

Prevención de la recurrencia poscirugía en la enfermedad de Crohn

JOAQUÍN HINOJOSA^a Y PILAR NOS^b

^aUnidad de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital La Fe. Valencia. España.

La cirugía sigue siendo una de las opciones de tratamiento más importantes de la enfermedad de Crohn (EC). Se estima que entre el 40 y el 75% de los pacientes requerirán una resección quirúrgica en los 5 y 15 primeros años tras el diagnóstico, respectivamente¹. Sin embargo, uno de los problemas relacionados con la cirugía de la EC es el de la recurrencia, es decir, la reaparición de lesiones en la anastomosis tras la resección curativa. Su frecuencia varía dependiendo de que los criterios que se utilicen para su valoración sean clínicos (reaparición de síntomas, 34-68% a los 3 años poscirugía), morfológicos (reaparición de lesiones, 73-93% a los 3 años poscirugía) o quirúrgicos (necesidad de reintervención, 18-38% a los 5 años)^{2,3}. Posiblemente, el criterio más adecuado requiere de datos clínicos con confirmación endoscópica o radiológica (recurrencia sintomática).

Aunque la fisiopatología de la recurrencia continúa siendo desconocida, hay evidencias de un probable papel del contenido intestinal en su desarrollo, como lo indica la observación de que los pacientes con ileostomía no la suelen presentar, mientras que es frecuente en los pacientes con anastomosis ileocólica (la resección intestinal induce un incremento en la

cantidad y la variedad de bacterias en el neointestino del tipo *Escherichia Coli*, *Bacteroides* y *Fusobacterium*)^{4,5} o cuando se perfunde el contenido ileal en el asa eferente de un asa de ileostomía (hecho que no ocurre si se realiza una ultrafiltración del contenido ileal previamente a su infusión) lo que indica que partículas de gran tamaño, como las bacterias luminales, o moléculas de alto peso contenidas en la dieta podrían ser las causantes de su aparición⁶.

Diferentes estudios han analizado los posibles factores relacionados con un mayor riesgo de recurrencia, aunque la heterogeneidad de los resultados hace difícil poder extraer conclusiones con el suficiente nivel de evidencia del que se pueda derivar un grado de recomendación adecuado⁷⁻¹⁰. Sin embargo, disponemos de evidencias de *nivel 1b* que demuestran que el tabaco se asocia a un mayor riesgo de recurrencia (*odds ratio* [OR] = 2,2; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,2-3,8) y de necesidad de cirugía tanto para la primera intervención como para reoperaciones posteriores^{11,12}; este dato es más evidente en mujeres pacientes¹¹. La enfermedad de localización cólica se asocia con un mayor riesgo de recurrencia, y en varios estudios se ha manifestado que también lo hacen la actividad inflamatoria perioperatoria, la enfermedad ileocólica, el patrón evolutivo fistulizante y la anastomosis ileocólica; mientras que, por el contrario, el patrón evolutivo estenosante y la ileostomía se asocian con un menor riesgo de recurrencia⁷⁻¹⁰. A pesar de que estas asociaciones suelen citarse reiteradamente, incluso en los textos, a menudo no resisten un análisis multivariante riguroso. Sí que está bien establecido que la afectación de los márgenes de resección o la presencia de granulomas en la pieza quirúrgica no aumentan el riesgo de recurrencia (tabla 1).

No hay ningún índice clínico específico que evalúe la gravedad clínica en los pacientes con recurrencia y la aplicación en estos pacientes del CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) puede sobrevalorar la actividad, teniendo en cuenta que una de las variables de mayor peso en su cuantificación es la diarrea. En este sentido, la combinación de la clínica con la presencia de marcadores biológicos alterados, como la proteína C reactiva (PCR), puede ser de ayuda en la evaluación de estos pacientes, pero sería deseable disponer de un índice clínico de actividad específico para esta situación. El método de seguimiento de elección es la endoscopia, puesto que las lesiones detectadas en ésta tienen un valor predictivo para el curso evolutivo posterior (mayor

Puntos clave

- El tabaco es el factor de riesgo de mayor importancia en la recurrencia.
- La valoración de la recurrencia endoscópica debe realizarse con el índice de Rutgeerts.
- En los pacientes con factores de riesgo, el tratamiento de elección para la prevención es la azatioprina-mercaptopurina en dosis plenas.
- Las evidencias disponibles actualmente no justifican la administración de mesalazina.
- Aunque las evidencias recomiendan el uso de metronidazol y ornidazol en la prevención de la recurrencia, su toxicidad la limita.

gravedad de las lesiones, mayor posibilidad de síntomas). Por ello, se ha validado un índice de gravedad endoscópico (*índice de Rutgeerts*)¹³ que permite cuantificar la gravedad de las lesiones con implicaciones en la práctica clínica desde el punto de vista terapéutico (tabla 2). Aunque las lesiones reaparecen tan precozmente como a los 8 días poscirugía y no hay pautas consensuadas sobre cuál es el momento más adecuado durante el seguimiento para la realización de la endoscopia, parece correcto realizarla entre los 3 y 6 meses poscirugía. Está por definir con precisión el papel de las nuevas técnicas como la cápsula endoscópica o la enteroclasia con resonancia magnética nuclear en el seguimiento y la evaluación de la recurrencia.

Prevención de la recurrencia

Uno de los objetivos del tratamiento médico es intentar prevenir la recurrencia. Para ello, se ha intentado definir subgrupos de pacientes en los que el riesgo fuera mayor y que, por lo tanto, serían la diana sobre la que poder actuar farmacológicamente¹⁴. De los diferentes factores analizados, y tal como señalábamos antes, el tabaco es el que posee un poder discriminante mayor a la hora de seleccionar a los pacientes, de modo que dejar de fumar es un objetivo fundamental para la prevención de la recurrencia¹¹, lo que debe intentarse con políticas activas de deshabituación, no basta con el simple consejo. Además se ha indicado, pero no probado, que los pacientes con enfermedad fistulosa y patrón clínico ileocecal o ileocólico presentarían un mayor riesgo de recurrencia. Sigue en discusión cuál sería la mejor aproximación al tratamiento farmacológico de la prevención de la recurrencia poscirugía. Considerando la importancia de las bacterias en la fisiopatología de la recurrencia, parece coherente analizar la eficacia de los antibióticos en su prevención. Dos ensayos clínicos controlados frente a placebo han demostrado la eficacia

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a la recurrencia

Mayor riesgo de recurrencia	Menor riesgo de recurrencia
Enfermedad ileocólica	Enfermedad de colon
Patrón fistulizante	Patrón estenosante
Tabaco	No fumador
Resecciones previas	Ileostomía

Tabla 2. Índice de Rutgeerts

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

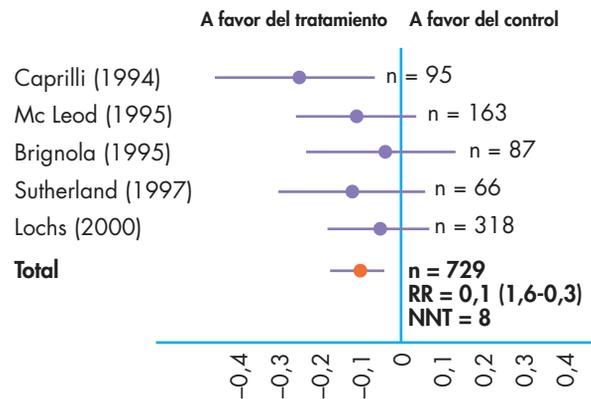


Figura 1. Mesalazina en la prevención de la recurrencia. NNT: *number needed to treat* “número de pacientes que es necesario tratar”; RR: riesgo relativo. Tomada de Cottone et al²³.

de 2 antibióticos nitroimidazólicos, metronidazol y ornidazol, en la prevención de la recurrencia (*nivel de evidencia 1b*, lo que indica un *grado de recomendación A* a favor de la intervención terapéutica) administrados durante 3 y 12 meses poscirugía, respectivamente^{15,16} (tabla 3). El inconveniente de su uso es la toxicidad, principalmente la neuropatía periférica, cuando se administran por períodos prolongados, lo que supone una importante limitación, pues ambos estudios reflejan que la eficacia de los nitroimidazoles se pierde al cesar el tratamiento.

El metaanálisis de Camà et al¹⁷ que incluye 4 ensayos clínicos controlados¹⁸⁻²¹ indicó que la mesalazina es superior al placebo en la prevención de la recurrencia poscirugía en los pacientes con EC de larga duración y localización ileal, y cuando la remisión se ha inducido mediante la cirugía. En un estudio posterior, controlado y doble ciego, que incluía a 318 pacientes, la mesalazina (4 g/día), iniciada precozmente tras la cirugía, no fue más eficaz que el placebo, y mostró una probabilidad acumulada de recurrencia clínica a los 18 meses del 24,5 frente al 31,4% en el grupo placebo ($p = 0,10$)²². Un metaanálisis, que incluía este estudio, confirma que la diferencia de riesgo a favor de la mesalazina es del 13% (OR media global = 0,13; IC del 95%: 0,074-0,0180) con un límite inferior del intervalo superior a cero, lo que confiere una ventaja significativa a la utilización de mesalazina respecto al placebo en la prevención de la recurrencia (*number needed to treat* “número de pacientes que es necesario tratar” [NNT] = 8; IC del 95%, 6-14), aunque con una reducción absoluta del riesgo mínima²³ (fig. 1). A estos datos deberíamos añadir la evidencia, también negativa, procedente de nuevos estudios^{24,25}. Por tanto, aunque estos resultados proporcionen cierta evidencia a favor de la utilización de la mesalazina en la prevención de la recurrencia en pacientes con EC, el beneficio terapéutico frente a placebo es muy reducido, y la relevancia clínica muy discutible, lo que, por otra parte, coincide con lo que ocurre en la EC quirúrgica.

Las evidencias previas disponibles sobre el papel de la azatioprina/mercaptopurina (6-MP) se apoyan en los resultados de 2 ensayos clínicos controlados (frente a placebo y mesalazina), uno de ellos publicado en forma de resumen (y con la impresión de que realmente se trata del mismo estudio) que ponen de manifiesto que la 6-MP (50 mg/día) es superior a placebo y mesalazina en la prevención de la recurrencia^{24,25}. Sin embargo, la heterogeneidad de los grupos

de pacientes incluidos, el tipo de análisis realizado, las pérdidas de pacientes en el seguimiento en los grupos terapéuticos con el posterior análisis de sensibilidad (que no encuentra diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento) obliga a ser cautos en concluir que 50 mg de 6-MP sean más eficaces que mesalazina en la prevención de la recurrencia (*nivel de evidencia 1b, grado de recomendación D*). Sin embargo, aunque las conclusiones de 3 estudios abiertos, prospectivos, en los que se compara la azatioprina y la mesalazina en la prevención de la recurrencia son dispares, indican que azatioprina en dosis plenas es superior a mesalazina (3 g/día), especialmente en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo (patrón fistulizante y cirugía previa)²⁶⁻²⁸ (*nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B*) (tabla 4). Hay que destacar, no obstante, que no hay ninguna razón teórica para que un fármaco que es eficaz en la EC prequirúrgica no lo sea en la posquirúrgica, aunque, obviamente, será más difícil demostrar su efectividad en este contexto, puesto que sólo un subgrupo de pacientes va a volver a presentar la enfermedad, lo que disminuye la potencia de los estudios, demasiadas veces realizados con dosis que han probado ser ineficaces en la EC prequirúrgica. Las evidencias disponibles con budesonida²⁹ confirman su ineficacia en la prevención de la recurrencia y los resultados

preliminares con los probióticos³⁰ y la interleucina (IL)-10³¹ requieren su confirmación posterior. Aunque existen notificaciones sobre el papel del infliximab³² en la prevención de la recurrencia, no hay ningún estudio diseñado cuyo criterio de valoración sea éste.

¿Cómo debemos prevenir la recurrencia?

Seguimos, pues, sin tener respuestas claras respecto a cuál sería la actitud más adecuada tras la cirugía de la enfermedad de Crohn para prevenir la recurrencia. ¿Hay que dar tratamiento de prevención a todos los pacientes que se operan?; y en este caso, ¿con qué fármaco?; ¿deberíamos seleccionar a los pacientes en función de los diferentes factores de riesgo analizados en los distintos ensayos clínicos? Estas preguntas “tan evidentes” siguen teniendo respuestas “no tan evidentes”. En los pacientes con factores de riesgo (enfermedad ileocólica, patrón evolutivo fistulizante, resecciones previas y fumadores activos) las “evidencias” (y las opiniones de expertos) indican que la prevención con inmunomoduladores (azatioprina o mercaptopurina) administrados después de la cirugía sería la opción más adecuada; por el contrario, las actitudes que deben tomar-

Tabla 3. Tratamiento antibiótico en la prevención de la recurrencia

Tratamiento	N	Duración	Recurrencia				
			Clínica			Endoscópica	
			1 año	2 años	3 años	3 meses	12 meses
Metronidazol ^a (20 mg/kg/día)	30	3 meses	7%	24%	31%	-	13%
Placebo	30	3 meses	25%	43%	50%	-	43%
Ornidazol ^b (1g/día)	40	12 meses	8%	-	-	34%	54%
Placebo	40	12 meses	37%	-	-	59%	79%

^aRutgeers et al¹⁵.
^bRutgeers et al¹⁶.

Tabla 4. Tratamiento inmunosupresor en la prevención de la recurrencia

	Tratamiento	Tipo de estudio	N	Duración	RC	RE
Korelitz et al ²⁴	6-MP (50 mg)	ECC	41	2 años	53%	68%
	Mesalazina (3 g)		40		60%	80%
	Placebo		38		70%	90%
Hanauer et al ²⁵	6-MP (50 mg)	ECC	47	2 años	50%	43%
	Mesalazina (3 g)		44		58%	63%
	Placebo		40		77%	64%
Nos et al ²⁶	Mesalazina (3 g)	Abierto	21	2 años		
	Azatioprina (50 mg)		18			
Bernal et al ²⁷	Mesalazina (2,5 g)	Abierto	16	1,5-3 años	31%	70%
	Azatioprina (2,5 mg/kg)		33		0%	9%
Ardizzone et al ²⁸	Mesalazina (2,5 g)	Abierto	71	2 años	34%	10%*
	Azatioprina (2,5 mg/kg)		71		46%	19%*

*Recurrencia quirúrgica. ECC: ensayo clínico controlado, aleatorizado y ciego; 6-MP: azatioprina/mercaptopurina; RE: recurrencia endoscópica; RC: recurrencia clínica.

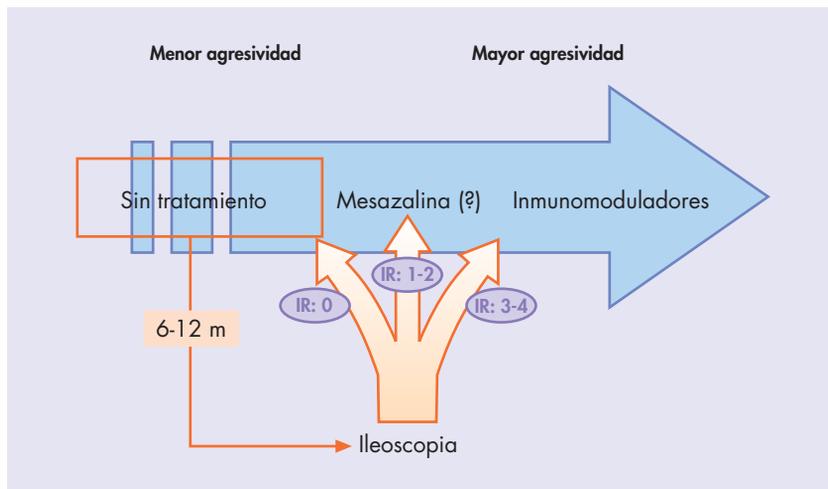


Figura 2. Algoritmo para la prevención de la recurrencia. IR: índice de Rutgeerts.

se son más discutibles en los pacientes con patrón estenosante que requieren cirugía (primera intervención) y no fuman. La actitud de prevenir por prevenir a todos estos pacientes con mesalazina se sustenta con evidencias discutibles (diferencia de riesgo del 13% respecto al placebo). Parece, pues, coherente, como solución de compromiso, seguir clínica y endoscópicamente a este grupo de pacientes, con evaluación de la anastomosis entre los 3 y los 6 meses poscirugía (por la precocidad de la recurrencia de las lesiones); los pacientes con puntuación 0 de Rutgeerts no requieren tratamiento, con una puntuación ≤ 2 serían candidatos a recibir tratamiento con mesalazina (al menos 3 g/día), mientras que los que tuvieran una puntuación > 2 deberían recibir tratamiento con inmunomoduladores, posiblemente asociados en ese momento a otro fármaco para inducir remisión si el paciente está clínicamente sintomático (fig. 2). No todos los autores avalarían esta propuesta, sin embargo, y muchos no utilizarían la mesalazina y serían más generosos en la indicación de inmunomoduladores.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis
- Epidemiología

1. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*. 1985;88:1818-25.
2. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984;25:665-72.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956-63.
4. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, et al. Effect of fecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet*. 1991;338:771-4.
5. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998;114: 262-7.
6. Neut C, Bulois P, Desreumaux P, et al. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:939-46.
7. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998;115:259-67.
8. Olaison G, Smedh K, Sjobahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolonic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992;33:331-5.
9. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, et al. Risk and significance of endoscopic/radiologic evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997; 113:1823-7.
10. Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, Stadelmann G. Surgical recurrence of perforating and non-perforating Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:80-7.
11. ● Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994;106:643-8.
12. Ryan W, Allan R, Yamamoto T. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg*. 2004;187:219-25.
13. ●● Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956-63.
14. D'Haens G, Rutgeerts P. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology and prevention. *Inflam Bowel Dis*. 1999;5:295-303.
15. Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M, et al. A placebo controlled trial of metronidazole for recurrence prevention of Crohn's disease after resection of the neoterminal ileum. *Gastroenterology*. 1995;108:1617-21.
16. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128:856-61.
17. ● Cammà C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*. 1997;113:1465-73.
18. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8:35-43.
19. Brignola C, Cottone M, Pera A, et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology*. 1995;108:345-9.
20. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995;109:404-13.
21. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalazine in the maintenance of remission of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997;112:1069-77.
22. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's disease Study IV. *Gastroenterology*. 2000;118:264-73.
23. ●● Cottone M, Cammà C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;118:597.
24. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, et al. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2-year multicenter trial. *Gastroenterology*. 1998;114:A1011.
25. Hanauer S, Korelitz P, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004;127:723-9.
26. Nos P, Hinojosa J, Aguilera V, et al. Azathioprina y 5-ASA en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23:374-8.
27. Bernal I, Scala L, Domènech E, et al. Azathioprina (AZA) y mesalamina (5-ASA) en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn (EC) [abstract]. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:95.
28. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127:730-40.
29. Hellers G, Cortot A, Jewell D, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;116:294-300.
30. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut*. 2002;51:405-9.
31. Colombel JF, Rutgeerts P, Malchow H, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut*. 2001;49:42-6.
32. Froehlich F, Juillerat P, Felley C, et al. Treatment of postoperative Crohn's disease. *Digestion*. 2005;71:49-53. [Epub 2005 Feb 4.]