



Clase magistral: Manejo de la recurrencia postquirúrgica.

Autor: Francisco Rodríguez Moranta

Introducción:

La necesidad de cirugía en la enfermedad de Crohn (EC) se ha reducido en las últimas décadas. Sin embargo, sigue siendo necesaria en una gran proporción de pacientes. Actualmente, la EC requiere una resección intestinal el 20-40% de los pacientes en el momento del diagnóstico y hasta el 55% a los 5 años de evolución. Además, tras la intervención, una elevada proporción de pacientes presentará nuevas lesiones. Por ello, los pacientes intervenidos, deben ser monitorizados y tratados adecuadamente para preservar al máximo la integridad del intestino.

La recurrencia postquirúrgica (RPQ) implica la aparición de lesiones tras la extirpación del tramo afecto, con márgenes macroscópicamente libres de enfermedad. Puede hablarse de recurrencia microscópica, endoscópica, morfológica (radiológica o ecográfica), clínica o quirúrgica (necesidad de una nueva intervención).

Diagnóstico diferencial.

Existe una gran discrepancia entre los síntomas y la actividad endoscópica. Los pacientes con EC operados tienen con frecuencia malabsorción de ácidos biliares o sobrecrecimiento bacteriano que causan síntomas que alteran los indicadores clásicos de actividad en la EC. Una resección ileal corta es suficiente para desencadenar diarrea secretora debido al efecto del ácido biliar en el epitelio del colon por un aumento de la permeabilidad intestinal. Esta diarrea, no desencadena malabsorción grave o esteatorrea y responde a resincolestiramina. En segundo lugar, pacientes con resecciones >100 cm pueden tener esteatorrea (grasa en heces > 20 g/d). La longitud de íleon resecado se correlaciona con el grado de esteatorrea y su efecto es estable en el tiempo. En este caso existe una reducción postprandial de la concentración de ácidos biliares en el intestino delgado y la administración de quelantes empeorará la esteatorrea. Por último, el sobrecrecimiento bacteriano causado por la



proliferación bacteriana anormal es frecuente tras la resección de la válvula ileocecal, que actúa como una barrera protectora contra el ascenso de bacterias del colon. Se observa en el 33% de pacientes con EC y este porcentaje aumenta en pacientes operados. Sus síntomas son predominantemente dolor abdominal y diarrea y pueden confundirse con actividad de la enfermedad.

Historia natural de la enfermedad de Crohn tras la resección intestinal.

La reaparición de lesiones detectables por endoscopia en el neóleon se produce en más de la mitad de los pacientes al año de la intervención. La gravedad de las nuevas lesiones se correlaciona con la aparición de síntomas y complicaciones. Estudios poblacionales describen una probabilidad de recurrencia clínica y endoscópica a los 5 años del 30 y 58%, respectivamente. En centros de referencia estos valores ascienden al 41 y 89%.

Etiopatogenia. Se desconoce la causa por la que la RPQ ocurre preferentemente en el neóleon terminal. Se han descrito diferentes perfiles microbianos (valorados en el momento de la resección) en relación con la evolución.

Aunque se han identificado múltiples factores de riesgo, el único universalmente aceptado y definitivamente relacionado es el tabaco. Los pacientes fumadores presentan un riesgo 2,5 veces mayor de recurrencia endoscópica y el doble de recurrencia clínica en comparación con los no fumadores. No se ha observado diferencias en las tasas de recurrencia ni a corto ni a largo plazo entre cirugía abierta y laparoscópica, ni entre el tipo de anastomosis realizada (termino-terminal frente a latero-lateral). Tampoco hay diferencias en cuanto a la longitud de los márgenes de resección entre la zona sana y la zona afecta, por lo que debe resecarse exclusivamente la zona macroscópicamente afecta con un margen de seguridad mínimo de 2 cm). La plexitis mientérica es el factor anatomopatológico más claramente relacionado con la aparición de recurrencia precoz. Su presencia se relaciona con la neuromodulación entérica, que aumenta la permeabilidad paracelular, y puede ser un epifenómeno relacionado con la inflamación.



Existe muy poca evidencia sobre la incidencia real y los factores asociados a la recurrencia tras la ileostomía terminal. Datos recientes en nuestro medio informan de la recidiva en un 31% de pacientes con ileostomía definitiva, sin identificar factores de riesgo clínicos o epidemiológicos asociados. Un metaanálisis que incluyó 18 estudios con más de 1.000 pacientes, mostró un riesgo de recurrencia clínica tras una proctocolectomía con ileostomía definitiva del 28%, con una tasa media acumulada del 23% y 40% a los 5 y 10 años. El antecedente de afectación ileal se asoció a un riesgo 3,2 veces superior, el patrón penetrante y una edad joven al diagnóstico de la EC también se asociaron con un incremento del riesgo. Por tanto, aunque la tasa de recurrencia en los pacientes con ileostomía definitiva es inferior que tras la anastomosis ileocólica, parece recomendable su monitorización endoscópica.

Diagnóstico

El índice de Rutgeerts (iR) es utilizado para cuantificar la gravedad endoscópica de las lesiones. Se considera RPQ un iR>1. Existe controversia sobre si el grupo iR2a (lesiones confinadas a la anastomosis) debería considerarse como un grupo aparte, pues su evolución a la recurrencia clínica parece más lenta. La ileocolonoscopia debe evaluar 30 cm del neóleon, aunque las lesiones se extienden una media de 22 cm en los grados i3 y i4 y una media de 8 cm en los grados i1 y i2. Aunque la endoscopia es el patrón oro para cuantificar la recurrencia morfológica, ésta puede detectarse por ecografía (en manos expertas), enterorresonancia o cápsula endoscópica. El índice de Sailer evalúa la RPQ mediante una enterorresonancia.

Prevención de la recurrencia postquirúrgica

La primera indicación es abandonar el hábito tabáquico. Además, disponemos de ensayos clínicos controlados (ECA) con diferentes fármacos que han evaluado la eficacia en la prevención de la RPQ endoscópica. El objetivo es identificar la presencia de lesiones ≥ 2 en una ileocolonoscopia, como indicador indirecto del riesgo de RPQ clínica. El riesgo de síntomas a medio plazo es elevado con lesiones i3-i4.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

La mesalazina ha demostrado un efecto preventivo muy discreto. No obstante, dado su excelente perfil de seguridad y bajo coste, podría plantearse en pacientes de bajo riesgo de RPQ o con contraindicación absoluta o relativa para tiopurinas o anti-TNF.

Los antibióticos nitroimidazólicos (metronidazol, ornidazol) han demostrado superioridad frente a placebo en la prevención de la recurrencia a corto plazo (12 meses). Su uso está limitado por una elevada tasa de efectos adversos (intolerancia digestiva y neurotoxicidad potencialmente irreversible si se administra en periodos prolongados). Su administración durante los primeros tres meses tras la cirugía en combinación con tiopurinas parece incrementar discretamente la eficacia de éstas a corto plazo.

Tiopurinas: Su uso ha sido evaluado en varios ECA con importantes diferencias metodológicas entre ellos. Un reciente metaanálisis apoya su eficacia en la prevención de la RPQ endoscópica y clínica. Dos estudios de diseño más adecuado coinciden en demostrar que la tasa de RPQ endoscópica a los 12 meses se sitúa en torno al 44% cuando se utilizan dosis convencionales de azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) asociadas a 500 mg cada 8 horas de metronidazol (este durante los primeros tres meses) tras la cirugía. La principal limitación de las tiopurinas es la intolerancia al tratamiento (30% de los pacientes).

Anticuerpos anti-TNF: Un ECA demostró que infliximab (5 mg/kg cada 8 semanas –sin inducción–) era superior a placebo en la prevención de RPQ endoscópica a 18 meses (51% vs 22%, respectivamente). No se hallaron diferencias en la prevención de la RPQ clínica (20 % vs 13%, respectivamente). Un ensayo clínico promovido por GETECCU comparó Adalimumab frente a tiopurinas sin observar diferencias en la tasa de RPQ endoscópica a las 54 semanas entre adalimumab (inducción y mantenimiento convencional) y azatioprina (2-2,5 mg/kg/día) asociados a metronidazol los primeros tres meses tras la cirugía (29 vs 33%), si bien el estudio podría tener una potencia estadística insuficiente. Existe una relación de exposición-respuesta entre las concentraciones de anti-TNF y la eficacia del tratamiento. Sin embargo, se desconoce cuál es la exposición óptima de estos fármacos. El ensayo clínico PREVENT demostró que concentraciones $>7,7\mu\text{g/mL}$ tenían menos ratio de recurrencia endoscópica.



Estrategias de prevención El ensayo clínico POCER evaluó una profilaxis diferencial en función del riesgo de RPQ. Los pacientes de alto riesgo recibieron tiopurinas (o adalimumab, en caso de intolerancia) y los de bajo riesgo, un curso de metronidazol durante tres meses. A pesar de que existió cierta diferencia en la tasa de RPQ endoscópica a favor del grupo de bajo riesgo a los 18 meses de seguimiento (50 frente a 70%), esta no alcanzó significación estadística ($p=0,4$) y la mitad de pacientes de “bajo riesgo” presentaba RPQ endoscópica a los 18 meses. Por tanto, en espera de nuevos datos al respecto, la decisión del tratamiento preventivo en base a los factores asociados a RPQ disponibles, a día de hoy, no parece justificada.

En base a los resultados del estudio POCER, algunos autores cuestionan el uso sistemático de la profilaxis farmacológica y consideran que debe basarse en los hallazgos de la colonoscopia de vigilancia. Sin embargo, el inicio o intensificación del tratamiento en pacientes con RPQ endoscópica (ya sea con mesalazina, azatioprina o adalimumab) no ha obtenido la desaparición de las lesiones en más del 50% de los casos. Por lo tanto, esperar a tratar cuando ya existen lesiones, puede ser arriesgado.

Actualmente, se recomienda insistir y facilitar el cese de hábito tabáquico y realizar tres meses de tratamiento con 15-20 mg/kg/día de metronidazol. Asimismo, excepto en aquellos pacientes con resecciones indicadas por estenosis fibróticas puras de corta longitud y sin resecciones previas, se recomienda iniciar tiopurinas. Podría considerarse la profilaxis con anti-TNF en monoterapia o en tratamiento combinado, de forma individualizada y de acuerdo con la historia previa de la enfermedad y las características del paciente (edad, comorbilidades).

Monitorización de la EC tras la resección intestinal.

Su objetivo es identificar la gravedad de la RPQ en un momento en que esta sea tratable. La RPQ suele ser detectable en los primeros 6-12 meses tras la cirugía.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

La calprotectina fecal (CF) es un biomarcador de actividad especialmente útil para descartar actividad significativa. En cambio, su especificidad es menor y presenta cierta variabilidad intraindividual. La CF puede persistir elevada en los primeros tres meses tras la cirugía, por lo que no resulta útil durante este periodo. Varios estudios prospectivos han objetivado una correlación significativa entre la CF y la RPQ endoscópica (lesiones > i1 de Rutgeerts). La utilidad de la CF radica en su elevado valor predictivo negativo. Valores de CF inferiores a 100 $\mu\text{g/g}$ son altamente indicativos de ausencia de RPQ endoscópica. Además, una PCR < 5 mg/L sumado a una CF < 100 $\mu\text{g/g}$, posee un valor predictivo negativo del 81% para el diagnóstico de RPQ endoscópica. En cambio, el valor predictivo positivo es modesto. Por ello se recomienda que la toma de decisiones relevantes (ej. inicio de un tratamiento), se haga con el resultado de más de una determinación y con confirmación endoscópica. A pesar de su prometedor potencial en la monitorización de la RPQ, son necesarios más estudios para establecer la periodicidad de determinaciones y cuántas determinaciones elevadas son coste-efectivas para indicar una ileocolonoscopia diagnóstica.

Actualmente se recomienda una ileocolonoscopia a los 6 meses de la cirugía (o de la restitución del tránsito intestinal, en el caso de que se hubiera precisado una ileostomía temporal) como primera evaluación de la RPQ, independientemente del tratamiento preventivo recibido. En ese mismo momento, parece razonable la realización de aquellas exploraciones (como referencia basal) que se haya escogido como método de monitorización a largo plazo. La CF y la ecografía abdominal son las exploraciones más coste-efectivas. La periodicidad para la determinación de la CF podría ser cada 4 a 6 meses, mientras que la ecografía probablemente no debería repetirse antes de 12 meses. La realización de una nueva ileocolonoscopia no estaría indicada en caso de CF inferior a 100 $\mu\text{g/mg}$. La confirmación endoscópica podría plantearse en caso de la aparición de síntomas digestivos junto a elevación de marcadores biológicos; la elevación progresiva de CF en al menos 2 o 3 determinaciones consecutivas; o en pacientes con ileocolonoscopia previa con lesiones leves-moderadas (i1-i2). En aquellos pacientes en los que la ileocolonoscopia no es técnicamente posible o el paciente la rechace, podría sustituirse por una entero-resonancia o



una ecografía intestinal, con la misma periodicidad y con los mismos criterios mencionados que para la ileocolonoscopia.

Tratamiento de la recurrencia postquirúrgica establecida

Hasta un 25-50% de los pacientes que realicen profilaxis de la RPQ con tiopurinas o anti-TNF desarrollarán lesiones endoscópicas en los primeros 6-12 meses tras la cirugía. En estos casos será necesario optimizar el tratamiento o cambiarlo. La intensificación del tratamiento en esta situación, controla mejor la enfermedad y constituye una estrategia coste-efectiva. Los aminosalicilatos no están indicados en el tratamiento de la RPQ establecida. En caso de presentar una RPQ endoscópica sin tratamiento previo se recomienda iniciar tiopurinas y/o agentes anti-TNF cuando aparezcan lesiones $\geq 2b$. En aquellos bajo tratamiento, la escalada terapéutica parece razonable en casos de RPQ avanzada (≥ 3).

En todos los casos se realizará una monitorización estrecha para valorar la respuesta.



BIBLIOGRAFÍA

Cañete F, Mañosa M, Casanova MJ, et al. Adalimumab or infliximab for the prevention of early postoperative recurrence of Crohn disease: results from the ENEIDA Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25: 1862-70.

De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet.* 2015; 385: 1406-17.

Domènech E, López-Sanromán A, Nos P, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the monitoring, prevention and treatment of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2017; 40: 472-83

Fumery M, Dulai PS, Meirick P, et al. Systematic review with meta-analysis: recurrence of Crohn's disease after total colectomy with permanent ileostomy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45: 381-90.

Garcia-Planella E, Mañosa M, Cabré E, et al. Fecal calprotectin levels are closely correlated with the absence of relevant mucosal lesions in postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22: 2879-85.

Iborra M, Beltrán B, Nos P. Noninvasive testing for mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2016; 26: 641-56.

López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, et al. Adalimumab vs azathioprine in the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence. A GETECCU Randomised trial. *J Crohn's Colitis.* 2017; 11: 1293-301.

Schlussek AT, Steele SR, Alavi K. Current challenges in the surgical management of Crohn's disease: a systematic review. *Am J Surg.* 2016; 212: 345-51.