esta terapia no es eficaz, se pueda modificar.

Para investigar estos factores, se describen las características principales de una cohorte de pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn que han sido intervenidos quirúrgicamente de su enfermedad mediante una resección intestinal y que se encuentran a seguimiento en el

Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Con respecto a las **características sociodemográficas** de la enfermedad, podemos decir que la máxima incidencia de la enfermedad de Crohn se sitúa entre los 20-30 años, aunque hay estudios que reportan un segundo pico entre los 60-70 años⁷. Por tanto, la edad media de nuestra cohorte se corresponde con lo observado a nivel poblacional (edad media de $46,39 \pm 18,09$ años).

En áreas de alta incidencia, la EC es un 20-30% más frecuente en las mujeres, a diferencia de las áreas de menor incidencia, en las cuales se reporta mayor frecuencia de enfermedad en hombres. Pero debemos puntuar que esta tendencia a una mayor incidencia en el sexo femenino, no se observa de igual manera en todo el mundo, depende de las series⁷. Concretamente, en nuestra cohorte, el 72% de los pacientes eran de sexo femenino. Asimismo, la edad media al diagnóstico en este grupo de mujeres fue mayor que en el grupo de hombres (48,80 años vs. 40,19 años) y el tiempo que transcurrió desde la cirugía hasta la recurrencia de la enfermedad, también fue mayor en ellas (*tabla 20 y gráfico 11*).

El tabaquismo es reconocido no solo como uno de los factores de riesgo de recurrencia de enfermedad, sino como uno de los factores más asociados a mayor agresividad, mayor número de complicaciones y refractariedad de los tratamientos¹⁶. El tabaco es un factor de riesgo tanto para la recurrencia clínica como endoscópica, suponiendo una mayor incidencia de recurrencia de EC en pacientes fumadores con respecto a no fumadores o exfumadores³⁵. De igual manera, en nuestro estudio, a pesar de que solo fumaba el 36% de los pacientes (*gráfico 1*), hubo mayor número de recurrencias en este grupo con respecto a los exfumadores y no fumadores. Pero, aunque parece existir cierta tendencia a la recurrencia en los pacientes fumadores, esta asociación, en este caso, no fue estadísticamente significativa (*tabla 15 y tabla 17*).

Con respecto a las **características de la enfermedad** y contrastando los datos sobre la extensión de la EC en nuestra cohorte con los datos revisados en la literatura, advertimos que los tramos gastrointestinales afectados en mayor frecuencia en nuestra cohorte (*gráfico 3*) coinciden con los descritos en la población (la localización más frecuentemente afectada es la ileocólica, seguida de la exclusivamente ileal)³⁰. Se ha documentado una mayor tendencia a la recurrencia en pacientes con presentación ileocólica de la enfermedad⁴⁸. Esta tendencia también se intuye en nuestro estudio, puesto que de los 13 pacientes con afectación ileocólica, 7 presentaron recurrencia en el periodo estudiado (*tabla 15*). Sin embargo, no fue estadísticamente significativa (p-valor = 0,9).

Gracias a estudios previos, el patrón penetrante fistulizante que, además, constituye el mayor porcentaje de nuestra muestra (de acuerdo al *gráfico 2* supone el 60%); y la afectación perianal, están reconocidos como factores de riesgo de recurrencia^{41, 48}. En nuestro caso, no se ha observado un mayor número de pacientes con patrón penetrante que recurran con respecto a pacientes con otros patrones de enfermedad. Aun así, este resultado no tiene significancia estadística (p-valor = 0,62). Con respecto a la afectación perianal en nuestra cohorte, sí que se ve cierta influencia en la recurrencia de estos pacientes. Sin embargo, el intervalo de confianza de la HR y el p-valor nos indican que esta asociación en nuestro estudio tampoco es significativa (HR: 3,43 (0,49 – 23,77), p=0,21).

Con respecto a la **cirugía**, a lo largo de los años se han estudiado multitud de posibles factores de riesgo relacionados específicamente con ella: motivo de cirugía, tamaño de la pieza quirúrgica, márgenes libres de enfermedad, tipo de anastomosis, presencia de complicaciones

post-quirúrgicas y presencia de granulomas en la pieza quirúrgica. Pero los estudios realizados, o bien han mostrado resultados contradictorios, o bien no han demostrado una asociación estadísticamente significativa ⁴⁹. De igual manera, de acuerdo con la *tabla 17*, en nuestra cohorte tampoco se ha demostrado asociación significativa entre estas características y la presencia de recurrencia de enfermedad.

El mayor factor de riesgo de recurrencia relacionado específicamente con la cirugía es haberse sometido a otra cirugía, previa a la actual, relacionada con la enfermedad de Crohn ³³. Sin embargo, en nuestra muestra, de los 8 pacientes que se habían sometido a una resección previa al periodo de nuestro estudio, tan solo 3 pacientes presentaron recurrencia durante el periodo analizado (*tabla 15*).

Dicho todo esto, podríamos resumir que, según la literatura, los factores de riesgo que más se asocian a una alta tasa de recurrencia postquirúrgica son el hábito tabáquico, la enfermedad perforante, la localización ileocólica y la resección intestinal previa a la actual. A pesar de ello, y como ya hemos comentado, en nuestro estudio, ninguno de estos factores se ha asociado a la recurrencia de forma estadísticamente significativa.

Con respecto a la **terapia médica**, el papel de los fármacos en la prevención de la recurrencia es muy variado. Según otros estudios, la Mesalazina (5-ASA), la Azatioprina y los fármacos anti-TNF (Infliximab y Adalimumab) han demostrado eficacia en prevenir la recurrencia endoscópica de la EC. Pero, sin duda, los más efectivos en comparación con el resto son los fármacos biológicos ³⁵. Si comparamos el tratamiento médico recibido por nuestra cohorte antes y después de la cirugía (*tablas 10 y 11*), vemos que aumentó el número de pacientes que recibieron tratamiento con Adalimumab, Azatioprina o Mesalazina tras la intervención quirúrgica.

En relación a la terapia médica ajustada por riesgo de recurrencia, existen varios ensayos clínicos, entre los que se encuentra el estudio POCER. El estudio POCER (Post-Operative Crohn's Endoscopic Recurrence) es un ensayo clínico diseñado para establecer una estrategia óptima en la prevención de la recurrencia postoperatoria de la enfermedad. Evalúa el impacto de la valoración endoscópica y el ajuste de la terapia médica tras la resección intestinal. Se incluyeron 174 pacientes que se estratificaron en función del riesgo de recurrencia y se estableció un tratamiento basal en función del estrato al que pertenecían. Se aleatorizaron en dos brazos, uno de tratamiento activo y otro de tratamiento estándar. A los pacientes con tratamiento activo, se les realizó una endoscopia a los 6 meses, según la cual, se intensificaba o no el tratamiento basal. Por otra parte, a los pacientes con tratamiento estándar no se les realizaba endoscopia hasta el fin del estudio. A los 18 meses, los pacientes que recibían tratamiento activo presentaron una menor tasa de recurrencia endoscópica con respecto a los pacientes que recibían tratamiento estándar ⁵⁰. Este ensayo clínico, es uno de los estudios que apoyan la estrategia “treat-to-target” o de tratamiento por objetivos terapéuticos. Es decir, apoya estrategias que intentan retrasar la recurrencia post-quirúrgica estratificando a los pacientes en función del riesgo de recurrencia, optimizando el tratamiento farmacológico en función de este riesgo y de la exploración endoscópica durante los meses posteriores a la intervención quirúrgica ^{50,51}.

Extrapolando estas ideas a nuestra cohorte, observamos que, tras esta primera colonoscopia post-quirúrgica, 8 de 20 pacientes intensificaron o cambiaron el tratamiento médico (*tabla 12*). Por consiguiente, consideramos necesaria la evaluación endoscópica a los 6 -12 meses tras la

intervención quirúrgica, dado que la recurrencia endoscópica ocurre frecuentemente antes de la recurrencia clínica ²⁴.

Respecto a la **monitorización de la enfermedad tras la cirugía**, se usaron los marcadores de inflamación tanto en sangre periférica (PCR) como en heces (CF), y la endoscopia. Para afirmar que un paciente se encuentra en fase de remisión de su enfermedad, la remisión clínica debe combinarse con marcadores de inflamación dentro de los límites de la normalidad y con remisión endoscópica (índice de Rutgeerts <i2).

A día de hoy, la endoscopia es el estándar de referencia para la valoración de la inflamación de la mucosa. Sin embargo, al ser la endoscopia una prueba invasiva que requiere tiempo de realización, costosa, con posibles complicaciones e incómoda para el paciente ³¹; se ha intentado correlacionar en varios estudios los niveles de los marcadores de inflamación (tanto PCR como CF) con los índices de Rutgeerts, con el fin de predecir la recurrencia endoscópica post-operatoria. Sin embargo, los resultados con respecto a la PCR en estos estudios no han aportado una asociación estadísticamente significativa con el índice de Rutgeerts tras la cirugía ⁵². En cambio, los niveles de CF sí que parecen correlacionarse mejor con la actividad endoscópica, por lo que pueden predecir la recurrencia endoscópica post-quirúrgica ⁵³.

Tomando como referencia los resultados de los estudios sobre monitorización post-quirúrgica de la enfermedad anteriormente expuestos; en nuestro estudio (*tablas 13 y 14, y gráficos 8 y 9*), se pudo verificar una tendencia al aumento de los niveles de CF y PCR tanto a los 6 meses como al año tras la cirugía en los pacientes que presentaron recurrencia endoscópica de enfermedad, frente a los que no recurrieron. Sin embargo, ninguna de estas asociaciones fue estadísticamente significativa (*tabla 16*).

5.1 DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones importantes. La principal, es su diseño. Se trata de un diseño observacional retrospectivo y unicéntrico, basado en la recopilación de datos obtenidos de la historia clínica de los pacientes. Este hecho, puede conllevar sesgos de selección. Para evitarlos, hemos empleado una base de datos a través del IANUS para identificar a través de un código a los pacientes que fueron sometidos a resección intestinal por motivo de EC. Los datos analizados, fueron recogidos y plasmados en la historia clínica de los pacientes por distintos profesionales y en distintos momentos del tiempo y, a pesar de la existencia de un protocolo bien establecido, se pueden haber cometido errores de cariz humano.

En el análisis estadístico, al tratarse de un estudio con un seguimiento retrospectivo, se usó la Odds Ratio (OR) como medida de fuerza de asociación. La OR es un peor estimador del riesgo real que el Riesgo Relativo (RR) y tiende a sobreestimar la fuerza de asociación.

También debido al diseño de carácter retrospectivo, nos encontramos con otra limitación: no todos los pacientes tenían recogida en su historia clínica la totalidad de las variables de nuestro interés. Para subsanar esta pérdida de información, así como las posibles pérdidas durante el seguimiento, se realizó durante la fase de diseño un cálculo de tamaño muestral ajustado por valores perdidos que resultó en 90 pacientes.

Una de las limitaciones más importante del estudio es su tamaño muestral. Como acabamos de mencionar, el tamaño muestral estimado ajustado por valores perdidos fue de 90 pacientes. Sin embargo, el tamaño muestral real del estudio fue de 25 pacientes. Esto se debió a una

interrupción en la recogida de datos en IANUS motivada por la pandemia del SARS-CoV-2. En el momento en el que se declaró el Estado de Alarma en España, sólo teníamos incluidos 25 pacientes en la base de datos y fueron esos, por tanto, los que compusieron la muestra final. Para intentar subsanar este hecho, el análisis estadístico se adaptó al pequeño tamaño muestral. Aun así, debido a este tamaño muestral tan pequeño, ninguna de las asociaciones entre, las variables estudiadas como posibles factores asociados a recurrencia y, la recurrencia de la enfermedad, fueron estadísticamente significativas; a pesar de que, como hemos visto en la discusión, la relación ha sido ya filiada por varios estudios previos.

Asimismo, a pesar de que entre nuestros objetivos secundarios se encontraba la evaluación de las tasas de RPQ con los diferentes tratamientos empleados como prevención de la misma, así como la evaluación de sus diferencias en cuanto al tiempo hasta la recurrencia; debido al tamaño muestral inferior al esperado no se pudo realizar el análisis comparativo.

En otro orden de ideas, como único punto fuerte destacable del estudio, tenemos las herramientas precisas y validadas en lo que se refiere a aspectos clínico-epidemiológicos y parámetros endoscópicos, histológicos y analíticos que confiere fortaleza a la validez, en la medida que disminuye los potenciales sesgos de medición/clasificación y que permitirá ajustar por múltiples potenciales variables de confusión.

A modo de conclusión, y siendo conscientes nuestras limitaciones, cabe añadir la necesidad de estudios multicéntricos de carácter prospectivo para ampliar el conocimiento actual del verdadero impacto de los posibles factores asociados a mayor tasa de recurrencia post-quirúrgica de EC, con el objetivo de establecer futuras guías terapéuticas ajustadas al riesgo individual estratificado de recurrencia.

6 CONCLUSIONES

1. La EC se diagnostica en pacientes jóvenes, siendo la edad media de diagnóstico en nuestra área de 46,3 años.
2. El diagnóstico en edades tempranas y el curso progresivo e impredecible de la enfermedad hace que la media de tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la necesidad de la primera cirugía sea de 5,55 años.
3. El 55% de los pacientes operados presentó recurrencia endoscópica en la primera colonoscopia realizada tras la cirugía.
4. La mediana de tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recurrencia fue de 482 días.
5. De la totalidad de los pacientes incluidos en la muestra, el 50% han recurrido en torno a los 1600 días.
6. El tiempo que transcurrió desde la cirugía hasta la recurrencia de la enfermedad fue ligeramente mayor en las mujeres.
7. Las cifras de PCR y CF a los 6 meses y al año tras la cirugía en nuestra cohorte fueron mayores en los pacientes que presentaron recurrencia endoscópica de la enfermedad.

8. Tras la primera colonoscopia post-quirúrgica, 8 de 20 pacientes intensificaron o cambiaron el tratamiento. Esto hace necesaria la evaluación endoscópica a los 6-12 meses tras la intervención quirúrgica para adaptar la terapia farmacológica.
9. Comparando la terapia previa con la terapia posterior a la intervención quirúrgica, aumentó el número de pacientes a tratamiento con Adalimumab, Mesalazina o Azatioprina.
10. Debido a un tamaño muestral muy pequeño, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la recurrencia endoscópica de la enfermedad de Crohn y ninguna de las características estudiadas en nuestra cohorte.
11. Por lo tanto, no se identificó ningún factor de riesgo ni ningún factor protector frente a la recurrencia post-quirúrgica de la EC.
12. Son necesarios más estudios de carácter prospectivo para conocer el verdadero impacto de estos factores en la recurrencia post-quirúrgica de la EC, con el objetivo de establecer futuras guías terapéuticas ajustadas a un riesgo estratificado e individualizado.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management. : Elsevier Health Sciences; 2015.
2. Farreras Valenti P, Rozman C, Cardellach López F. Tratado de Medicina Interna. 17a.ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
3. Hernán FC, del Val JH. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Enfermedad de Crohn. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2008;10(5):275-283.
4. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 Jun;55(6):749-753.
5. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988 Jun;10(3):286-297.
6. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46-54. e42.
7. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-1794. e4.

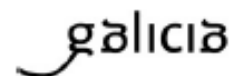
8. Freeman HJ. Age-dependent phenotypic clinical expression of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(9):774-777.
9. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122(7):1808-1814.
10. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet* 2007;369(9573):1627-1640.
11. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491(7422):119-124.
12. Lees CW, Satsangi J. Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2009;3(5):513-534.
13. Xavier R, Podolsky D. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448(7152):427.
14. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology* 2013;145(2):293-308.
15. 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):1342-1352.
16. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2004;18(3):481-496.
17. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;93(3):480-489.
18. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet* 2007;369(9573):1641-1657.
19. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4(1):7-27.
20. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875-880.
21. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006 Aug 14;12(30):4819-4831.
22. Williams GT, Williams WJ. Granulomatous inflammation--a review. *J Clin Pathol* 1983 Jul;36(7):723-733.
23. Stallmach A, Schuppan D, Riese HH, Matthes H, Riecken EO. Increased collagen type III synthesis by fibroblasts isolated from strictures of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992;102(6):1920-1929.
24. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984 Jun;25(6):665-672.

25. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 Jun;55(6):749-753.
26. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70(3):439-444.
27. Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Jul;167(1):3-15.
28. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):505-512.
29. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988 Aug;10(4):401-405.
30. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. : Mcgraw-hill New York; 2012.
31. Lin J, Chen J, Zuo J, Yu A, Xiao Z, Deng F, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1407-1415.
32. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel J, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105(2):289-297.
33. Hashash JG, Rugeiro M. A practical approach to preventing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18(5):25.
34. Domènech E, López-Sanromán A, Nos P, Vera M, Chaparro M, Esteve M, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la monitorización, prevención y tratamiento de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterología y Hepatología* 2017;40(7):472-483.
35. Fornaro R, Caratto E, Caratto M, Fornaro F, Caristo G, Frascio M, et al. Post-operative recurrence in Crohn's disease. Critical analysis of potential risk factors. An update. *the surgeon* 2015;13(6):180-347.
36. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014 Jan 7;20(1):31-36.
37. World Gastroenterology Organization. *Enfermedad intestinal inflamatoria. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología*; 2015.
38. Tzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126(6):1634-1648.
39. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010 Sep;59(9):1200-1206.
40. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99(4):956-963.
41. De Barcelos IF, Kotze P, Spinelli A, Suzuki Y, Teixeira FV, De Albuquerque IC, et al. Factors affecting the incidence of early endoscopic recurrence after ileocolonic resection for Crohn's disease: a multicentre observational study. *Colorectal Disease* 2017;19(1):O39-O45.

42. 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 Jul 21;17(27):3213-3219.
43. Leal-Valdivieso C, Marín Í, Mañosa M, Naves JE, Zabana Y, Piñol M, et al. Should we monitor Crohn's disease patients for postoperative recurrence after permanent ileostomy? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(1):E196-E196.
44. Onali S, Petruzzello C, Calabrese E, Condino G, Zorzi F, Sica GS, et al. Frequency, pattern, and risk factors of postoperative recurrence of Crohn's disease after resection different from ileocolonic. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009;13(2):246-252.
45. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(12):1213.
46. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(4):758-777.
47. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johans J, Blank MA, Chevrier M, et al. Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016;150(7):1568-1578.
48. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M. Recurrence after surgery in Crohn's disease: relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88(6):1826-1833.
49. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005 Jul 14;11(26):3971-3979.
50. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet* 2015;385(9976):1406-1417.
51. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8(9):927-935.
52. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019;13(2):144-164K.
53. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013;7(12):e641-e651.



Comité de Ética de la Investigación
Santiago Lugo



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19 de noviembre de 2019 el estudio:

Título: Historia natural y factores de riesgo de recurrencia post-quirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn

Versión: 1.0

Promotor/a: Enrique Domínguez Muñoz

Investigador/a: Iria Bastón Rey

Código de Registro: 2019/554

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen FAVORABLE para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (02/12/2019 15:23)
<https://sede.xunta.gal/ce78d0e-SACC-5464-804H-OFIO-TBF4-6137-5296-5938-23>



NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en galego como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.



Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidente

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Vicepresidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Secretario Suplente

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Vocales

María José Alfaro Águila-Real. Paciente experta. Lugo

Francisco Campos Pérez. Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Rosana Castelo Domínguez. Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Jaime Gulín Dávila. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Guillermo José Prada Ramallal Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Sandra Vidal Martínez. Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

