

Azatioprina y mesalazina en la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la enfermedad de Crohn: estudio retrospectivo

E. Domènech^a, L. Scala^a, I. Bernal^a, E. García-Planella^a, A. Casalots^b, M. Piñol^c, M. Esteve-Comas^d, E. Cabré^a, J. Boix^a y M.A. Gassull^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. ^cServicio de Cirugía General. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ^dServicio de Aparato Digestivo. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

RESUMEN

OBJETIVOS: La resección quirúrgica todavía es un pilar fundamental en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC); sin embargo, la recurrencia es la norma. El objetivo del presente estudio es evaluar la aparición de recurrencia de EC en una serie de pacientes a quienes se practicó una resección quirúrgica, tratados posteriormente con azatioprina (AZA) o mesalazina (5-ASA), e identificar los factores asociados a la recurrencia.

MÉTODOS: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con EC, a quienes se practicó una resección intestinal, durante un período de 4 años. Sólo fueron incluidos en el estudio los que recibieron AZA o 5-ASA como profilaxis de la recurrencia.

RESULTADOS: Se incluyeron 33 pacientes tratados con AZA y 16 con 5-ASA. Se constató una recurrencia endoscópica en el 8,6 y el 87,5% de los pacientes del grupo AZA y 5-ASA, respectivamente ($p < 0,001$). El 31,2% de los pacientes del grupo 5-ASA, frente a ninguno del grupo AZA, desarrollaron una recurrencia clínica ($p = 0,004$). La probabilidad acumulada de recurrencia, tanto clínica como endoscópica, fue significativamente inferior en el grupo AZA ($p = 0,0025$ y $p = 0,005$, respectivamente). La anastomosis término-terminal y el tratamiento con 5-ASA se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia endoscópica, y sólo se asoció el tratamiento con 5-ASA a la recurrencia clínica.

CONCLUSIÓN: AZA parece ser más eficaz que 5-ASA en la prevención de la recurrencia endoscópica posquirúrgica en la EC. Son necesarios estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo para establecer la verdadera utilidad de AZA en esta situación clínica.

AZATHIOPRINE AND MESALAZINE IN THE PREVENTION OF POSTSURGICAL RECURRENCE OF CROHN'S DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY

OBJECTIVES: Surgical resection is still a mainstay of the treatment of Crohn's disease (CD). However, recurrence is the rule. The aim of the present study was to evaluate CD recurrence in a series of patients who underwent surgical resection with subsequent treatment with azathioprine (AZA) or mesalazine (5-ASA) and to identify the factors associated with recurrence.

METHODS: The medical records of patients with CD who underwent bowel resection during a 4-year period were reviewed. Only patients who received AZA or 5-ASA as prophylaxis for recurrence were included.

RESULTS: Thirty-three patients treated with AZA and 16 treated with 5-ASA were included. Endoscopic recurrence was found in 8.6% of the AZA group and in 87.5% of the 5-ASA group ($p < 0.001$). Clinical recurrence occurred in 31.2% of patients in the 5-ASA group and in none in the AZA group ($p = 0.004$). The accumulated probability of both clinical and endoscopic recurrence was significantly lower in the AZA group ($p = 0.0025$ and $p = 0.005$, respectively). Factors associated with a greater risk of endoscopic recurrence were termino-terminal anastomosis and 5-ASA treatment. The only factor associated with clinical recurrence was 5-ASA treatment.

CONCLUSION: AZA seems to be more effective than 5-ASA in the prevention of postsurgical endoscopic recurrence of CD. Prospective studies with long-term follow-up are required to establish the true utility of AZA in the prophylaxis of CD recurrence.

Estudio financiado en parte por una beca del Instituto de Salud Carlos III (C03/02).

Correspondencia: Dr. E. Domènech Morral.
 Servicio de Aparato Digestivo. 5.ª planta, edificio general.
 Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
 Carretera del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
 Correo electrónico: domenech@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 1-4-2004; aceptado para su publicación el 15-7-2004.

INTRODUCCIÓN

A pesar del importante avance que en las últimas 2 décadas ha supuesto la incorporación de los inmunosupresores y el desarrollo de agentes biológicos, la resección quirúrgica de los segmentos afectados continúa siendo un pilar fundamental en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). De hecho, en algunos estudios ya clásicos, realizados en amplias series de pacientes con EC, se observó que el 40 y el 75% requerían cirugía a los 5 y 15 años, respectivamente, con una probabilidad acumulada del 90% a los 30 años del diagnóstico inicial¹. Otras series más recientes han demostrado que, a pesar de la incorporación de nuevos tratamientos, alrededor de una quinta parte de los pacientes con EC requieren cirugía en los primeros 3 años tras el diagnóstico².

Tras la resección intestinal, la mayoría de los pacientes desarrolla nuevas lesiones sobre segmentos macro y microscópicamente indemnes antes de la cirugía (fenómeno conocido como recurrencia posquirúrgica [RP])³. La RP puede definirse como clínica, endoscópica, o incluso histológica, según las variables empleadas para su evaluación. Se estima que la tasa de recurrencia endoscópica oscila entre el 20 y el 93% el primer año, y entre el 57 y el 77% a los 3 años de la cirugía⁴⁻⁸. La incidencia de recurrencia clínica inicialmente se había estimado en un 10% de los pacientes por año^{9,10}, pero en estudios recientes alcanza cifras del 20-55% a los 5 años y del 52-76% a los 15 años tras la cirugía¹¹.

La RP es un fenómeno de aparición precoz; de hecho, se ha demostrado una recurrencia macroscópica (endoscópica) ya a los 3 meses de la intervención⁶, y es posible detectar alteraciones microscópicas (histológicas) a los 8 días de perfundir el contenido ileal en el asa aferente de una ileostomía de protección¹². Algunos factores, como el tabaquismo activo, el patrón penetrante y la localización ileal de la enfermedad, la necesidad precoz de cirugía (poco tiempo tras el diagnóstico) o la presencia de una importante actividad inflamatoria en el momento de la cirugía, se han relacionado con un mayor riesgo de RP¹³⁻¹⁹.

En la actualidad, disponemos de pocos datos sobre los fármacos capaces de prevenir la RP. Sólo 6-mercaptopurina y metronidazol han demostrado ser eficaces en la prevención de la RP en 2 estudios controlados^{20,21}, pero la potencial neurotoxicidad de los nitroimidazoles los excluye como posible tratamiento a largo plazo. A pesar de los prometedores resultados iniciales con salicilatos²², uno de los estudios controlados mejor diseñados al respecto no logró demostrar ningún beneficio de mesalazina frente a placebo en la prevención de la RP²³. Finalmente, no se ha podido demostrar la utilidad de los nuevos fármacos, como budesonida o interleucina 10 humana recombinante, en estudios controlados con placebo^{24,25}. En función de estas premisas, algunos autores recomiendan tratar inicialmente sólo a los pacientes con EC que presenten un elevado riesgo de recurrencia; el resto debería ser estrechamente controlado, tanto endoscópica como clínicamente, para iniciar tratamiento médico de forma precoz si ésta se detecta³.

El objetivo del presente estudio es comunicar nuestra experiencia con azatioprina (AZA) y mesalazina (5-ASA) en la prevención de la recurrencia clínica y endoscópica en la EC, así como evaluar qué factores se asocian a un mayor riesgo de RP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con EC tratados quirúrgicamente, durante el período comprendido entre octubre de 1995 y octubre de 1999, en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona y el Hospital Mútua de Terrassa. Se incluyeron en el estudio sólo los pacientes con resección intestinal que habían iniciado tratamiento con AZA o 5-ASA como profilaxis de la recurrencia. Los pacientes a los que se les realizó una ileostomía definitiva o una colostomía fueron excluidos.

Se recogieron datos generales referentes a la edad, el sexo y el tabaquismo, así como los relacionados con la propia EC, como la edad en el momento del diagnóstico, la localización y el patrón clínico de la enfermedad, la fecha y las características de la resección actual, y de resecciones previas si las hubiese (localización y longitud del segmento reseccionado, tipo y número de anastomosis). Además, se registraron los datos de la evolución clínica tras la cirugía, el tiempo de seguimiento, el fármaco (y su dosis) que se indicó para la prevención de la recurrencia y los hallazgos de las endoscopias de control disponibles durante el seguimiento. Finalmente, un patólogo reevaluó las piezas quirúrgicas para confirmar el diagnóstico histológico y valorar la presencia de granulomas, afectación de los márgenes de resección y neuritis en los plexos mientéricos. Se consideró como objetivo principal del estudio la incidencia de RP en relación con el tratamiento recibido (AZA o 5-ASA), pero también se investigaron otros posibles factores predictivos de recurrencia.

Definiciones

El diagnóstico de EC se estableció de acuerdo con los criterios de Lenard-Jones²⁶.

El patrón clínico de la enfermedad se definió según los criterios de la Clasificación de Viena²⁷.

En los pacientes en que se dispuso de controles endoscópicos en los primeros 2 años tras la resección quirúrgica se definió «recurrencia endoscópica» como un índice endoscópico de Rutgeerts $> 1^4$.

La «recurrencia clínica» se definió como la aparición de síntomas y/o alteración de los parámetros biológicos sugestivos de un brote de la actividad de EC que, además, obligasen a la modificación del tratamiento médico o bien a la indicación de tratamiento quirúrgico.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar (DE) o frecuencias. Las variables cuantitativas fueron comparadas entre grupos mediante el test de la t de Student para datos no apareados (o su correspondiente test no paramétrico de la U de Mann-Whitney, si no se satisfacían las condiciones de aplicación). Las frecuencias fueron comparadas mediante el test de la χ^2 (con la corrección de Yates si procedía).

Las tasas de recurrencia de ambos grupos se compararon por separado mediante la prueba de la χ^2 . Asimismo, la probabilidad acumulada de recurrencia (endoscópica y clínica) se calculó para cada grupo mediante el método de Kaplan-Meier, y posteriormente se compararon los grupos con el test de rangos logarítmicos.

Los factores predictivos de recurrencia fueron también evaluados mediante análisis univariante, comparando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con el test de rangos logarítmicos. Para identificar los factores predictivos independientes de recurrencia, las variables que alcanzaron significación ($p < 0,05$) en el análisis univariante se analizaron en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con inclusión de variables paso a paso. Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el paquete estadístico BMDP (BMDP, Statistical Software Inc., Los Angeles, CA, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 49 pacientes en el estudio, 33 de los cuales habían sido tratados con AZA y 16 con mesala-

TABLA I. Características de los pacientes

	AZA (n = 33)	5-ASA (n = 16)
Edad (años)	29,12 ± 8,3	34,2 ± 10,7
Sexo (V/M)	19/14	8/8
Fumadores (%)	51,5	37,5
Tiempo desde el diagnóstico (meses)	75,5 ± 91,5	59 ± 112,1
Localización I/C/IC/TGIA	16/0/13/4	12/1/2/1
Patrón (P/E/NPNE)	13/18/2	7/8/1
Resecciones previas (n)	6	2

AZA: azatioprina; 5-ASA: mesalazina; V: varón; M: mujer; I: ileal; C: colónico; IC: ileal + colónico; TGIA: tracto gastrointestinal alto; P: penetrante; E: estenosante; NPNE: no penetrante no estenosante.

TABLA II. Características de la pieza y procedimientos quirúrgicos

	AZA (n = 33)	5-ASA (n = 16)
Segmento reseado IC/I+C/C	21/12/0	10/3/3
Anastomosis (T-T/L)	5/28	9/7
Longitud del segmento reseado (cm)	28 ± 12,9	25 ± 10,9
Margen de resección afectado	8	1
Granulomas (n.º de piezas)	7	3

AZA: azatioprina; 5-ASA: mesalazina; IC: ileocecal; I+C: fleon + colon; C: colon; T-T: término-terminal; L: laterolateral o lateroterminal.

zina. La dosis media diaria de AZA fue de 2,4 ± 0,2 mg/kg, mientras que la de 5-ASA fue de 2,6 ± 0,7 g/día. Ambos grupos de tratamiento fueron homogéneos en cuanto a las variables demográficas y clínicas, tal como se muestra en la tabla I, si bien el grupo tratado con AZA presentó una tendencia no significativa a una mayor proporción de pacientes fumadores activos y con resecciones previas. Las características de la pieza de resección y del procedimiento quirúrgico se muestran en la tabla II. Ambos grupos de tratamiento fueron también similares, aunque hubo un mayor número de pacientes con anastomosis laterolateral en el grupo AZA (p = 0,008). La mayoría de los pacientes del grupo AZA presentaba afección de los márgenes de resección, sin que esta diferencia alcanzase significación estadística.

El tiempo medio de seguimiento desde la cirugía hasta la recurrencia o pérdida de seguimiento fue de 17,6 ± 7,1 y de 27,1 ± 16,6 meses en los grupos AZA y 5-ASA, respectivamente. Esta diferencia fue debida a la introducción más tardía de AZA en el tratamiento de la EC.

Se dispuso de seguimiento endoscópico al primer o segundo año tras la cirugía en 31 (63%) pacientes: 23 (69,7%) en el grupo AZA y 8 (50%) en el grupo 5-ASA. Se evidenció recurrencia endoscópica en 2 (8,6%) y 7 (87,5%) pacientes en el grupo AZA y 5-ASA, respectivamente (p < 0,001). Durante el seguimiento, 5 (31,2%) pacientes que recibían 5-ASA presentaron recurrencia clínica pero ninguno en el grupo AZA (p = 0,004) (fig. 1). De estos 5 pacientes, sólo 1 requirió de nuevo tratamiento quirúrgico.

La probabilidad acumulada de recurrencia endoscópica (fig. 2) fue del 0 y el 32% en el grupo AZA, y del 38 y el 88% en el grupo 5-ASA, en el primer y segundo año, respectivamente (p = 0,0025). La probabilidad acumulada de recurrencia clínica fue del 0% en los primeros 2 años en el grupo AZA, y del 21 y el 40% durante el primer y segundo año en el grupo 5-ASA (p = 0,005).

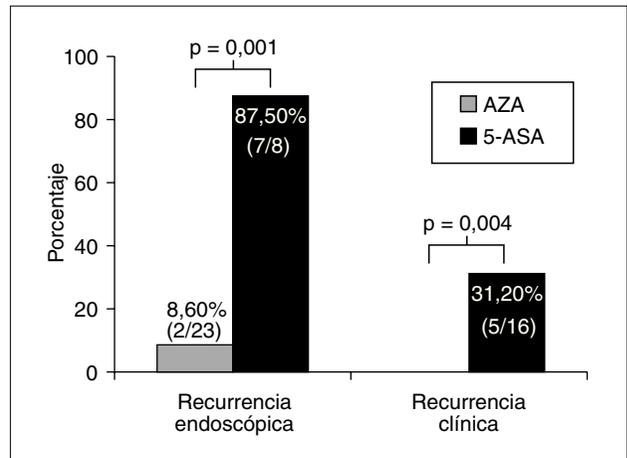


Fig. 1. Recurrencia clínica y endoscópica durante el seguimiento.

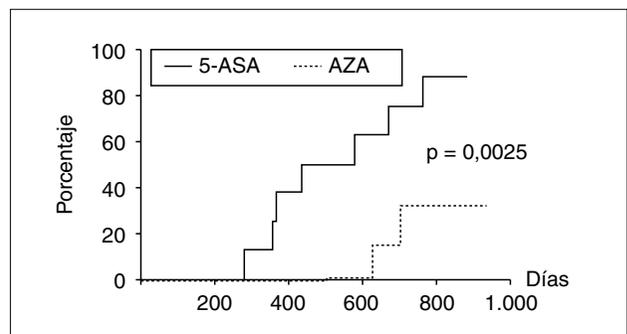


Fig. 2. Probabilidad acumulada de recurrencia endoscópica.

En el análisis univariante, entre todas las variables valoradas (epidemiológicas, clínicas, quirúrgicas e histológicas), únicamente el tipo de anastomosis (término-terminal) y el tratamiento recibido (5-ASA) se asociaron de forma estadísticamente significativa con un incremento en el riesgo de recurrencia endoscópica, mientras que sólo el tratamiento con 5-ASA se asoció con un mayor riesgo de recurrencia clínica. Tras el análisis multivariante, ambas variables persistieron como factores predictivos independientes de desarrollar recurrencia endoscópica.

DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico continúa siendo un aspecto fundamental del manejo de la EC² pero, desafortunadamente, la RP es la norma; por tanto, es necesario buscar estrategias médicas para prevenirla. A pesar de la escasez de estudios publicados al respecto, disponemos de algunos datos que sugieren que AZA/6-MP podría ser el tratamiento de elección a largo término para estos pacientes. Korelitz et al²⁰ publicaron (hasta el momento, sólo en forma de resumen) los resultados de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en el que se comparaba 50 mg/día de 6-MP, 3 g/día de mesalazina y placebo, en 131 pacientes con EC a quienes se practicó una resección ileocolónica o

colónica; 6-MP fue superior a placebo en la prevención de la recurrencia clínica, radiológica y endoscópica; a pesar de que las tasas de recurrencia radiológica fueron menores con 6-MP que con mesalazina, las diferencias referentes a la recurrencia clínica y endoscópica no alcanzaron significación estadística. Nos et al publicaron en esta revista los resultados del único estudio prospectivo que compara AZA (50 mg/día) y mesalazina (3 g/día) en 39 pacientes con EC a quienes se realizó una resección ileal o ileocolónica. A pesar de cierta tendencia a una menor tasa de recurrencia en el grupo AZA, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas²⁸. Cuillierier et al²⁹ publicaron su experiencia con AZA en la prevención de la RP; en este estudio retrospectivo, los pacientes fueron tratados con una dosis media de AZA de 2 mg/kg/día, y la probabilidad de recurrencia clínica y endoscópica fue muy similar a la descrita en nuestra serie, donde el tratamiento recibido fue un factor predictivo independiente de recurrencia endoscópica. AZA fue claramente superior que 5-ASA para prevenir tanto la recurrencia endoscópica como clínica. Varios factores podrían haber influido en estos resultados. En primer lugar, en el presente estudio se utilizaron dosis elevadas de AZA (2-2,5 mg/kg/día). Esta dosis es mayor que la administrada en los 2 estudios prospectivos de prevención de RP^{20,28}, pero es la que ha demostrado ser eficaz en un metaanálisis reciente para el mantenimiento de la remisión en la EC³⁰. Además, D'Haens et al³¹ demostraron que dosis similares de AZA son útiles para la curación endoscópica de lesiones mucosas en una serie de pacientes con ileítis recurrente grave. Aunque la dosis media de mesalazina en nuestra serie fue algo más baja que en otros estudios, no hallamos diferencias en cuanto a la recurrencia endoscópica cuando se estratificó a los pacientes según la dosis de 5-ASA. De hecho, Cammà et al²² no pudieron demostrar ninguna correlación entre el efecto de tratamiento y las diferentes dosis de mesalazina en su metaanálisis. Asimismo, Lochs et al²³ concluyeron que las dosis más altas de mesalazina de liberación sostenida (4 g/día) no eran más eficaces que el placebo para prevenir la RP. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio controlado y doble ciego, que comparó la utilidad de 2 pautas diferentes de 5-ASA para prevenir la RP, de los que se concluye que mesalazina a dosis de 4 g/día no ofrece ninguna ventaja sobre una dosis de 2,4 g/día en la prevención de la recurrencia, tanto clínica como endoscópica³².

Por otra parte, y dado que en el presente estudio el tiempo medio de seguimiento fue mayor en el grupo 5-ASA, no podemos aventurar que la recurrencia pudiera ser más tardía en pacientes tratados con AZA en comparación con los tratados con 5-ASA, tal como se describe en el estudio de Nos et al²⁶.

Otro factor que puede haber influido en los resultados es el número de pacientes a quienes se efectuó un control endoscópico en cada grupo de tratamiento (8 pacientes [50%] del grupo 5-ASA y 23 [69,7%] del grupo AZA). Este hecho podría haber introducido cierto sesgo, dado que al no realizarse el seguimiento endoscópico sistemáti-

camente, es posible que los pacientes a los que sí se efectuó fueran los que presentaron síntomas o bien alteraciones analíticas sugestivas de recurrencia. De todas formas, este sesgo debería afectar por igual a ambos grupos de tratamiento y, aun asumiendo que los pacientes tratados con 5-ASA sin control endoscópico no hubiesen presentado recurrencia endoscópica, ésta se habría constatado en más del 40% a los 2 años.

El segundo factor predictivo independiente de recurrencia endoscópica fue la reconstrucción de la continuidad digestiva mediante una anastomosis de tipo término-terminal. El papel del tipo de anastomosis en la RP en la EC ya ha sido previamente evaluada en otros estudios³³⁻³⁵; como mecanismos hipotéticos de esta asociación se han implicado el tránsito fecal, el reflujo ileal de contenido colónico³⁴ y las diferencias en las concentraciones de 5-ASA en la mucosa intestinal en función del tipo de anastomosis³⁶, lo que determinaría una mayor recurrencia en los pacientes con anastomosis término-terminal. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis se ha confirmado, y el papel del tipo de anastomosis sobre la RP sigue siendo controvertido.

En el presente estudio también se evaluaron varios parámetros histológicos como factores predictivos de recurrencia. Tal como se indica en algunos estudios previos^{3,29}, la afección de los márgenes de resección y la presencia de granulomas no han influido en el desarrollo de recurrencia postoperatoria en nuestro estudio. Un solo estudio apoya la hipótesis según la cual la presencia y la intensidad de la inflamación neural en la pieza quirúrgica es un buen predictor de recurrencia³⁷. Sin embargo, en la presente serie no hallamos ninguna relación entre estos cambios neurales y el desarrollo de recurrencia.

Finalmente, no se evidenciaron diferencias en la tasa de RP según el hábito tabáquico. Este hecho podría ser debido al pequeño tamaño de la muestra, dado que esta relación ha quedado claramente establecida en diversos estudios³⁸⁻⁴⁰.

En conclusión, AZA parece ser superior a mesalazina en la prevención de la recurrencia endoscópica en la EC. En esta serie, el tratamiento preventivo con mesalazina (frente a AZA) y la anastomosis término-terminal fueron los únicos factores predictivos independientes de recurrencia posquirúrgica en la EC. Dada la trascendencia sanitaria del tema, es imprescindible la realización de estudios prospectivos con un seguimiento a largo plazo para establecer la verdadera utilidad de AZA en esta situación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mekhjian HS, Switz DM, Watts HD, Deren JJ, Katon RM, Beman FM. National cooperative Crohn's disease study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 1979;77:907-13.
2. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2712-8.

3. D'Haens G, Rutgeers P. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology and prevention. *Infl Bowel Dis* 1999; 5:295-303.
4. Rutgeers P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coene-grachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665-72.
5. Rutgeers P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
6. Olaison G, Smedh K, Sjödal R. Natural course of Crohn's disease after ileocolonic resection: endoscopically visualized ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33:331-5.
7. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;109:404-13.
8. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, et al. Risk and significance of endoscopic/radiologic evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;113:1823-7.
9. Kyle J. Prognosis after ileal resection for Crohn's disease. *Br J Surg* 1971;58:735-7.
10. Lennard-Jones JE, Stalder GA. Prognosis after resection of chronic regional enteritis. *Gut* 1967;8:332-6.
11. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Br J Surg* 1997;84:1493-502.
12. 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.
13. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-8.
14. Cottone M, Rosselli M, Orlando A. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-8.
15. 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.
16. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:259-67.
17. De Dombal FT, Burton I, Goligher C. The early and late results of surgical treatment of Crohn's disease. *Br J Surg* 1971;11: 805-16.
18. Griffiths AM, Wesson DE, Shandling B, Corey M, Sherman PM. Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut* 1991;32:491-5.
19. Lock MR, Farmer RG, Fazio VW. Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. *N Engl J Med* 1981;304:1586-8.
20. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeers P, Present D, Peppercorn M. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a two-year multicenter trial. *Gastroenterology* 1998;114:A1011.
21. Rutgeers P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazol treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21.
22. 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.
23. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European cooperative Crohn's disease study IV. *Gastroenterology* 2000;118:264-73.
24. Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Löfberg R, Malchow H, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;116: 294-300.
25. Colombel J-F, Rutgeers P, Malchow H, Jacyna M, Nielsen OH, Rask-Madsen J, et al. Interleukin 10 (Tenovil) in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001;49: 42-6.
26. Nos P, Hinojosa J, Aguilera V, Molés JR, Pastor M, Ponce J, et al. Azathioprine and 5-ASA in the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23: 374-8.
27. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24 (Suppl 170):2-6.
28. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Infl Bowel Dis* 2000;5:8-15.
29. Cuillierier E, Lémann M, Bouhnik Y, Allez M, Rambaud JC, Modigliani R. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1291-6.
30. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
31. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeers P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112: 1475-81.
32. Caprilli R, Cottone M, Tonelli F, et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:517-23.
33. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, Tonelli F, Torchio P, Viscido A. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996;39:335-41.
34. Scott NA, Sue-Ling HM, Hughes LE. Anastomotic configuration does not affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:67-9.
35. Cameron JL, Hamilton SR, Coleman J, Sitzmann JV, Bayless TM. Patterns of ileal recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 1992;215:546-52.
36. Frieri G, Pimpo MT, Palumbo G, Tonelli F, Annese V, Sturniolo GC, et al. Anastomotic configuration and mucosal 5-aminosalicylic acid (5-ASA) concentrations in patients with Crohn's disease: a GISC study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1486-9.
37. D'Haens G, Penninckx F, Rutgeers P, Geboes K. The presence and severity of neural inflammation predict severe postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;59 (Suppl 3):132.
38. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-8.
39. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-8.
40. Yamamoto T, Keighley MRB. Smoking and disease recurrence after operation for Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87:398-404.